

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 928 719**

51 Int. Cl.:

A61K 31/375 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/765 (2006.01)
A61K 33/04 (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2015** **E 20189946 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2022** **EP 3777850**

54 Título: **Procedimiento de limpieza del colon**

30 Prioridad:

10.03.2014 US 201414202098

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2022

73 Titular/es:

NORGINE B.V. (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;
TISI, DAVID;
STEIN, PETER;
UNGAR, ALEX y
WORTHINGTON, JEFFREY

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 928 719 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

Procedimiento de limpieza del colon

La presente invención se refiere a un procedimiento de limpieza del colon usando soluciones de limpieza de colon, y composiciones y kits asociados con las mismas. Las composiciones de limpieza del colon también son conocidas como soluciones de lavado, limpiadores intestinales, purgantes o evacuantes del colon.

1. Antecedentes

La limpieza de colon o intestino es importante antes de numerosos procedimientos quirúrgicos o de diagnóstico, que incluyen colonoscopia, examen de enema de bario, sigmoidoscopia y cirugía de colon. Dichos procedimientos a menudo se llevan a cabo de forma ambulatoria y, por lo tanto, es deseable que el paciente lleve a cabo la limpieza del colon en el hogar, antes de llegar al hospital o la cirugía donde se realizará el procedimiento. Por lo tanto, es importante que el cumplimiento del paciente sea bueno sin supervisión médica si se desea lograr una limpieza de colon satisfactoria antes del procedimiento.

El lavado intestinal, en el que se ingiere un gran volumen de una solución acuosa de electrolitos 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 solo son poco absorbibles y, por lo tanto, retienen agua en el intestino, lo que produce diarrea copiosa y limpieza del colon.

Para una limpieza efectiva, muchas de estas composiciones se deben ingerir en cantidades de entre 2 a 4 litros. El sabor desagradable de estas composiciones combinado con los grandes volúmenes requeridos para ingerir a menudo contribuye a náuseas o vómitos, lo que produce un mal cumplimiento por parte del paciente y en la incapacidad de consumir el volumen completo de la solución. El mal cumplimiento por parte del paciente puede llevar a una preparación inadecuada del colon que, a su vez, puede llevar a la cancelación o repetición de la colonoscopia u otro procedimiento que es necesaria, o, peor, la no detección de lesiones o pólipos indicativos de riesgo de cáncer. La detección de pólipos en el colon del lado derecho es particularmente un desafío (véase por ejemplo Qumseya *et al.* Clinical and Translational Gastroenterology, 2012, doi: 10.1038/ctg.2012.14).

En el documento WO 2004/037292 se describen varias composiciones de limpieza de colon mejoradas. Una composición de limpieza de colon de acuerdo con el documento WO 2004/037292 que comprende polietilenglicol 3350, sulfato de sodio, un componente de ascorbato, electrolitos, edulcorante y saborizante se comercializa como un polvo para solución oral bajo el nombre comercial MOVIPREP® (marca registrada de Velinor AG, un miembro del grupo de empresas Norgine). La solución MOVIPREP es efectiva a pesar de que se toma en un volumen sustancialmente menor que otras soluciones de limpieza de colon. Por lo general, solo 2 litros de la solución deben ser tomados por un paciente adulto (junto con un líquido transparente adicional), un beneficio significativo en comparación con la toma de 4 litros de soluciones anteriores.

El producto comercializado como SUPREP por Braintree Laboratories, Inc. proporciona un avance reciente en agentes de limpieza del colon. SUPREP 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.

En la literatura y en los folletos de información para el paciente que acompañan a los productos de limpieza de colon se mencionan varios regímenes para el momento de la ingesta de soluciones de limpieza del colon. Por ejemplo, la solución MOVIPREP mencionada anteriormente se puede tomar (opcionalmente, también se toman líquidos transparentes adicionales) la noche anterior al examen o procedimiento, o la solución MOVIPREP se puede tomar en un régimen de "dosis dividida", con aproximadamente la mitad de la solución de limpieza se toma la noche anterior al examen o procedimiento ("primera dosis") y el resto se toma a la mañana siguiente ("segunda dosis"). De manera similar, se recomienda que el producto SUPREP mencionado anteriormente se tome como primera dosis en la noche anterior al procedimiento de examen, acompañado de un litro de agua adicional (946 ml), seguido de una segunda dosis en la mañana del procedimiento.

Una alternativa a las soluciones de lavado descritas anteriormente se proporciona mediante las soluciones salinas hipertónicas de bajo volumen. Los ejemplos incluyen el producto de fosfosoda de Fleet y las soluciones de picosulfato de sodio. Estas son soluciones salinas muy concentradas y los pacientes necesitan ingerir solo un pequeño volumen de ellas (alrededor de 100 ml). Sin embargo, estos productos se han asociado con un estado hipoosmolar y un desequilibrio electrolítico en los individuos, particularmente hiponatremia. Están particularmente contraindicados en individuos con problemas renales.

A pesar de los avances que se han logrado, todos los productos de limpieza de colon de tipo de lavado en el mercado aún requieren que un individuo ingiera un gran volumen de solución (2 litros en el caso de la solución MOVIPREP). Muchos individuos consideran que la ingesta de un gran volumen es desagradable o difícil y el mal cumplimiento por parte del paciente sigue siendo un problema. Aún existe una necesidad de soluciones alternativas de limpieza de colon que sean efectivas cuando se ingieren en pequeños volúmenes, pero no causan desequilibrios de electrolitos en los individuos. También sigue existiendo la necesidad de soluciones de limpieza de colon que sean más agradables de ingerir para los individuos, mientras que retienen una buena efectividad de limpieza.

El documento US 2014/010895 (WO 2012/123720) desvela composiciones de limpieza de colon que comprenden niveles elevados de anión ascorbato y PEG. El documento WO 2014/040994 desvela composiciones de limpieza de colon que comprenden niveles elevados de anión ascorbato y PEG, en el que el anión ascorbato es proporcionado por ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico en el que la relación de ácido ascórbico a sales de ácido ascórbico proporciona un sabor inesperadamente agradable. Cohen (2010) Gastrointestinal Endoscopy, volumen 72(2), páginas 406-412 desvela la dosificación separada de preparaciones intestinales para colonoscopia.

2. Sumario de la invención

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

- (i) 70 a 250 g por litro de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da.
- (ii) 2,0 a 20 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos;
- (iii) opcionalmente uno o más electrolitos;
- (iv) opcionalmente uno o más agentes saborizantes; y
- (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.

y una segunda solución de limpieza de colon que comprende

a) 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionados 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 polietilenglicol.

para uso en un procedimiento de limpieza del colon de un individuo antes de un procedimiento de diagnóstico, terapéutico o quirúrgico que comprende:

- administrar al individuo una cantidad efectiva de una primera solución de limpieza de colon;
 - administrar al individuo una cantidad efectiva de una segunda solución de limpieza de colon;
- por el que la primera solución de limpieza de colon se toma durante un período de tiempo $t(dl)$ seguido por un líquido transparente adicional opcional durante un período de tiempo $t(cfl)$, y luego seguido por un intervalo de tiempo $t(intervalo\ de\ dosis)$, la segunda solución de limpieza de colon se toma durante un período de tiempo $t(d2)$ seguido por un líquido transparente adicional opcional durante un período de tiempo $t(cf2)$, por el que el individuo experimenta el procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico en un tiempo t_2 posterior al inicio del procedimiento de limpieza de colon, y por el que el intervalo de tiempo después de la finalización del segundo líquido transparente adicional y el principio del procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico es $t(intervalo\ de\ procedimiento)$, y en el que

- $t(dl)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos);
 - $t(cfl)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos);
 - $t(d2)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos);
 - $t(cf2)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos);
- y en el que

(i) t_2 está en el intervalo de 10 minutos a 36 horas (por ejemplo de 12 a 24 horas, por ejemplo de 12 a 16 horas)

$t(intervalo\ de\ dosis)$ está en el intervalo de 0 minutos a 8 horas (por ejemplo de 30 minutos a 4 horas, por ejemplo una hora o dos horas); y
 $t(intervalo\ de\ procedimiento)$ está en el intervalo de 8 a 20 horas (por ejemplo de 10 a 16 horas); o

(ii) t_2 está en el intervalo de 10 a 36 horas (por ejemplo de 12 a 24 horas, por ejemplo de 12 a 16 horas);

$t(intervalo\ de\ dosis)$ está en el intervalo de 8 a 20 horas (por ejemplo de 10 a 14 horas); y
 $t(intervalo\ de\ procedimiento)$ está en el intervalo de 30 minutos a 10 horas (por ejemplo de 1 a 6 horas)

La segunda solución de limpieza de colon a menudo es denominada en adelante en la presente memoria "solución de la invención".

La solución de la invención tiene un sabor sorprendentemente agradable. La relación particular de ácido ascórbico a sal de ácido ascórbico permite que el sabor salado de la sal de ascorbato se equilibre con la acidez del ácido a un grado aceptable, mientras que al mismo tiempo no reduce el efecto osmótico del componente de ascorbato o hace

que la solución sea demasiado ácida. La solución de la invención es altamente efectiva como solución de limpieza de colon cuando se ingiere en un volumen más bajo que muchas soluciones de la técnica anterior, y tiene un buen perfil de tolerabilidad.

3. Descripción detallada

5 a) Contenido de soluciones

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 conveniencia, el "componente de ascorbato". Las sales adecuadas de ácido ascórbico incluyen sales de metal alcalino y sales de metal alcalinotérreo. Por ejemplo, una sal se puede seleccionar de sales de sodio, potasio, magnesio y calcio. Por ejemplo, las sales preferentes de ácido ascórbico incluyen ascorbato de sodio, ascorbato de potasio, ascorbato de magnesio y ascorbato de calcio. La relación molar entre (i) el ácido ascórbico y (ii) las una o más sales de ácido ascórbico es la relación molar de los restos de ascorbato; por ejemplo, el ascorbato de magnesio comprende dos moles de ascorbato por mol de sal; para los propósitos de la relación, es el número de moles de ascorbato que se cuenta. Particularmente las sales preferentes de ácido ascórbico son ascorbato de magnesio y ascorbato de sodio, por ejemplo, ascorbato de sodio. En una realización, la solución de la invención comprende ácido ascórbico y ascorbato de sodio (y preferentemente no más 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.

La solución de la invención preferentemente comprende 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.

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

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 presente en una relación de peso de 1:5,063 a 1:7,875. Por ejemplo, la relación de peso puede ser 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 de la invención puede comprender de 6 a 25 g/litro de ácido ascórbico y 50 a 120 g/litro de ascorbato de sodio, por ejemplo, 12 a 20 g/litro de ácido ascórbico y 80 a 120 g/litro de ascorbato de sodio (con la relación entre ellos es mencionada anteriormente). Por ejemplo, una solución de la invención puede comprender de 14 a 16 g/litro de ácido ascórbico y 92 a 100 g/litro de ascorbato de sodio.

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 presente en una relación de peso de 1:5,471 a 1:8,511. Por ejemplo, la relación de peso puede ser 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 de la invención puede comprender de 6 a 25 g/litro de ácido ascórbico y 50 a 125 g/litro de ascorbato de potasio, por ejemplo, 6 a 12 g/litro de ácido ascórbico y 80 a 120 g/litro de ascorbato de potasio.

El ascorbato de magnesio tiene un peso molecular de 374,5 g/mol y cada mol de ascorbato de magnesio proporciona dos moles de ascorbato. Por consiguiente, 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 presente en una relación de peso de 1:4,794 a 1:7,457. Por ejemplo, la relación de peso puede ser 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 de la invención puede comprender de 6 a 25 g/litro de ácido ascórbico y 45 a 120 g/litro de ascorbato de magnesio, por ejemplo, 6 a 12 g/litro de ácido ascórbico y 75 a 115 g/litro de ascorbato de magnesio.

De acuerdo con el pH de la solución de la invención, algunos aniones de ascorbato se pueden protonar y, por lo tanto, existir como ácido ascórbico libre en solución. Al pH de las soluciones que normalmente se pueden administrar, solo una proporción muy pequeña de ascorbato está protonada. En los cálculos de concentraciones de "anión ascorbato" en la presente memoria, la concentración de "anión ascorbato" se toma como la concentración total de todos los aniones de ascorbato presentes, que incluyen la proporción protonada.

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

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

por litro, por ejemplo, 80 g por litro.

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

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

La solución de limpieza puede comprender uno o más electrolitos. Los electrolitos incluyen sales de sodio; potasio; calcio y magnesio; particularmente sodio y potasio; y sales de cloruro, yoduro, bicarbonato y carbonato, particularmente cloruro. Los electrolitos preferentes son cloruro de sodio y cloruro de potasio. En una realización, la solución está esencialmente libre de bicarbonato de sodio, por ejemplo, esencialmente libre de bicarbonato.

Por ejemplo, la solución de la invención puede comprender cloruro de sodio a 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, 4 a 7 g por litro; por ejemplo, 6,0 a 6,8 g por litro; por ejemplo, 5,6 g por litro o 6,4 g por litro.

Por ejemplo, la solución de la invención puede comprender cloruro de potasio a 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, 1,5 a 5 g por litro, por ejemplo, 1,5 a 3 g por litro, por ejemplo, 2,0 a 2,8 g por litro; por ejemplo, 2,4 g por litro o 2,6 g por litro.

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

La solución de limpieza puede comprender uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos (denominada en la presente como un "componente sulfato"). Un sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo, se puede seleccionar de sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio. La solución puede comprender más de uno de sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio, por ejemplo, todos los tres. Preferentemente, el componente sulfato es o incluye sulfato de sodio.

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

En una realización preferente alternativa, la solución de la invención no comprende un componente sulfato; es decir que la solución está esencialmente libre de sulfatos de metal alcalino y sulfatos de metal alcalinotérreo; en particular esencialmente libre de sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio.

En la presente memoria, el término "esencialmente libre de" un componente significa que el componente nombrado está presente a un nivel que está por debajo del nivel que tiene algún efecto funcional en la solución de la invención en su uso; por ejemplo, el componente nombrado puede estar en un nivel que está por debajo del nivel en el que tiene un efecto clínico medible. Por ejemplo, puede significar que el componente está presente en un nivel menor de 0,1 g por litro; por ejemplo, menor de 0,03 g por litro; por ejemplo, menor de 0,01 g por litro, por ejemplo, menor de 0,003 g por litro, por ejemplo, menor de 0,001 g por litro.

En las soluciones de la invención descritas en la presente memoria, las cantidades de los componentes individuales enumerados no incluyen ningún soluto que pueda estar presente en el agua utilizada para preparar las soluciones, por ejemplo, en áreas de agua dura puede haber cantidades significativas de carbonato, bicarbonatos o sulfatos de Ca^{2+} y Mg^{2+} presentes en el agua del grifo.

La solución de limpieza preferentemente incluye un agente saborizante. Un agente saborizante para uso en las composiciones de la invención debería enmascarar preferentemente la salinidad, ser relativamente dulce pero no excesivamente, y ser estable en la composición. Un saborizante hace que las soluciones sean más sabrosas y por lo tanto ayuda al cumplimiento del paciente. Los saborizantes preferentes incluyen limón, por ejemplo. Ungerer Lemon (disponible en Ungerer Limited, Sealand Road, Chester, Inglaterra CHI 4LP), fresa por ejemplo, Ungerer Strawberry, pomelo por ejemplo, polvo saborizante de Ungerer Grapefruit, grosella negra, por ejemplo, Ungerer Blackcurrant, ananá, por ejemplo, IFF International Flavours and Fragrances) polvo saborizante de ananá, naranja, por ejemplo, Firmenich Orange, vainilla/limón y lima, por ejemplo. IFFVanilla y GivaudinRoureLemon y Lime Flav-o-lok, ponche de frutas, por ejemplo, ponche de frutas Ungerer, ponche de cítricos, mango y bayas. Esos y otros saborizantes adecuados están disponibles en International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB98LG, Inglaterra), Ungerer&Company (Sealand Road, Chester, Inglaterra CHI 4LP) o Firmenich (Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex UB25NN). Los saborizantes más preferentes son limón, kiwi, fresa, pomelo,

naranja, ponche de frutas y mango. El sabor a cítrico, el sabor a pomelo naranja, mango, ponche de frutas y el sabor a naranja son particularmente preferentes. Es preferente que el agente saborizante sea libre de alcohol.

La cantidad de saborizante que se requiere depende de la naturaleza y la fuerza del saborizante en cuestión. Típicamente es 0,05 a 4,5 g por litro, por ejemplo, 0,05 a 2,0 g por litro, por ejemplo, 0,2 a 1,8 g por litro, por ejemplo, 1,0 a 1,8 g por litro, por ejemplo, 3,0 a 4,5 g por litro, por ejemplo, 0,3 g por litro o 1,2 g por litro, por ejemplo, 3,2 o 4,2 g por litro.

La solución de limpieza preferentemente incluye un edulcorante. Los edulcorantes a base de azúcar generalmente no son adecuados para composiciones de limpieza de colon debido a que el suministro de azúcares no absorbidos al colon proporciona un sustrato para las bacterias. Dichos azúcares pueden ser metabolizados por las bacterias para formar gases explosivos tales como hidrógeno y metano. La presencia de gases explosivos en el colon puede ser muy peligrosa cuando se usan aparatos eléctricos durante la colonoscopia u otros procedimientos. Los edulcorantes preferentes incluyen aspartamo, acesulfamo potasio (acesulfamo K), sucralosa y sacarina, y/ o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden comprender uno o ambos de aspartamo y acesulfamo potásico (acesulfamo K). Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden comprender uno o ambos de sucralosa y acesulfamo potásico (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 diferentes componentes en las composiciones.

Un agente acidificante (por ejemplo, ácido cítrico) puede estar presente como un potenciador del sabor. Un agente acidificante es un componente que imparte una acidez a una composición. Otros agentes acidificantes incluyen ácido málico, ácido acético, ácido tartárico, gluconodelta lactona, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido fítico, ácido láctico o sales de los mismos. El agente acidificante (por ejemplo, ácido cítrico) se puede proporcionar en forma encapsulada. La encapsulación proporciona un revestimiento que aísla el agente acidificante de otros componentes y del aire y la humedad antes de su uso. Varias formas encapsuladas de ácido cítrico, u otros agentes acidificantes, están disponibles en el comercio. Por ejemplo, la encapsulación puede ser con un revestimiento soluble en agua.

La cantidad de edulcorante requerida depende de la naturaleza y concentración del edulcorante que se consideran. Normalmente, es de 0,10 a 4 g por litro. Por ejemplo, el edulcorante puede ser aspartamo a 0,5 a 4 g por litro, por ejemplo, 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 particularmente adecuadas cuando se usan con saborizante de naranja, por ejemplo, saborizante 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 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.

La invención en consecuencia proporciona una solución de limpieza de colon para uso que comprende:

a) 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionados 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) 10 a 200 g por litro PEG.

c) uno o más electrolitos;

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

e) opcionalmente uno o más agentes saborizantes; y

f) opcionalmente uno o más edulcorantes.

Será evidente para el lector de esta memoria descriptiva, que el término "que comprende" y sus variaciones gramaticales, en relación con las realizaciones de la invención descritas, se pueden sustituir en todos los casos (a menos que el contexto indique lo contrario) con el término "que consiste en esencialmente en" o "que consiste en". En el caso de una solución que "consiste en" o "consiste esencialmente en" los componentes indicados, el equilibrio está en cada caso compuesto de agua.

En particular, la invención proporciona una solución de limpieza de colon para uso que comprende:

a) 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionados 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) 10 a 200 g por litro PEG con un peso molecular promedio de 3000 to 4000 Da;

c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;

- d) opcionalmente sulfato de sodio;
- e) opcionalmente uno o más agentes saborizantes; y
- f) opcionalmente uno o más edulcorantes.

5 Cada uno de c) y d) puede estar presente en las concentraciones descritas anteriormente. Cada uno de e) y f) se pueden describir anteriormente y/o estar en las concentraciones descritas anteriormente.

En particular, la invención proporciona una solución de limpieza de colon para uso que comprende:

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

10 (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) 10 a 200 g por litro PEG con un peso molecular promedio de 3000 to 4000 Da;
- c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes saborizantes; y
- f) uno o más edulcorantes.

15 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, alguno o todos los componentes c), d) (cuando están presentes), e) y f) se puede proporcionar por separado de la solución de la invención, por ejemplo, en un comprimido o cápsula. Por ejemplo, los componentes c) y d) se puede proporcionar en forma de comprimido. En una realización, la solución de la invención puede comprender a) el componente ascorbato y b) PEG, y saborizante y edulcorante opcionales (e) y f)), y un comprimido o cápsula puede comprender c) el uno o más electrolitos (opcionalmente con d), el uno o más sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo), nuevamente con saborizante y edulcorante opcionales (e) y f). El saborizante y los edulcorantes no necesitan ser los mismos en el comprimido o capsule como en la solución.

En una realización, la invención proporciona una solución de limpieza de colon para uso que comprende:

- a)

25 (i) 12 a 20 g por litro de ácido ascórbico y
(ii) 80 a 120 g por litro de ascorbato de sodio
los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación de peso de 1:5063 a 1:7,875;

- b) 60 a 100 g por litro PEG con un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;
- c) 3 a 8 g por litro de cloruro de sodio y 1 a 7 g por litro de cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes saborizantes; y
- f) uno o más edulcorantes.

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

35 Por ejemplo, la invención proporciona una solución de limpieza de colon para uso que consiste esencialmente en:

- a)

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

40 b) 75 a 85 por litro de PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;
c) 6,0 a 6,8 g por litro de cloruro de sodio y 2,0 a 2,8 g por litro de cloruro de potasio;
e) uno o más agentes saborizantes; y
f) uno o más edulcorantes.

Por ejemplo, la invención proporciona una solución de limpieza de colon para uso que consiste esencialmente en:

- a)

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

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

Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 1,20 g por litro de saborizante de naranja y 3,86 g por litro de aspartamo. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 3,20 g por litro de saborizante de cítrico y 1,75 g por litro de aspartamo. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 4,20 g por litro de saborizante de naranja y pomelo y 1,75 g por litro de aspartamo.

- 5 Preferentemente, la solución de limpieza de colon es hiperosmótica. Es decir que tiene una fuerza osmótica mayor que la sangre en el cuerpo humano. Por ejemplo, puede 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 de la invención pueden tener un valor de 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 requiere para proporcionar una solución con una osmolalidad de 350 mOsmol/kg, el volumen total es el volumen final después de que se ha añadido un volumen de agua a una solución que tenga un volumen inicial.

- 15 La osmolalidad se puede medir 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 usar un osmómetro Advanced Instruments, Inc Modelo 3250 (un dispositivo de depresión de punto de congelación). También se puede utilizar la medición de la presión de vapor, por ejemplo, utilizando un dispositivo ELI Tech Group Vapro 5600. Los valores de osmolalidad citados en la presente se toman preferentemente como valores medidos usando un osmómetro de depresión de punto de congelación, por ejemplo, usando un osmómetro Advanced Instruments, Inc Modelo 3250 siguiendo el procedimiento operativo estándar.

- 20 La invención proporciona una solución de limpieza de colon para uso que comprende:

a) 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionados 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

- 25 b) 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.

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) Contenido opcional adicional de soluciones

- 30 A menos que se indique de otro modo, las soluciones de la invención pueden incluir uno o más componentes opcionales adicionales:

(i) antioxidantes

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

35 (ii) laxantes

En general, las soluciones de la invención son efectivas sin la necesidad de ningún ingrediente activo adicional. Sin embargo, se puede incluir un ingrediente activo adicional si es necesario. Por ejemplo, un laxante puede estar presente, por ejemplo, un laxante estimulante. Por ejemplo, se pueden usar bisacodilo, aceite de ricino, sen o bisoxatina. Un ejemplo de una solución de limpieza de colon que contiene bisoxatina se conoce por el documento WO2013001315.

- 40

(iii) Medios de contraste

Para ciertos usos, uno o más medios de contraste se pueden incluir en una solución de la invención.

- 45 Los 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), ioxalgato (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 ULTRAVIST 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-triyodobenzoico; comercializado, por ejemplo, como HYPAQUE). Alternativamente, la solución de la invención se puede usar en conjunto con (por ejemplo, en forma simultánea, antes o después de) la administración de un agente de contraste o medios de contraste.

- 50

(iv) Colorantes y tintes.

Para ciertos usos (por ejemplo, endoscopia de fluorescencia), uno o más colorantes o tintes que son

marcadores de patología mucosa particular se pueden incluir en una solución de la invención. Las tinturas pueden ser selectivas. Por ejemplo, se puede usar hexaminolevulinato, por ejemplo, como su sal HCl (comercializada como CYSVIEW). Se pueden utilizar otros marcadores de patología mucosa colónica o rectal. Por ejemplo, el azul de metileno, que puede teñir la mucosa normal, sin embargo, los pólipos no se tiñen y se hacen más claramente visibles.

Otros colorantes y tintes que se pueden mencionar son: curcumina, riboflavina, riboflavina-5'-fosfato, tartrazina, quinolina amarilla, amarillo Sunset, FCF naranja, amarillo S, cochinilla, ácido carmínico, carminas, azorrubina, carmoisina, Ponceau4R, rojo cochinilla A, rojo Allura AC, Patent Blu EV, Indigotine, Indigo carmín, azul brillante FCF, clorofilas y clorofilinas, complejos de cobre de clorofilas y clorofilinas, verde S, Caramelo puro, negro brillante BN, negro PN, carbón vegetal, marrón HT, carotenos, luteína, rojo remolacha, betanina, antocianinas, carbonato de calcio, dióxido de titanio, óxidos e hidróxidos de hierro, amaranillo, marrón F, eritrosina, litolrubina B y/o rojo 2G. Otros colorantes y tintes que se pueden mencionar incluyen: fucsina ácida, rojo Alba, alizarina cianina verde F, púrpura Alizurrol, rojo Allura AC, laca roja Alfazurina FG Brilliant R, dibromofluoresceína, diiodofluoresceína, eosina, eritrosina amarillento Na, verde FastFCF, rojo Flaming, fluoresceína, Helindona rosa CN, azul de indantreno, Laca bordo B, Litolrubina B Ca, Naftol amarillo 5, Naranja II, floxina B, Ponceau5X, Piranina concentrada, quinizarina verde 5S, Tetrabromo-fluoresceína, Tetraclorotetrabromo fluoresceína, rojo Toney, Uranina, Azul Alciano, Anazoleno sódico, verde Brillante, cantaxantina, cartamina, Rojo cítrico 2, Azul de Evan, verde FastFCF, verde indocianina, azul de metilo, azul de metileno, N- (p-metoxifenil)-p-fenilensiamina, Ponceau 3R, Ponceau SX, piranina, rodamina B, rojo Saunders, negro Sudan B, azul Sulphan, cloruro de tlonio y/o rojo vital o equivalentes o cualquier combinación de los mismos.

Alternativamente, la solución de la invención se puede usar junto con (por ejemplo, simultáneamente, antes o después) la administración de un colorante o tinción. Se puede proporcionar un colorante o una tinción en forma de liberación lenta o retardada, por ejemplo, se puede mencionar el azul de metileno de liberación retardada (por ejemplo, el formato MMX del azul de metileno liberado por el colon desarrollado por Cosmo Pharmaceuticals, Lainate, Italy).

(v) Tensioactivos

Se puede incluir un tensioactivo en una solución de la invención. 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. Los tensioactivos que se pueden mencionar incluyen simeticona (o cualquier mezcla de polidimetilsiloxano y gel de sílice), dimeticona. Las soluciones de la invención de limpieza de colon 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 en la inserción de un colonoscopio y facilitación en la realización de la colonoscopia. Los lubricantes adecuados incluyen glicerol o silicona.

(vii) Compuestos de alteración de biopelículas.

Un compuesto de alteración de biopelícula se puede incluir en una solución de la invención. Un compuesto que rompe las biopelículas puede asistir en la separación de una capa que contiene ADN de polisacárido adherente, la llamada "biopelícula" de la mucosa colónica. La eliminación de esa capa puede ayudar a lograr una mucosa más limpia y/o más fácilmente visualizada o teñida.

Los componentes o agentes que alteran los biopelículas que se pueden mencionar incluyen enzimas tales como la desoxirribonucleasa (ADNasa), N-acetilcisteína, alginatoliasa, glucósido hidrolasa dispersina B; inhibidores de la percepción 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 péptido-catelicidina, péptido lítico pequeño, PTP-7 (un péptido lítico pequeño, ver, por ejemplo, haridia (201 1) (201 1) J. Microbiol. 49(4):663-8, Epub 201 1 Sep 2), óxido nítrico, neo-emulsiones; ozono, bacteriófagos líticos, lactoferrina, hidrogel de xilitol, quelantes de hierro sintéticos, componentes de arándano, curcumina, nanopartículas de plata, ácido acetyl-11-ceto-P-boswellico (AKBA), componentes de café de cebada, probióticos, sinefungina, S-adenosilmetionina, S- adenosil-homocisteína, Deliseafuranonas, N-sulfonil-homoserina-lactonas y/o antibióticos macrólidos o cualquier combinación de los mismos.

Alternativamente, la solución de la invención se puede usar junto con (por ejemplo, simultáneamente, antes o después) de la administración de un compuesto que altera la biopelícula. Se puede administrar un compuesto que altera la biopelícula hacia el final de la ingesta de la solución de la invención, o poco después de completar la ingesta de la solución de la invención, de modo de alterar la biopelícula más justo antes de la colonoscopia.

(viii) Ácidos orgánicos

Parte de la carga osmótica de la solución de la invención puede ser proporcionada por un ácido orgánico o

sales de un ácido orgánico distinto del ácido ascórbico. Por ejemplo, el ácido cítrico y/o sus sales pueden reemplazar parte o la totalidad del ascorbato en las soluciones de la invención de la invención. A lo largo de esta descripción, el ácido ascórbico se puede reemplazar con ácido cítrico. Una sal de ascorbato se puede reemplazar con la sal de citrato. El citrato de sodio, citrato de potasio y citrato de magnesio son particularmente preferentes.

c) Usos de soluciones de la invención

Las soluciones de la invención encuentran uso en la limpieza del colon o intestino. También son útiles en el tratamiento de la retención fecal o estreñimiento.

Cuando se lleva a cabo un tratamiento de limpieza de colon o intestinal, un individuo normalmente toma una dosis única o una dosis dividida de solución de limpieza. En un tratamiento de dosis divididas, normalmente se toman dos dosis separadas por un intervalo de tiempo, por ejemplo, un intervalo de una noche. Alternativamente, en un tratamiento de dosis divididas, se pueden tomar dos dosis el mismo día, por ejemplo, durante el día anterior a un procedimiento de diagnóstico, terapéutico o quirúrgico, o durante el día de un procedimiento de diagnóstico, terapéutico o quirúrgico. Cada dosis en un tratamiento de dosis dividida es más pequeña que la dosis en el tratamiento de dosis única. En un tratamiento de dosis divididas, 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 se puede sugerir en un volumen de 700 a 1500 ml. Por ejemplo, el individuo puede ingerir de 750 ml a 1300 ml de la solución de la invención, por ejemplo, 800 a 1200 ml, por ejemplo, 900 a 1100 ml, por ejemplo, 1000 ml. Por ejemplo, se pueden ingerir 975,9 o 1005,5 ml. En una realización, el individuo puede ingerir algo de líquido transparente adicional. El líquido transparente adicional se puede ingerir después de ingerir la solución de la invención. Alternativamente, el líquido transparente adicional se puede coadministrar con la ingesta de la solución de la invención. Por "coadministrado" se entiende la ingesta coordinada de una solución de la invención con un líquido transparente adicional; es decir, que el individuo ingiere algo de la solución de la invención, pero no necesariamente la dosis total, posteriormente algo de líquido transparente adicional y posteriormente más solución de la invención.

Para un tratamiento de dosis dividida, la solución de la invención se puede tomar como una o ambas de las dosis, cada dosis que tiene un volumen de 200 a 1000 ml. Por ejemplo, el individuo puede ingerir (como una de las dosis) 300 ml a 1000 ml de la solución de la invención, por ejemplo, 300 ml a 900 ml, por ejemplo, 300 ml a 800 ml, por ejemplo, 400 ml a 700 ml, por ejemplo, 400 a 600 ml, por ejemplo, 450 a 550 ml, por ejemplo, 500 ml. Por ejemplo, se pueden ingerir 473 o 502 ml.

El volumen combinado de las primeras y segundas dosis es preferentemente menor de 2 litros. Preferentemente, es 1750 ml o menos, por ejemplo, 1500 ml o menos, por ejemplo, 1250 ml o menos. Para individuos más adultos, se usa un volumen combinado de más de 500 ml, por ejemplo, más de 750 ml. Por ejemplo, se usa un volumen combinado de 500 ml a 1750 ml, por ejemplo, de 750 ml a 1500 ml, por ejemplo, de 1000 ml a 1500 ml, 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 o 502 ml) o 750 ml (por ejemplo, un volumen de 739 o 769 ml) y la segunda dosis puede tener un volumen de 500 ml (por ejemplo, un volumen de 473 o 502 ml).

En una realización, el individuo puede ingerir algún líquido transparente adicional con cada una o cualquier dosis de solución de limpieza de colon. El líquido transparente adicional se puede tomar después de ingerir una dosis de la solución. Alternativamente, el líquido transparente adicional se puede coadministrar con la ingesta de una dosis de la solución de la invención; es decir, que el individuo ingiere algo de la solución de la invención, pero no necesariamente la dosis total, posteriormente algo de líquido transparente y después más solución de la invención.

En el procedimiento, típicamente hay un intervalo de tiempo entre la ingesta de la primera dosis y la ingesta 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 menor de 15 horas. El intervalo de tiempo entre comenzar a tomar la primera dosis y comenzar a tomar la segunda dosis puede ser, por ejemplo, el tiempo entre una tarde y la mañana siguiente, por ejemplo, de 12 a 16 horas, por ejemplo, de 14 horas. Por ejemplo, el individuo puede dormir (por ejemplo, durante la noche) entre la primera y la segunda dosis.

Alternativamente, el intervalo de tiempo entre la ingesta de la primera dosis y la ingesta de la segunda dosis puede ser 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 individuo puede ingerir la primera y la segunda dosis de solución limpieza de colon la noche anterior a un procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico (en adelante en la presente memoria "procedimiento"). Por ejemplo, el individuo puede ingerir las primeras y segundas dosis de limpieza de colon el día de un procedimiento. El intervalo de tiempo entre la ingesta de la primera solución y la ingesta de la segunda solución se puede determinar por el tiempo que le toma al individuo experimentar un movimiento intestinal. Por ejemplo, el individuo toma la segunda dosis cuando se produce el primer movimiento intestinal después de completar la ingesta de la primera solución. Alternativamente, el individuo ingiere la segunda dosis cuando se produce el primer movimiento intestinal, incluso si la ingesta de la primera dosis no está completa.

Como se mencionó anteriormente, en un tratamiento de dosis dividida dos dosis se pueden tomar el mismo día, por ejemplo durante el día anterior a un procedimiento, o durante el día de un procedimiento. Por lo tanto, el proceso general es típicamente la secuencia:

5 $t=0$: el individuo toma una primera dosis de una primera dosis of solución de limpieza durante un tiempo $t(d1)$, opcionalmente seguido por líquido transparente adicional durante un tiempo $t(cf1)$;

$t=t_1$: el individuo toma una segunda dosis of solución de limpieza durante un tiempo $t(d2)$, opcionalmente seguido por líquido transparente adicional durante un tiempo $t^*(cf2)$;

$t= t_2$: el individuo experimenta el procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico.

10 Cada dosis de solución de limpieza generalmente se toma durante un período de 10 minutos a 90 minutos, por ejemplo de 15 minutos a 1 hora, por ejemplo de 20 minutos a 45 minutos, típicamente 30 minutos. De este modo $t(dl)$ es por ejemplo 10 a 90 minutos, por ejemplo 15 minutos a 1 hora, por ejemplo 20 a 45 minutos, típicamente 30 minutos. De manera similar, $t(d2)$ es por ejemplo 10 a 90 minutos, por ejemplo 15 minutos a 1 hora, por ejemplo 20 a 45 minutos, típicamente 30 minutos.

15 Cada bebida de líquido transparente adicional generalmente se toma durante un período de 10 minutos a 90 minutos, por ejemplo de 15 minutos a 1 hora, por ejemplo de 20 minutos a 45 minutos, típicamente 30 minutos. De este modo $t(dl)$ es por ejemplo 10 a 90 minutos, por ejemplo 15 minutos a 1 hora, por ejemplo 20 a 45 minutos, típicamente 30 minutos. De manera similar, $t(cf2)$ es por ejemplo 10 a 90 minutos, por ejemplo 15 minutos a 1 hora, por ejemplo 20 a 45 minutos, típicamente 30 minutos.

20 En ciertas ocasiones, un individuo puede tomar parte del líquido transparente adicional antes de completar la ingesta de la solución de limpieza (por ejemplo las dos soluciones pueden estar intercaladas). En esa situación, $t(dl)$ y $t(cf1)$ pueden no ser distintas. $t(dl) + t(cf1)$ es por lo tanto por ejemplo 20 minutos a 3 horas, por ejemplo 30 minutos a 2 horas, por ejemplo 40 a 90 minutos, típicamente 1 hora.

25 En general, el procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico se lleva a cabo dentro de 36 horas (por ejemplo dentro de 24 horas) del comienzo de la limpieza de colon. Es decir, que t_2 es generalmente menor que 36 horas, por ejemplo menor que 24 horas, por ejemplo menor que 20 horas, por ejemplo menor que 19, menor que 18, menor que 17, menor que 16, menor que 15, menor que 14, menor que 13, menor que 12, menor que 11, menor que 10, menor que 9, menor que 8, menor que 7, menor que 6, menor que 5, menor que 4 o menor que 3 horas. Cuando el procedimiento de limpieza de colon comienza el día antes del procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico, t_2 está en el rango de 10 a 36 horas; por ejemplo de 12 a 24 horas; por ejemplo de 12 a 18 horas; por ejemplo de 12 a 16 horas. Cuando el procedimiento de limpieza de colon comienza (y se completa) el día del procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico, t_2 está en el rango de 3 a 14 horas; por ejemplo de 3 a 12 horas, por ejemplo de 4 a 10 horas, por ejemplo de 4 a 8 horas.

La segunda dosis de solución de limpieza generalmente se toma después de un intervalo después de la finalización del primer líquido transparente adicional. La longitud del intervalo t (intervalo de dosis) puede expresarse como:

35
$$t(\text{intervalo de dosis}) = t_1 - (t(dl) + t(cf1)).$$

40 Como se mencionó anteriormente, el individuo puede ingerir las primeras y segundas dosis la noche anterior a un procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico; o el individuo puede ingerir las primeras y segundas dosis el día de un procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico. En cualquiera de esas circunstancias, t (intervalo de dosis) está en el rango de 0 minutos a 8 horas, 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 una hora o dos horas. Es decir, ambas dosis se toman el mismo día.

45 Como se mencionó anteriormente, alternativamente, el individuo puede ingerir la primera dosis la noche del día anterior a un procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico, y puede ingerir la segunda dosis la mañana del día del procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico. En esas circunstancias, t (intervalo de dosis) está en el rango de 8 a 20 horas, por ejemplo 10 a 16 horas, por ejemplo 10 a 14 horas, por ejemplo 12 horas. El t (intervalo de dosis) puede, por ejemplo, seleccionarse de 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 horas.

50 El procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico generalmente se lleva a cabo después de un intervalo tras la finalización del segundo líquido transparente adicional. La longitud del intervalo t (intervalo de procedimiento) se puede expresar como:

$$t(\text{intervalo de procedimiento}) = t_2 - (t_1 + t(d2) + t(cf2)).$$

t (intervalo de procedimiento) debe ser lo suficientemente extenso para que una cantidad suficiente de líquido haya pasado a través de colon para limpiarlo satisfactoriamente para un examen de colonoscopia u otro procedimiento de diagnóstico, o un procedimiento terapéutico o quirúrgico a llevar a cabo. Por ejemplo, debe ser lo suficientemente

extenso para que el efluente del colon se limpie.

Para un régimen en el que ambas dosis se toman el día del procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico, o para un régimen en el que la segunda dosis se toma el día del procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico, t (intervalo de procedimiento) es de 30 minutos a 10 horas, por ejemplo de 1 a 8 horas, por ejemplo de 1 a 6 horas.

Para un régimen en el que ambas dosis se toman el día del procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico, t (intervalo de procedimiento) es de 8 a 20 horas, por ejemplo de 9 a 18 horas, por ejemplo de 10 a 16 horas. El t (intervalo de procedimiento) puede, por ejemplo, seleccionarse de 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 horas.

Por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento de limpieza del colon de un individuo antes de un procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico, en el que el individuo toma dos dosis de solución de limpieza de colon por el que la primera solución de limpieza de colon se toma durante un período de tiempo $t(d1)$ seguido por un líquido transparente adicional opcional durante un período de tiempo $t(cf1)$, y luego seguido por un intervalo de tiempo t (intervalo de dosis), la segunda solución de limpieza de colon se toma durante un período de tiempo $t(d2)$ seguido por un líquido transparente adicional opcional durante un período de tiempo $t(cf2)$, por el que el individuo experimenta el procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico en un tiempo t_2 posterior al inicio del procedimiento de limpieza de colon, y por el que el intervalo de tiempo después de la finalización del segundo líquido transparente adicional y el principio del procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico es t (intervalo de procedimiento). En particular, la invención proporciona un procedimiento en el que:

A) t_2 está en el intervalo de 10 a 36 horas (por ejemplo de 12 a 24 horas, por ejemplo de 12 a 16 horas); t (intervalo de dosis) está en el intervalo de 0 minutos a 8 horas (por ejemplo de 30 minutos a 4 horas, por ejemplo una hora o dos horas); y t (intervalo de procedimiento) es de 8 a 20 horas (por ejemplo de 10 a 16 horas).

B) t_2 está en el intervalo de 10 a 36 horas (por ejemplo de 12 a 24 horas, por ejemplo de 12 a 16 horas); t (intervalo de dosis) está en el intervalo de 8 a 20 horas (por ejemplo de 10 a 14 horas); y t (intervalo de procedimiento) es de 30 minutos a 10 horas (por ejemplo de 1 a 6 horas).

En cada uno de los regímenes A), y B), $t(d1)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos), $t(cf1)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos), $t(d2)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos) y $t(cf2)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos). Preferentemente, la segunda solución de limpieza de colon es una solución de la invención descrita con anterioridad en la sección 2, o descrita a continuación en la sección 4. La primera solución de limpieza de colon puede ser la misma que la segunda solución, o puede ser diferente, como se establece en la presente memoria.

Durante la ingesta de la primera o segunda dosis, o durante el intervalo de tiempo entre la ingesta de la primera dosis y la segunda dosis, el individuo puede además tomar un laxante estimulante (también conocido como agente procinético). Un laxante estimulante puede ayudar a lograr una buena limpieza. Los ejemplos de laxantes estimulantes incluyen laxantes de contacto, por ejemplo, bisacodilo, aceite de ricino, sen o bisoxatina. Los ejemplos de laxantes estimulantes también incluyen agentes osmóticos adicionales, por ejemplo, sales de magnesio, por ejemplo, citrato de magnesio. Si se incluye un laxante estimulante en el régimen, se puede acortar la duración del intervalo de tiempo. 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.

Durante el intervalo de tiempo entre la administración de la primera dosis y la segunda dosis, es muy probable que el individuo experimente un movimiento intestinal. Ventajosamente, el individuo espera hasta que se ha producido el movimiento intestinal antes de tomar la segunda dosis.

En un tratamiento de dosis dividida, la solución de la invención se puede tomar para uno o para ambos de las dosis. Preferentemente, la solución de la invención se toma como la segunda dosis. Por ejemplo, el individuo puede ingerir 300 ml a 1000 ml de la solución de la invención como la segunda solución, por ejemplo, 300 ml a 900 ml, por ejemplo, 300 ml a 800 ml, por ejemplo, 400 ml a 700 ml, por ejemplo, 400 a 600 ml, por ejemplo, 450 a 550 ml, por ejemplo, 500 ml. Por ejemplo, se pueden ingerir 473 o 502 ml.

La primera dosis de un tratamiento de dosis dividida puede ser una solución de diferente constitución de la segunda dosis. Por lo tanto, en una realización preferente de un tratamiento de limpieza de colon de dosis dividida, un individuo toma una dosis de una solución de limpieza inicial, opcionalmente seguida de un poco de líquido transparente adicional. Después de un intervalo, el individuo después toma una dosis de la solución de la invención, opcionalmente seguida de un poco de líquido transparente adicional.

El volumen del líquido transparente adicional que un individuo ingiere después de la primera o segunda dosis pueden 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 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, 400 ml a 800 ml, por ejemplo, 500 ml a 800 ml. El líquido transparente adicional se puede ingerir en un volumen de al menos 500 ml. Por ejemplo, puede ser al menos 473 o 502 ml. Las instrucciones proporcionadas al individuo pueden sugerir que el líquido transparente adicional se ingiere durante un período de aproximadamente una hora, por ejemplo, en fracciones de 150 a 200 ml cada 15 a 20 minutos. El líquido transparente adicional se puede tomar después de tomar una dosis de la solución. Alternativamente, el líquido transparente adicional se puede coadministrar con la ingesta de una dosis de la solución de la invención; por ejemplo, el individuo puede ingerir líquido transparente entre las fracciones de la solución de la invención; por ejemplo, el individuo puede ingerir una taza de la solución de la invención, seguida de una taza de líquido transparente adicional, seguido de tazas adicionales de la solución de la invención.

Un líquido transparente para tomar como el líquido transparente adicional, o para usarlo como líquido transparente cuando se prepara una solución, puede ser cualquier líquido que permita la inspección de la salida del colon. El líquido transparente tampoco debe impedir la inspección del colon durante la colonoscopia. Típicamente, el líquido transparente es una bebida a base de agua, que incluye, por ejemplo, agua, limonada, bebidas de cola, bebidas de refresco, jugos de frutas transparentes e incluso bebidas transparentes que contienen alcohol, por ejemplo, cerveza. Es deseable que el líquido transparente no contenga cantidades sustanciales o esencialmente ninguna fibra dietaria, ya que dicha fibra interfiere en la limpieza del colon de acuerdo con la presente invención. En consecuencia, los jugos de frutas, por ejemplo, el jugo de naranja y jugo del kiwi, y los "extractos" de fruta se deben filtrar antes de usar. Los refrescos de fruta transparentes, por ejemplo, refresco de lima o té (por ejemplo, té verde), son generalmente adecuados. En vista de la conveniencia de evitar las bebidas que contienen glucosa, a fin de reducir el riesgo de que se acumulen concentraciones explosivas de hidrógeno o metano en el intestino, las bebidas "dietéticas" que no contienen o tienen bajo contenido de azúcar son especialmente adecuadas, por ejemplo, bebidas líquidas para diabéticos, coca dietética (RTM), limonada dietética, bebidas carbonatadas dietéticas o refrescos dietarios. El líquido transparente más preferente es el agua.

Generalmente, se aconseja a los individuos a no comer comidas pesadas antes del inicio del tratamiento de limpieza de colon. Puede aconsejarse a un individuo a ayunar durante 12 horas (por ejemplo 10 horas, por ejemplo 8 horas, por ejemplo 6 horas) antes del inicio del tratamiento de limpieza de colon. Alternativamente, puede aconsejarse a un individuo, por ejemplo, a seguir una "dieta blanca" durante un día antes, o el día del inicio del procedimiento de limpieza de colon. En una "dieta blanca", se instruye a un individuo a restringir la ingesta de alimentos a alimentos blancos o de color crema. Los alimentos permitidos incluyen pechugas de pollo (sin piel), filetes de pescado (sin piel), huevos, quesos, galletas de arroz, pan blanco, pasta sola, arroz blanco, fideos de arroz, patata pelada, helado, manteca, flan, mayonesa, leche y chocolate blanco. Los alimentos blancos no permitidos incluyen coco, cebolla, coliflor, peras, chirivía, sémola, banana y palomitas de maíz. Como otra alternativa, puede aconsejarse a un individuo a consumir sólo una comida liviana, por ejemplo yogurt solo, durante ese periodo.

El procedimiento de la invención se puede usar para limpiar el colon antes de llevar a cabo un procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico en el colon, recto o ano o en cualquier otra parte del abdomen de un individuo. El individuo es más preferentemente un ser humano. El procedimiento diagnóstico o quirúrgico puede ser, por ejemplo, una colonoscopia (tal como una colonoscopia asistida por cap y/o una colonoscopia de banda estrecha), examen de enema de bario, sigmoidoscopia (por ejemplo, sigmoidoscopia flexible) o cirugía de colon. El procedimiento de la invención puede ser un procedimiento de limpieza del colon antes de un procedimiento quirúrgico o de diagnóstico que comprende administrar la primera solución y posteriormente, después de un intervalo de tiempo, administrar la segunda solución antes de dicho procedimiento.

Las soluciones, composiciones y kits descritos en la presente también encuentran uso en el tratamiento del estreñimiento y la retención fecal. También encuentran uso en el tratamiento de infecciones bacterianas graves del intestino. Por lo tanto, la invención proporciona soluciones, composiciones y kits como se describe en la presente para uso en el tratamiento del estreñimiento o retención fecal, o en el tratamiento de infecciones bacterianas graves del intestino. La invención también proporciona procedimientos para tratar el estreñimiento o retención fecal, o en el tratamiento de infecciones bacterianas graves del intestino que comprenden la administración de soluciones como se describe en la presente,

Como se mencionó anteriormente, las soluciones de la invención encuentran uso en la limpieza del colon. La invención proporciona, en un aspecto adicional, una solución de agua de:

a) 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionados 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) opcionalmente 10 a 200 g por litro de polietilenglicol,

para uso en la limpieza del colon de un mamífero.

La solución para uso en la limpieza del colon de un mamífero preferentemente comprende 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. Como se expuso anteriormente, el anión ascorbato es proporcionado por una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico. Las formas preferentes del componente ascorbato son como se expuso anteriormente en la sección 3a).

- 5 En una realización preferente, el PEG está presente. Las formas preferentes del PEG y sus cantidades preferentes son como se expuso anteriormente en la sección 3a).

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

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

Por ejemplo, la solución para uso en la limpieza del colon de un mamífero adicionalmente comprende los elementos c), e) y f) de esta lista.

Los electrolitos preferentes y sus cantidades preferentes son como se expuso anteriormente en la sección 3a).

- 15 Los sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo preferentes y sus cantidades preferentes son como se expuso anteriormente en la sección 3a).

Los agentes saborizantes preferentes y sus cantidades preferentes son como se expuso anteriormente en la sección 3a).

Los edulcorantes preferentes y sus cantidades preferentes son como se expuso anteriormente en la sección 3a).

- 20 Por ejemplo, la solución en agua comprende:

- a) 150 a 400 mmol de anión ascorbato, proporcionados 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
25 b) opcionalmente 5 a 100 g de PEG.

En particular, la invención proporciona una solución que comprende:

- a) 150 a 400 mmol de anión ascorbato, proporcionados 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;
30 b) 5 a 100 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;
c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;
d) opcionalmente sulfato de sodio;
e) opcionalmente uno o más agentes saborizantes; y
35 f) opcionalmente uno o más edulcorantes;

para uso en la limpieza del colon de un mamífero.

Cada uno de c) y d) se pueden describir anteriormente y/o estar presentes en las cantidades descritas anteriormente en la sección 3a). Cada uno de e) y f) se pueden describir anteriormente y/o estar en las cantidades descritas anteriormente en la sección 3a).

- 40 En particular, la invención proporciona una solución que consiste esencialmente en:

- a)
(i) 14 a 16 g por litro de ácido ascórbico y
(ii) 92 a 100 g por litro de ascorbato de sodio
b) 75 a 85 por litro de PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;
45 c) 6,0 a 6,8 g por litro de cloruro de sodio y 2,0 a 2,8 g por litro de cloruro de potasio;
e) uno o más agentes saborizantes; y
f) uno o más edulcorantes,

para uso en la limpieza del colon de un mamífero.

Cada uno de c) y d) se pueden describir anteriormente y/o estar presentes en las cantidades descritas anteriormente en la sección 3a). Cada uno de e) y f) se pueden describir anteriormente y/o estar en las cantidades descritas anteriormente en la sección 3a).

5 Por ejemplo, la invención proporciona una solución que consiste esencialmente en:

a)

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

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

para uso en la limpieza del colon de un mamífero.

- 15 Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 1,20 g por litro de saborizante de naranja y 3,86 g por litro de aspartamo. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 3,20 g por litro de saborizante de cítrico y 1,75 g por litro de aspartamo. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 4,20 g por litro de saborizante de naranja y pomelo y 1,75 g por litro de aspartamo.

- 20 Como se mencionó anteriormente, un tratamiento de limpieza de colon normalmente involucra un individuo que toma una dosis única o una dosis dividida de solución de limpieza. El volumen de la solución que un individuo toma en un tratamiento de dosis única se describe anteriormente en la presente. El individuo puede tomar algo líquido transparente adicional después de tomar la solución como se describió anteriormente en la presente. El volumen de la solución que un individuo toma en un tratamiento de dosis única se describió anteriormente en la presente. El individuo puede tomar algo de líquido transparente adicional después de cada o cualquier dosis de la solución como se describió anteriormente en la presente.

25 d) Composiciones para preparar dosis de soluciones

- La invención además proporciona una composición (por ejemplo, a composición seca, por ejemplo, un polvo) para la preparación de una solución para uso en un procedimiento de la invención. Una composición puede estar en una cantidad para la preparación de una dosis de la solución, por ejemplo, una dosis de 500 ml (por ejemplo, por ejemplo, una dosis de 473 o 502 ml. La invención también proporciona una composición para la mezcla con agua, en la que la composición opcionalmente se presenta en dos o más partes y comprende:
- 30

a) 150 a 400 mmol de anión ascorbato proporcionados 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

35 b) 5 a 100 g polietilenglicol.

- Por ejemplo, los componentes puede ser un polvo seco, granular u otra forma seca. Alternativamente, pueden estar en forma de concentrados o suspensiones. Los componentes pueden estar en formas físicas iguales o diferentes. Por ejemplo, la composición es una composición seca, por ejemplo, por ejemplo, una composición de polvo seco. Por ejemplo, uno o ambos de los componentes a) y b) son polvos secos. En un polvo seco, es posible que uno o más componentes sean hidratos de sal.
- 40

Como se expuso anteriormente en la sección 3a), el anión ascorbato es proporcionado por una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico. Las formas preferentes del componente ascorbato son las expuestas anteriormente en relación con las soluciones de la invención.

- La composición de la invención preferentemente comprende anión ascorbato en una cantidad de 150 a 350 mmol, por ejemplo, 175-325mmol, por ejemplo, 225-300 mmol.
- 45

- El ácido ascórbico tiene un peso molecular de 176 g/mol y ascorbato de sodio tiene un peso molecular de 198 g/mol. Por consiguiente, el anión ascorbato 150 a 400 mmol se puede proporcionar mediante 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 150 a 400 mmol se puede proporcionar mediante 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.

- 5 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 150 a 400 mmol se puede proporcionar mediante 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.

- 10 En forma sólida, el ácido ascórbico se compone típicamente de ácido ascórbico libre protonado. En los cálculos de concentraciones del "anión ascorbato" en la presente documento, el número de moles de "anión ascorbato" se toma como la concentración total de todos los aniones ascorbato presentes, incluida la proporción que está protonada.

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

- 15 En una realización, el componente 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 mencionada en forma inmediatamente anterior.

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

La composición puede comprender adicionalmente uno o más de:

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

- 30 Los electrolitos preferentes son como se expuso anteriormente en la sección 3a), en relación con las soluciones de la invención de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender cloruro de sodio en una cantidad de 0,5 a 5g, por ejemplo 1,5 a 4g, por ejemplo 2,0 a 3,5g, por ejemplo 2,8 a 3,2g. Por ejemplo, la composición puede comprender cloruro de potasio en una cantidad de 0,5 a 5 g, por ejemplo 0,5 a 3,5g, por ejemplo 0,75 a 2,5 g, por ejemplo, 0,75 a 1,5 g, por ejemplo, 1,0 a 1,4 g, por ejemplo, 1,2 a 1,3 g. En una realización, la composición está esencialmente libre de bicarbonato de sodio, por ejemplo, esencialmente libre de bicarbonato.

- 35 Los sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo preferentes son los expuestos anteriormente en la sección 3a), en relación con las soluciones de la invención de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender un componente de sulfato en una cantidad de 1 a 10g, por ejemplo de 2,5 a 7,5g, por ejemplo de 4 a 7,5g, por ejemplo de 5 a 7g, por ejemplo de 6g. Las una o más sales de sulfato se pueden proporcionar en cualquier forma farmacéuticamente aceptable: cada una puede ser anhidra, o estar en forma hidratada. Los pesos mencionados en la presente se refieren al peso de la sal de sulfato excluyendo cualquier agua de hidratación. Una forma de hidrato puede estar presente en la composición de polvo seco, y esa composición todavía se considera "seca" en la presente. En una realización preferente alternativa, la composición no comprende un componente sulfato; es decir, que la composición está esencialmente libre de sulfatos de metal alcalino y sulfatos de metal alcalinotérreo; en particular esencialmente libre de sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio.

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

Los edulcorantes preferentes son los expuestos anteriormente en la sección 3a), en relación con las soluciones de la invención de la invención. La cantidad de edulcorante requerida depende de la naturaleza y concentración del edulcorante que se considera.

- 50 Por ejemplo la cantidad de edulcorante puede ser de 0,05 a 2g, por ejemplo 0,25 a 2g, por ejemplo 1,25 a 2g, por ejemplo 1,5g, por ejemplo 1,93g. Estas cantidades de aspartamo son particularmente adecuadas cuando se usan con saborizante de naranja, por ejemplo, saborizante de naranja a 0,1 a 0,9g, por ejemplo 0,5 a 0,9g, por ejemplo 0,15 g, 0,4375g o 0,6g. Por ejemplo, el edulcorante puede ser aspartamo a 0,5 a 1,25g, por ejemplo 0,75 a 1,0g, por ejemplo 0,875g.

- 55 En particular, la invención proporciona una composición que comprende:

a) 150 a 400 mmol de anión ascorbato proporcionados 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;

- 5 b) 5 a 100 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da.
- c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;
- d) opcionalmente sulfato de sodio;
- e) opcionalmente uno o más agente saborizantes;
- f) opcionalmente uno o más edulcorantes.

10 Cada uno de c) y d) puede estar presente en las cantidades descritas anteriormente. Cada uno de e) y f) se pueden describir anteriormente y/o estar en las cantidades descritas anteriormente.

En una realización, la invención proporciona una composición para uso que comprende:

a)

- 15 (i) 6,0 a 10 g de ácido ascórbico y
- (ii) 40 a 60 g de ascorbato de sodio los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación de peso de 1:5063 a 1:7,875;

- b) 30 a 50 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;
- c) 1,5 a 4 g de cloruro de sodio y 0,5 a 3,5g de cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes saborizantes; y
- 20 f) uno o más edulcorantes.

En una realización, la invención proporciona una composición para uso que comprende:

a)

- (i) 7,43 g de ácido ascórbico y
- (ii) 48,11 g de ascorbato de sodio
- 25 b) 40 g de PEG que tiene un peso molecular promedio 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 saborizantes; y
- f) uno o más edulcorantes.

30 Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 0,60 g de saborizante de naranja y 1,93 g de aspartamo. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 1,60 g de saborizante de cítrico y 0,875 g de aspartamo. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 2,10 g de saborizante de naranja y pomelo y 0,875 g de aspartamo.

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

35 Uno o más de los componentes a) a f) se puede presentar en forma sólida, o en forma semisólida (por ejemplo, en forma de gel).

En una realización, el uno o más componentes de c), d) (cuando están presentes), e) y f) están presentes en la composición para preparar una solución. En una presentación alternativa, alguno o todos los componentes c), d) (cuando están presentes), e) y f) se puede proporcionar por separado de la composición para preparar la solución, por ejemplo, en un comprimido o cápsula. En una realización, se puede proporcionar el componente ascorbato y PEG, y saborizante y edulcorante opcionales, en una forma para mezclar con agua, y un comprimido o cápsula que comprende el uno o más electrolitos y/o el uno o más sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, nuevamente con saborizante y edulcorante opcionales. El saborizante y edulcorantes no necesitan ser los mismos en el comprimido o cápsula como en la composición para la mezcla con agua.

45 En algunas realizaciones, es conveniente envasar los componentes de ascorbato y PEG por separado entre sí.

En una realización, la composición se puede proporcionar al individuo con una pluralidad de agentes saborizantes (cada uno opcionalmente con uno o más edulcorantes), cada uno envasado por separado. El individuo puede seleccionar un saborizante preferente (o combinación de saborizante y edulcorante) de acuerdo con su gusto. El individuo también tiene la opción de no usar ningún saborizante o edulcorante.

50 La invención además proporciona una solución para uso (por ejemplo una dosis de 500 ml) preparada por la mezcla de una composición de la invención con el volumen requerido de agua.

Será evidente para el lector que todos los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria son de una naturaleza y calidad adecuadas para el consumo de mamíferos (especialmente humanos). Por ejemplo, son de grado farmacéutico. Las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en la presente se pueden proporcionar en forma envasada con instrucciones para su uso.

5 e) Composiciones para la preparación de soluciones

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición para uso que comprende los siguientes componentes en las siguientes relaciones de peso:

a) 0,82 a 4,0 partes de anión ascorbato proporcionadas por una mezcla de:

- 10 (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) 1,0 parte de polietilenglicol.

Como se mencionó anteriormente, por ejemplo, los componentes puede ser un polvo seco, granular u otra forma seca.

- 15 Alternativamente, pueden estar en forma de concentrados o suspensiones. Los componentes pueden estar en formas físicas iguales o diferentes. Por ejemplo, la composición es una composición seca, por ejemplo, por ejemplo, una composición de polvo seco. Por ejemplo, uno o ambos de los componentes a) y b) son polvos secos.

- 20 Como se expuso anteriormente, el anión ascorbato es proporcionado por una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico. Las formas preferentes del componente ascorbato son las expuestas anteriormente en la sección 3a) en relación con las soluciones de la invención de la invención.

- 25 Las formas preferentes del PEG son las expuestas anteriormente en la sección 3a) en relación con las soluciones de la invención de la invención. La composición de la invención preferentemente comprende anión ascorbato en una relación de peso a PEG de 0,82 a 3,0:1. Más preferentemente, la relación de peso es de 0,9 a 2,0 : 1, por ejemplo de 1,0 a 1,5 : 1, por ejemplo de 1,2 a 1,3 : 1. Como se expuso anteriormente, el anión ascorbato es proporcionado por el ácido ascórbico y una sal de ácido ascórbico en una relación de 1:4,5 a 1:7,0. La relación molar del ácido ascórbico y las una o más sales de ácido ascórbico 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. 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 de peso de 1:5,063 a 1:7,875. Una relación es más preferente 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.
- 30

- 35 En una composición en la que la relación en peso entre el anión ascorbato y el PEG es de 0,82 a 3,0 : 1, y en que el anión ascorbato es proporcionado por el ácido ascórbico y un ascorbato de sodio en una relación molar de 1:4,5 a 1:7,0, la relación de peso de ácido ascórbico : ascorbato de sodio : El PEG es de 0,1031 a 0,5486 : 0,7591-2,970 : 1. Por ejemplo, la relación de peso puede ser 0,12 a 0,30; 0,9 a 1,9 : 1; más preferiblemente de 0,15 a 0,25 : 1,0 a 1,5 : 1; por ejemplo, de 0,185 a 0,190 : 1,15 a 1,25 : 1 ; por ejemplo 0,1885 : 1,203 : 1.

La composición puede comprender adicionalmente uno o más de:

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

- 45 Los electrolitos preferentes son los expuestos anteriormente en la sección 3a) en relación con las soluciones de la invención de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender cloruro de sodio en una relación de peso a PEG de 0,005 a 0,5:1, por ejemplo 0,01 a 0,3 : 1, por ejemplo de 0,03 a 0,2 : 1, por ejemplo de 0,04 a 0,15 : 1, por ejemplo de 0,05 a 0,1 : 1, por ejemplo de 0,06 a 0,09 : 1. Por ejemplo, la composición puede comprender cloruro de potasio en una relación de peso a PEG de 0,005 a 0,30:1, por ejemplo 0,01 a 0,20 : 1, por ejemplo de 0,01 a 0,10 : 1, por ejemplo de 0,02 a 0,04 : 1.

Por ejemplo, la invención proporciona una composición para uso que comprende los siguientes componentes en las siguientes relaciones de peso:

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

el anión ascorbato proporcionado por

- (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.

- 5 La composición preferentemente está esencialmente libre de bicarbonato de sodio. Por ejemplo, está esencialmente libre de bicarbonato.

Los sulfatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo preferentes son los expuestos anteriormente en la sección 3a) en relación con las soluciones de la invención de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender un componente sulfato (por ejemplo, sulfato de sodio) en una relación de peso a PEG de 0,01 a 0,50:1, Por ejemplo, la

- 10 la composición puede comprender un componente sulfato (por ejemplo, sulfato de sodio) en una relación de peso a PEG de 0,02 a 0,25: 1, por ejemplo de 0,03 a 0,22 : 1, por ejemplo de 0,05 a 0,20 : 1, por ejemplo de 0,10 a 0,20 : 1.

En una realización, la composición no comprende un componente sulfato; es decir que la composición está esencialmente libre de sulfatos de metal alcalino y sulfatos de metal alcalinotérreo; en particular esencialmente libre de sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio.

- 15 Los agentes saborizantes preferentes son los expuestos anteriormente en la sección 3a) en relación con las soluciones de la invención de la invención. Por ejemplo, la composición puede comprender un agente saborizante en una relación de peso a PEG de 0,0005 a 0,050: 1, por ejemplo de 0,001 a 0,025 : 1, por ejemplo de 0,0025 a 0,020 : 1.

- 20 Los edulcorantes preferentes son los expuestos anteriormente en la sección 3a) en relación con las soluciones de la invención de la invención. Por ejemplo la composición puede comprender un edulcorante en una relación de peso a PEG de 0,0005 a 0,1: 1, por ejemplo de 0,001 a 0,075 : 1, por ejemplo de 0,002 a 0,050 : 1.

En particular, la invención proporciona una composición para uso que comprende los siguientes componentes en las siguientes relaciones de peso:

- 25 a) anión ascorbato: 0,82 a 4,0 partes
b) PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da: 1,0 parte.
c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;
d) opcionalmente sulfato de sodio;
e) opcionalmente uno o más agentes saborizantes; y
f) opcionalmente uno o más edulcorantes;

- 30 el anión ascorbato proporcionado por

- (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.

- 35 Cada uno de c) y d) puede estar presente en las relaciones de peso a PEG descritas anteriormente. Cada uno de e) y f) se pueden describir anteriormente y/o estar en las relaciones de peso a PEG descritas anteriormente.

En una realización, la invención proporciona una composición para uso que comprende los siguientes componentes en las siguientes relaciones de peso:

- a)
- 40 (i) ácido ascórbico: 0,12 a 0,30 partes; y
(ii) ascorbato de sodio: 0,9 a 1,9 partes los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación de peso de 1:5063 a 1:7,875;
- b) PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da: 1 parte
c) cloruro de sodio 0,04 a 0,10 partes por litro y cloruro de potasio 0,02 a 0,05 partes;
e) uno o más agente saborizantes: 0,001 a 0,075 partes; y
45 f) uno o más edulcorantes: 0,002 a 0,050 partes.

Por ejemplo, la composición puede comprender los siguientes componentes en las siguientes relaciones de peso:

- a)
- (i) ácido ascórbico: 0,189 partes; y
 - (ii) ascorbato de sodio: 1,20 partes

- b) PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da: 1 parte
- c) cloruro de sodio 0,08 partes por litro y cloruro de potasio 0,03 partes;
- e) uno o más agente saborizantes: 0,001 a 0,075 partes; y
- f) uno o más edulcorantes: 0,002 a 0,050 partes.

5 Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 0,015 partes de saborizante de naranja y 0,048 partes de aspartamo. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 0,040 partes de saborizante de cítrico y 0,022 partes de aspartamo. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 0,053 partes de saborizante de naranja y pomelo y 0,022 partes de aspartamo.

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

Las composiciones preferentes de la invención son composiciones secas, por ejemplo, composiciones de polvo secas.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición para uso que comprende los siguientes componentes en las siguientes relaciones de peso:

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

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 de peso de 1:5,063 a 1:7,875. Una relación es más preferente 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.

f) Procedimientos de preparación de soluciones y composiciones

También se proporciona, aunque no forma parte de la invención y no se reivindica, un procedimiento de preparación de una solución para su uso en un procedimiento 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, que se envasan por separado. Todos los componentes se pueden combinar entre sí antes de combinarlos con agua. Por ejemplo, si el agente saborizante y edulcorante se envasan por separado de otros componentes, se pueden combinar con los otros componentes antes de combinarlos con agua. Uno o algunos de los componentes se pueden combinar con agua y mezclar en una primera etapa y posteriormente se pueden añadir algunos o todos los componentes restantes en una segunda etapa. Por ejemplo, los componentes pueden estar en forma seca, por ejemplo, en forma de polvo.

Como se expuso anteriormente en la sección 3d), la invención proporciona una composición (por ejemplo, una composición seca, por ejemplo, un polvo) para la preparación de una solución para su uso en un procedimiento de la invención. La invención además proporciona un procedimiento de preparación una composición de la invención que comprende combinar los componentes de la composición. Por ejemplo, el procedimiento puede ser un procedimiento de preparación una composición de la invención en forma de polvo. Como se exponen en la sección 3d) anterior, los componentes para la preparación de una solución de la invención se pueden presentar en dos o más partes. La invención en consecuencia también proporciona un procedimiento de preparación una composición de la invención que comprende combinar algunos, pero no todos los componentes de la composición. También es desvelado un procedimiento que comprende mezclar una mezcla de:

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

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 de peso de 1:5,063 a 1:7,875. Una relación es más preferente 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 combinar una mezcla de:

- (i) ácido ascórbico y
- 50 (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 de ácido ascórbico son las expuestas anteriormente en la sección 3a). Las relaciones preferentes de componentes (i) y (ii) son las expuestas anteriormente en la sección 3a).

El procedimiento también puede comprender mezclar una mezcla de:

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

el anión ascorbato proporcionado por

- (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.

- 10 Los componentes se pueden pesar y añadir juntos antes de mezclar, o los componentes se pueden añadir en una mezcla combinada en cualquier orden deseado.

La mezcla de las composiciones a granel, por ejemplo, se pueden llevar a cabo en una escala de 100 kg, 500 kg o 1000 kg. Después de mezclar, la composición se divide en porciones más pequeñas para envasar en cantidades de dosis. La invención en consecuencia proporciona un procedimiento que comprende la etapa de dividir la composición a granel expuesta en la sección 3e) anterior en porciones más pequeñas. La invención también proporciona un procedimiento que comprende la etapa de llenar recipientes con cantidades de dosis individuales de la composición a granel expuesta en la sección 3e). La invención en consecuencia proporciona un procedimiento que comprende la etapa de llenar un recipiente con una composición expuesta en la sección 3d). La composición expuesta en la sección 3d) se puede presentar en dos o más partes. El procedimiento en consecuencia puede comprender la etapa de llenado de un recipiente con algunos, pero no todos los componentes de una composición expuestos en la sección 3d).

6. Procedimientos de limpieza y soluciones para el uso en ellos

a) Tratamientos de limpieza de colon de dosis divididas

25 Las soluciones y composiciones del primer y segundo aspecto de la invención expuestas en las secciones 2 a 5 anteriores encuentran un uso particular en tratamientos de limpieza de colon de dosis divididas en los que el individuo 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 la presente memoria, 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". El primer agente de limpieza de colon puede 30 contener, por ejemplo, un laxante, por ejemplo, un laxante estimulante. Por ejemplo, se pueden usar bisacodilo, aceite de ricino, sen o bisoxatina.

La invención también proporciona un procedimiento de limpieza del colon de un mamífero, como se establece en la Reivindicación 1, que comprende:

- el individuo toma una cantidad efectiva de un primer agente de limpieza de colon; y después
- 35 – el individuo que toma una cantidad efectiva de un segundo agente de limpieza de colon,

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

- a) 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionados por una mezcla de:
- (i) ácido ascórbico y
- (ii) una o más sales de ácido ascórbico

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

El procedimiento de la invención se puede usar para limpiar el colon antes de llevar a cabo un procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico en el colon, recto o ano o en cualquier otra parte del abdomen de un individuo. El procedimiento diagnóstico o quirúrgico puede ser, por ejemplo, una colonoscopia, examen de enema de bario, 45 sigmoidoscopia o cirugía de colon. El procedimiento de la invención generalmente se termina menos de 8 horas antes de llevar a cabo el procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico en el colon, el recto o el ano o en cualquier otra parte del abdomen. Preferentemente, se termina menos de 4 horas antes.

La invención además proporciona un procedimiento de realización de un procedimiento de diagnóstico o quirúrgico, por ejemplo, una colonoscopia, examen de enema de bario, sigmoidoscopia o cirugía de colon, que comprende las 50 etapas de:

- a) limpieza del colon mediante un procedimiento de la invención, y después
- b) realización del procedimiento de diagnóstico o quirúrgico.

La invención además proporciona un primer agente de limpieza de colon, y un segundo agente de limpieza de colon, para uso en un procedimiento de limpieza del colon, como se establece en la Reivindicación 1, que comprende:

- 5 – el individuo que toma una cantidad efectiva de un primer agente de limpieza de colon;
- el individuo toma una cantidad efectiva de un segundo agente de limpieza de colon,

La invención además proporciona un primer agente de limpieza de colon, y un segundo agente de limpieza de colon, para uso en un procedimiento de limpieza del colon como se establece en la Reivindicación 1 que comprende:

- el individuo que toma una cantidad efectiva de un primer agente de limpieza de colon;
- 10 – el individuo que 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:

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

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

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

El primer agente es diferente del segundo. Otros detalles de posibles primeros agentes de limpieza de colon se proporcionan a continuación en la sección 6b).

- 20 El segundo agente de limpieza de colon es preferentemente como se describió anteriormente en la presente en las secciones 2 a 5 en relación con las soluciones y usos del primer y segundo aspecto de la invención. Preferentemente se usa en un volumen como se describió anteriormente en la presente en relación con las soluciones y usos de la invención como se describió anteriormente en la presente en las secciones 2 a 5.

El primer y el segundo agente de limpieza de colon se pueden proporcionar en un kit. Otros detalles de tales kits se proporcionan en la siguiente sección 8).

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

El primer agente de limpieza puede ser una solución, denominada como la primera solución de limpieza de colon. La primera solución de limpieza de colon, por ejemplo, puede ser un agente de suspensión del contenido intestinal. La primera solución de limpieza de colon puede comprender polietilenglicol y/o un sulfato de metal alcalino, un sulfato de metal alcalinotérreo 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) puede tener un peso molecular promedio de 2000 a 8000, por ejemplo, 2500 a 4500 Da, por ejemplo, 2680 a 4020 Da, por ejemplo, 3000 a 4000 Da. Por ejemplo, el PEG puede ser PEG 3350 o PEG 4000 como se define en las farmacopeas nacionales. También se puede utilizar PEG8000. Otros ejemplos de PEG adecuados reconocidos en algunas farmacopeas nacionales incluyen Macrogols, por ejemplo, Macrogol 3350 o Macrogol 4000.

Preferentemente, la primera solución de limpieza de colon comprende 70 a 250 g por litro de PEG. Preferentemente, la solución comprende 130 a 250 g por litro de PEG, por ejemplo, 90 a 200 g por litro de PEG, más preferentemente 100 a 200 g por litro, por ejemplo, 120 a 150 g por litro, por ejemplo, 133,3 g por litro; por ejemplo, 150 a 250 g por litro, por ejemplo, 175 a 225 g por litro, por ejemplo, 200 g por litro.

- 40 Preferentemente, la primera solución de limpieza de colon comprende uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos (denominada en la presente como un "componente sulfato"). Un sulfato de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo, se puede seleccionar de sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio. La solución puede comprender más de uno de sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio, por ejemplo, los tres. Preferentemente, el componente sulfato es o incluye sulfato de sodio.

- 45 Preferentemente, la primera solución de limpieza de colon comprende un componente sulfato (por ejemplo, sulfato de sodio) a una concentración de 2 a 20 g por litro, por ejemplo, 2 a 15 g por litro, por ejemplo, 5 a 15 g por litro, por ejemplo, 8 a 12 g por litro, por ejemplo, 8 o 12 g por litro; por ejemplo, 10 a 20 g por litro, por ejemplo, 15 a 20 g por litro, por ejemplo, 17 a 19 g por litro, por ejemplo, 18 g por litro. Por ejemplo, la primera solución de limpieza de colon comprende 8,0 a 20 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos.
- 50

Por consiguiente, la primera solución de limpieza de colon puede comprender:

- (i) 70 a 250 g por litro de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da.
- (ii) 2,0 a 20 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos;
- (iii) opcionalmente uno o más electrolitos;
- (iv) opcionalmente uno o más agentes saborizantes; y
- (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.

La primera solución de limpieza de colon puede comprender uno o más electrolitos. Los electrolitos incluyen sales de sodio; potasio; calcio y magnesio; particularmente sodio y potasio; y sales de cloruro, yoduro, bicarbonato y carbonato, particularmente cloruro. Los electrolitos preferentes son cloruro de sodio y cloruro de potasio. En una realización, no se incluye bicarbonato de sodio.

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

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

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 en forma inmediatamente anterior. Por ejemplo, el cloruro de sodio puede estar presente en una concentración de 1,0 a 3,0 g por litro de y cloruro de potasio puede estar presente en una concentración de 2,5 a 3,0 g por litro; por ejemplo, el cloruro de sodio puede estar presente en una concentración de 3,0 a 5,0 g por litro de y cloruro de potasio puede estar presente en una concentración de 0,5 a 1,1 g por litro.

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 en forma inmediatamente anterior. Por ejemplo, el cloruro de sodio puede estar presente en una concentración de 1,5 a 3,0 g por litro de y cloruro de potasio puede estar presente en una concentración de 0,2 a 2,0 g por litro; por ejemplo, el cloruro de sodio puede estar presente en una concentración de 3,0 a 5,0 g por litro de y cloruro de potasio puede estar presente en una concentración de 1,5 a 2,5 g por litro.

Por ejemplo, la primera solución de limpieza de colon comprende:

- (i) 90 a 200 g por litro PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da.
- (ii) 2,0 a 15 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos;
- (iii) 0,5 a 5,0 g por litro de cloruro de sodio, y 0,05 a 5,0 g por litro de cloruro de potasio;
- (iv) opcionalmente uno o más agentes saborizantes; y
- (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.

También es desvelada una realización, en la que la primera solución de limpieza de colon puede ser una solución comercializada bajo la marca MOVIPREP® o una solución comercializada bajo el nombre comercial SUCLEAR®.

La primera solución de limpieza de colon preferentemente incluye un agente saborizante. La primera solución de limpieza de colon preferentemente incluye un edulcorante. Los agentes saborizantes y edulcorantes pueden ser como se describieron anteriormente en la presente.

Por ejemplo, un saborizante para uso en la primera solución de limpieza de colon debería enmascarar preferentemente la salinidad, ser relativamente dulce pero no excesivamente, y ser estable en la composición. Un saborizante hace que las soluciones de la invención sean más sabrosas y por lo tanto ayuda al cumplimiento del paciente. Los saborizantes preferentes incluyen limón, por ejemplo, Ungerer Lemon (disponible en Ungerer Limited, Sealand Road, Chester, Inglaterra CHI 4LP), fresa por ejemplo, Ungerer Strawberry, pomelo por ejemplo, polvo saborizante de Ungerer Grapefruit, grosella negra, por ejemplo, Ungerer Blackcurrant, ananá, por ejemplo, IFF International Flavours and Fragrances) polvo saborizante de ananá, naranja, por ejemplo, Firmenich Orange, vainilla/limón y lima, por ejemplo, IFF Vanilla y Givaudin Roure Lemon y Lime Flav-o-lok, ponche de frutas, por ejemplo, ponche de frutas Ungerer, ponche de cítricos, mango y bayas. Esos y otros saborizantes adecuados están disponibles en International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB98LG, Inglaterra), Ungerer&Company (Sealand Road, Chester, Inglaterra CHI 4LP) o Firmenich (Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex UB25NN). Los saborizantes más preferentes son limón, kiwi, fresa, pomelo, naranja, ponche de frutas y mango. El ponche de fruta y mango son saborizantes especialmente preferentes.

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

La primera solución de limpieza preferentemente incluye un edulcorante. Los edulcorantes preferentes incluyen aspartamo, acesulfamo potasio (acesulfamo K), sucralosa y sacarina, y/ o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden comprender uno o ambos de aspartamo y acesulfamo de potasio (acesulfamo K). Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden comprender uno o ambos de sucralosa y acesulfamo de potasio (acesulfamo K). En una realización preferente, la solución de la invención comprende aspartamo o sucralosa, por ejemplo, sucralosa. Los edulcorantes preferentes incluyen aspartamo, acesulfamo potasio (acesulfamo K), sucralosa y sacarina, y/ o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden comprender uno o ambos de aspartamo y acesulfamo potásico (acesulfamo K). Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden comprender uno o ambos de sucralosa y acesulfamo potásico (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 diferentes componentes en las composiciones.

Un agente acidificante (por ejemplo, ácido cítrico) puede estar presente como un potenciador del sabor. Un agente acidificante es un componente que imparte una acidez a una composición. Otros agentes acidificantes incluyen ácido málico, ácido acético, ácido tartárico, gluconodeltalactona, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido fítico, ácido láctico o sales de los mismos. Puede estar presente a un nivel de 0,1 a 3,0 g por litro, por ejemplo, 0,3 a 2,0 g por litro, por ejemplo, 0,5 a 2,0 g por litro, por ejemplo, 0,75 g, 1,0 g, 1,06 g, 1,25 g o 1,5 g por litro. El agente acidificante (por ejemplo, ácido cítrico) se puede proporcionar en forma encapsulada. La encapsulación proporciona un revestimiento que aísla el agente acidificante de otros componentes y del aire y la humedad antes de su uso. Varias formas encapsuladas de ácido cítrico, u otros agentes acidificantes, están disponibles en el comercio. Por ejemplo, la encapsulación puede ser con un revestimiento soluble en agua.

La cantidad de edulcorante requerida depende de la naturaleza y concentración del edulcorante que se considera. Normalmente, es de 0,10 a 4 g por litro. Por ejemplo, el edulcorante puede ser sucralosa a 0,1 a 3,0 g por litro, por ejemplo, 0,3a 2,0 g por litro, por ejemplo, 0,5 a 2,0 g por litro, por ejemplo, 0,5 a 1,3 g por litro de por ejemplo, 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 adicionales. Tales componentes pueden ser como los expuestos anteriormente en la sección 3b).

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

- (i) 175 a 220 g por litro PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da.
- (ii) 15 a 20 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos;
- (iii) 3,0 a 5,0 g por litro de cloruro de sodio, y 1,5 a 2,5 g por litro de cloruro de potasio;
- (iv) opcionalmente uno o más agentes saborizantes; y
- (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.

Tal solución tiene un volumen menor que las soluciones de limpieza que se usan generalmente.

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

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

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

- (i) 87,5 a 110 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da.
- (ii) 7,5 a 10 g de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos
- (iii) 1,5 a 2,5g de cloruro de sodio y 0,75 a 1,25 g de cloruro de potasio;
- (iv) opcionalmente uno o más agentes saborizantes; y
- (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.

Por ejemplo, la composición puede comprender:

- (i) 100 g de PEG con un peso molecular promedio de 3000 to 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 saborizantes; y
- (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.

Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 0,469 g de saborizante de ponche de frutas, 0,476 g de sucralosa y 0,792 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 0,500 g de saborizante de ponche de frutas de ponche de frutas, 0,40 g de sucralosa y 0,75 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 1,43 g de saborizante de mango, 0,79 g de sucralosa y 1,74 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 1,59 g de saborizante de ponche de frutas de ponche de frutas, 0,79 g de sucralosa y 1,74 g de ácido cítrico. El ácido cítrico opcionalmente se puede envasar por separado de los otros componentes.

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

administrar al individuo una solución de limpieza de S2 como se expuso en la presente;

administrar al individuo una solución de limpieza de T1 como se expuso en la presente.

En realizaciones preferentes de este aspecto de la invención, la solución de limpieza de S2 se administra al individuo antes de administrar la solución de limpieza de T1. Se prefiere particularmente administrar S2 al sujeto y posteriormente, después de un intervalo de tiempo (tal como se describe en la presente), se administra T1 al sujeto. En realizaciones preferentes adicionales de este aspecto de la invención, el líquido adicional (tal como líquido transparente) se administra al individuo en conjunto con S2 y/o T1. Por ejemplo, el líquido transparente adicional (tal como 500 ml o aproximadamente, o 1000 ml o aproximadamente) se administra al individuo después de la administración de S2 y/o T1. Alternativamente, el líquido transparente adicional se administra al individuo durante la administración de S2 y/o T1. En realizaciones típicas, la solución de limpieza de S2 y/o T1 se autoadministra.

7. Uso del edulcorante en solución de limpieza de colon

Los autores actuales han hallado que una solución de limpieza de colon con sulfato que contiene un agente acidificante (por ejemplo, ácido cítrico) y sucralosa es particularmente sabrosa.

La invención además proporciona, de acuerdo con un cuarto aspecto, una solución de limpieza de colon, para su uso en un procedimiento de la invención, que comprende:

- (i) 70 a 250 g por litro de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da;
- (ii) 2,0 a 20 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos;
- (iii 1) opcionalmente 1,0 a 5,0 g por litro de cloruro de sodio;
- (iii 2) opcionalmente 0,5 a 1,5 (por ejemplo, 0,5 a 1,1) g por litro de cloruro de potasio;
- (iv) opcionalmente uno o más agente saborizantes;
- (v) sucralosa; y
- (vi) uno o más agente acidificantes.

Un agente acidificante se puede seleccionar de ácido cítrico, ácido málico, ácido acético, ácido tartárico, gluconodelta lactona, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido fítico, ácido láctico o sales de los mismos. Por ejemplo, el agente acidificante puede ser ácido cítrico. Puede estar presente a un nivel de 0,1 a 4,0 g por litro, por ejemplo, 0,1 a 3,0 g por litro, por ejemplo, 0,3 a 2,0 g por litro, por ejemplo, 0,5 a 2,0 g por litro, por ejemplo, 0,75 g, 1,0 g, 1,06 g, 1,25 g o 1,5 g por litro. Por ejemplo, puede estar a un nivel de 3,0 a 4,0 g por litro, por ejemplo, 3,48 g por litro. Ácido cítrico, u otro agente acidificante, se puede proporcionar en una forma encapsulada. La encapsulación proporciona un revestimiento que aísla el agente acidificante de otros componentes y del aire y la humedad antes de su uso. Varias formas encapsuladas de ácido cítrico, u otros agentes acidificantes, están disponibles en el comercio. Por ejemplo, la encapsulación puede ser con un revestimiento soluble en agua.

La sucralosa por ejemplo, puede estar presente a un nivel de 0,1 a 3,0 g por litro, por ejemplo, 0,3 a 2,0 g por litro de,

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

Cuando se usan sucralosa y ácido cítrico, un saborizante particularmente preferente es saborizante de ponche de frutas, por ejemplo, a un nivel de 0,4 a 1,2 g por litro, por ejemplo, 0,625 g por litro de o 1,0 g por litro.

- 5 También se proporciona una composición para la preparación de tal solución, por ejemplo, mediante la mezcla con agua. Las cantidades preferentes de cada uno de los componentes (i) a (iv) en las soluciones de la invención y composiciones del cuarto aspecto de la invención se exponen para las primeras soluciones de limpieza de colon y primeras composiciones de limpieza del colon anteriormente en la presente en la sección 6b).

- 10 Una solución de limpieza de colon para uso de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención puede contener PEG, sulfato, cloruro de sodio, cloruro de potasio y saborizante en cantidades y tipos descritos anteriormente en la presente en relación con la primera solución de limpieza de colon en la sección 6b).

Una solución de limpieza de colon para uso de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención se puede usar junto con una solución del primer o segundo aspecto de la invención expuesta en las secciones 2 a 5.

8. Kits

- 15 a) kits que proporcionan una composición para la preparación de una solución para su uso en un procedimiento de la invención como se expuso anteriormente en la sección 2d), la invención proporciona una composición para la mezcla con agua (por ejemplo, una composición seca, por ejemplo, un polvo), en la que la composición se presenta opcionalmente en dos o más partes y comprende los componentes de una solución de la invención. Si los componentes se proporcionan en dos o más partes, se pueden proporcionar en un kit. La invención
20 proporciona de este modo un kit, para su uso en un procedimiento de la invención, que comprende:

a) 150 a 400 mmol de anión ascorbato proporcionados 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

- 25 b) 5 a 100 g polietilenglicol.

El kit también puede comprender componentes adicionales expuestos en las secciones 3a), 3b) y 3d) anterior, y en las cantidades allí expuestas. Por ejemplo, el kit puede contener:

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

(i) ácido ascórbico y

- 30 (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) 5 a 100 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da.

c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;

d) opcionalmente sulfato de sodio;

- 35 e) opcionalmente uno o más agente saborizantes;

f) opcionalmente uno o más edulcorantes.

Cada uno de c) y d) puede estar presente en las cantidades descritas en la sección 3a) y 3d) anteriores. Cada uno de e) y f) se pueden describir anteriormente y/o estar en las cantidades descritas en las secciones 3a) y 3d) anteriores.

- 40 En una realización, el kit contiene:

a)

(i) 6,0 a 10 g de ácido ascórbico y

(ii) 40 a 60 g de ascorbato de sodio los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación de peso de 1:5063 a 1:7,875;

- 45 b) 30 a 50 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;

c) 1,5 a 4 g de cloruro de sodio y 0,5 a 3,5g de cloruro de potasio;

e) uno o más agentes saborizantes; y

f) uno o más edulcorantes.

- 50 En una realización de un kit de la invención, el componente ascorbato a) se envasa por separado del componente PEG b). Los elementos restantes se pueden envasar en conjunto con el componente PEG.

En una realización de un kit de la invención, el componente saborizante e) o el componente edulcorante f) se puede proporcionar por separado de otros componentes. El kit puede proporcionar varios saborizantes alternativos, lo que permite al individuo decidir por sí mismo qué saborizante usar de una variedad de saborizantes.

Por ejemplo, el kit puede contener:

- 5 a)
- (i) 7,54 g de ácido ascórbico y
- (ii) 48,11 g de ascorbato de sodio
- b) 40 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;
- c) 3,20 g de cloruro de sodio y 1,20 g de cloruro de potasio;
- 10 e) uno o más agentes saborizantes; y
- f) uno o más edulcorantes;

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

- 15 Uno o más de los componentes pueden estar en forma de polvo seco (por ejemplo, el componente de ascorbato o el componente PEG pueden estar en forma de polvo seco), mientras que algunos de los componentes restantes (por ejemplo, el cloruro de sodio o el cloruro de potasio) están en un comprimido o forma semisólida (por ejemplo, gel). En tal realización, se puede instruir al individuo para que disuelva los componentes del polvo en agua y lo beba, y se le debe indicar que tome el comprimido o la forma semisólida sin disolución. Si hay una forma semisólida (por ejemplo, un gel), se puede instruir al individuo que le añada agua antes de ingerirla, o se puede instruir al individuo que la tome según lo previsto.
- 20

- 25 Como se expuso anteriormente en la sección 5d), la invención proporciona una composición para la mezcla con agua (por ejemplo, una composición seca, por ejemplo, un polvo), en la que la composición se presenta opcionalmente en dos o más partes y comprende los componentes de una solución de la invención. Si los componentes se proporcionan en dos o más partes, se pueden proporcionar en un kit. La invención de este modo proporciona un kit que comprende:

- a) 180 a 220 mmol de anión ascorbato proporcionado por una o más sales de ácido ascórbico; y
- b) 5 a 100g polietilenglicol;
- el kit está esencialmente libre de ácido ascórbico.

- 30 El kit también puede comprender componentes adicionales expuestos en las secciones 5a), 5b) y 5d) anteriores, y en las cantidades allí expuestas. Por ejemplo, el kit puede contener:

- a) 180 a 220 mmol de anión ascorbato proporcionado por una o más sales de ácido ascórbico;
- b) 5 a 100 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da.
- c) cloruro de sodio y cloruro de potasio;
- d) opcionalmente sulfato de sodio;
- 35 e) opcionalmente uno o más agente saborizantes;
- f) opcionalmente uno o más edulcorantes;
- el kit está esencialmente exento de ácido ascórbico.

- 40 Cada uno de c) y d) puede estar presente en las cantidades descritas en las secciones 5a) y 5d) anteriores. Cada uno de e) y f) se pueden describir anteriormente y/o estar en las cantidades descritas en las secciones 5a) y 5d) anteriores.

En una realización, el kit contiene:

- a) 35,65 a 43,55 g de ascorbato de sodio
- b) 30 a 50 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;
- 45 c) 1,5 a 4 g de cloruro de sodio y 0,5 a 3,5g de cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes saborizantes; y
- f) uno o más edulcorantes;
- el kit está esencialmente libre de ácido ascórbico.

En una realización de un kit de la invención, el componente ascorbato a) se envasa por separado del componente PEG b). Los componentes restantes se pueden envasar en conjunto con el componente PEG.

- 50 En una realización de un kit de la invención, el componente saborizante e) o el componente edulcorante f) se puede proporcionar por separado de otros componentes. El kit puede proporcionar varios saborizantes alternativos, lo que permite al individuo decidir por sí mismo qué saborizante usar de una variedad de saborizantes.

Por ejemplo, el kit puede contener:

- a) 40 g de ascorbato de sodio
- b) 40 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;
- c) 2,50 g de cloruro de sodio y 0,90 g de cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes saborizantes; y
- f) uno o más edulcorantes;

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

En una realización adicional, uno o más de los componentes pueden estar en forma de polvo seco (por ejemplo, el componente de ascorbato o el componente PEG pueden estar en forma de polvo seco), mientras que algunos de los componentes restantes (por ejemplo, el cloruro de sodio o el cloruro de potasio) están en forma de un comprimido o en forma semisólida (por ejemplo, gel). En tal realización, se puede instruir al individuo para que disuelva los componentes del polvo en agua y lo beba, y se le debe indicar que tome el comprimido o la forma semisólida sin disolución. Si hay una forma semisólida (por ejemplo, un gel), se puede instruir al individuo que le añada agua antes de ingerirla, o se puede instruir al individuo que la tome según lo previsto.

Es conveniente para el paciente que se proporcione un kit de la invención en forma de, por ejemplo, una caja. El kit puede proporcionarse en un envase, o por ejemplo un sobre (que puede enviarse al sujeto), por ejemplo un sobre acolchado. La caja u otro envase que contiene el kit puede, por ejemplo, ser uno que pueda enviarse por correo en un buzón doméstico estándar, de modo que pueda enviarse de manera conveniente a un individuo por correo. En los Estados Unidos de América, eso típicamente significa que una caja entra en una ranura de 4,44 cm de alto por 25,4 cm de ancho. En Europa, el ancho de abertura mínima del buzón es generalmente de 230 mm y la altura mínima es de 30 mm. En un kit de la invención, la primera y/o la segunda parte pueden estar contenidas en uno o más recipientes. Los ejemplos de recipientes adecuados incluyen cubas, bolsas y sobrecitos. Un envase preferente es un sobrecito.

En una realización, la composición se puede proporcionar en un recipiente de múltiples cámaras, por ejemplo, del tipo descrito en el documento WO2012/105524. Un recipiente de múltiples cámaras puede tener una pared divisoria y dos polvos separados se pueden almacenar separados entre sí. Además, en un recipiente del tipo descrito en el documento WO2012/105524, un medicamento en polvo, que se ha almacenado en un estado separado, se puede mezclar simple y fácilmente en el momento de uso para proporcionar una solución acuosa.

Por ejemplo, un recipiente de múltiples cámaras comprende una bolsa sustancialmente plana formada a partir de una película flexible, una pared divisoria configurada como un sello desmontable que suelda de manera desmontable las superficies internas opuestas de la bolsa, y un puerto de vertido para la infusión y descarga de un líquido, que está unido a la periferia de la bolsa para abrirse a una de la pluralidad de cámaras divididas. Por ejemplo, la pared divisoria comprende una sección horizontal que se extiende a lo largo de una sección inferior reforzada de la bolsa y una sección perpendicular que está curvada desde la sección horizontal hasta una sección superior de la bolsa. La pared divisoria. Por ejemplo, puede ser frágil. Por ejemplo, una primera cámara dividida que tiene una gran capacidad se forma en un lado de la pared divisoria cerca de la sección inferior de la bolsa, una segunda cámara dividida que tiene una pequeña capacidad se forma en el otro lado de la pared divisoria y la pared de vertido se abre en la primera cámara dividida.

b) kits que proporcionan tratamientos de acuerdo con la invención

Como se expuso anteriormente en la sección 6), la invención proporciona varios tratamientos de dosis divididas para la limpieza del colon en que el individuo toma dos agentes diferentes. La invención de este modo proporciona un kit que comprende:

- un primer agente de limpieza de colon, y
 - un segundo agente limpiador del colon,
- el segundo agente limpiador del colon es una solución del primer o segundo aspecto descrito anteriormente, para su uso en un procedimiento de la invención.

Se proporciona un kit para su uso en un procedimiento de la invención que comprende:

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

La segunda solución del agente de limpieza del colon es una solución en agua de:

- a) 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionados 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) opcionalmente 10 a 200 g por litro de polietilenglicol.

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

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

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

10 En consecuencia, un kit para su uso en un procedimiento de la invención puede comprender:

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

- 15 (i) 52,5 a 187,5 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da.
 (ii) 1,5 a 15 g de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos
 (iii) opcionalmente uno o más electrolitos;
 (iv) opcionalmente uno o más agentes saborizantes; y
 (v) opcionalmente uno o más edulcorantes, y

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

a) 150 a 400 mmol de anión ascorbato proporcionados 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

25 b) opcionalmente de 5 a 100 g de polietilenglicol, la primera solución es diferente de la segunda.

Un kit para uso en un procedimiento de la invención puede comprender:

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

- 30 (i) 52,5 a 187,5 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da.
 (ii) 1,5 a 15 g de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos
 (iii) opcionalmente uno o más electrolitos;
 (iv) opcionalmente uno o más agentes saborizantes; y
 (v) opcionalmente uno o más edulcorantes, y

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

- a) 360 a 440 mmol de anión ascorbato proporcionaron una o más sales de ácido ascórbico; y
 b) opcionalmente 5 a 100 g polietilenglicol,

40 la solución es esencialmente libre de ácido ascórbico;
 la primera solución es diferente de la segunda.

El primer componente puede ser una composición para la preparación de una solución expuesta en la sección 6b) anterior. El primer componente preferentemente comprende 97,5 a 187,5 g de PEG, por ejemplo, 67,5 a 150 g de PEG, más preferentemente 75 a 150 g, por ejemplo, 90 a 112,5 g, por ejemplo, 100 g de PEG.

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

50 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, 0,75 a 2,25 g, por ejemplo, 1,125 a 2,25 g, por ejemplo, 1,5 a 2,25 g, por ejemplo, 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, 0,075 a 2,25 g, por ejemplo, 0,15 a 1,5 g, por ejemplo, 0,375 a 1,125 g, por ejemplo, 0,375 a 0,825 g, por ejemplo, 1,0 g.

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

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

Por consiguiente, el kit puede comprender:

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

- 15 (i) 87,5 a 110 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da.
 (ii) 7,5 a 10 g de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos
 (iii) 1,5 a 2,5g de cloruro de sodio y 0,75 a 1,25 g de cloruro de potasio;
 (iv) opcionalmente uno o más agentes saborizantes; y
 (v) opcionalmente uno o más edulcorantes, y

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

a)

- 25 (i) 6,0 a 10 g de ácido ascórbico y
 (ii) 40 a 60 g de ascorbato de sodio los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación de peso de 1:5063 a 1:7,875;

b) 30 a 50 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;

c) 1,5 a 4 g de cloruro de sodio y 0,5 a 3,5g de cloruro de potasio;

e) uno o más agentes saborizantes; y

f) uno o más edulcorantes.

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

Por ejemplo, un kit puede comprender:

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

- 40 (i) 100 g de PEG con un peso molecular promedio de 3000 to 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 saborizantes; y
 (v) opcionalmente uno o más edulcorantes, y

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

a)

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

b) 40 g de PEG que tiene un peso molecular promedio 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 saborizantes; y

f) uno o más edulcorantes;

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

un segundo compartimiento.

Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante en el primer componente pueden ser 0,469 g de saborizante de ponche de frutas, 0,476 g de sucralosa y 0,792 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 0,500 g de saborizante de ponche de frutas de ponche de frutas, 0,40 g de sucralosa y 0,75 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 1,43 g de saborizante de mango, 0,79 g de sucralosa y 1,74 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 1,59 g de saborizante de ponche de frutas de ponche de frutas, 0,79 g de sucralosa y 1,74 g de ácido cítrico. El ácido cítrico opcionalmente se puede envasar por separado de los otros componentes.

Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante en el segundo componente puede ser 0,60 g de saborizante de naranja y 1,93 g de aspartamo. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 1,60 g de saborizante de cítrico y 0,875 g de aspartamo. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 2,10 g de saborizante de naranja y pomelo y 0,875 g de aspartamo.

Alternativamente, el kit puede comprender:

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

- (i) 87,5 a 110 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da.
- (ii) 7,5 a 10 g de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos
- (iii) 1,5 a 2,5g de cloruro de sodio y 0,75 a 1,25 g de cloruro de potasio;
- (iv) opcionalmente uno o más agentes saborizantes; y
- (v) opcionalmente uno o más edulcorantes, y

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

- a) 35,65 a 43,55 g de ascorbato de sodio
- b) 30 a 50 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;
- c) 1,5 a 4 g de cloruro de sodio y 0,5 a 3,5g de cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes saborizantes; y
- f) uno o más edulcorantes.

En una realización de un kit de la invención, en el componente B) el componente ascorbato a) se envasa por separado del componente PEG b). Los elementos restantes del componente B) se pueden envasar en conjunto con el componente PEG.

Por ejemplo, un kit puede comprender:

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

- (i) 100 g de PEG con un peso molecular promedio de 3000 to 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 saborizantes; y
- (v) opcionalmente uno o más edulcorantes, y

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

- a) 40 g de ascorbato de sodio
- b) 40 g de PEG que tiene un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;
- c) 2,50 g de cloruro de sodio y 0,90 g de cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes saborizantes; y
- f) uno o más edulcorantes;

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

Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante en el primer componente pueden ser 0,469 g de saborizante de ponche de frutas, 0,476 g de sucralosa y 0,792 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 0,500 g de saborizante de ponche de frutas de ponche de frutas, 0,40 g de sucralosa y 0,75 g de ácido cítrico. Por

ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 1,43 g de saborizante de mango, 0,79 g de sucralosa y 1,74 g de ácido cítrico. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 1,59 g de saborizante de ponche de frutas de ponche de frutas, 0,79 g de sucralosa y 1,74 g de ácido cítrico. El ácido cítrico opcionalmente se puede envasar por separado de los otros componentes.

- 5 Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante en el segundo componente pueden ser 0,80 g de saborizante de naranja y 1,10 g de aspartamo. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 1,60 g de saborizante de limón/lima y 1,625 g de aspartamo. Por ejemplo, el saborizante y el edulcorante pueden ser 2,15 g de saborizante de naranja y pomelo y 1,625 g de aspartamo.

- 10 Preferentemente, el kit comprende además instrucciones de uso. En una realización, un kit de la invención tiene instrucciones que indican al usuario el volumen en el que cada componente se debe preparar con agua. Por ejemplo, el volumen especificado de agua para cada solución es menor de un litro. Por ejemplo, el volumen especificado para el primer componente puede ser 300 ml a 1200 ml, por ejemplo, 600 ml a 900 ml, por ejemplo, 750 ml; por ejemplo, puede ser un volumen de 739 o 769 ml, por ejemplo, 400 a 600 ml, por ejemplo, 500 ml. Por ejemplo, puede ser un volumen de 473 o 502 ml. Por ejemplo, el volumen especificado para el segundo componente puede ser de 250 ml a 1000 ml, por ejemplo, 400 ml a 700 ml, por ejemplo, 500 ml. Por ejemplo, puede ser un volumen de 473 o 502 ml. Otros volúmenes que se pueden especificar en las instrucciones son los volúmenes expuestos anteriormente en la presente en relación con los procedimientos de la invención.

- 20 En general, las instrucciones especifican que las primeras y segundas soluciones se deben ingerir sucesivamente con un intervalo de tiempo entre sí. 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 tarde y la mañana siguiente) por la ingesta de la segunda solución de limpieza. El intervalo de tiempo es preferentemente como se describe anteriormente en relación con los procedimientos de la invención. Las instrucciones pueden especificar que los componentes del kit se preparen en soluciones y posteriormente se tomen de acuerdo con la descripción expuesta anteriormente en la sección 6 para la primera solución y las secciones 3c) y 5c) para la segunda solución.

- 25 Por ejemplo, los componentes A) y B) pueden estar en polvo seco, granular u otra forma seca. Alternativamente, pueden estar en forma de concentrados o suspensiones. Los componentes A) y B) pueden estar en la misma forma física o en formas diferentes. Los componentes dentro de A) y B) pueden estar en la misma forma física o en formas diferentes. 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.

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

- 35 Si un componente saborizante está presente en la primera o segunda solución, entonces en un kit de la invención, el componente saborizante para la solución relevante se puede proporcionar en un recipiente separado de los otros constituyentes de esa solución.

Los ejemplos de recipientes adecuados incluyen cubas, bolsas y sobrecitos. Un envase preferente es un sobrecito.

En una realización, la composición de la invención se puede proporcionar en un recipiente de múltiples cámaras, por ejemplo, del tipo descrito en el documento WO2012/105524, como se describe anteriormente en la sección 8a).

En una realización, un kit comprende:

- 45 A) un primer sobrecito que comprende una primera composición para la preparación de la primera solución de limpieza;
B1) un segundo sobrecito;
B2) un tercer sobrecito;
50 en el que el segundo y el tercer sobrecito juntos proporcionan una composición para la preparación de la segunda solución de limpieza.

Por ejemplo, en un kit para su uso en un procedimiento de la invención como el mencionado anteriormente:

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

B1) el segundo sobrecito comprende uno o más componentes seleccionados de polietilenglicol, uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos y electrolitos; y

B2) el tercer sobrecito comprende una o más sales de ácido ascórbico y, en su caso, ácido ascórbico;

el contenido de los sobrecitos (B1) y (B2) proporciona conjuntamente los componentes de la segunda solución limpiadora.

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

10 Un kit puede contener un tratamiento, por ejemplo, un tratamiento de limpieza o varios tratamientos. Un tratamiento generalmente comprende 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.

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

- el individuo que toma una cantidad efectiva de una primera solución de limpieza de colon descrita en la presente; y después
- el individuo que toma una cantidad efectiva de una segunda solución de limpieza de colon descrita en la presente.

Ejemplos

Descripción general del protocolo de evaluación de muestras

Se utilizó el mismo protocolo de evaluación de la muestra para las pruebas de sabor de todas las soluciones descritas a continuación que se sometieron a la prueba de sabor. El protocolo fue el siguiente:

- 25 1. La solución se sorbió de tazas, se realizó un buche y se expectoró.
2. El sabor inicial se evaluó de inmediato ($t = 0$).
3. El regusto se evaluó en intervalos de tiempo periódicos: 1, 3 y 5 minutos.
4. Al completar la evaluación, los panelistas limpiaron su paladar con agua mineral y galletas sin sal.

30 Se pidió a los panelistas que proporcionaran una puntuación de su percepción de la intensidad de la salinidad de las soluciones, utilizando la escala:

Escala de intensidad: 0 = ninguna
1 = leve
2 = moderada
3 = fuerte

En general el panel consistió en 2 a 8 catadores. La puntuación media de intensidad de salinidad se graficó en función del tiempo.

Ejemplo 1: Soluciones de ascorbato de sodio/ácido ascórbico

35 En un conjunto inicial de soluciones que contiene PEG3350 (40 g), cloruro de sodio (2,8 g), cloruro de potasio (1,3 g) y ascorbato de sodio (56,6 g), se encontró que los edulcorantes sucralosa y aspartamo eran más efectivos para reducir la salinidad percibida de la solución. El acesulfamo-K y la sacarina de sodio fueron menos efectivos.

Las soluciones en las Tablas 1 y 2 se prepararon y se sometieron a pruebas de sabor. Los resultados de la prueba de sabor se muestran en las Figuras 1 y 2.

Tabla 1: Soluciones que contienen aspartamo

Solución	PEG3350/g	NaCl/g	KCl/g	Aspartamo/g	Ascorbato de Sodio/g	Ácido Ascórbico/g	Relación molar	Agua a Vol/ml

F1	40	2,8	1,3	0	56,60	0	100:0	500
F2	40	2,8	1,3	2,0	56,60	0	100:0	500
F3	40	2,8	1,3	2,0	39,62	15,10	70:30	500
F4	40	2,8	1,3	2,0	45,28	10,06	80:20	500
F5	40	2,8	1,3	2,0	48,11	7,55	85:15	500
F6	40	2,8	1,3	2,0	50,94	5,03	90:10	500

Tabla 2: Soluciones que contienen sucralosa

Solución	PEG3350/g	NaCl/g	KCl/g	Sucralosa/g	Ascorbato de Sodio/g	Ácido Ascórbico/g	Relación molar	Agua a Vol/ml
G1	40	2,8	1,3	0	56,60	0	100:0	500
G2	40	2,8	1,3	1,5	56,60	0	100:0	500
G3	40	2,8	1,3	1,5	39,62	15,10	70:30	500
G4	40	2,8	1,3	1,5	45,28	10,06	80:20	500
G5	40	2,8	1,3	1,5	48,11	7,55	85:15	500
G6	40	2,8	1,3	1,5	50,94	5,03	90:10	500

En las Figuras 1 y 2, se observa que la intensidad de la salinidad se reduce más en la solución que contiene ascorbato de sodio y ácido ascórbico en la relación 85:15, es decir, soluciones F5 y G5.

Ejemplo 2: Soluciones de ascorbato de sodio y pruebas de sabor

- 5 Las soluciones en la Tabla 3 se prepararon y se sometieron a prueba de sabor. Los resultados de la prueba de sabor se muestran en la Figura 3.

Tabla 3: Soluciones de ascorbato de sodio

Solución	PEG3350/g	NaCl/g	KCl/g	Aspartamo/g	Ascorbato de sodio/g	Agua a Vol/ml
H1	40	2,8	1,3	0	56,6	500
H2	40	2,8	1,3	0	40	500
H3	40	2,8	1,3	1,00	40	500
H4	40	2,8	1,3	1,25	40	500
H5	40	2,8	1,3	1,50	40	500

En la Figura 3, se observa que la intensidad de la salinidad se reduce al disminuir la cantidad de ascorbato de sodio en la solución (comparar H1 frente a H2). Además, se observa que la salinidad se reduce más en 1,25 g/500 ml de aspartamo.

Ejemplo 3: Soluciones de electrolitos PEG y pruebas de sabor

En un conjunto inicial de soluciones que contienen PEG3350 (100 g), sulfato de sodio (9,0 g), cloruro de sodio (1,4 g), cloruro de potasio (0,3 g), se encontró que los edulcorantes sucralosa (0,1%), aspartamo (0,4%) o una mezcla de los dos (sucralosa 0,07%/aspartamo 0,12%) fueron los más efectivos para reducir la salinidad percibida de la solución. El acesulfamo-K, la sacarina de sodio y otras mezclas fueron menos efectivos.

Las soluciones de la Tabla 4 se prepararon y se sometieron a pruebas de sabor. Los resultados de la prueba de sabor se muestran en la Figura 4.

Tabla 4: Soluciones de electrolito PEG

Solución	PEG3350/g	Na ₂ SO ₄ /g	NaCl/g	KCl/g	Sucralosa/g	Ácido cítrico/g	Agua a Vol/ml
I1	100,0	9,0	1,4	0,3	0	0	500
12	100,0	9,0	1,4	0,3	0,50	0	500
13	100,0	9,0	1,4	0,3	0,50	0,375	500
14	100,0	9,0	1,4	0,3	0,50	0,50	500
15	100,0	9,0	1,4	0,3	0,50	0,625	500

Los resultados de la prueba de sabor se muestran en la Figura 4. Se observa que las soluciones que contienen ácido cítrico se percibían como menos saladas que las soluciones sin ácido cítrico.

Ejemplo 4: Soluciones de limpieza intestinal

- 5 Se prepararon las siguientes soluciones de limpieza intestinal de la invención. Para la solución S1, los componentes que se muestran en la Tabla 5 se combinaron en forma de polvo seco y se sellaron en los sobrecitos respectivos A y B como se indica en la tabla. La solución se preparó después mediante la disolución de los contenidos en agua hasta el volumen indicado en la penúltima columna. La solución S2 se preparó de manera análoga.

Tabla 5

Solución	Sobrecito A						Sobrecito B		
	PEG3350/g	Na ₂ SO ₄ (anhidro)/g	NaCl/g	KCl/g	Sucralosa/g	Saborizante de Ponche de Fruta/g	Ácido cítrico/g	Agua a Vol/ml	V(350)/ml
S1	100,00	9,00	2,00	1,00	0,476	0,469	0,792	750	1180
S2	100,00	9,00	2,00	1,00	0,40	0,500	0,75	500	1210

- 10 Para la solución T1, los componentes mostrados en la Tabla 6 se combinaron en forma de polvo seco y se sellaron en los sobrecitos C y D respectivos, como se indica en la tabla. La solución se preparó después mediante la mezcla de los contenidos de los dos sobrecitos juntos y su posterior disolución hasta el volumen indicado en la penúltima columna. La solución T2 se preparó de manera análoga.

Tabla 6

Solución	Sobrecito C					Sobrecito B			
	PEG3350/g	NaCl/g	KCl/g	Aspartamo/g	Saborizante de Naranja/g	Ascorbato de Sodio/g	Ácido Ascórbico/g	Agua a Vol/ml	V(350)/ml
T1	40,00	3,20	1,20	1,93	0,60	48,11	7,54	500	1850
T2	40,00	2,50	0,90	1,10	0,80	40,00	0	500	1500

Ejemplo 4a - Mediciones de osmolalidad V (350):

- 15 A fin de evaluar la fuerza osmótica de la solución de la invención, se determinó cuánta agua se requería para proporcionar una solución con una osmolalidad medida de 350mOsmol/kg de la cantidad de componentes en las Tablas 5 y 6.

- 20 A cada solución preparada mediante la disolución de los componentes en las Tablas 5 y 6 anteriores en 500 ml de agua desionizada, se añadió más agua desionizada hasta que alcanzó una osmolalidad de 350 mOsmol/kg. Los volúmenes totales (que incluyen los 500 ml iniciales) necesarios para alcanzar una osmolalidad de 350 mOsmol/kg se registran en las Tablas 5 y 6 en las columnas finales. Las osmolalidades se midieron utilizando un osmómetro

Advanced Instruments, Inc. Modelo 3250. El osmómetro fue operado siguiendo las instrucciones estándares: después de que el dispositivo pasa una verificación de calibración, se selecciona el intervalo de osmolalidad de "intervalo bajo" (0 a 2000 mOsmol/kg), y se coloca un tubo de muestra que contiene 250 ml de solución de muestra en la cámara de congelación. Posteriormente se presiona el botón de "inicio". Cuando se completa la medición, el dispositivo muestra el resultado de medición y se registra.

Ejemplo 4b–Limpieza intestinal

En un estudio de limpieza intestinal, a los individuos se les dan las soluciones de la invención S1 o S2 por la tarde, seguidas de T1 o T2 a la mañana siguiente. En una variante, a los individuos se les da la solución T1 o T2 en la tarde seguida de S1 o S2 a la mañana siguiente.

Cada individuo recibe el régimen de solución en la ingesta de dosis dividida:

- La dosis de la tarde: Día 1: comenzar la ingesta entre las 17:00 y las 18:00 durante un período de ingesta hasta 2 horas después del ayuno a partir de las 14:00 horas.
- Dosis matinal: Día 2; comenzar la ingesta entre las 07:00 y las 08:00 durante un período de ingesta de 2 horas. Después de cada dosis, se consumirá un líquido transparente adicional para hacer que la dosis total y el líquido transparente adicional ingeridos sean iguales a al menos 3 l en el caso de las Ramas 1 a 6, 8 y 9, y al menos 2 l en el caso de la Rama 7.

Cada dosis de solución de limpieza se reconstituye con agua del par de sobrecitos apropiados que contienen polvo para la solución oral. La solución de limpieza se puede enfriar en la heladera según las preferencias del individuo. La dosis de la solución de limpieza de la noche se bebe dentro de las 2 horas posteriores al inicio de la ingesta en la tarde del Día 1. También se consume al menos el líquido transparente adicional indicado, preferentemente dentro de la hora después de la finalización de la administración de la solución de limpieza en la tarde.

En la mañana del Día 2, la segunda dosis se bebe dentro de las 2 horas posteriores al inicio de la ingesta. También se consume al menos el líquido transparente adicional indicado, preferentemente dentro de 1 hora después del final de la ingesta de solución de limpieza por la mañana. La duración total de cada ingesta de solución de limpieza y la ingesta de líquido transparente normalmente no debe exceder las 3 horas. A cada sujeto se le indica que tome las soluciones de la invención de limpieza asignadas como fracciones de 100 ml cada 10 minutos. La ingesta de líquido transparente adicional obligatoria (agua) después de la ingesta de solución de limpieza puede ser tomada por el individuo como prefiera, usualmente dentro de 1 hora después de completar cada ingesta de solución de limpieza. Se registra el tiempo de inicio y el tiempo de finalización de la ingesta. Se mide el volumen de cualquier solución de limpieza o líquido transparente adicional que quede en los recipientes respectivos. En las ramas 6 a 9, se controla y registra el volumen de líquido consumido *ad libitum*.

Tabla 7:

Rama	Rama 1	Rama 2	Rama 3	Rama 4	Rama 5
Tarde	S1 (750 ml) 875 ml líquido transparente adicional	T1 (500 ml) 875 ml líquido transparente adicional	S2 (500 ml) 1000 ml líquido transparente adicional	MOVIPREP (1000 ml) 500 ml líquido transparente adicional	T1 (500 ml) 1000 ml líquido transparente adicional
Mañana	T1 (500 ml) 875 ml líquido transparente adicional	S1 (750 ml) 875 ml líquido transparente adicional	T1 (500 ml) 1000 ml líquido transparente adicional	MOVIPREP (1000 ml) 500 ml líquido transparente adicional	S2 (500 ml) 1000 ml líquido transparente adicional

Tabla 8:

Rama	Rama 6	Rama 7	Rama 8	Rama 9
Tarde	S2 (500 ml) Líquido transparente adicional: mínimo 1000 ml o más <i>ad lib</i>	S2 (500 ml) Líquido transparente adicional: mínimo 500 ml, o más <i>ad lib</i>	S2 (500 ml) Líquido transparente adicional: mínimo 1000 ml o más <i>ad lib</i>	MOVIPREP (1000 ml) líquido transparente adicional: 500 ml mínimo o más <i>ad lib</i>
Mañana	T1 (500 ml) Líquido transparente adicional: 1000 ml mínimo o más	T1 (500 ml) Líquido transparente adicional: 500 ml mínimo o más	T2 (500 ml) Líquido transparente adicional: mínimo 1000 ml o más	MOVIPREP (1000 ml) líquido transparente adicional: 500 ml

	<i>ad lib</i>	<i>ad lib</i>	<i>ad lib</i>	mínimo o más <i>ad lib</i>
--	---------------	---------------	---------------	----------------------------

La producción de heces se mide desde el inicio de la ingesta en la tarde del día 1 y en las siguientes 24 horas. "Heces" es el término que se usa para referirse a todos los efluentes intestinales. Sobre todo, es líquido. También se evalúan los siguientes:

- Tolerabilidad (tasa de vómitos).
- 5 – Tiempo y volumen de la solución de limpieza para alcanzar un efluente transparente.

En determinados individuos, también se evalúan los siguientes:

- Éxito en la limpieza de colon.
- Las puntuaciones de limpieza segmentaria para cada uno de los cinco segmentos de colon.
- 10 – Evaluación farmacocinética de los principales principios activos: componentes de ascorbato y su metabolito (ácido oxálico) en sangre, orina y heces y PEG3350 y electrolitos en heces en puntos de tiempo definidos, para demostrar actividades biológicas. Los electrolitos en sangre y orina se cuantifican utilizando procedimientos estándar de química clínica.

El estudio descrito anteriormente se llevó a cabo en dos partes: Partes A y B.

- 15 **Parte A:** En la parte A, 120 individuos (70 varones, 50 mujeres) se asignaron a las cuatro Ramas del estudio, Ramas 6 a 4. Se les dieron las soluciones de la invención como se indica en la Tabla 7. En el momento de la presentación, el análisis estadístico completo de los resultados no está completo. Los resultados provisionales basados en un análisis preliminar de los datos y disponibles en el momento de la presentación se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9:

Rama	Rama 1	Rama 2	Rama 3	Rama 4
Número de individuos	30	30 / 29*	30	30 / 29*
Peso de heces promedio (g)	2951 g	3219 g	3399 g	2491 g
Peso de heces con intervalo de confianza 90% (g)	2680 g - 3222 g	2963 g - 3475 g	3221 g - 3578 g	2213 g - 2769 g
Volumen IMP total del protocolo	1250 ml	1250 ml	1000 ml	2000 ml
Volumen del líquido transparente adicional total del protocolo mínimo	1750 ml	1750 ml	2000 ml	1000 ml
Tasa de vómitos	1 (3,33%)	3 (10%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)

- 20 En general, el nivel de cumplimiento fue bueno. Sin embargo, en cada una de las Ramas 2 y 4, 30 individuos comenzaron el estudio, pero un individuo abandonó el estudio después de consumir la primera solución, y antes de poder recolectar cualquier muestra de heces (de este modo, se indican 29 individuos *). Los datos de peso de las heces se basan en el conjunto de 30 individuos para las Ramas 1 y 3, y en el conjunto de 29 individuos para las Ramas 2 y 4. Los individuos que abandonaron el estudio tenían el síntoma de vómitos. Se incluyen en los resultados de la tasa de vómitos.

- 25 Se observa que en cada una de las Ramas 1, 2 y 3 los individuos lograron un peso promedio de producción de materia fecal mayor que en la Rama 4, que representa una solución de limpieza de colon de la técnica anterior. Esto se logró con los individuos en cada una de las Ramas 1, 2 y 3 que consumieron un volumen total más bajo de solución de limpieza intestinal (medicamento de investigación "IMP") que en la Rama 4. La tasa de vómitos para la Rama 2 fue más alta que para las otras ramas. La tasa de vómitos para cada una de las soluciones de la invención
- 30 estuvo dentro de los límites esperados para una solución de limpieza intestinal.

- 35 **Parte B:** En la parte B, 120 individuos (54 varones, 66 mujeres) se asignaron a las cuatro Ramas del estudio, Ramas 6 a 9. Se les dieron las soluciones de la invención expuestas en la Tabla 8. La producción de heces promedio fue mayor en la Rama 7 y ligeramente menor en la Rama 6. La Rama 8 proporcionó una producción de heces promedio menor, pero todas las Ramas 6, 7 y 8 proporcionaron una producción de heces promedio mayor que la Rama 9, que representa una solución de limpieza de colon de la técnica anterior. La producción de heces promedio excedió 2400 g en todas las ramas. La producción de heces promedio en las Ramas 6 y 7 superó 3000 g.

- 5 Los individuos en la parte B se sometieron a una colonoscopia y la calidad de la limpieza fue clasificada por el colonoscopista, quien desconocía qué tratamiento de limpieza se había administrado. La calificación utiliza la escala de limpieza de Harefield. Para obtener detalles de la escala de limpieza de Harefield, ver Halphen et al., Gastrointestinal Endoscopy, 2013, 78, 121-131. La escala de limpieza de Harefield califica la limpieza de colon como Grado A, B, C o D, A es la mejor. Los grados A y B se consideran una limpieza exitosa; los grados C y D se consideran una limpieza no exitosa. En el momento de la presentación, el análisis estadístico completo de los resultados no está completo. Los resultados provisionales basados en un análisis preliminar de los datos y disponibles en el momento de la presentación se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10:

Rama	Rama 6	Rama 7	Rama 8	Rama 9
Número de individuos	30	30	30	30
Volumen IMP total del protocolo	1000 ml	1000 ml	1000 ml	2000 ml
Volumen del líquido transparente adicional total del protocolo mínimo	2000 ml	1000 ml	2000 ml	1000 ml
Grado A	22	28	20	6
Grado B	8	2	7	21
Grado C	0	0	3	2
Grado D	0	0	0	1

- 10 En la Tabla 10 se observa que hubo una mayor proporción de limpieza de Grado A en cada una de las Ramas 6, 7 y 8 que en la Rama 9. Esto se logró con los individuos en cada una de las Ramas 6, 7 y 8 que consumieron un menor volumen total de solución de limpieza intestinal (medicamento en investigación "IMP") que en la Rama 9.

Ejemplo 5: Soluciones de limpieza intestinal

- 15 Se preparan las siguientes soluciones de limpieza intestinal de la invención. Para la solución S3, los componentes que se muestran en la Tabla 11 se combinan en forma de polvo seco y se sellan en los sobrecitos respectivos A y B como se indica en la tabla. Posteriormente, la solución de la invención se prepara mediante la disolución del contenido en agua hasta el volumen indicado en la columna del extremo derecho. La solución S4 se prepara de manera análoga.

Tabla 11

Solución	Sobrecito A							Sobrecito B	
	PEG3350/g	Na2SO4 (anhidro)/g	NaCl/g	KCl/g	Sucralosa/g	Saborizante de Mango/g	Saborizante de Ponche de Fruta/g	Ácido cítrico # /g	Agua a Vol/ml
S3	100	9	2	1	0,79	1,43	-	1,74	500
S4	100	9	2	1	0,79	-	1,59	1,74	500
# Ácido cítrico encapsulado con recubrimiento hidrosoluble									

Para la solución T3, los componentes que se muestran en la Tabla 12 se combinan en forma de polvo seco y se sellan en los sobrecitos C y D respectivas, como se indica en la tabla. Después se prepara la solución mediante la mezcla del contenido de los dos sobrecitos juntos y después de su disolución en agua hasta el volumen indicado en la columna del extremo derecho. Las soluciones de la invención T4, T5 y T6 se preparan de manera análoga.

5

Tabla 12

Solución	Sobrecito C					Sobrecito D			
	PEG3350/g	NaCl/g	KCl/g	Aspartamo/g	Sabor Cítrico/g	Sabor Pomelo Naranja	Ascorbato de Sodio/g	Ácido ascórbico/g	Agua a Vol/ml
T3	40,00	3,20	1,20	0,875	1,6	-	48,11	7,54	500
T4	40,00	3,20	1,20	0,875	-	2,1	48,11	7,54	500

Tabla 13

Solución	Sobrecito C					Sobrecito D			
	PEG3350/g	NaCl/g	KCl/g	Aspartamo/g	Sabor Limón/Lima/g	Sabor Naranja	Ascorbato de sodio/g	Ácido ascórbico/g	Agua a Vol/ml
T5	40,00	2,50	0,90	1,625	1,6	-	40,00	-	500
T6	40,00	2,50	0,90	1,625	-	2,15	40,00	-	500

Ejemplo 6: Regímenes para limpieza intestinal

La limpieza intestinal se lleva a cabo mediante el uso de los siguientes regímenes;

Régimen A:

- 10 El día anterior a un examen de colonoscopia:
- Aproximadamente a las 18:00 hs los pacientes ingieren la Formulación S2 en 500 ml de agua durante 30 minutos a una tasa de aproximadamente 250 ml cada 15 minutos hasta terminar
 - Los pacientes toman 500 ml de agua adicional
 - Tras un intervalo de 1-2 horas, los pacientes ingieren la Formulación T1 en 500 ml de agua durante 30 minutos a una tasa de aproximadamente 250 ml cada 15 minutos hasta terminar, seguido de 500 ml de agua adicional
- 15

La colonoscopia se lleva a cabo el día siguiente. La colonoscopia puede llevarse a cabo por la mañana (es decir, antes de las 12 del mediodía). La colonoscopia puede llevarse a cabo por la tarde (es decir, después de las 12 del mediodía).

20 Régimen B

El día anterior a la colonoscopia:

- Aproximadamente a las 18:00 hs los pacientes ingieren la Formulación S2 en 500 ml de agua
- Los pacientes toman 500 ml de agua adicional obligatoriamente.

El día de la colonoscopia:

- 25
- Aproximadamente a las 06:00 hs, los pacientes ingieren la Formulación T1 en 500 ml de agua durante 30 minutos a la tasa de 250 ml cada 15 minutos hasta terminar.
 - Los pacientes beben 500 ml de agua adicional.

La colonoscopia se lleva a cabo al menos una hora después de que se consuma el agua adicional. La colonoscopia se puede llevar a cabo por la tarde (es decir, después de las 12 del mediodía).

30

Régimen C

El día de la colonoscopia:

- Aproximadamente a las 05:00 hs, los pacientes ingieren S2 en 500 ml de agua durante 30 minutos a una tasa de aproximadamente 250 ml cada 15 minutos.
 - Los pacientes beben 500 ml de agua adicional durante los 30 minutos siguientes a la tasa de 250 ml cada 15 minutos hasta terminar.
 - Después se observa una ruptura libre de líquidos de 1 hora
 - Aproximadamente a las 07:00 hs, los pacientes ingieren T1 en 500 ml de agua durante 30 minutos a una tasa de 250 ml cada 15 minutos.
 - Los pacientes beben 500 ml de agua adicional.
- La colonoscopia se lleva a cabo al menos una hora después de que se consuma el agua adicional. La colonoscopia se puede llevar a cabo por la tarde (es decir, después de las 12 del mediodía).

REIVINDICACIONES

1. Una primera solución de limpieza de colon que comprende

- (i) 70 a 250 g por litro de PEG que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da.
- (ii) 2,0 a 20 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos;
- (iii) opcionalmente uno o más electrolitos;
- (iv) opcionalmente uno o más agentes saborizantes; y
- (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.

y una segunda solución de limpieza de colon que comprende

- a) 300 a 800 mmol por litro de anión ascorbato proporcionados 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 polietilenglicol.

para uso en un procedimiento de limpieza del colon de un individuo antes de un procedimiento de diagnóstico, terapéutico o quirúrgico que comprende:

- administrar al individuo una cantidad efectiva de una primera solución de limpieza de colon;
- administrar al individuo una cantidad efectiva de una segunda solución de limpieza de colon,

a través del que la primera solución de limpieza de colon es tomada durante un período de tiempo $t(dl)$ seguida por un líquido transparente adicional durante un período de tiempo $t(cfl)$, y luego seguida por un intervalo de tiempo $t(intervalo\ de\ dosis)$, la segunda solución de limpieza de colon es tomada durante un período de tiempo $t(d2)$ seguida por un líquido transparente adicional durante un período de tiempo $t(cf2)$, a través del que el individuo experimenta el procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico en un tiempo t_2 tras el comienzo del procedimiento de limpieza de colon, y a través del que el intervalo de tiempo tras la finalización del segundo líquido transparente adicional y el inicio del procedimiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico es $t(intervalo\ de\ procedimiento)$. en el que $t(dl)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos);

- $t(cfl)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos),
- $t(d2)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos);
- $t(cf2)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos);

y en el que:

- (i) t_2 está en el intervalo de 10 a 36 horas (por ejemplo de 12 a 24 horas, por ejemplo de 12 a 16 horas)

$t(intervalo\ de\ dosis)$ está en el intervalo de 0 minutos a 8 horas (por ejemplo de 30 minutos a 4 horas, por ejemplo una hora o dos horas); y

$t(intervalo\ de\ procedimiento)$ está en el intervalo de 8 a 20 horas (por ejemplo de 10 a 16 horas); o

- (ii) t_2 está en el intervalo de 10 a 36 horas (por ejemplo de 12 a 24 horas, por ejemplo de 12 a 16 horas);

$t(intervalo\ de\ dosis)$ está en el intervalo de 8 a 20 horas (por ejemplo de 10 a 14 horas); y

$t(intervalo\ de\ procedimiento)$ está en el intervalo de 30 minutos a 10 horas (por ejemplo de 1 a 6 horas)

2. Una primera y segunda solución de uso como se reivindica en la reivindicación 1, en la que el individuo ingiere la primera y segunda soluciones de limpieza por la noche antes del día del procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico, y:

- $t(dl)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos);
- $t(cfl)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos),
- $t(intervalo\ de\ dosis)$ está en el intervalo de 0 minutos a 8 horas (por ejemplo de 30 minutos a 4 horas, por ejemplo una hora o dos horas)
- $t(d2)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos);
- $t(cf2)$ es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos);
- t_2 está en el intervalo de 10 a 36 horas (por ejemplo de 12 a 24 horas, por ejemplo de 12 a 16 horas); y
- $t(intervalo\ de\ procedimiento)$ es de 8 a 20 horas (por ejemplo, de 10 a 16 horas).

3. Una primera y segunda solución de uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que:

- 5
- t(dl) es 30 minutos;
 - t(cfl) es 30 minutos;
 - t(intervalo de dosis) es una hora o dos horas;
 - t(d2) es 30 minutos;
 - t(cf2) es 30 minutos.
 - t₂ está en el intervalo de 10 a 36 horas; y
 - t(intervalo de procedimiento) es de 8 a 20 horas.
- 10
4. Una primera y segunda solución de uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el individuo ingiere la primera solución limpiadora por la noche antes del día del procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico, y la segunda solución limpiadora por la mañana del procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico
- 15
- t(dl1) es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos);
 - t(cfl) es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos),
 - t(intervalo de dosis) está en el intervalo de 8 a 20 horas (por ejemplo 10 a 14 horas);
 - t(d2) es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos);
 - t(cf2) es 15 minutos a 1 hora (por ejemplo 30 minutos);
 - t₂ está en el intervalo de 10 a 36 horas (por ejemplo de 12 a 24 horas, por ejemplo de 12 a 16 horas); y
 - t(intervalo del procedimiento) es 30 minutos a 10 hora (por ejemplo 1 a 6 horas).
- 20
5. Una primera y segunda solución de uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que:
- 25
- t(dl) es 30 minutos;
 - t(cfl) es 30 minutos;
 - t(intervalo de dosis) está en el intervalo de 8 a 20 horas;
 - t(d2) es 30 minutos;
 - t(cf2) es 30 minutos.
 - t₂ está en el intervalo de 10 a 36 horas; y
 - t(intervalo de procedimiento) es de 1 a 6 horas.
- 30
6. Una primera y una segunda solución para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que el individuo toma de 250 ml hasta 1000 ml de la segunda solución de limpieza.
- 35
7. Una primera y una segunda solución para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que el individuo toma de 400 ml hasta 1100 ml de la primera solución de limpieza.
- 40
8. Una primera y una segunda solución para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que la primera solución de limpieza tiene un volumen de 500 ml o 750 ml, y la segunda solución de limpieza tiene un volumen de 500 ml.
- 45
9. Una primera y una segunda solución para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la que el individuo toma líquido claro adicional tras una o ambas de las primeras y segundas soluciones de limpieza de colon.
- 50
10. Una primera y una segunda solución para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el individuo toma 300 ml a 1000 ml de líquido claro adicional tras cada una de las primeras y segundas soluciones de limpieza de colon.
- 55
11. Una primera y una segunda solución para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la que la segunda solución de limpieza de colon comprende:
- a)
- (i) 12 a 20 g por litro de ácido ascórbico y
 - (ii) 80 a 120 g por litro de ascorbato de sodio
- los componentes (i) y (ii) están presentes en una relación de peso de 1:5063 a 1:7,875;
- b) 60 a 100 g por litro PEG con un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;
- c) 3 a 8 g por litro de cloruro de sodio y 1 a 7 g por litro de cloruro de potasio;
- e) uno o más agentes saborizantes; y
- f) uno o más edulcorantes.
12. Una primera y una segunda solución para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la que la segunda solución de limpieza de colon comprende:
- a)
- (i) 14 a 16 g por litro de ácido ascórbico y
 - (ii) 92 a 100 g por litro de ascorbato de sodio

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

5 13. Una primera y una segunda solución para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la que la segunda solución de limpieza de colon comprende:

a)

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

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

15 14. Una primera y una segunda solución para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la que la primera solución de limpieza de colon comprende:

- (i) 175 a 220 g por litro PEG con un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da.
- (ii) 15 a 20 g por litro de uno o más sulfatos de metal alcalino, sulfatos de metal alcalinotérreo o una mezcla de los mismos;
- (iii) 3,0 a 5,0 g por litro de cloruro de sodio, y 1,5 a 2,5 g por litro de cloruro de potasio;
- (iv) uno o más agentes saborizantes; y
- (v) uno o más edulcorantes.

en la que la primera solución de limpieza tiene un volumen de 400 a 600 ml.

15. Una primera y una segunda solución para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la que la primera solución de limpieza de colon comprende:

- (i) 100 g de PEG con un peso molecular promedio de 3000 to 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 saborizantes; y
- (v) opcionalmente uno o más edulcorantes.

30 16. Una primera y una segunda solución para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el procedimiento es llevado a cabo el día de una colonoscopia de un individuo, y

- Aproximadamente a las 18:00 hs, el individuo toma solución S2 en 500 ml de agua durante 30 minutos a una tasa de aproximadamente 250 ml cada 15 minutos hasta terminar;
- El individuo bebe 500 ml de agua adicional;
- Tras un intervalo de 1-2 horas, el individuo ingiere la Formulación T1 en 500 ml de agua durante 30 minutos a una tasa de aproximadamente 250 ml cada 15 minutos hasta terminar,
- El individuo bebe 500 ml de agua adicional; y
- La colonoscopia se lleva a cabo el día siguiente.

40 la solución S2 es una solución que comprende 100,00 g de PEG 3350, 9,00 g de Na₂SO₄ (anhidro), 2,00 g de NaCl, 1,00 g de KCl, 0,40 g de sucralosa, 0,500 g de Saborizante de Ponche de Fruta y 0,75 g de Ácido Cítrico en agua a un volumen de 500 ml, y siendo la solución T1 una solución que comprende 40,00 g de PEG 3350, 3,20 g de NaCl, 1,20 g de KCl, 1,93 g de Aspartamo, 0,60 g de Saborizante de Naranja, 48,11 g de Ascorbato de Sodio y 7,54 g de Ácido Ascórbico en agua a un volumen de 500 ml.

17. Una primera y segunda solución de uso según la reivindicación 4, en la que el día anterior a la colonoscopia:

- Aproximadamente a las 18:00 hs, el individuo ingiere la Formulación S2 en 16 fl oz (500 ml) de agua;
- El individuo bebe 16 fl oz (500 mL) de agua adicional obligatoria;
- y, el día de la colonoscopia:
- Aproximadamente a las 06:00 hs, el individuo ingiere la Formulación T1 en 500 ml de agua durante 30 minutos a la tasa de 250 ml cada 15 minutos hasta terminar.
- El individuo bebe 500 ml de agua adicional; y
- La colonoscopia es llevada a cabo al menos una hora después de que se consuma la última cantidad de agua adicional, en la que la solución S2 es una solución que comprende 100,00 g de PEG 3350, 9,00 g de Na₂SO₄ (anhidro), 2,00 g de NaCl, 1,00 g de KCl, 0,40 g de sucralosa, 0,500 g de Saborizante de Ponche de Fruta y 0,75 g de Ácido Cítrico en agua a un volumen de 500 ml, y en la que la solución T1 es una solución

que comprende 40,00 g de PEG 3350, 3,20 g de NaCl, 1,20 g de KCl, 1,93 g de Aspartamo, 0,60 g de Saborizante de Naranja, 48,11 g de Ascorbato de Sodio y 7,54 g de Ácido Ascórbico en agua a un volumen de 500 ml.

18. Una solución para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la que se aconseja al individuo a no comer comidas pesadas antes del inicio del tratamiento de limpieza de colon, o se aconseja al individuo a ayunar durante 12 horas antes del inicio del tratamiento de limpieza de colon, o se aconseja al individuo a seguir una "dieta blanca" durante un día antes, o el día del inicio del procedimiento de limpieza de colon, o se aconseja al individuo a consumir sólo una comida ligera, por ejemplo, yogurt solo, durante ese período;
- 5
- 10
- en el que "dieta blanca" es la ingesta de alimentos restringida a alimentos blancos o de color crema, que incluye los alimentos permitidos pechugas de pollo sin piel, filetes de pescado sin piel, huevos, quesos, galletas de arroz, pan blanco, pasta sola, arroz blanco, fideos de arroz, patata pelada, helado, manteca, flan, mayonesa, leche y chocolate blanco; que incluye los alimentos blancos no permitidos coco, cebolla, coliflor, peras, chirimoya, sémola, banana y palomitas de maíz.

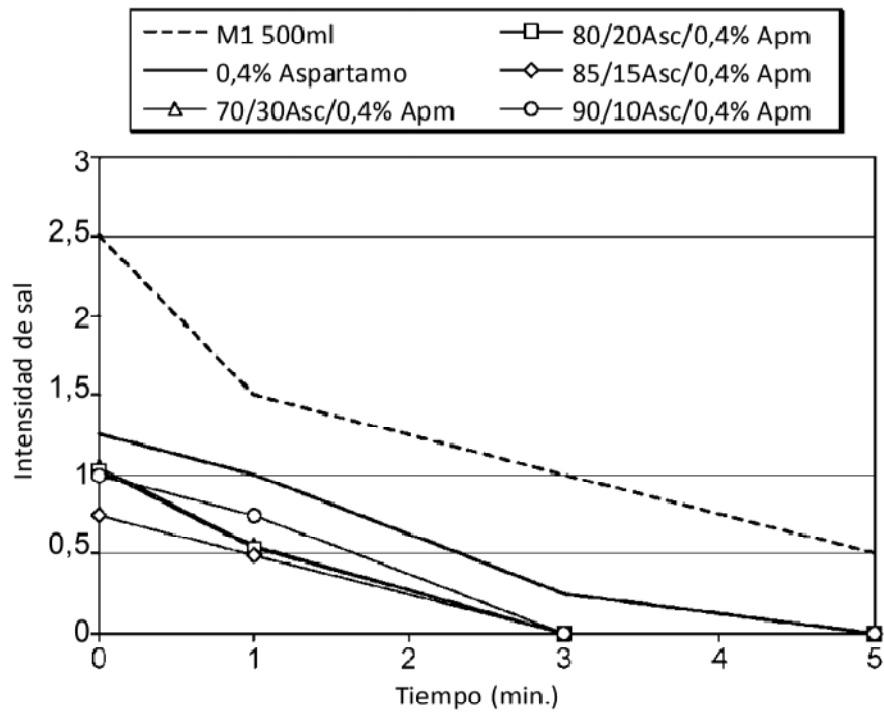


FIG. 1

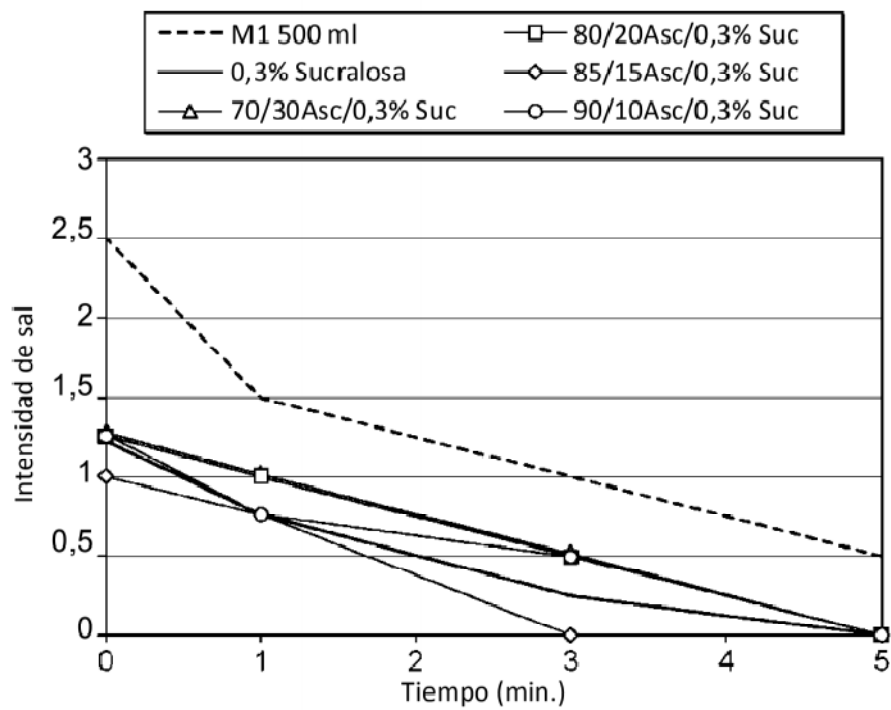


FIG. 2

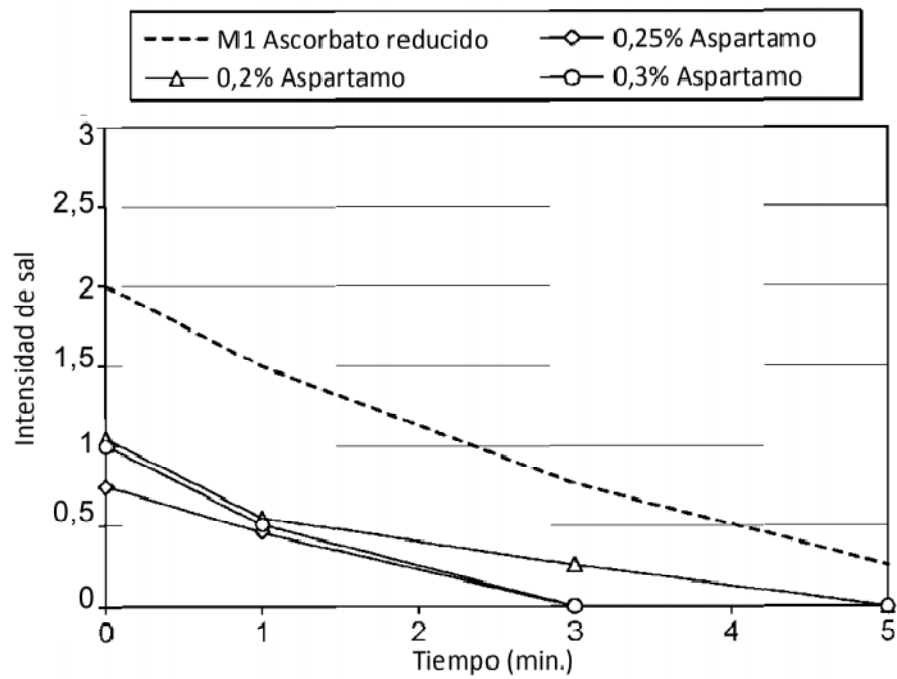


FIG. 3

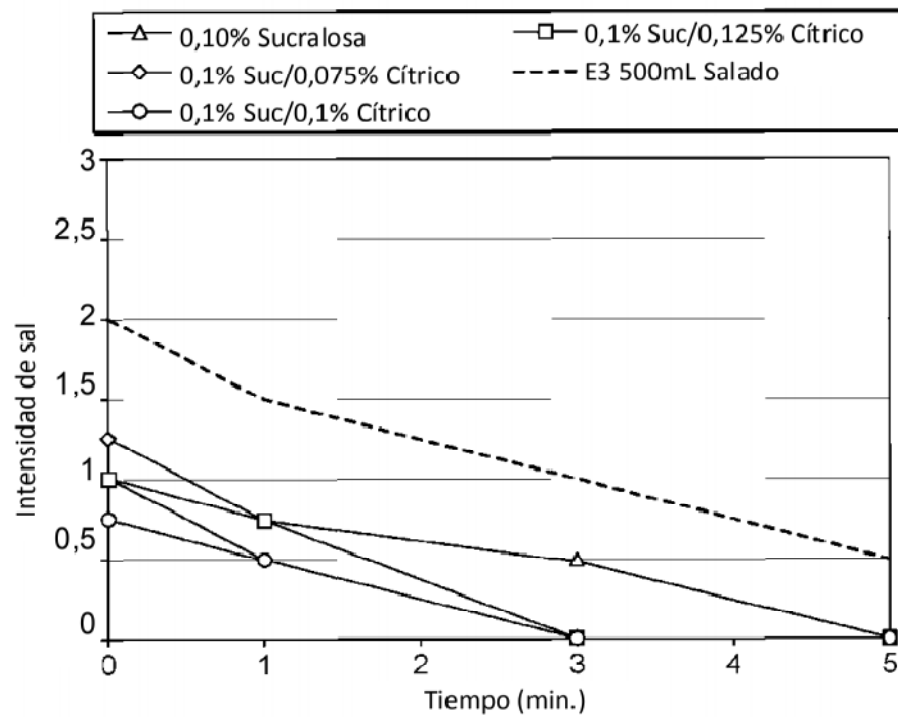


FIG. 4