



(21)申請案號：109103044

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 11 日

(51)Int. Cl. : A61K9/08 (2006.01)

A61K31/375 (2006.01)

A61K31/77 (2006.01)

A61P1/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/09/11 美國

61/699,488

2013/03/15 美國

61/787,366

(71)申請人：荷蘭商諾金私人有限公司 (荷蘭) NORGINE B.V. (NL)

荷蘭

(72)發明人：克雷敦 露西 CLAYTON, LUCY (GB)；卡克特 阿拉斯達 COCKETT, ALASDAIR

(GB)；克里斯拓多羅 馬克 CHRISTODOULOU, MARK (GB)；大衛森 伊恩

DAVIDSON, IAN (GB)；法拉格 林恩 FARRAG, LYNN (GB)；哈爾芬 馬克

HALPHEN, MARC (FR)；瓊斯 賴頓 JONES, LEIGHTON (GB)；培多芬 凡尼

克 PETROSSIAN, VANIK (US)；史坦 彼得 STEIN, PETER (US)；堤西 大衛

TISI, DAVID (US)；烏卡 艾力克斯 UNGAR, ALEX (GB)；沃靈頓 傑輝

WORTHINGTON, JEFFREY (US)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：4 共 104 頁

(54)名稱

結腸清潔之組成物、溶液、套組和用途

(57)摘要

本發明提供一種結腸清潔溶液，其包含：

a) 300 至 800 毫莫耳/公升由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分 (i) 及 (ii) 以 1:4.5 至 1:7.0 之莫耳比存在；及

b) 10 至 200 公克/公升聚乙二醇。

本發明亦提供與該等溶液相關或使用其之方法及套組，及用於製備該等溶液之組成物。

The invention provides a colon cleansing solution comprising:

a) 300 to 800 mmol per litre ascorbate anion provided by a mixture of:

(i) ascorbic acid and

(ii) one or more salts of ascorbic acid

the components (i) and (ii) being present in a molar ration of from 1:4.5 to 1:7.0; and

b) 10 to 200 g per litre polyethylene glycol.

The invention also provides methods and kits associated with, or making use of the solutions, and compositions for the preparation of the solutions.

指定代表圖：

符號簡單說明：

無

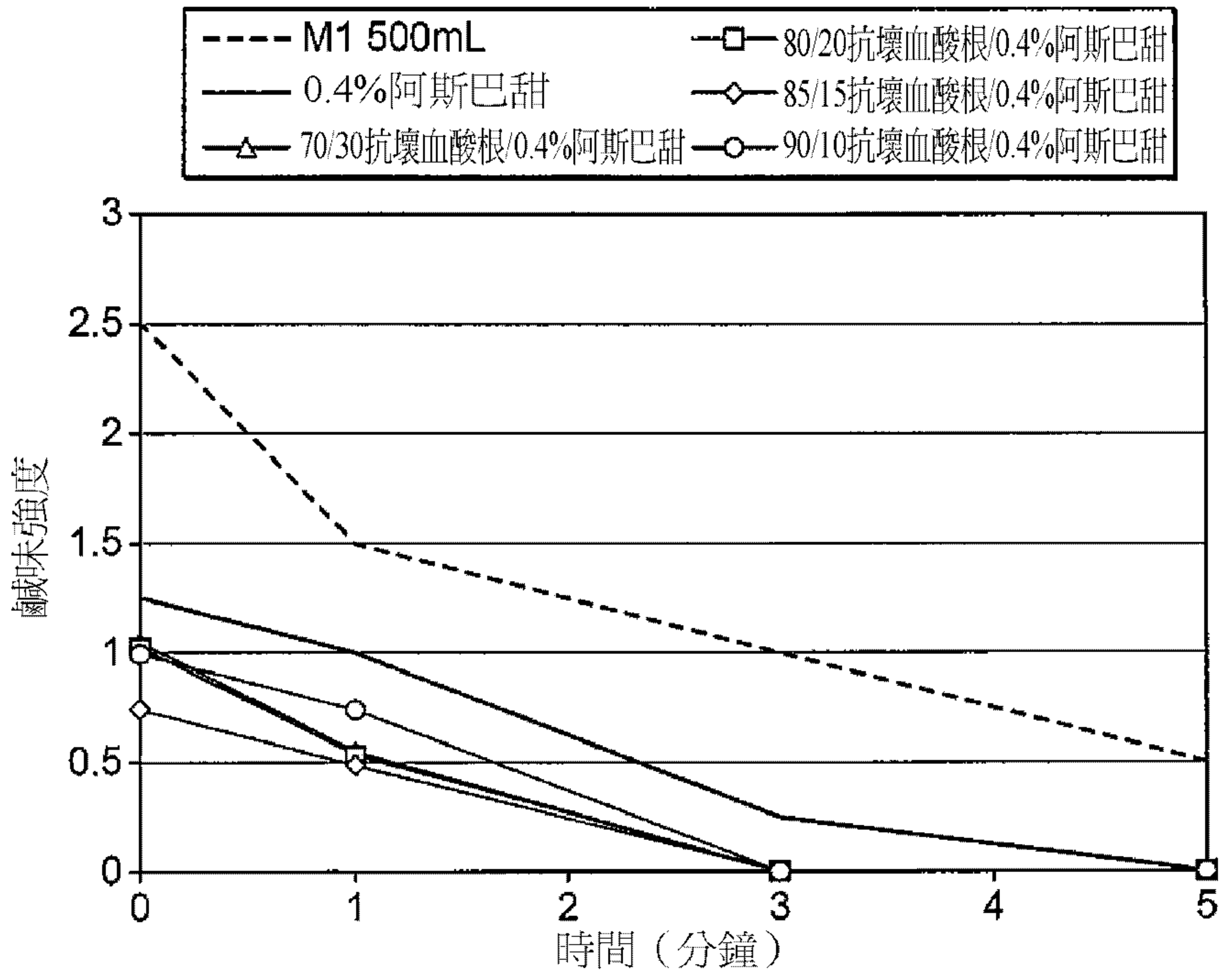


圖1

【發明摘要】

【中文發明名稱】 結腸清潔之組成物、溶液、套組和用途

【英文發明名稱】 Compositions, Solutions, Kits and Uses for Colon Cleansing

【中文】

本發明提供一種結腸清潔溶液，其包含：

a) 300至800毫莫耳/公升由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分 (i) 及 (ii) 以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；及

b) 10至200公克/公升聚乙二醇。

本發明亦提供與該等溶液相關或使用其之方法及套組，及用於製備該等溶液之組成物。

【英文】

The invention provides a colon cleansing solution comprising:

a) 300 to 800 mmol per litre ascorbate anion provided by a mixture of:

(i) ascorbic acid and

(ii) one or more salts of ascorbic acid

the components (i) and (ii) being present in a molar ration of from 1:4.5 to 1:7.0;

and

b) 10 to 200 g per litre polyethylene glycol.

The invention also provides methods and kits associated with, or making use of the solutions, and compositions for the preparation of the solutions.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 結腸清潔之組成物、溶液、套組和用途

【英文發明名稱】 Compositions, Solutions, Kits and Uses for Colon Cleansing

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種使用結腸清潔溶液來清潔結腸之方法及與此相關之組成物及套組。結腸清潔組成物亦稱為灌洗溶液、腸清潔劑、瀉劑或結腸排泄劑。

【先前技術】

1. 先前技術

【0002】 在眾多手術或診斷程序，包括結腸鏡檢、鋇液灌腸檢查（barium enema examination）、乙狀結腸鏡檢查（sigmoidoscopy）及結腸手術之前，結腸或腸清潔很重要。該等程序常基於門診患者進行且因此需要患者在到達進行該程序之醫院或手術室之前在家進行結腸清潔。因此，重要的是若欲在該程序之前達成令人滿意的結腸清潔，則患者順應性在無醫務監督之情況下應良好。

【0003】 腸道灌洗為用於結腸清潔之最常見方法之一，在該方法中攝入較大體積之含有硫酸鈉及聚乙二醇之電解質水溶液。此等滲透活性劑不可吸收或僅可不良吸收且因此使水保留於腸中，從而導致大量腹瀉並清潔結腸。

【0004】 為了有效清潔，許多此等組成物必須以介於2至4公升之間之量攝入。此等組成物之令人不愉快的味道以及需要攝入之較大體積常造成噁心或嘔吐，從而導致患者順應性不良且無法消耗全部溶液體積。不良患者順應性可導致結腸準備不充分，此又可導致必需取消或重複結腸鏡檢或更糟的是無法偵測指示癌症風險之病變或息肉。

【0005】 大量改良之結腸清潔組成物描述於WO 2004/037292中。根據WO 2004/037292之結腸清潔組成物包含聚乙二醇3350、硫酸鈉、抗壞血酸根組分、電解質、甜味劑及調味劑，以商品名稱MOVIPREP®(Norgine集團公司成員Velinor AG之註冊商標)商品化為口服溶液之粉末。儘管服用體積實質上低於其他結腸清潔溶液，但MOVIPREP溶液為有效的。典型地，成年患者僅需要服用2公升溶液(連同其他澄清流體一起)，當相比於服用4公升先前溶液時，益處顯著。

【0006】 結腸清潔劑之新近發展由Braintree Laboratories公司以SUPREP銷售之產品提供。SUPREP含有17.5 g硫酸鈉、3.13 g硫酸鉀及1.6 g硫酸鎂且其以16美液盎司(US fluid ounces)(473 ml)之體積服用。一次處理包含兩個劑量之彼溶液。

【0007】 在文獻中及在結腸清潔產品所附之患者資訊散頁中提及針對結腸清潔溶液之攝入時序之各種方案。舉例而言，上文所提及之MOVIPREP溶液可在檢查或程序前一晚服用(視情況亦服用其他透明液體)，或MOVIPREP溶液可以「分次劑量(split-dose)」方案服用，其中約一半清潔溶液在檢查或程序前一晚服用(「第一劑量(first dose)」)，且剩餘部分在次日早晨服用(「第二劑量(second dose)」)。類似地，建議上文所提及之SUPREP產品作為第一劑量在檢查程序前一晚伴隨額外一定夸脫之水(946 ml)一起服用，隨後在該程序當日早晨作為第二劑量服用。

【0008】 上述灌洗溶液之替代方案由低體積高張鹽溶液提供。實例包括佛利特護舒達口服液(Fleet's phosphosoda)產品及匹克硫酸鈉(sodium picosulphate)溶液。此等溶液為高度濃縮之鹽溶液且患者僅需要攝入較小體積之該等溶液(約100 ml)。然而，此等產品與個體中之低滲狀態及電解質不平衡，尤其低鈉血症相關。其在具有腎問題之個體中尤其顯示為不當的。

【0009】 儘管已取得進展，但市場上之所有灌洗型結腸清潔產品均仍需要

個體攝入較大體積之溶液（在MOVIPREP溶液之情況下為2公升）。許多個體感到攝入較大體積為不愉快或困難的且因此不良患者順應性仍為一個問題。仍然需要在攝入較小體積時有效但不在個體中引起電解質不平衡之替代性結腸清潔溶液。亦仍然需要個體能較愉快地攝入，同時保留良好的清潔有效性之結腸清潔溶液。

【發明內容】

2. 發明內容

【0010】 在第一態樣中，本發明提供一種結腸清潔溶液，其包含：

a) 300至800毫莫耳/公升由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分 (i) 及 (ii) 以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；及

b) 10至200公克/公升聚乙二醇。

【0011】 本發明溶液具有令人驚訝地適口的味道。抗壞血酸與抗壞血酸鹽之特定比使得抗壞血酸鹽之鹹味能夠由酸之酸味平衡至適口程度，且同時不降低抗壞血酸根組分之滲透作用或使溶液太酸。該溶液在以低於許多先前技術溶液之體積攝入時作為結腸清潔溶液高度有效，且其具有良好的耐受性特徵。

【圖式簡單說明】

【0012】

[圖1]展示含阿斯巴甜（aspartame）之溶液之評味測試結果。

[圖2]展示含蔗糖素之溶液之評味測試結果。

[圖3]展示抗壞血酸鈉溶液之評味測試結果。

[圖4]展示PEG-電解質溶液之評味測試結果。

【實施方式】

3. 本發明之實施方式

a) 溶液之內容物

【0013】 本發明溶液為水溶液。為方便起見，抗壞血酸與一或多種抗壞血酸鹽之混合物在本文中將稱作「抗壞血酸根組分（ascorbate component）」。適合之抗壞血酸鹽包括鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽。舉例而言，鹽可選自鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽及鈣鹽。舉例而言，較佳抗壞血酸鹽包括抗壞血酸鈉、抗壞血酸鉀、抗壞血酸鎂及抗壞血酸鈣。(i) 抗壞血酸與(ii) 一或多種抗壞血酸鹽之間的莫耳比為抗壞血酸根部分之莫耳比；舉例而言，抗壞血酸鎂每莫耳鹽包含兩莫耳抗壞血酸根；出於該比率之目的，計數抗壞血酸根之莫耳數。尤其較佳之抗壞血酸鹽為抗壞血酸鎂及抗壞血酸鈉，例如抗壞血酸鈉。在一個具體實例中，該溶液包含抗壞血酸及抗壞血酸鈉（且較佳無其他抗壞血酸鹽）。

【0014】 較佳地，組分(i)與(ii)之莫耳比為1:4.75至1:6.75；更佳為1:5.0至1:6.0；例如1:5.40至1:5.80；例如15:85。

【0015】 本發明溶液較佳包含以下濃度之抗壞血酸根陰離子：300-700毫莫耳/公升，例如350-650毫莫耳/公升，例如450-600毫莫耳/公升。

【0016】 本發明溶液可包含50至140公克/公升抗壞血酸根組分。舉例而言，本發明溶液包含60至140公克/公升，例如80至130公克/公升，例如80至120公克/公升，例如100至120公克/公升抗壞血酸根組分。

【0017】 抗壞血酸之分子量為176 g/mol。抗壞血酸鈉之分子量為198 g/mol。因此，莫耳比為1:4.5至1:7.0之抗壞血酸與抗壞血酸鈉之混合物中的抗壞血酸及抗壞血酸鈉以1:5.063至1:7.875之重量比存在。舉例而言，重量比可為

1:5.344至1:7.594；更佳為1:5.625至1:6.75；例如1:6.075至1:6.525，例如1:6.38。舉例而言，本發明溶液可包含6至25公克/公升抗壞血酸及50至120公克/公升抗壞血酸鈉，例如12至20公克/公升抗壞血酸及80至120公克/公升抗壞血酸鈉（兩者之比如上文所提及）。舉例而言，本發明溶液可包含14至16公克/公升抗壞血酸及92至100公克/公升抗壞血酸鈉。

【0018】 抗壞血酸鉀之分子量為214 g/mol。因此，莫耳比為1:4.5至1:7.0之抗壞血酸與抗壞血酸鉀之混合物中的抗壞血酸及抗壞血酸鉀以1:5.471至1:8.511之重量比存在。舉例而言，重量比可為1:5.776至1:8.208；更佳為1:6.080至1:7.295；例如1:6.565至1:7.052，例如1:6.896。舉例而言，本發明溶液可包含6至25公克/公升抗壞血酸及50至125公克/公升抗壞血酸鉀，例如6至12公克/公升抗壞血酸及80至120公克/公升抗壞血酸鉀。

【0019】 抗壞血酸鎂之分子量為374.5 g/mol且每莫耳抗壞血酸鎂提供兩莫耳抗壞血酸根。因此，莫耳比為1:4.5至1:7.0（抗壞血酸根陰離子）之抗壞血酸與抗壞血酸鎂之混合物中的抗壞血酸及抗壞血酸鎂以1:4.794至1:7.457之重量比存在。舉例而言，重量比可為1:5.061至1:7.191；更佳為1:5.326至1:6.397，例如1:5.753至1:6.179，例如1:6.042。舉例而言，本發明溶液可包含6至25公克/公升抗壞血酸及45至120公克/公升抗壞血酸鎂，例如6至12公克/公升抗壞血酸及75至115公克/公升抗壞血酸鎂。

【0020】 視溶液之pH值而定，一些抗壞血酸根陰離子可經質子化且從而以自由抗壞血酸之形式存在於溶液中。在典型地將投予之溶液之pH值下，僅極少比例之抗壞血酸根經質子化。在計算本文中之「抗壞血酸根陰離子（ascorbate anion）」之濃度時，「抗壞血酸根陰離子」之濃度被視為所存在之所有抗壞血酸根陰離子之總濃度，包括經質子化之比例。

【0021】 清潔溶液包含聚乙二醇。聚乙二醇（PEG）之平均分子量可為例

如2000至8000，例如2500至4500 Da，例如2680至4020 Da，例如3000至4000 Da。舉例而言，PEG可為如國家藥典中所定義之PEG 3350或PEG 4000。亦可使用PEG8000。一些國家藥典中認可之適合PEG之其他實例包括聚乙二醇（Macrogol），例如聚乙二醇3350（Macrogol 3350）或聚乙二醇4000（Macrogol 4000）。

【0022】 清潔溶液包含10至200公克/公升PEG。較佳地，該溶液包含20至160公克/公升PEG，更佳40至120公克/公升，例如60至100公克/公升，例如75至85公克/公升，例如80公克/公升。

【0023】 清潔溶液可另外包含以下一或多者：

- c) 一或多種電解質；
- d) 一或多種鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽；
- e) 一或多種調味劑；
- f) 一或多種甜味劑。

【0024】 清潔溶液可包含一或多種電解質。電解質包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽，尤其為鈉鹽及鉀鹽；及氯鹽、碘鹽、碳酸氫鹽及碳酸鹽，尤其為氯鹽。較佳電解質為氯化鈉及氯化鉀。在一具體實例中，該溶液基本上不含碳酸氫鈉，例如基本上不含任何碳酸氫鹽。

【0025】 舉例而言，溶液可包含1至10公克/公升之濃度的氯化鈉。舉例而言，氯化鈉可按以下濃度存在：3至8公克/公升，例如4至7公克/公升；例如6.0至6.8公克/公升；例如5.6公克/公升或6.4公克/公升。

【0026】 舉例而言，溶液可包含1至10公克/公升之濃度的氯化鉀。舉例而言，氯化鉀可按以下濃度存在：1至7公克/公升，例如1.5至5公克/公升，例如1.5至3公克/公升，例如2.0至2.8公克/公升；例如2.4公克/公升或2.6公克/公升。

【0027】 在一具體實例中，溶液包含氯化鈉及氯化鉀。其可以上文剛提及

之量存在。舉例而言，氯化鈉可以4至7公克/公升之濃度存在且氯化鉀可以1.5至3公克/公升之濃度存在。

【0028】 清潔溶液可包含一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物（在本文中稱為「硫酸鹽組分（sulphate component）」）。鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽可例如選自硫酸鈉、硫酸鉀及硫酸鎂。溶液可包含硫酸鈉、硫酸鉀及硫酸鎂中之一者以上，例如全部三者。較佳地，硫酸鹽組分為硫酸鈉或包括硫酸鈉。

【0029】 舉例而言，溶液可包含以下濃度之硫酸鹽組分：2至20公克/公升，例如5至15公克/公升，例如8至15公克/公升，例如10至14公克/公升，例如12公克/公升。一或多種硫酸鹽可以任何醫藥學上可接受之形式提供：其可各自為無水的或呈水合形式。本文中所提及之重量指排除任何水合水之硫酸鹽之重量。

【0030】 在一替代性較佳具體實例中，溶液不包含硫酸鹽組分；換言之，溶液基本上不含鹼金屬硫酸鹽及鹼土金屬硫酸鹽；尤其基本上不含硫酸鈉、硫酸鉀及硫酸鎂。

【0031】 本文中，術語「基本上不含（essentially free from）」組分意謂所指定組分存在於呈使用形式之本發明溶液中之量低於具有任何功能作用之量；舉例而言，所指定組分之量可低於具有可量測臨床作用之量。舉例而言，其可意謂該組分按以下之量存在：小於0.1公克/公升；例如小於0.03公克/公升；例如小於0.01公克/公升，例如小於0.003公克/公升，例如小於0.001公克/公升。

【0032】 在本文所述之本發明溶液中，所述個別組分之量不包括可存在於用於製備溶液之水中之任何溶質，例如在硬水地區，在自來水中可能存在大量 Ca^{2+} 及 Mg^{2+} 之碳酸鹽、碳酸氫鹽或硫酸鹽。

【0033】 清潔溶液較佳包括調味劑。用於本發明組成物中之調味劑應較佳遮蔽鹹味，相對較甜但不過甜，且在組成物中穩定。調味劑使溶液更適口且因

此有助於患者順應性。較佳調味劑包括檸檬，例如Ungerer檸檬（可購自Ungerer Limited, Sealand Road, Chester, England CH1 4LP）；草莓，例如Ungerer草莓；葡萄柚，例如Ungerer葡萄柚調味劑粉末；黑醋栗，例如Ungerer黑醋栗；鳳梨，例如IFF(International Flavours and Fragrances)鳳梨調味劑粉末；橙，例如Firmenich橙；香草/檸檬及酸橙，例如IFF香草及GivaudinRoure檸檬及酸橙Flav-o-lok；果汁潘趣（fruit punch），例如Ungerer果汁潘趣、柑橘潘趣、芒果及漿果。彼等及其他適合之調味劑可購自International Flavours and Fragrances公司（Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, England）、Ungerer&公司（Sealand Road, Chester, England CH1 4LP）或Firmenich（Firmenich英國公司，Hayes Road, Southall, Middlesex UB2 5NN）。更佳調味劑為檸檬、奇異果、草莓、葡萄柚、橙、果汁潘趣及芒果。柑橘調味劑、橙葡萄柚調味劑及橙調味劑尤其較佳。

【0034】 所需調味劑之量視所討論之調味劑之性質及強度而定。典型地，其為0.05至4.5公克/公升，例如0.05至2.0公克/公升，例如0.2至1.8公克/公升，例如1.0至1.8公克/公升，例如3.0至4.5公克/公升，例如0.3公克/公升或1.2公克/公升，例如3.2或4.2公克/公升。

【0035】 清潔溶液較佳包括甜味劑。基於糖之甜味劑通常不適於結腸清潔組成物，因為未吸收之糖傳遞至結腸中會為細菌提供受質。該等糖可由細菌代謝形成爆炸氣體，諸如氫氣及甲烷。當欲在結腸鏡檢或其他程序期間使用電子設備時，結腸中存在爆炸氣體可為高度危險的。較佳甜味劑包括阿斯巴甜、乙醯磺胺酸鉀（乙醯磺胺酸K）、蔗糖素及糖精及/或其組合。舉例而言，本發明組成物可包含阿斯巴甜及乙醯磺胺酸鉀（乙醯磺胺酸K）中之一者或兩者。舉例而言，本發明組成物可包含蔗糖素及乙醯磺胺酸鉀（乙醯磺胺酸K）中之一者或兩者。在一較佳具體實例中，溶液包含阿斯巴甜或蔗糖素，例如阿斯巴甜。

【0036】 或者，本發明組成物可基本上不含添加之甜味劑，例如從而使組

成物中不同組分之數目降至最低。

【0037】 酸化劑（例如檸檬酸）可作為增味劑存在。酸化劑為賦予組成物酸味之組分。其他酸化劑包括蘋果酸、乙酸、酒石酸、葡萄糖酸 σ 內酯、磷酸、丁二酸、植酸、乳酸或其鹽。酸化劑（例如檸檬酸）可以囊封形式提供。囊封提供在其使用之前將酸化劑與其他組分及與空氣水分隔離的包衣。檸檬酸或其他酸化劑之若干囊封形式可購得。舉例而言，囊封可使用水溶性包衣。

【0038】 所需甜味劑之量視所考慮之甜味劑之性質及強度而定。典型地，其為0.10至4公克/公升。舉例而言，甜味劑可為0.5至4公克/公升，例如2.5至4.0公克/公升，例如3.0公克/公升，例如3.86公克/公升之阿斯巴甜。彼等量之阿斯巴甜尤其適合於與橙調味劑一起使用時，例如0.2至1.8公克/公升，例如1.0至1.8公克/公升，例如0.3公克/公升，0.875公克/公升或1.2公克/公升之橙調味劑。舉例而言，甜味劑可為1.0至2.5公克/公升，例如1.5至2.0公克/公升，例如1.75公克/公升之阿斯巴甜。

【0039】 因此，本發明提供一種結腸清潔溶液，其包含：

- a) 300至800毫莫耳/公升由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：
 - (i) 抗壞血酸及
 - (ii) 一或多種抗壞血酸鹽，
 該等組分 (i) 及 (ii) 以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；
- b) 10至200公克/公升PEG；
- c) 一或多種電解質；
- d) 視情況選用之一或多種鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽；
- e) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- f) 視情況選用之一或多種甜味劑。

【0040】 本說明書之讀者將顯而易知，與所述之本發明具體實例有關之術

語「包含 (comprising)」及其語法變體在所有情況下（除非上下文另外指示）均可經術語「基本上由.....組成 (consisting essentially of)」或「由.....組成 (consisting of)」取代。在「由所指定組分組成 (consists of the stated components)」或「基本上由所指定組分組成 (consists essentially of the stated components)」之溶液的情況下，其餘部分在各情況下由水組成。

【0041】 特定言之，本發明提供一種結腸清潔溶液，其包含：

a) 300至800毫莫耳/公升由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分 (i) 及 (ii) 以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；

b) 10至200公克/公升具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；

c) 氯化鈉及氯化鉀；

d) 視情況選用之硫酸鈉；

e) 視情況選用之一或多種調味劑；及

f) 視情況選用之一或多種甜味劑。

【0042】 c) 及d) 中之每一者可以上述濃度存在。e) 及f) 中之每一者可如上文所述及/或呈上述濃度。

【0043】 特定言之，本發明提供一種結腸清潔溶液，其包含：

a) 300至800毫莫耳/公升由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分 (i) 及 (ii) 以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；

b) 10至200公克/公升具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；

c) 氯化鈉及氯化鉀；

- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑。

【0044】 在一個具體實例中，溶液中存在c)、d) (當存在時)、e) 及f) 中之一或多種組分。在替代性陳述中，組分c)、d) (當存在時)、e) 及f) 中的一些或全部可以例如錠劑或膠囊形式由溶液分開提供。舉例而言，組分c) 及d) 可以錠劑形式提供。在一具體實例中，溶液可包含a) 抗壞血酸根組分及b) PEG，及視情況選用之調味劑及甜味劑 (e) 及f))，且錠劑或膠囊可包含c) 一或多種電解質 (視情況及d) 一或多種鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽) 以及視情況選用之調味劑及甜味劑 (e) 及f)。錠劑或膠囊中之調味劑及甜味劑無需與溶液中之調味劑及甜味劑相同。

【0045】 在一個具體實例中，本發明提供一種結腸清潔溶液，其包含：

- a)
 - (i) 12至20公克/公升抗壞血酸及
 - (ii) 80至120公克/公升抗壞血酸鈉，
 該等組分 (i) 及 (ii) 以1:5063至1:7.875之重量比存在；
- b) 60至100公克/公升具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 3至8公克/公升氯化鈉及1至7公克/公升氯化鉀；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑。

【0046】 在一具體實例中，溶液基本上由彼等組分組成；換言之，其不含大量任何其他組分。溶液可例如不含有任何硫酸鹽。

【0047】 舉例而言，本發明提供一種結腸清潔溶液，其基本上由以下組成：

- a)
 - (i) 14至16公克/公升抗壞血酸及

- (ii) 92至100公克/公升抗壞血酸鈉；
- b) 75至85/公升具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 6.0至6.8公克/公升氯化鈉及2.0至2.8公克/公升氯化鉀；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑。

【0048】 舉例而言，本發明提供一種結腸清潔溶液，其基本上由以下組成：

- a)
 - (i) 15.08公克/公升抗壞血酸及
 - (ii) 96.22公克/公升抗壞血酸鈉；
- b) 80公克/公升具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 6.4公克/公升氯化鈉及2.4公克/公升氯化鉀；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑。

【0049】 舉例而言，調味劑及甜味劑可為1.20公克/公升橙調味劑及3.86公克/公升阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為3.20公克/公升柑橘調味劑及1.75公克/公升阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為4.20公克/公升橙葡萄柚調味劑及1.75公克/公升阿斯巴甜。

【0050】 較佳地，結腸清潔溶液具有高滲透性。亦即，其滲透強度高於人體中之血液。其量測重量莫耳滲透濃度可例如在500至2000 mOsmol/kg範圍內。舉例而言，重量莫耳滲透濃度可在700至1800 mOsmol/kg範圍內。舉例而言，500 ml溶液中溶質之量測V(350)值可為1000至2000 ml，例如1300至2000 ml，例如1400至1900 ml，且可在400至600 ml，例如500 ml之體積內。V(350)值為提供重量莫耳滲透濃度為350 mOsmol/kg之溶液所需之水的體積，總體積為在已添加一定體積水至具有初始體積之溶液中之後的最終體積。

【0051】 重量莫耳滲透濃度可以各種方式量測。一般而言，使用凝固點下降法（freezing point depression）或蒸氣壓改變法（vapour-pressure alteration）。舉例而言，可使用Advanced Instruments公司型號3250滲壓計（一種凝固點下降裝置）。亦可使用蒸氣壓量測，例如使用ELITech集團Vapro 5600裝置。本文中所引用之重量莫耳滲透濃度值較佳視為使用凝固點下降滲壓計，例如使用Advanced Instruments公司型號3250滲壓計，遵循標準操作程序所量測之值。

【0052】 本發明提供一種結腸清潔溶液，其包含：

a) 300至800毫莫耳/公升由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分(i)及(ii)以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；及

b) 10至200公克/公升具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；

且500 ml該溶液之V(350)重量莫耳滲透濃度值為1300至2300 ml。

【0053】 舉例而言，500 ml溶液之V(350)重量莫耳滲透濃度值可為1500至2100 ml，例如1700至2000 ml，例如1800至1900 ml。

b) 溶液之其他視情況選用之內容物

【0054】 除非另外規定，否則本發明溶液可包括一或多種其他視情況選用之組分：

(i) 抗氧化劑

【0055】 一般而言，溶液不必包括防腐劑或抗氧化劑。然而，必要時可使用低含量之抗氧化劑或防腐劑。

(ii) 輕瀉劑

【0056】 一般來說，本文所述之溶液在無需任何其他活性成分之情況下為有效的。然而，必要時可包括另一活性成分。舉例而言，可存在輕瀉劑，例

如刺激性輕瀉劑。舉例而言，可使用吡沙可啶（bisacodyl）、蓖麻油、番瀉葉或雙酚沙丁（bisoxatin）。含有雙酚沙丁之結腸清潔溶液之實例自WO2013001315已知。

（iii）顯影劑

【0057】 出於某些用途，可在本發明溶液中包括一或多種顯影劑。顯影劑之實例包括鋇或碘產品、泛影酸鹽（diatrizoate）（例如以HYPAQUE 50銷售）、甲泛影酸鹽（metrizoate）（例如以ISOPAQUE 370銷售）、碘克酸鹽（ioxalgate）（例如以HEXABRIX銷售）、碘帕醇（iopamidol）（例如以ISOVUE 370銷售）、碘海醇（iohexol）（例如以OMNIPAQUE 350銷售）、碘昔蘭（ioxilan）（例如以OXILAN 350銷售）、碘普胺（iopramide）（例如以ULTRA VIST 370銷售）、碘克沙醇（iodixanol）（例如以VISIPAQUE 320銷售）及/或泛影酸或其陰離子形式泛影酸根（亦稱為泛影酸（amidotrizoic acid）或3,5-二乙醯胺基-2,4,6-三碘苯甲酸；例如以HYPAQUE銷售）。或者，可與投予對比劑或顯影劑一起（例如同時、在其之前或在其之後）使用本發明溶液。

（iv）染料及染色劑。

【0058】 出於某些用途（例如螢光內視鏡檢），可在本發明溶液中包括一或多種染料或染色劑，其為特定黏膜病理學之標記物。染色劑可具有選擇性。舉例而言，可使用胺基己糖胺基酮戊酸鹽（hexaminolevulinate），例如呈其鹽酸鹽形式（以CYSVIEW銷售）。可使用結腸或直腸黏膜病理學之其他標記物。舉例而言，亞甲基藍可將正常黏膜染色，但息肉不會染色且變得更清晰可見。

【0059】 可提及之其他染料及染色劑包括：薑黃素、核黃素、核黃素-5'-磷酸鹽、酒石黃、喹啉黃、晚霞黃、FCF橙、黃色S、胭脂蟲紅、胭脂紅酸、胭脂紅、偶氮玉紅、藍光酸性紅、麗春紅4R、胭脂蟲紅A、誘惑紅AC、專利藍V、靛藍、靛藍胭脂紅、亮藍FCF、葉綠素及葉綠酸、葉綠素及葉綠酸之銅錯合物、

綠色S、普通焦糖、亮黑BN、黑色PN、植物炭、棕色HT、胡蘿蔔素、葉黃素、甜菜紅、甜菜、花青素、碳酸鈣、二氧化鈦、氧化鐵及氫氧化鐵、莧菜紅、棕色F、紅螢素、立索爾寶紅B (LitholRubine B) 及/或紅色2G。可提及之其他染料及染色劑包括：酸性品紅、阿爾巴紅 (Alba red)、茜素花青綠F、茜粗酚紅紫S5、誘惑紅AC、子種綠FG、亮色澱紅R、二溴螢光素、二碘螢光素、曙紅、紅螢素淡黃色鈉、堅牢綠FCF (Fast green FCF)、火焰紅、螢光素、赫林頓粉紅CN (Helindone pink CN)、陰丹士林藍 (Indanthrene blue)、醬紫B、立索爾寶紅B Ca (Litholrubin B Ca)、萘酚黃5、橙II、玫瑰紅B、麗春紅5X、濃吡喃素、靛茜綠5S、四溴螢光素、四氯四溴螢光素、蘇丹紅 (Toney red)、螢光素鈉 (Uranine)、愛爾斯藍 (Alcian Blue)、阿那佐林鈉 (Anazoline Sodium)、亮綠、斑蝥黃質、紅花素、柑橘紅2、伊凡氏藍 (Evan's Blue)、堅牢綠FCF、靛青綠、甲基藍、亞甲基藍、N-(對甲氧基苯基)-對苯二胺、麗春紅3R、麗春紅SX、吡喃素、若丹明B (Rhodamine B)、桑德斯紅 (Saunders Red)、蘇丹黑B (Sudan Black B)、舒泛藍 (Sulphan Blue)、托洛氯銨 (Tolonium Chloride) 及/或活染紅 (Vital Red) 或其等效物或任何組合。

【0060】 或者，可與投予染料或染色劑一起（例如同時、在其之前或在其之後）使用本發明溶液。可以緩慢或延遲釋放形式提供染料或染色劑，例如可提及延遲釋放亞甲基藍（例如結腸釋放亞甲基藍之MMX形式）。

（v）界面活性劑

【0061】 可在本發明溶液中包括界面活性劑。界面活性劑可幫助避免氣泡在結腸中存留。該等氣泡可干擾結腸特徵在結腸鏡檢期間之觀測。可提及之界面活性劑包括聚二甲矽氧烷（或聚二甲矽氧烷與矽膠之任何混合物）、二甲聚矽氧烷。含有聚二甲矽氧烷之腸清潔溶液描述於WO2009052256中。

（vi）潤滑劑

【0062】 可在本發明溶液中包括潤滑劑。包含潤滑劑可幫助結腸鏡插入及便於進行結腸鏡檢。適合之潤滑劑包括甘油或聚矽氧。

(vii) 生物膜破裂化合物

【0063】 可在本發明溶液中包括生物膜破裂化合物。使生物膜破裂之化合物可幫助自結腸黏膜分離含DNA之黏著性多醣層，亦即所謂的「生物膜 (biofilm)」。彼層之移除可幫助達成較清潔及/或較易於觀測或染色之黏膜。

【0064】 可提及之生物膜破裂組分或試劑包括酶，諸如去氧核糖核酸酶 (Dnase)、N-乙醯半胱胺酸、海藻酸鹽裂解酶、糖苷水解酶分散蛋白B；數量感應抑制劑，例如核糖核酸III抑制肽、山柑藤 (Salvadorapersica) 提取物、感受態刺激肽 (Competence-stimulating peptide)、散毒素 (Patulin) 及青黴酸；肽，來源於組織蛋白酶抑制素 (cathelicidin) 之肽、小溶胞肽、PTP-7 (小溶胞肽，參見例如haridia (2011) J. Microbiol. 49(4):663-8, 電子出版於2011年9月2日)、氧化氮、新乳液；臭氧、溶胞噬菌體、乳鐵傳遞蛋白、木糖醇水凝膠、合成鐵螯合劑、蔓越橘組分、薑黃素、銀奈米粒子、乙醯基-11-酮基-P-乳香酸 (AKBA)、麥咖啡組分、益生菌、西奈芬淨 (sinefungin)、S-腺苷甲硫胺酸、S-腺苷-高半胱氨酸、櫛齒藻屬呋喃酮 (Deliseafuranone)、N-磺醯基高絲胺酸內酯及/或巨環內酯抗生素或其任何組合。

【0065】 或者，可與投予生物膜破裂化合物一起 (例如同時、在其之前或在其之後) 使用本發明溶液。生物膜破裂化合物可在本發明溶液之攝入即將結束之際，或在完成本發明溶液之攝入之後即刻投與，以便剛好在結腸鏡檢之前破壞大部分生物膜。

(viii) 有機酸

【0066】 本發明溶液之一些滲透負荷可由除抗壞血酸以外之有機酸或有機酸鹽提供。舉例而言，檸檬酸及/或其鹽可替換本發明溶液中之一些或所有抗

壞血酸鹽。貫穿本說明書，可用檸檬酸替換抗壞血酸。可用檸檬酸鹽替換抗壞血酸鹽。檸檬酸鈉、檸檬酸鉀及檸檬酸鎂尤其較佳。

c) 本發明溶液之用途

【0067】 本發明溶液可用於清潔結腸或腸。其亦適用於治療糞便阻塞或便秘。

【0068】 當進行腸清潔處理時，個體典型地服用單次劑量或分次劑量之清潔溶液。在分次劑量處理中，兩次劑量典型地分開一定時間間隔，例如隔夜間隔加以服用。或者，在分次劑量處理中，兩次劑量可在同一天，例如在治療或手術程序前那一天或在治療或手術程序當天加以服用。分次劑量處理中之各劑量少於單次劑量處理中之劑量。在分次劑量處理中，兩次劑量可各自具有相同組成，或其可不同。

【0069】 關於單次劑量處理，可攝入700至1500 ml體積之本發明溶液。舉例而言，個體可攝入750 ml至1300 ml溶液，例如800至1200 ml，例如900至1100 ml，例如1000 ml。舉例而言，可攝入33或34美液盎司。在一具體實例中，個體可攝入一些其他澄清流體。其他澄清流體可在攝入該溶液之後攝入。或者，其他澄清流體可與攝取本發明溶液共投予。「共投予 (co-administered)」意謂與澄清流體協調攝入本發明溶液；換言之，個體攝入一些本發明溶液但不必整個劑量，隨後攝入一些澄清流體，且隨後攝入更多本發明溶液。

【0070】 關於分次劑量處理，本發明溶液可作為該等劑量中之一者或兩者服用，各劑量具有200至1000 ml之體積。舉例而言，個體可攝入（作為該等劑量中之一者）300 ml至1000 ml溶液，例如300 ml至900 ml，例如300 ml至800 ml，例如400 ml至700 ml，例如400至600 ml，例如450至550 ml，例如500 ml。舉例而言，可攝入16或17美液盎司。

【0071】 第一及第二劑量之合併體積較佳小於2公升。較佳地，其為1750

ml或更少，例如1500 ml或更少，例如1250 ml或更少。對於大多數成年個體，使用多於500 ml，例如多於750 ml之合併體積。舉例而言，使用500 ml至1750 ml，例如750 ml至1500 ml，例如1000 ml至1500 ml，例如1000 ml或1250 ml之合併體積。舉例而言，第一劑量可具有500 ml之體積（例如16或17美液盎司之體積）或750 ml之體積（例如25或26美液盎司之體積）且第二劑量可具有500 ml之體積（例如16或17美液盎司之體積）。

【0072】 在一具體實例中，個體可與各劑量或任一劑量之結腸清潔溶液一起攝入一些其他澄清流體。其他澄清流體可在攝入一定劑量之溶液之後服用。或者，其他澄清流體可與攝取一定劑量之本發明溶液共投予；換言之，個體攝入一些本發明溶液但不必整個劑量，隨後攝入一些澄清流體，且隨後攝入更多本發明溶液。

【0073】 在該方法中，在攝入第一劑量與攝入第二劑量之間典型地存在一定時間間隔。一般而言，時間間隔為至少4小時，例如6小時或更長，例如8小時或更長。典型地，時間間隔小於15小時。在開始服用第一劑量與開始服用第二劑量之間的時間間隔可為例如介於夜晚與次日早晨之間的時間，例如12至16小時，例如14小時。舉例而言，個體可在服用第一與第二劑量之間睡覺（例如隔夜）。

【0074】 或者，介於攝入第一劑量與攝入第二劑量之間的時間間隔可為至少10分鐘，例如10分鐘至4小時，例如30分鐘至4小時，例如30分鐘至兩小時。舉例而言，個體可在手術或診斷程序前一晚攝入第一及第二結腸劑量。介於攝入第一溶液與攝入第二溶液之間的時間間隔可藉由個體經歷排便所需之時間來確定。舉例而言，個體在完成攝入第一溶液之後已發生第一次排便時服用第二劑量。或者，個體在已發生第一次排便時，即使第一劑量攝入不完全，攝入第二劑量。

【0075】 在攝入第一或第二劑量期間，或在介於攝入第一劑量與第二劑量之間的時間間隔期間，個體可另外服用刺激性輕瀉劑（亦稱為蠕動促進劑（prokinetic agent））。刺激性輕瀉劑可有助於實現良好清潔。刺激性輕瀉劑之實例包括接觸性輕瀉劑，例如吡沙可啶、蓖麻油、番瀉葉或雙酚沙丁。刺激性輕瀉劑之實例亦包括其他滲透劑，例如鎂鹽，例如檸檬酸鎂。若方案中包括刺激性輕瀉劑，則時間間隔之長度可縮短。舉例而言，其可為10分鐘至15小時，例如1至15小時，例如1至12小時，例如2至10小時。

【0076】 在介於投予第一劑量與第二劑量之間的時間間隔期間，個體極有可能將經歷排便。個體宜在服用第二劑量之前等待直至已發生排便。

【0077】 在分次劑量處理中，可服用本發明溶液用於劑量中之一者或兩者。較佳地，本發明溶液作為第二溶液服用。舉例而言，個體可攝入300 ml至1000 ml本發明溶液作為第二溶液，例如300 ml至900 ml，例如300 ml至800 ml，例如400 ml至700 ml，例如400至600 ml，例如450至550 ml，例如500 ml。舉例而言，可攝入16或17美液盎司。

【0078】 第一溶液可為具有不同於第二溶液之組成的溶液。因此，在分次劑量腸清潔處理之一較佳具體實例中，個體服用一定劑量之初始清潔溶液，視情況隨後服用一些其他澄清流體。在一定時間間隔之後，個體接著服用一定劑量之本發明溶液，視情況隨後服用一些其他澄清流體。

【0079】 個體在第一或第二劑量之後攝入之澄清流體的體積可在下限為100 ml、200 ml、300 ml、400 ml或500 ml之範圍內。較佳地，下限為300 ml、400 ml或500 ml。體積可在上限為1200 ml、1100 ml、1000 ml、900 ml或800 ml之範圍內。舉例而言，體積可在100 ml至1200 ml，例如200 ml至1100 ml，例如300 ml至1000 ml，例如500 ml至900 ml，例如1000 ml，例如875 ml，例如500 ml至800 ml範圍內。舉例而言，體積可在300 ml至900 ml，例如400 ml至800 ml，例如500 ml

至800 ml範圍內。可攝入至少500 ml體積之其他澄清流體。舉例而言，其可為至少16或17美液盎司。向個體提供之說明書可建議經約1小時之時段，例如以每15至20分鐘150至200 ml之份來攝入其他澄清流體。其他澄清流體可在服用一定劑量之溶液之後服用。或者，其他澄清流體可與攝取一定劑量之本發明溶液共投予；例如個體可在各份本發明溶液之間攝入澄清流體；例如個體可攝入一杯本發明溶液，隨後攝入一杯澄清流體，隨後攝入更多杯本發明溶液。

【0080】 作為其他澄清流體服用或在配製溶液時用作澄清流體之澄清流體可為允許對結腸排出物進行檢查之任何流體。澄清流體亦不應在結腸鏡檢期間阻礙結腸檢查。典型地，澄清流體為基於水之飲料，包括例如水、檸檬水、可樂飲料、甜酒飲料、透明果汁且甚至包括含酒精之透明飲料，例如啤酒。需要澄清流體不含大量或基本上不含任何膳食纖維，因為該纖維干擾根據本發明之結腸清潔。因此，果汁（例如橙汁及奇異果汁）及「帶肉果汁（fruit squash）」應在使用之前過濾。透明果汁甜酒，例如酸橙甜酒或茶（例如綠茶）一般為適合的。鑒於需要避免含有葡萄糖之飲料以便降低爆炸濃度之氫氣或甲烷累積於腸中之風險，不含或含較少糖之「低熱量（diet）」飲料尤其適合，例如針對糖尿病患者之液體飲料、健怡可樂（diet Coke）（RTM）、低熱量檸檬水、低熱量碳酸飲料或低熱量甜酒。最佳澄清流體為水。

【0081】 本發明方法可用於在對個體之結腸、直腸或肛門或腹部其他部位進行診斷、治療或手術程序之前清潔結腸。個體最佳為人類。診斷或手術程序可例如為結腸鏡檢（諸如帽輔助結腸鏡檢及/或窄帶結腸鏡檢）、鉬液灌腸檢查、乙狀結腸鏡檢查（例如軟式乙狀結腸鏡檢查）或結腸手術。本發明方法可為一種在手術或診斷程序之前清潔結腸之方法，其包含在該程序之前投予第一溶液及接著在一定時間間隔之後投予第二溶液。

【0082】 本文中所述之溶液、組成物及套組亦可用於治療便秘及糞便阻

塞。其亦可用於治療嚴重腸細菌感染。因此，本發明提供如本文中所述之用於治療便秘或糞便阻塞或治療嚴重腸細菌感染的溶液、組成物及套組。本發明亦提供治療便秘或糞便阻塞或治療嚴重腸細菌感染的方法，其包含投予如本文所述之溶液。

【0083】 如上文所提及，本發明溶液可用於清潔結腸。在另一態樣中，本發明提供一種具有以下各者之水溶液：

a) 300至800毫莫耳/公升由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分 (i) 及 (ii) 以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；及

b) 視情況選用之10至200公克/公升聚乙二醇，

其用於清潔哺乳動物之結腸。

【0084】 用於清潔哺乳動物之結腸之溶液較佳包含以下濃度之抗壞血酸根陰離子：300-700毫莫耳/公升，例如350-650毫莫耳/公升，例如450-600毫莫耳/公升。如上文所陳述，抗壞血酸根陰離子由抗壞血酸與一或多種抗壞血酸鹽之混合物提供。抗壞血酸根組分之較佳形式如在上文第3a) 部分中所陳述。

【0085】 在一較佳具體實例中，存在PEG。PEG之較佳形式及其較佳量如在上文第3a) 部分中所陳述。

【0086】 用於清潔哺乳動物之結腸之溶液可另外包含以下一或多者：

c) 一或多種電解質；

d) 一或多種鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽；

e) 一或多種調味劑；

f) 一或多種甜味劑。

【0087】 舉例而言，用於清潔哺乳動物之結腸之溶液另外包含彼清單之要

素c)、e)及f)。

【0088】 較佳電解質及其較佳量如在上文第3a)部分中所陳述。

【0089】 較佳鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽及其較佳量如在上文第3a)部分中所陳述。

【0090】 較佳調味劑及其較佳量如在上文第3a)部分中所陳述。

【0091】 較佳甜味劑及其較佳量如在上文第3a)部分中所陳述。

【0092】 舉例而言，水溶液包含：

a) 150至400 mmol由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分(i)及(ii)以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；及

b) 視情況選用之5至100 g PEG。

【0093】 特定言之，本發明提供一種溶液，其包含：

a) 150至400 mmol由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分(i)及(ii)以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；

b) 5至100 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；

c) 氯化鈉及氯化鉀；

d) 視情況選用之硫酸鈉；

e) 視情況選用之一或多種調味劑；及

f) 視情況選用之一或多種甜味劑，

其用於清潔哺乳動物之結腸。

【0094】 c)及d)中之每一者可如上所述及/或以在上文第3a)部分中所

述之量存在。e) 及f) 中之每一者可如上所述及/或呈在上文第3a) 部分中所述之量。

【0095】 特定言之，本發明提供一種溶液，其基本上由以下組成：

a)

(i) 14至16公克/公升抗壞血酸及

(ii) 92至100公克/公升抗壞血酸鈉；

b) 75至85/公升具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；

c) 6.0至6.8公克/公升氯化鈉及2.0至2.8公克/公升氯化鉀；

e) 一或多種調味劑；及

f) 一或多種甜味劑，

其用於清潔哺乳動物之結腸。

【0096】 c) 及d) 中之每一者可如上所述及/或以在上文第3a) 部分中所述之量存在。e) 及f) 中之每一者可如上所述及/或呈在上文第3a) 部分中所述之量。

【0097】 舉例而言，本發明提供一種溶液，其基本上由以下組成：

a)

(i) 15.08公克/公升抗壞血酸及

(ii) 96.22公克/公升抗壞血酸鈉；

b) 80公克/公升具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；

c) 6.4公克/公升氯化鈉及2.4公克/公升氯化鉀；

e) 一或多種調味劑；及

f) 一或多種甜味劑，

其用於清潔哺乳動物之結腸。

【0098】 舉例而言，調味劑及甜味劑可為1.20公克/公升橙調味劑及3.86公

克/公升阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為3.20公克/公升柑橘調味劑及1.75公克/公升阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為4.20公克/公升橙葡萄柚調味劑及1.75公克/公升阿斯巴甜。

【0099】 如上文所提及，腸清潔處理典型地涉及個體服用單次劑量或分次劑量之清潔溶液。上文描述個體在單次劑量處理中服用之溶液的體積。個體可在服用如上文所述之溶液之後服用一些其他澄清流體。上文描述個體在分次劑量處理中服用之溶液的體積。個體可在如上文所述之溶液之各劑量或任一劑量之後服用一些其他澄清流體。

d) 用於製備一定劑量溶液之組成物

【0100】 本發明進一步提供一種用於製備本發明溶液之組成物(例如乾燥組成物，例如粉末)。組成物可具有用於製備一定劑量溶液，例如500 ml劑量(例如16或17美液盎司劑量)之量。本發明提供一種用於與水混合之組成物，其中該組成物視情況在兩個或兩個以上部分中提供且包含：

a) 150至400 mmol由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分(i)及(ii)以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；及

b) 5至100 g聚乙二醇。

【0101】 舉例而言，組分可呈乾燥粉末形式、顆粒形式或其他乾燥形式。或者，其可呈濃縮物或漿料形式。組分可呈相同或不同實體形式。舉例而言，組成物為乾燥組成物，例如乾燥粉末組成物。舉例而言，組分a)及b)中之一者或兩者為乾燥粉末。在乾燥粉末中，一或多種組分可能為水合鹽。

【0102】 如在上文第3a)部分中所陳述，抗壞血酸根陰離子由抗壞血酸與一或多種抗壞血酸鹽之混合物提供。抗壞血酸根組分之較佳形式如上文關於本

發明溶液所陳述。

【0103】 本發明組成物較佳包含150至350 mmol，例如175-325 mmol，例如225-300 mmol之量的抗壞血酸根陰離子。

【0104】 抗壞血酸之分子量為176 g/mol且抗壞血酸鈉之分子量為198 g/mol。因此，150至400 mmol抗壞血酸根陰離子可由以下各者提供：3.3至12.8 g抗壞血酸及24.3至69 g抗壞血酸鈉，例如5.0至10 g抗壞血酸及40至60 g抗壞血酸鈉；例如6.0至10 g抗壞血酸及40至60 g抗壞血酸鈉；例如7.0至8.0 g抗壞血酸及44至52 g抗壞血酸鈉；例如7.0至8.0 g抗壞血酸及46至50 g抗壞血酸鈉。

【0105】 抗壞血酸鉀之分子量為214 g/mol。因此，150至400 mmol抗壞血酸根陰離子可由以下各者提供：3.3至12.8 g抗壞血酸及26至75 g抗壞血酸鉀，例如5.0至10 g抗壞血酸及45至65 g抗壞血酸鉀；例如7.0至8.0 g抗壞血酸及47至56 g抗壞血酸鈉。

【0106】 抗壞血酸鎂之分子量為374.5 g/mol且每莫耳抗壞血酸鎂提供兩莫耳抗壞血酸根。因此，150至400 mmol抗壞血酸根陰離子可由以下各者提供：3.3至12.8 g抗壞血酸及23至65 g抗壞血酸鎂，例如5.0至10 g抗壞血酸及38至57 g抗壞血酸鎂；例如7.0至8.0 g抗壞血酸及42至49 g抗壞血酸鎂。

【0107】 在固體形式中，抗壞血酸典型地由質子化自由抗壞血酸構成。在計算本文中之「抗壞血酸根陰離子」之濃度時，「抗壞血酸根陰離子」之莫耳數被視為所存在之所有抗壞血酸根陰離子之總濃度，包括經質子化之比例。

【0108】 抗壞血酸根組分之重量可為20至85 g，例如25至75 g，例如20至60 g，例如50至60 g。

【0109】 在一具體實例中，抗壞血酸根組分包含抗壞血酸鈉及抗壞血酸（或基本上由抗壞血酸鈉及抗壞血酸組成）。舉例而言，其可以上文剛提及之總量及重量比存在。

【0110】 PEG之較佳形式如在上文第3a)部分中關於本發明溶液所陳述。組成物包含5至100 g PEG。較佳地，組成物包含10至80 g PEG，更佳20至60 g，例如30至50 g，例如37.5至42.5 g，例如40 g PEG。

【0111】 組成物可另外包含以下一或多者：

- c) 一或多種電解質；
- d) 一或多種鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑。

【0112】 較佳電解質如在上文第3a)部分中關於本發明溶液所陳述。舉例而言，組成物可包含0.5至5 g，例如1.5至4 g，例如2.0至3.5 g，例如2.8 g或3.2 g之量的氯化鈉。舉例而言，組成物可包含0.5至5 g，例如0.5至3.5 g，例如0.75至2.5 g，例如0.75至1.5 g，例如1.0至1.4 g，例如1.2 g或1.3 g之量的氯化鉀。在一具體實例中，組成物基本上不含碳酸氫鈉，例如基本上不含任何碳酸氫鹽。

【0113】 較佳鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽如在上文第3a)部分中關於本發明溶液所陳述。舉例而言，組成物可包含1至10 g，例如2.5至7.5 g，例如4至7.5 g，例如5至7 g，例如6 g之量的硫酸鹽組分。一或多種硫酸鹽可以任何醫藥學上可接受之形式提供：其可各自為無水的或呈水合形式。本文中所提及之重量指排除任何水合水之硫酸鹽之重量。水合物形式可存在於乾燥粉末組成物中，且彼組成物在本文中仍視為「乾燥 (dry)」。在一替代性較佳具體實例中，組成物不包含硫酸鹽組分；換言之，組成物基本上不含鹼金屬硫酸鹽及鹼土金屬硫酸鹽；尤其基本上不含硫酸鈉、硫酸鉀及硫酸鎂。

【0114】 較佳調味劑如在上文第3a)部分中關於本發明溶液所陳述。舉例而言，調味劑之量可為0.025至2.25 g，例如0.025至1.0 g，例如0.1至0.9 g，例如0.5至0.9 g，例如1.5至2.25 g，例如0.15 g或0.6 g，例如1.6或2.1 g。

【0115】 較佳甜味劑如在上文第3a)部分中關於本發明溶液所陳述。所需甜味劑之量視所考慮之甜味劑之性質及強度而定。舉例而言，甜味劑之量可為0.05至2 g，例如0.25至2 g，例如1.25至2 g，例如1.5 g，例如1.93 g。彼等量之阿斯巴甜尤其適合於與橙調味劑一起使用時，例如0.1至0.9 g，例如0.5至0.9 g，例如0.15 g、0.4375 g或0.6 g橙調味劑。舉例而言，甜味劑可為0.5至1.25 g，例如0.75至1.0 g，例如0.875 g阿斯巴甜。

【0116】 特定言之，本發明提供一種組成物，其包含：

a) 150至400 mmol由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分(i)及(ii)以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；

b) 5至100 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；

c) 氯化鈉及氯化鉀；

d) 視情況選用之硫酸鈉；

e) 視情況選用之一或多種調味劑；

f) 視情況選用之一或多種甜味劑。

【0117】 c)及d)中之每一者可以上述量存在。e)及f)中之每一者可如上文所述及/或呈上述量。

【0118】 在一個具體實例中，本發明提供一種組成物，其包含：

a)

(i) 6.0至10 g抗壞血酸及

(ii) 40至60 g抗壞血酸鈉，

該等組分(i)及(ii)以1:5063至1:7.875之重量比存在；

b) 30至50 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；

- c) 1.5至4 g氯化鈉及0.5至3.5 g氯化鉀；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑。

【0119】 在一個具體實例中，本發明提供一種組成物，其包含：

- a)
 - (i) 7.43 g抗壞血酸及
 - (ii) 48.11 g抗壞血酸鈉，
- b) 40 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 3.20 g氯化鈉及1.20 g氯化鉀；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑。

【0120】 舉例而言，調味劑及甜味劑可為0.60 g橙調味劑及1.93 g阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為1.60 g柑橘調味劑及0.875 g阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為2.10 g橙葡萄柚調味劑及0.875 g阿斯巴甜。

【0121】 在一具體實例中，組成物基本上由彼等組分組成；換言之，其不含大量任何其他組分。組成物可例如不含有任何硫酸鹽。

【0122】 組分a)至f)中之一或多者可以固體形式或以半固體形式（例如以凝膠形式）提供。

【0123】 在一個具體實例中，在用於配製溶液之組成物中存在c)、d)（當存在時）、e)及f)中之一或多種組分。在替代性陳述中，組分c)、d)（當存在時）、e)及f)中之一些或全部可例如以錠劑或膠囊形式由用於配製溶液之組成物分開提供。在一具體實例中，可以用於與水混合之形式提供抗壞血酸根組分及PEG及視情況選用之調味劑及甜味劑，且錠劑或膠囊包含一或多種電解質及/或一或多種鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽以及視情況選用之調味劑及甜味劑。錠劑

或膠囊中之調味劑及甜味劑無需與用於與水混合之組成物中之調味劑及甜味劑相同。

【0124】 在一些具體實例中，需要將抗壞血酸根組分與PEG組分彼此分開封裝。

【0125】 在一具體實例中，可向個體提供具有複數種各自分開封裝之調味劑（各自視情況與一或多種甜味劑一起）之組成物。隨後個體可根據其口味選擇較佳調味劑（或調味劑與甜味劑組合）。個體亦可選擇完全不使用任何調味劑或甜味劑。

【0126】 讀者將顯而易知，本文中所述之所有化合物及組成物均具有用於哺乳動物（尤其人類）消耗之性質及品質。舉例而言，其具有醫藥級。本文中所述之醫藥學上可接受之組成物可以具有使用說明書之封裝形式提供。

e) 用於製備溶液之組成物

【0127】 在另一態樣中，本發明提供一種組成物，其按以下重量比包含以下組分：

a) 由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子0.82至4.0份：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分(i)及(ii)以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；及

b) 聚乙二醇1.0份。

【0128】 如上文所提及，舉例而言，組分可呈乾燥粉末形式、顆粒形式或其他乾燥形式。或者，其可呈濃縮物或漿料形式。組分可呈相同或不同實體形式。舉例而言，組成物為乾燥組成物，例如乾燥粉末組成物。舉例而言，組分a)及b)中之一者或兩者為乾燥粉末。

【0129】 如上文所陳述，抗壞血酸根陰離子由抗壞血酸與一或多種抗壞血

酸鹽之混合物提供。抗壞血酸根組分之較佳形式如在上文第3a)部分中關於本發明溶液所陳述。

【0130】 PEG之較佳形式如在上文第3a)部分中關於本發明溶液所陳述。本發明組成物所包含之抗壞血酸根陰離子與PEG之重量比較佳為0.82至3.0:1。更佳地，重量比為0.9至2.0:1，例如1.0至1.5:1，例如1.2至1.3:1。如上文所陳述，抗壞血酸根陰離子由抗壞血酸及抗壞血酸鹽以1:4.5至1:7.0之比率提供。抗壞血酸與一或多種抗壞血酸鹽之莫耳比為1:4.75至1:6.75；更佳為1:5.0至1:6.0；例如1:5.40至1:5.80；例如15:85。抗壞血酸鹽可為抗壞血酸鈉。莫耳比為1:4.5至1:7.0之抗壞血酸與抗壞血酸鈉之混合物中的抗壞血酸及抗壞血酸鈉以1:5.063至1:7.875之重量比存在。更佳比率為1:5.344至1:7.594；更佳為1:5.625至1:6.75；例如1:6.075至1:6.525，例如1:6.38。

【0131】 在抗壞血酸根陰離子與PEG之重量比為0.82至3.0:1且抗壞血酸根陰離子由莫耳比為1:4.5至1:7.0之抗壞血酸及抗壞血酸鈉提供之組成物中，抗壞血酸:抗壞血酸鈉:PEG之重量比為0.1031至0.5486:0.7591至2.970:1。舉例而言，重量比可為0.12至0.30:0.9至1.9:1；更佳為0.15至0.25:1.0至1.5:1；例如0.185至0.190:1.15至1.25:1；例如0.1885:1.203:1。

【0132】 組成物可另外包含以下一或多者：

- c) 一或多種電解質；
- d) 一或多種鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽；
- e) 一或多種調味劑；
- f) 一或多種甜味劑。

【0133】 較佳電解質如在上文第3a)部分中關於本發明溶液所陳述。舉例而言，組成物所包含之氯化鈉與PEG之重量比可為0.005至0.5:1，例如0.01至0.3:1，例如0.03至0.2:1，例如0.04至0.15:1，例如0.05至0.1:1，例如0.06至0.09:1。

舉例而言，組成物所包含之氯化鉀與PEG之重量比可為0.005至0.30:1，例如0.01至0.20:1，例如0.01至0.10:1，例如0.02至0.04:1。

【0134】 舉例而言，本發明提供一種組成物，其按以下重量比包含以下組分：

a) 抗壞血酸根陰離子：0.82至4.0份；

b) 聚乙二醇：1.0份；

c1) 氯化鈉：0.005至1.0份；及

c2) 氯化鉀：0.005至1.0份；

該抗壞血酸根陰離子由以下提供：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分(i)及(ii)以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在。

【0135】 組成物較佳基本上不含碳酸氫鈉。舉例而言，其基本上不含任何碳酸氫鹽。

【0136】 較佳鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽如在上文第3a)部分中關於本發明溶液所陳述。舉例而言，組成物所包含之硫酸鹽組分(例如硫酸鈉)與PEG之重量比可為0.01至0.50:1。舉例而言，組成物所包含之硫酸鹽組分(例如硫酸鈉)與PEG之重量比可為0.02至0.25:1，例如0.03至0.22:1，例如0.05至0.20:1，例如0.10至0.20:1。

【0137】 在一具體實例中，組成物不包含硫酸鹽組分；換言之，組成物基本上不含鹼金屬硫酸鹽及鹼土金屬硫酸鹽；尤其基本上不含硫酸鈉、硫酸鉀及硫酸鎂。

【0138】 較佳調味劑如在上文第3a)部分中關於本發明溶液所陳述。舉例而言，組成物所包含之調味劑與PEG之重量比可為0.0005至0.050:1，例如0.001

至0.025:1，例如0.0025至0.020:1。

【0139】 較佳甜味劑如在上文第3a)部分中關於本發明溶液所陳述。舉例而言，組成物所包含之甜味劑與PEG之重量比可為0.0005至0.1:1，例如0.001至0.075:1，例如0.002至0.050:1。

【0140】 特定言之，本發明提供一種組成物，其按以下重量比包含以下組分：

- a) 抗壞血酸根陰離子：0.82至4.0份；
- b) 具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG：1.0份；
- c) 氯化鈉及氯化鉀；
- d) 視情況選用之硫酸鈉；
- e) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- f) 視情況選用之一或多種甜味劑；

該抗壞血酸根陰離子由以下提供：

- (i) 抗壞血酸及
- (ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分(i)及(ii)以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在。

【0141】 c)及d)中之每一者可以上述與PEG之重量比存在。e)及f)中之每一者可如上文所述及/或呈上述與PEG之重量比。

【0142】 在一個具體實例中，本發明提供一種組成物，其按以下重量比包含以下組分：

- a)
 - (i) 抗壞血酸：0.12至0.30份；及
 - (ii) 抗壞血酸鈉：0.9至1.9份，

該等組分(i)及(ii)以1:5063至1:7.875之重量比存在；

- b) 具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG：1份；
- c) 氯化鈉0.05至0.10份及氯化鉀0.02至0.04份；
- e) 一或多種調味劑：0.001至0.075份；及
- f) 一或多種甜味劑：0.002至0.050份。

【0143】 舉例而言，組成物可按以下重量比包含以下組分：

- a)
 - (i) 抗壞血酸：0.189份；及
 - (ii) 抗壞血酸鈉：1.20份；
- b) 具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG：1份；
- c) 氯化鈉0.08份及氯化鉀0.03份；
- e) 一或多種調味劑：0.001至0.075份；及
- f) 一或多種甜味劑：0.002至0.050份。

【0144】 舉例而言，調味劑及甜味劑可為0.015份橙調味劑及0.048份阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為0.040份柑橘調味劑及0.022份阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為0.053份橙葡萄柚調味劑及0.022份阿斯巴甜。

【0145】 在一具體實例中，組成物基本上由彼等組分組成；換言之，其不含大量任何其他組分。組成物可例如不含有任何硫酸鹽。

【0146】 較佳本發明組成物為乾燥組成物，例如乾燥粉末組成物。

【0147】 在另一態樣中，本發明提供一種組成物，其按以下重量比包含以下組分：

- (i) 抗壞血酸：1份及
- (ii) 一或多種抗壞血酸鹽：5.063至7.875份。

【0148】 抗壞血酸鹽可為抗壞血酸鈉。莫耳比為1:4.5至1:7.0之抗壞血酸與抗壞血酸鈉之混合物中的抗壞血酸及抗壞血酸鈉以1:5.063至1:7.875之重量比存

在。更佳比率為1:5.344至1:7.594；更佳為1:5.625至1:6.75；例如1:6.075至1:6.525，例如1:6.38。

f) 製備溶液及組成物之方法

【0149】 本發明進一步提供一種製備本發明溶液之方法，其包含將該溶液之組分與水組合。該方法包含將組分與水組合及混合之步驟。該等組分中之一些或全部在添加水之前可彼此物理性締合。在一些具體實例中，在一個以上部分中提供組成物之組分；換言之，其分開封裝。所有組分均可在與水組合之前彼此組合。舉例而言，若調味劑及甜味劑與其他組分分開封裝，則其可在與水組合之前與其他組分組合。該等組分中之一種或一些可在第一步驟中與水組合並混合，且隨後可在第二步驟中添加剩餘組分中之一些或全部。舉例而言，組分可呈乾燥形式，例如呈粉末形式。

【0150】 如在上文第3d)部分中所陳述，本發明提供一種用於製備本發明溶液之組成物（例如乾燥組成物，例如粉末）。本發明進一步提供一種製備本發明組成物之方法，其包含組合該組成物之組分。舉例而言，該方法可為製備呈粉末形式之本發明組成物之方法。如在上文第3d)部分中所陳述，用於製備本發明溶液之組分可在兩個或兩個以上部分中提供。因此，本發明進一步提供一種製備本發明組成物之方法，其包含組合組成物之一些但並非所有組分。因此，本發明提供一種包含摻合以下各者之混合物的方法：

(i) 抗壞血酸：1份及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽：5.063至7.875份。

【0151】 抗壞血酸鹽可為抗壞血酸鈉。莫耳比為1:4.5至1:7.0之抗壞血酸與抗壞血酸鈉之混合物中的抗壞血酸及抗壞血酸鈉以1:5.063至1:7.875之重量比存在。更佳比率為1:5.344至1:7.594；更佳為1:5.625至1:6.75；例如1:6.075至1:6.525，例如1:6.38。

【0152】 該方法可包含摻合以下各者之混合物：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分 (i) 及 (ii) 以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在。

【0153】 較佳抗壞血酸鹽如在上文第3a) 部分中所陳述。組分 (i) 與 (ii) 之較佳比率如在上文第3a) 部分中所陳述。

【0154】 該方法可進一步包含摻合以下各者之混合物：

a) 抗壞血酸根陰離子：0.82至4.0份；

b) 聚乙二醇：1.0份；

c1) 氯化鈉：0.005至1.0份；及

c2) 氯化鉀：0.005至1.0份；

該抗壞血酸根陰離子由以下提供：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分 (i) 及 (ii) 以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在。

【0155】 可在摻合之前對該等組分進行稱重且將其添加在一起，或可將該等組分以任何所需順序添加至摻合混合物中。

【0156】 舉例而言，可以100 Kg、500 Kg或1000 Kg之規模將組成物摻合成整體。在摻合之後，將組成物分成較小部分用於封裝至劑量中。因此，本發明提供一種方法，其包含將在上文第3e) 部分中所陳述之整體組成物分成較小部分之步驟。本發明亦提供一種方法，其包含用如第3e) 部分中所陳述之個別劑量之整體組成物填充容器之步驟。因此，本發明提供一種方法，其包含用如第3d) 部分中所陳述之組成物填充容器之步驟。如第3d) 部分中所陳述之組成物可在兩個或兩個以上部分中提供。因此，該方法可包含用如第3d) 部分中所

陳述之組成物中之一些但並非所有組分填充容器之步驟。

4. 替代性溶液

【0157】 本發明亦提供一種不含任何抗壞血酸之結腸清潔溶液。因此，在第二態樣中，本發明提供一種包含以下各者之結腸清潔溶液：

a) 360至440毫莫耳/公升由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；

b) 10至200公克/公升聚乙二醇；

該溶液基本上不含抗壞血酸。

【0158】 本發明溶液具有有利性質。本發明溶液具有令人驚訝地適口味道且作為具有良好耐受性特徵之結腸清潔溶液高度有效。

5. 詳細描述

a) 溶液之內容物

【0159】 本發明溶液為水溶液。適合之抗壞血酸鹽包括鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽。舉例而言，鹽可選自鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽及鈣鹽。舉例而言，較佳抗壞血酸鹽包括抗壞血酸鈉、抗壞血酸鉀、抗壞血酸鎂及抗壞血酸鈣。尤其較佳之抗壞血酸鹽為抗壞血酸鎂及抗壞血酸鈉，例如抗壞血酸鈉。在一個具體實例中，溶液包含抗壞血酸鈉且無其他抗壞血酸鹽。

【0160】 本發明溶液較佳包含以下濃度之抗壞血酸根陰離子：370-430毫莫耳/公升，例如380-420毫莫耳/公升，例如400-410毫莫耳/公升。

【0161】 本發明溶液可包含72至88公克/公升抗壞血酸鹽。舉例而言，本發明溶液包含75至85公克/公升，例如78至82公克/公升，例如80公克/公升。

【0162】 抗壞血酸鈉之分子量為198 g/mol。因此，本發明溶液可包含71.3-87.1公克/公升，例如73.3-85.1公克/公升，例如75.2-83.2公克/公升，例如79.2-80.2公克/公升抗壞血酸鈉。

【0163】 抗壞血酸鉀之分子量為214 g/mol。因此，本發明溶液可包含

77.0-94.2公克/公升，79.2-92.0公克/公升，例如81.3-89.9公克/公升，例如85.6-86.7公克/公升抗壞血酸鉀。

【0164】 抗壞血酸鎂之分子量為374.5 g/mol且每莫耳抗壞血酸鎂提供兩莫耳抗壞血酸根。因此，本發明溶液可包含67.4-82.4公克/公升，例如69.3-80.5公克/公升，例如71.2-78.6公克/公升，例如74.9-75.8公克/公升抗壞血酸鎂。

【0165】 視溶液之pH值而定，一些抗壞血酸根陰離子可經質子化且從而以自由抗壞血酸之形式存在於溶液中。在典型地將投予之溶液之pH值下，僅較少比例之抗壞血酸根經質子化。在計算本文中之「抗壞血酸根陰離子」之濃度時，「抗壞血酸根陰離子」之濃度被視為所存在之所有抗壞血酸根陰離子之總濃度，包括經質子化之比例。

【0166】 清潔溶液包含聚乙二醇。聚乙二醇（PEG）可如在上文第3a）部分中所述。清潔溶液包含10至200公克/公升PEG。較佳地，該溶液包含20至160公克/公升PEG，更佳40至120公克/公升，例如60至100公克/公升，例如75至85公克/公升，例如80公克/公升。

【0167】 清潔溶液可另外包含以下一或多者：

- c) 一或多種電解質；
- d) 一或多種鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽；
- e) 一或多種調味劑；
- f) 一或多種甜味劑。

【0168】 清潔溶液可包含一或多種電解質。電解質包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽，尤其為鈉鹽及鉀鹽；及氯鹽、碘鹽、碳酸氫鹽及碳酸鹽，尤其為氯鹽。較佳電解質為氯化鈉及氯化鉀。在一具體實例中，該溶液基本上不含碳酸氫鈉，例如基本上不含任何碳酸氫鹽。

【0169】 舉例而言，溶液可包含1至10公克/公升之濃度的氯化鈉。舉例而

言，氯化鈉可按以下濃度存在：3至8公克/公升，例如4至7公克/公升；例如4.5至5.5公克/公升；例如5.0公克/公升或5.6公克/公升。

【0170】 舉例而言，溶液可以1至10公克/公升之濃度包含氯化鉀。舉例而言，氯化鉀可按以下濃度存在：1至7公克/公升，例如1.5至5公克/公升，例如1.5至3公克/公升，例如1.7至2.8公克/公升；例如1.8公克/公升或2.6公克/公升。

【0171】 在一具體實例中，溶液包含氯化鈉及氯化鉀。其可以上文剛提及之量存在。舉例而言，氯化鈉可以4至7公克/公升之濃度存在且氯化鉀可以1.5至3公克/公升之濃度存在。

【0172】 清潔溶液可包含一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物（在本文中稱為「硫酸鹽組分」）。硫酸鹽組分及其量可如在上文第3a）部分中所述。

【0173】 在一替代性較佳具體實例中，溶液不包含硫酸鹽組分；換言之，溶液基本上不含鹼金屬硫酸鹽及鹼土金屬硫酸鹽；尤其基本上不含硫酸鈉、硫酸鉀及硫酸鎂。

【0174】 在本文所述之本發明溶液中，所述個別組分之量不包括可存在於用於製備溶液之水中之任何溶質，例如在硬水地區，在自來水中可能存在大量 Ca^{2+} 及 Mg^{2+} 之碳酸鹽、碳酸氫鹽或硫酸鹽。

【0175】 清潔溶液較佳包括調味劑。調味劑可如在上文第3a）部分中所述。檸檬/酸橙調味劑及橙調味劑尤其較佳。

【0176】 所需調味劑之量視所討論之調味劑之性質及強度而定。典型地，其為0.05至4.5公克/公升，例如0.05至2.0公克/公升，例如0.5至1.8公克/公升，例如2.5至4.5公克/公升，例如0.6公克/公升或1.6公克/公升，例如3.2或4.3公克/公升。

【0177】 清潔溶液較佳包括甜味劑。甜味劑可如在上文第3a）部分中所述。

【0178】 或者，本發明組成物可基本上不含添加之甜味劑，例如從而使組

成物中不同組分之數目降至最低。

【0179】 酸化劑（例如檸檬酸）可作為增味劑存在。酸化劑為賦予組成物酸味之組分。其他酸化劑包括蘋果酸、乙酸、酒石酸、葡萄糖酸 σ 內酯、磷酸、丁二酸、植酸、乳酸或其鹽。酸化劑（例如檸檬酸）可以囊封形式提供。囊封提供在其使用之前將酸化劑與其他組分及與空氣水分隔離的包衣。檸檬酸或其他酸化劑之若干囊封形式可購得。舉例而言，囊封可使用水溶性包衣。

【0180】 所需甜味劑之量視所考慮之甜味劑之性質及強度而定。典型地，其為0.10至4公克/公升。舉例而言，甜味劑可為0.5至4公克/公升，例如2.5至4.0公克/公升，例如2.0公克/公升，例如2.2公克/公升或3.25公克/公升之阿斯巴甜。彼等量之阿斯巴甜尤其適合於與橙調味劑一起使用時，例如0.2至1.8公克/公升，例如0.5至1.8公克/公升，例如0.6公克/公升或1.6公克/公升或3.25公克/公升之橙調味劑。

【0181】 因此，本發明提供一種結腸清潔溶液，其包含：

- a) 360至440毫莫耳/公升由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；
- b) 10至200公克/公升PEG；
- c) 一或多種電解質；
- d) 視情況選用之一或多種鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽；
- e) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- f) 視情況選用之一或多種甜味劑；

該溶液基本上不含抗壞血酸。

【0182】 特定言之，本發明提供一種結腸清潔溶液，其包含：

- a) 360至440毫莫耳/公升由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；
- b) 10至200公克/公升具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 氯化鈉及氯化鉀；

- d) 視情況選用之硫酸鈉；
- e) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- f) 視情況選用之一或多種甜味劑；

該溶液基本上不含抗壞血酸。

【0183】 c) 及d) 中之每一者可以上述濃度存在。e) 及f) 中之每一者可如上文所述及/或呈上述濃度。

【0184】 特定言之，本發明提供一種結腸清潔溶液，其包含：

- a) 360至440毫莫耳/公升由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；
- b) 10至200公克/公升具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 氯化鈉及氯化鉀；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑；

該溶液基本上不含抗壞血酸。

【0185】 在一個具體實例中，溶液中存在c)、d) (當存在時)、e) 及f) 中之一或多種組分。在替代性陳述中，組分c)、d) (當存在時)、e) 及f) 中的一些或全部可以例如錠劑或膠囊形式由溶液分開提供。在一具體實例中，溶液可包含a) 抗壞血酸根組分及b) PEG及視情況選用之調味劑及甜味劑(e) 及f))，且錠劑或膠囊可包含c) 一或多種電解質及/或d) 一或多種鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽以及視情況選用之調味劑及甜味劑(e) 及f))。錠劑或膠囊中之調味劑及甜味劑無需與溶液中之調味劑及甜味劑相同。

【0186】 在一個具體實例中，本發明提供一種結腸清潔溶液，其包含：

- a) 71.3至87.1公克/公升抗壞血酸鈉
- b) 60至100公克/公升具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 3至8公克/公升氯化鈉及1至7公克/公升氯化鉀；

- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑。

【0187】 在一具體實例中，溶液基本上由彼等組分組成；換言之，其不含大量任何其他組分。溶液可例如不含有任何硫酸鹽。

【0188】 特定言之，本發明提供一種溶液，其基本上由以下組成：

- a) 75至85公克/公升抗壞血酸鈉；
- b) 75至85/公升具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 4.5至5.5公克/公升氯化鈉及1.5至2.3公克/公升氯化鉀；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑。

【0189】 舉例而言，本發明提供一種結腸清潔溶液，其基本上由以下組成：

- a) 80公克/公升抗壞血酸鈉；
- b) 80公克/公升具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 5.0公克/公升氯化鈉及1.80公克/公升氯化鉀；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑。

【0190】 舉例而言，調味劑及甜味劑可為1.60公克/公升橙調味劑及2.20公克/公升阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為3.20公克/公升檸檬/酸橙調味劑及3.25公克/公升阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為4.30公克/公升橙葡萄柚調味劑及3.25公克/公升阿斯巴甜。

【0191】 較佳地，結腸清潔溶液具有高滲透性。亦即，其滲透強度高於人體中之血液。其量測重量莫耳滲透濃度可例如在500至2000 mOsmol/kg範圍內。舉例而言，重量莫耳滲透濃度可在700至1800 mOsmol/kg範圍內。舉例而言，500 ml溶液中溶質之量測V（350）值可為1000至2000 ml，例如1300至1700 ml，例如

1400至1600 ml，且可在400至600 ml體積內，例如500 ml。

【0192】 本發明提供一種結腸清潔溶液，其包含：

- a) 360至440毫莫耳/公升由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；
- b) 10至200公克/公升聚乙二醇；

該溶液基本上不含抗壞血酸，且500 ml該溶液之V(350)重量莫耳滲透濃度值為1000至2000 ml。

【0193】 舉例而言，500 ml該溶液之V(350)重量莫耳滲透濃度值可為1200至1800 ml，例如1400至1600 ml。

b) 溶液之其他視情況選用之內容物

【0194】 本發明溶液可包括如在上文第3b)部分中所陳述之其他視情況選用之組分。

c) 本發明溶液之用途

【0195】 本發明溶液之用途如在上文第3c)部分中所陳述。因此，在另一態樣中，本發明提供一種具有以下各者之水溶液：

a) 360至440毫莫耳/公升由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；
及

b) 視情況選用之10至200公克/公升聚乙二醇，

該溶液基本上不含抗壞血酸，

其用於清潔哺乳動物之結腸。

【0196】 用於清潔哺乳動物之結腸之溶液較佳包含以下濃度之抗壞血酸根陰離子：370-430毫莫耳/公升，例如380-420毫莫耳/公升，例如400-410毫莫耳/公升。如上文所陳述，抗壞血酸根陰離子由一或多種抗壞血酸鹽提供。抗壞血酸根組分之較佳形式如在上文第5a)部分中所陳述。

【0197】 在一較佳具體實例中，存在PEG。PEG之較佳形式及其較佳量如

在上文第5a)部分中所陳述。

【0198】 用於清潔哺乳動物之結腸之溶液可另外包含以下一或多者：

- c) 一或多種電解質；
- d) 一或多種鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽；
- e) 一或多種調味劑；
- f) 一或多種甜味劑。

【0199】 舉例而言，用於清潔哺乳動物之結腸之溶液另外包含彼清單之要素c)、e)及f)。

【0200】 較佳電解質及其較佳量如在上文第5a)部分中所陳述。

【0201】 較佳鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽及其較佳量如在上文第5a)部分中所陳述。

【0202】 較佳調味劑及其較佳量如在上文第5a)部分中所陳述。

【0203】 較佳甜味劑及其較佳量如在上文第5a)部分中所陳述。

【0204】 舉例而言，水溶液包含：

- a) 180至220 mmol由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；及
 - b) 視情況選用之5至100 g PEG，
- 該溶液基本上不含抗壞血酸。

【0205】 特定言之，本發明提供一種溶液，其包含：

- a) 180至220 mmol由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；
- b) 5至100 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 氯化鈉及氯化鉀；
- d) 視情況選用之硫酸鈉；
- e) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- f) 視情況選用之一或多種甜味劑，

該溶液基本上不含抗壞血酸，
其用於清潔哺乳動物之結腸。

【0206】 c) 及d) 中之每一者可如上文所述及/或按以上關於本發明溶液所述之量存在。e) 及f) 中之每一者可如上所述及/或呈在上文第5a) 部分中所述之量。

【0207】 特定言之，本發明提供一種溶液，其基本上由以下組成：

- a) 75至85公克/公升抗壞血酸鈉；
- b) 75至85/公升具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 4.5至5.5公克/公升氯化鈉及1.5至2.3公克/公升氯化鉀；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑，

其用於清潔哺乳動物之結腸。

【0208】 舉例而言，本發明提供一種溶液，其基本上由以下組成：

- a) 80公克/公升抗壞血酸鈉；
- b) 80公克/公升具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 5.0公克/公升氯化鈉及1.80公克/公升氯化鉀；
- d) 一或多種調味劑；及
- e) 一或多種甜味劑，

其用於清潔哺乳動物之結腸。

【0209】 舉例而言，調味劑及甜味劑可為1.60公克/公升橙調味劑及2.20公克/公升阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為3.20公克/公升檸檬/酸橙調味劑及3.25公克/公升阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為4.30公克/公升橙葡萄柚調味劑及3.25公克/公升阿斯巴甜。

【0210】 如上文所提及，腸清潔處理典型地涉及個體服用單次劑量或分次

劑量之清潔溶液。個體在單次劑量處理中所服用之溶液之體積描述在上文第3c)部分中。個體可在服用如上文所述之溶液之後服用一些其他澄清流體。

【0211】 個體在分次劑量處理中所服用之溶液之體積描述在上文第3c)部分中。個體可在如上文所述之溶液之各劑量或任一劑量之後服用一些其他澄清流體。

d) 用於製備一定劑量溶液之組成物

【0212】 本發明進一步提供一種用於製備本發明溶液之組成物(例如乾燥組成物，例如粉末)。組成物可以用於製備一定劑量，例如500 ml劑量之溶液的量提供。本發明提供一種用於與水混合之組成物，其中該組成物視情況在兩個或兩個以上部分中提供且包含：

a) 180至220 mmol由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；及

b) 5至100 g聚乙二醇；

該溶液基本上不含抗壞血酸。

【0213】 舉例而言，組分可呈乾燥粉末形式、顆粒形式或其他乾燥形式。或者，其可呈濃縮物或漿料形式。組分可呈相同或不同實體形式。舉例而言，組成物為乾燥組成物，例如乾燥粉末組成物。舉例而言，組分a)及b)中之一者或兩者為乾燥粉末。

【0214】 如在上文第5a)部分中所陳述，抗壞血酸根陰離子可由一或多種抗壞血酸鹽提供。抗壞血酸根組分之較佳形式如上文關於本發明溶液所陳述。

【0215】 本發明組成物較佳包含185至215 mmol，例如190至210 mmol，例如200-205 mmol之量的抗壞血酸根陰離子。

【0216】 抗壞血酸鈉之分子量為198 g/mol。因此，180至220 mmol抗壞血酸根陰離子可由35.6至43.6 g抗壞血酸鈉提供。舉例而言，抗壞血酸鈉可以36.6至42.6 g，例如37.6至41.6 g，例如39.6至40.6 g之量存在。

【0217】 抗壞血酸鉀之分子量為214 g/mol。因此，180至220 mmol抗壞血酸根陰離子可由38.5至47.1 g抗壞血酸鉀提供。舉例而言，抗壞血酸鉀可以39.6至46.0 g，例如40.7至44.9 g，例如42.8至43.9 g之量存在。

【0218】 抗壞血酸鎂之分子量為374.5 g/mol且每莫耳抗壞血酸鎂提供兩莫耳抗壞血酸根。因此，180至220 mmol抗壞血酸根陰離子可由33.7至41.2 g抗壞血酸鎂提供。舉例而言，抗壞血酸鎂可以34.6至40.3 g，例如35.6至39.3 g，例如37.5至38.4 g之量存在。

【0219】 抗壞血酸鹽組分之重量可為33至47 g，例如35至45 g，例如37至43 g。

【0220】 在一具體實例中，抗壞血酸根組分基本上由抗壞血酸鈉單獨組成。舉例而言，其可以如上文剛提及之量存在。

【0221】 PEG之較佳形式如在上文第5a)部分中關於本發明溶液所陳述。組成物包含5至100 g PEG。較佳地，組成物包含10至80 g PEG，更佳20至60 g，例如30至50 g，例如37.5至42.5 g，例如40 g PEG。

【0222】 組成物可另外包含以下一或多者：

- c) 一或多種電解質；
- d) 一或多種鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑。

【0223】 較佳電解質如在上文第5a)部分中關於本發明溶液所陳述。舉例而言，組成物可包含0.5至5 g，例如1.5至4 g，例如2.0至3.5 g，例如2.5或2.8 g之量的氯化鈉。舉例而言，組成物可包含0.5至5 g，例如0.5至3.5 g，例如0.75至2.5 g，例如0.75至1.5 g，例如0.85至1.4 g，例如0.9或1.3 g之量的氯化鉀。在一具體實例中，組成物基本上不含碳酸氫鈉，例如基本上不含任何碳酸氫鹽。

【0224】 較佳鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽如上文關於本發明溶液所陳述。舉例而言，組成物可包含1至10 g，例如2.5至7.5 g，例如4至7.5 g，例如5至7 g，例如6 g之量的硫酸鹽組分。一或多種硫酸鹽可以任何醫藥學上可接受之形式提供：其可各自為無水的或呈水合形式。本文中所提及之重量指排除任何水合水之硫酸鹽之重量。水合物形式可存在於乾燥粉末組成物中，且彼組成物在本文中仍視為「乾燥」。在一替代性較佳具體實例中，組成物不包含硫酸鹽組分；換言之，溶液基本上不含鹼金屬硫酸鹽及鹼土金屬硫酸鹽；尤其基本上不含硫酸鈉、硫酸鉀及硫酸鎂。

【0225】 較佳調味劑如在上文第5a)部分中關於本發明溶液所陳述。舉例而言，調味劑之量可為0.025至2.25 g，例如0.025至1.0 g，例如0.25至0.9 g，例如1.25至2.25 g，例如0.3 g或0.8 g，例如1.6或2.15 g。

【0226】 較佳甜味劑如上文關於本發明溶液所陳述。舉例而言，甜味劑之量可為0.05至2 g。舉例而言，甜味劑可為0.25至2 g，例如1.25至2.0 g，例如1.0、1.1 g或1.625 g阿斯巴甜。彼等量之阿斯巴甜尤其適合於與橙調味劑一起使用時，例如0.1至0.9 g，例如0.25至0.9 g，例如0.3、0.8 g或1.625 g橙調味劑。

【0227】 特定言之，本發明提供一種組成物，其包含：

- a) 180至220 mmol由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；
- b) 5至100 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 氯化鈉及氯化鉀；
- d) 視情況選用之硫酸鈉；
- e) 視情況選用之一或多種調味劑；
- f) 視情況選用之一或多種甜味劑；

該溶液基本上不含抗壞血酸。

【0228】 c) 及d) 中之每一者可以上述量存在。e) 及f) 中之每一者可如

上文所述及/或呈上述量。

【0229】 在一個具體實例中，本發明提供一種組成物，其包含：

- a) 35.65至43.55 g抗壞血酸鈉；
- b) 30至50 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 1.5至4 g氯化鈉及0.5至3.5 g氯化鉀；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑。

【0230】 在一個具體實例中，本發明提供一種組成物，其包含：

- a) 40 g抗壞血酸鈉；
- b) 40 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 2.50 g氯化鈉及0.90 g氯化鉀；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑。

【0231】 舉例而言，調味劑及甜味劑可為0.80 g橙調味劑及1.10 g阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為1.60 g檸檬/酸橙調味劑及1.625 g阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為2.15 g橙葡萄柚調味劑及1.625 g阿斯巴甜。

【0232】 在一具體實例中，組成物基本上由彼等組分組成；換言之，其不含大量任何其他組分。組成物可例如不含有任何硫酸鹽。

【0233】 a) 至f) 中之一或多種組分可以固體形式或以半固體形式（例如以凝膠形式）提供。

【0234】 在一個具體實例中，在用於配製溶液之組成物中存在c)、d)、e) 及f) 中之一或多種組分。在替代性陳述中，組分c)、d)、e) 及f) 中之一些或全部可以例如錠劑或膠囊形式由用於配製溶液之組成物分開提供。在一具體實例中，可以用於與水混合之形式提供抗壞血酸根組分及PEG及視情況選用之調味

劑及甜味劑，且錠劑或膠囊包含一或多種電解質及/或一或多種鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽以及視情況選用之調味劑及甜味劑。錠劑或膠囊中之調味劑及甜味劑無需與用於與水混合之組成物中之調味劑及甜味劑相同。

【0235】 在一些具體實例中，需要將抗壞血酸根組分與PEG組分彼此分開封裝。

【0236】 在一具體實例中，可向個體提供具有複數種各自分開封裝之調味劑（各自視情況與一或多種甜味劑一起）之組成物。隨後個體可根據其口味選擇較佳調味劑（或調味劑與甜味劑組合）。個體亦可選擇完全不使用任何調味劑或甜味劑。

【0237】 讀者將顯而易知，本文中所述之所有化合物及組成物均具有用於哺乳動物（尤其人類）消耗之性質及品質。舉例而言，其具有醫藥級。本文中所述之醫藥學上可接受之組成物可以具有使用說明書之封裝形式提供。

e) 用於製備溶液之組成物

【0238】 在另一態樣中，本發明提供一種組成物，其按以下重量比包含以下組分：

a) 抗壞血酸根陰離子0.78至1.2份；及

b) 聚乙二醇1.0份；

該抗壞血酸根陰離子由一或多種抗壞血酸鹽提供；

該組成物基本上不含抗壞血酸。

【0239】 如上文所提及，舉例而言，組分可呈乾燥粉末形式、顆粒形式或其他乾燥形式。或者，其可呈濃縮物或漿料形式。組分可呈相同或不同實體形式。舉例而言，組成物為乾燥組成物，例如乾燥粉末組成物。舉例而言，組分a)及b)中之一者或兩者為乾燥粉末。

【0240】 如上文所陳述，抗壞血酸根陰離子由一或多種抗壞血酸鹽提供。

抗壞血酸根組分之較佳形式如在上文第5a)部分中關於本發明溶液所陳述。較佳鹽為抗壞血酸鈉、抗壞血酸鉀及抗壞血酸鎂，尤其抗壞血酸鈉。

【0241】 PEG之較佳形式如在上文第5a)部分中關於本發明溶液所陳述。本發明組成物所包含之抗壞血酸根陰離子與PEG之重量比較佳為0.80至1.0:1。更佳地，該重量比為0.85至0.95:1，例如0.86至0.90:1，例如0.88:1。

【0242】 較佳抗壞血酸鹽為抗壞血酸鈉。本發明組成物所包含之抗壞血酸鈉與PEG之重量比較佳為0.90至1.125:1。更佳地，該重量比為0.956至1.069:1，例如0.968至1.013:1，例如0.99:1，例如1:1。

【0243】 組成物可另外包含以下一或多者：

- c) 一或多種電解質；
- d) 一或多種鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽；
- e) 一或多種調味劑；
- f) 一或多種甜味劑。

【0244】 較佳電解質如在上文第5a)部分中關於本發明溶液所陳述。舉例而言，組成物所包含之氯化鈉與PEG之重量比可為0.005至0.5:1，例如0.01至0.3:1，例如0.02至0.2:1，例如0.03至0.15:1，例如0.04至0.1:1，例如0.05至0.08:1。舉例而言，組成物所包含之氯化鉀與PEG之重量比可為0.005至0.30:1，例如0.01至0.20:1，例如0.01至0.10:1，例如0.02至0.04:1。

【0245】 舉例而言，本發明提供一種組成物，其按以下重量比包含以下組分：

- a) 抗壞血酸根陰離子：0.78至1.2份；
- b) 聚乙二醇：1.0份；
- c1) 氯化鈉：0.005至1.0份；及
- c2) 氯化鉀：0.005至1.0份；

該抗壞血酸根陰離子由一或多種抗壞血酸鹽提供；

該組成物基本上不含抗壞血酸。

【0246】 組成物較佳基本上不含碳酸氫鈉。舉例而言，其基本上不含任何碳酸氫鹽。

【0247】 較佳鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽如在上文第5a)部分中關於本發明溶液所陳述。舉例而言，組成物所包含之硫酸鹽組分（例如硫酸鈉）與PEG之重量比可為0.01至0.50:1。舉例而言，組成物所包含之硫酸鹽組分（例如硫酸鈉）與PEG之重量比可為0.02至0.25:1，例如0.03至0.22:1，例如0.05至0.20:1，例如0.10至0.20:1。

【0248】 在一替代性較佳具體實例中，組成物不包含硫酸鹽組分；換言之，組成物基本上不含鹼金屬硫酸鹽及鹼土金屬硫酸鹽；尤其基本上不含硫酸鈉、硫酸鉀及硫酸鎂。

【0249】 較佳調味劑如在上文第5a)部分中關於本發明溶液所陳述。舉例而言，組成物所包含之調味劑與PEG之重量比可為0.0005至0.05:1，例如0.001至0.050:1，例如0.003至0.030:1。

【0250】 較佳甜味劑如在上文第5a)部分中關於本發明溶液所陳述。舉例而言，組成物所包含之甜味劑與PEG之重量比可為0.0005至0.025:1，例如0.001至0.050:1，例如0.01至0.035:1。

【0251】 特定言之，本發明提供一種組成物，其按以下重量比包含以下組分：

- a) 抗壞血酸根陰離子：0.78至1.2份；
- b) 具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG：1.0份；
- c) 氯化鈉及氯化鉀；
- d) 視情況選用之硫酸鈉；

e) 視情況選用之一或多種調味劑；及

f) 視情況選用之一或多種甜味劑，

該抗壞血酸根陰離子由一或多種抗壞血酸鹽提供；

該組成物基本上不含抗壞血酸。

【0252】 c) 及d) 中之每一者可以上述與PEG之重量比存在。e) 及f) 中之每一者可如上文所述及/或呈上述與PEG之重量比。

【0253】 在一個具體實例中，本發明提供一種組成物，其按以下重量比包含以下組分：

a) 抗壞血酸鈉：0.90至1.125份；

b) 具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG：1份；

c) 氯化鈉0.04至0.10份及氯化鉀0.02至0.04份；

e) 一或多種調味劑：0.001至0.075份；及

f) 一或多種甜味劑：0.002至0.050份。

【0254】 舉例而言，組成物可按以下重量比包含以下組分：

a) 抗壞血酸鈉：1.0份；

b) 具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG：1份；

c) 氯化鈉0.0625份及氯化鉀0.0225份；

e) 一或多種調味劑：0.001至0.075份；及

f) 一或多種甜味劑：0.002至0.050份。

【0255】 舉例而言，調味劑及甜味劑可為0.020份橙調味劑及0.0275份阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為0.040份檸檬/酸橙調味劑及0.041份阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為0.054份橙葡萄柚調味劑及0.041份阿斯巴甜。

【0256】 在一具體實例中，組成物基本上由彼等組分組成；換言之，其不含大量任何其他組分。組成物可例如不含有任何硫酸鹽。

【0257】 較佳本發明組成物為乾燥組成物，例如乾燥粉末組成物。

f) 製備溶液及組成物之方法

【0258】 本發明進一步提供一種製備本發明溶液之方法，其包含將該溶液之組分與水組合。該方法包含將組分與水組合及混合之步驟。該等組分中之一些或全部在添加水之前可彼此物理性締合。在一些具體實例中，在一個以上部分中提供組成物之組分；換言之，其分開封裝。所有組分均可在與水組合之前彼此組合。舉例而言，若調味劑及甜味劑與其他組分分開封裝，則其可在與水組合之前與其他組分組合。該等組分中之一種或一些可在第一步驟中與水組合並混合，且隨後可在第二步驟中添加剩餘組分中之或全部。舉例而言，組分可呈乾燥形式，例如呈粉末形式。

【0259】 如在上文第5d)部分中所陳述，本發明提供一種用於製備本發明溶液之組成物（例如乾燥組成物，例如粉末）。本發明進一步提供一種製備本發明組成物之方法，其包含組合該組成物之組分。舉例而言，該方法可為製備呈粉末形式之本發明組成物之方法。該方法可包含摻合以下各者之混合物：

a) 抗壞血酸根陰離子0.78至1.2份；及

b) 聚乙二醇1.0份；

該抗壞血酸根陰離子由一或多種抗壞血酸鹽提供；

該組成物基本上不含抗壞血酸。

【0260】 較佳抗壞血酸鹽如在上文第5a)部分中所陳述。組分a)與b)之較佳比率如在上文第5a)部分中所陳述。抗壞血酸根陰離子與PEG之重量比較佳為0.80至1.0:1。更佳地，該重量比為0.85至0.95:1，例如0.86至0.90:1，例如0.88:1。

【0261】 較佳抗壞血酸鹽為抗壞血酸鈉。抗壞血酸鈉與PEG之重量比較佳為0.90至1.125:1。更佳地，該重量比為0.956至1.069:1，例如0.968至1.013:1，例如0.99:1，例如1:1。

【0262】 該方法可進一步包含摻合以下各者之混合物：

a) 抗壞血酸根陰離子：0.78至1.2份；

b) 聚乙二醇：1.0份；

c1) 氯化鈉：0.005至1.0份；及

c2) 氯化鉀：0.005至1.0份；

該抗壞血酸根陰離子由一或多種抗壞血酸鹽提供；

該組成物基本上不含抗壞血酸。

【0263】 氯化鈉與PEG及氯化鉀與PEG之較佳比率量如在上文第5e)部分中所陳述。

【0264】 可在摻合之前對該等組分進行稱重且將其添加在一起，或可將該等組分以任何所需順序添加至摻合混合物中。

【0265】 舉例而言，可以公噸規模將組成物摻合成整體。在摻合之後，將組成物分成較小部分用於封裝至劑量中。因此，本發明提供一種方法，其包含將在上文第5e)部分中所陳述之整體組成物分成較小部分之步驟。本發明亦提供一種方法，其包含用如第5e)部分中所陳述之個別劑量之整體組成物填充容器之步驟。因此，本發明提供一種方法，其包含用如第5d)部分中所陳述之組成物填充容器之步驟。如第5d)部分中所陳述之組成物可在兩個或兩個以上部分中提供。因此，該方法可包含用如第5d)部分中所陳述之組成物中之一些但並非所有組分填充容器之步驟。

6. 清潔方法及用於其之溶液

a) 分次劑量結腸清潔處理

【0266】 在上文第2部分至第5部分中所陳述之本發明第一及第二態樣之溶液及組成物尤其可用於分次劑量結腸清潔處理，其中個體服用兩種不同藥劑（例如兩種不同溶液）：第一結腸清潔劑（例如溶液），隨後第二結腸清潔劑（例

如溶液)。此處，「第二結腸清潔劑 (second colon cleansing agent)」意謂按時間先後順序在「第一結腸清潔劑 (first colon cleansing agent)」之後第二個服用的藥劑。較佳地，本發明第一或第二態樣之溶液為第二結腸清潔劑。或者，其可為第一藥劑。因此，在第三態樣中，本發明提供一種清潔哺乳動物結腸之方法，其包含：

- 個體服用有效量之第一結腸清潔劑；且隨後
- 個體服用有效量之第二結腸清潔劑，

第二結腸清潔劑為上述本發明第一或第二態樣之溶液。較佳地，第一結腸清潔劑之組成不同於第二結腸清潔劑。第一結腸清潔劑可為結腸清潔溶液。或者，其可為呈固體形式，例如呈錠劑（例如含PEG之錠劑或含吡沙可啶之錠劑）形式的結腸清潔劑。第一結腸清潔劑可例如含有輕瀉劑，例如刺激性輕瀉劑。舉例而言，可使用吡沙可啶、蓖麻油、番瀉葉或雙酚沙丁。

【0267】 本發明亦提供一種清潔哺乳動物結腸之方法，其包含：

- 個體服用有效量之第一結腸清潔劑；且隨後
- 個體服用有效量之第二結腸清潔劑，

第二結腸清潔劑為包含以下各者之溶液：

a) 300至800毫莫耳/公升由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

- (i) 抗壞血酸及
- (ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分 (i) 及 (ii) 以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；及

b) 視情況選用之10至200公克/公升聚乙二醇。

【0268】 本發明亦提供一種清潔哺乳動物結腸之方法，其包含：

- 個體服用有效量之第一結腸清潔劑；且隨後
- 個體服用有效量之第二結腸清潔劑，

第二結腸清潔劑為包含以下各者之溶液：

a) 360至440毫莫耳/公升由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；

及

b) 視情況選用之10至200公克/公升聚乙二醇；

該溶液基本上不含抗壞血酸。

【0269】 本發明方法可用於在對結腸、直腸或肛門或腹部其他部位進行診斷、處理或手術程序之前清潔結腸。診斷或手術程序可例如為結腸鏡檢、鋇液灌腸檢查、乙狀結腸鏡檢查或結腸手術。本發明方法一般在對結腸、直腸或肛門或腹部其他部位進行診斷、處理或手術程序之前的8小時內完成。較佳地，其在之前4小時內完成。

【0270】 本發明進一步提供一種進行診斷或手術程序（例如結腸鏡檢、鋇液灌腸檢查、乙狀結腸鏡檢查或結腸手術）之方法，其包含以下步驟：

a) 藉由本發明方法清潔結腸；且隨後

b) 進行診斷或手術程序。

【0271】 本發明進一步提供第一結腸清潔劑及第二結腸清潔劑，其用於清潔結腸之方法，該方法包含：

- 個體服用有效量之第一結腸清潔劑；

- 個體服用有效量之第二結腸清潔劑，

第二結腸清潔劑為上述本發明第一或第二態樣之溶液。

【0272】 本發明進一步提供第一結腸清潔劑及第二結腸清潔劑，其用於清潔結腸之方法，該方法包含：

- 個體服用有效量之第一結腸清潔劑；

- 個體服用有效量之第二結腸清潔劑，

第二結腸清潔劑為具有以下各者之水溶液：

a) 300至800毫莫耳/公升由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分 (i) 及 (ii) 以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；及

b) 視情況選用之10至200公克/公升聚乙二醇。

【0273】 在一具體實例中，第一藥劑不同於第二藥劑。

【0274】 本發明進一步提供第一結腸清潔劑及第二結腸清潔劑，其用於清潔結腸之方法，該方法包含：

- 個體服用有效量之第一結腸清潔劑；

- 個體服用有效量之第二結腸清潔劑，

第二結腸清潔劑為具有以下各者之水溶液：

a) 360至440毫莫耳/公升由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；

及

b) 視情況選用之10至200公克/公升聚乙二醇，

該溶液基本上不含抗壞血酸。

【0275】 在一具體實例中，第一藥劑不同於第二藥劑。在下文第6b) 部分中提供可能的第一結腸清潔劑之其他詳情。

【0276】 第二結腸清潔劑較佳如在上文第2部分至第5部分中關於本發明第一及第二態樣之溶液及用途所描述。較佳使用如上文關於在上文第2部分至第5部分中所述之本發明溶液及用途所描述之體積。

【0277】 第一及第二結腸清潔劑可以套組形式提供。在下文第8) 部分中提供該等套組之其他詳情。

b) 「第一 (first)」結腸清潔劑

【0278】 第一清潔劑可為溶液，稱為第一結腸清潔溶液。第一結腸清潔溶

液例如可為腸內容物懸浮劑。第一結腸清潔溶液可包含聚乙二醇及/或鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物。第一結腸清潔溶液可具有高滲透性。

【0279】 較佳地，第一結腸清潔溶液包含聚乙二醇（PEG）。聚乙二醇（PEG）之平均分子量可為2000至8000，例如2500至4500 Da，例如2680至4020 Da，例如3000至4000 Da。舉例而言，PEG可為如國家藥典中所規定之PEG 3350或PEG 4000。亦可使用PEG8000。一些國家藥典中認可之適合PEG之其他實例包括聚乙二醇，例如聚乙二醇3350或聚乙二醇4000。

【0280】 較佳地，第一結腸清潔溶液包含70至250公克/公升PEG。較佳地，該溶液包含130至250公克/公升PEG，例如90至200公克/公升PEG，更佳100至200公克/公升，例如120至150公克/公升，例如133.3公克/公升；例如150至250公克/公升，例如175至225公克/公升，例如200公克/公升。

【0281】 較佳地，第一結腸清潔溶液包含一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物（本文中稱為「硫酸鹽組分」）；鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽可例如選自硫酸鈉、硫酸鉀及硫酸鎂。溶液可包含硫酸鈉、硫酸鉀及硫酸鎂中之一者以上，例如全部三者。較佳地，硫酸鹽組分為硫酸鈉或包括硫酸鈉。

【0282】 較佳地，第一結腸清潔溶液包含以下濃度之硫酸鹽組分（例如硫酸鈉）：2至20公克/公升，例如2至15公克/公升，例如5至15公克/公升，例如8至12公克/公升，例如8或12公克/公升；例如10至20公克/公升，例如15至20公克/公升，例如17至19公克/公升，例如18公克/公升。舉例而言，第一結腸清潔溶液包含8.0至20公克/公升一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物。

【0283】 因此，第一結腸清潔溶液可包含：

（i）70至250公克/公升具有2500至4500 Da之平均分子量之PEG；

（ii）2.0至20公克/公升一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物；

- (iii) 視情況選用之一或多種電解質；
- (iv) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- (v) 視情況選用之一或多種甜味劑。

【0284】 第一結腸清潔溶液可包含一或多種電解質。電解質包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽，尤其為鈉鹽及鉀鹽；及氯鹽、碘鹽、碳酸氫鹽及碳酸鹽，尤其為氯鹽。較佳電解質為氯化鈉及氯化鉀。在一具體實例中，不包括碳酸氫鈉。

【0285】 舉例而言，第一結腸清潔溶液可包含0.5至5.0公克/公升之濃度的氯化鈉。舉例而言，氯化鈉可按以下濃度存在：1.0至4.0公克/公升，例如1.0至3.0公克/公升，例如1.5至3.0公克/公升，例如2.0至3.0公克/公升；例如3.0至5.0公克/公升，例如3.5至4.5公克/公升，例如4.0公克/公升。

【0286】 舉例而言，第一結腸清潔溶液可包含1至10公克/公升之濃度的氯化鉀。舉例而言，氯化鉀可按以下濃度存在：0.05至5.0公克/公升，例如0.1至3.0公克/公升，例如0.2至2.0公克/公升，例如0.5至1.5公克/公升，例如0.5至1.1公克/公升；例如1.5至2.5公克/公升，例如1.8至2.2公克/公升，例如2.0公克/公升。

【0287】 在一具體實例中，第一結腸清潔溶液包含氯化鈉及氯化鉀。其可以上文剛提及之量存在。舉例而言，氯化鈉可以1.0至3.0公克/公升之濃度存在且氯化鉀可以2.5至3.0公克/公升之濃度存在；舉例而言，氯化鈉可以3.0至5.0公克/公升之濃度存在且氯化鉀可以0.5至1.1公克/公升之濃度存在。

【0288】 在一具體實例中，第一結腸清潔溶液包含氯化鈉及氯化鉀。其可以上文剛提及之量存在。舉例而言，氯化鈉可以1.5至3.0公克/公升之濃度存在且氯化鉀可以0.2至2.0公克/公升之濃度存在；舉例而言，氯化鈉可以3.0至5.0公克/公升之濃度存在且氯化鉀可以1.5至2.5公克/公升之濃度存在。

【0289】 舉例而言，第一結腸清潔溶液包含：

- (i) 90至200公克/公升具有2500至4500 Da之平均分子量之PEG；

(ii) 2.0至15公克/公升一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物；

(iii) 0.5至5.0公克/公升氯化鈉及0.05至5.0公克/公升氯化鉀；

(iv) 視情況選用之一或多種調味劑；及

(v) 視情況選用之一或多種甜味劑。

【0290】 在一具體實例中，第一結腸清潔溶液可為如以商品名稱MOVIPREP®商品化之溶液。

【0291】 第一結腸清潔溶液較佳包括調味劑。第一結腸清潔溶液較佳包括甜味劑。調味劑及甜味劑可如上文所述。

【0292】 舉例而言，用於第一結腸清潔溶液之調味劑較佳應遮蔽鹹味，相對較甜但不過甜，且在組成物中穩定。調味劑使溶液更適口且因此有助於患者順應性。較佳調味劑包括檸檬，例如Ungerer檸檬(可購自Ungerer Limited, Sealand Road, Chester, England CH1 4LP)；草莓，例如Ungerer草莓；葡萄柚，例如Ungerer葡萄柚調味劑粉末；黑醋栗，例如Ungerer黑醋栗；鳳梨，例如IFF (International Flavours and Fragrances) 鳳梨調味劑粉末；橙，例如Firmenich橙；及香草/檸檬及酸橙，例如IFF香草及GivaudinRoure檸檬及酸橙Flav-o-lok；果汁潘趣，例如Ungerer果汁潘趣、柑橘潘趣、芒果及漿果。彼等及其他適合之調味劑可購自International Flavours and Fragrances公司 (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, England)、Ungerer&公司 (Sealand Road, Chester, England CH1 4LP) 或Firmenich (Firmenich英國公司, Hayes Road, Southall, Middlesex UB2 5NN)。更佳調味劑為檸檬、奇異果、草莓葡萄柚、果汁潘趣及芒果。果汁潘趣及芒果為尤其較佳調味劑。

【0293】 尤其較佳調味劑為果汁潘趣調味劑，例如含量為0.4至3.5公克/公升，例如0.4至1.2公克/公升，例如0.938、1.0或3.18公克/公升。

【0294】 第一清潔溶液較佳包括甜味劑。較佳甜味劑包括阿斯巴甜、乙醯磺胺酸鉀（乙醯磺胺酸K）、蔗糖素及糖精及/或其組合。舉例而言，溶液可包含阿斯巴甜及乙醯磺胺酸鉀（乙醯磺胺酸K）中之一者或兩者。舉例而言，其可包含蔗糖素及乙醯磺胺酸鉀（乙醯磺胺酸K）中之一者或兩者。在一較佳具體實例中，溶液包含阿斯巴甜或蔗糖素，例如蔗糖素。較佳甜味劑包括阿斯巴甜、乙醯磺胺酸鉀（乙醯磺胺酸K）、蔗糖素及糖精及/或其組合。舉例而言，本發明組成物可包含阿斯巴甜及乙醯磺胺酸鉀（乙醯磺胺酸K）中之一者或兩者。舉例而言，本發明組成物可包含蔗糖素及乙醯磺胺酸鉀（乙醯磺胺酸K）中之一者或兩者。在一較佳具體實例中，溶液包含阿斯巴甜或蔗糖素，例如阿斯巴甜。

【0295】 或者，本發明組成物可基本上不含添加之甜味劑，例如從而使組成物中不同組分之數目降至最低。

【0296】 酸化劑（例如檸檬酸）可作為增味劑存在。酸化劑為賦予組成物酸味之組分。其他酸化劑包括蘋果酸、乙酸、酒石酸、葡萄糖酸 σ 內酯、磷酸、丁二酸、植酸、乳酸或其鹽。其可以0.1至3.0公克/公升，例如0.3至2.0公克/公升，例如0.5至2.0公克/公升，例如0.75公克/公升、1.0公克/公升、1.06公克/公升、1.25公克/公升或1.5公克/公升之量存在。酸化劑（例如檸檬酸）可以囊封形式提供。囊封提供在其使用之前將酸化劑與其他組分及與空氣水分隔離的包衣。檸檬酸或其他酸化劑之若干囊封形式可購得。舉例而言，囊封可使用水溶性包衣。

【0297】 所需甜味劑之量視所考慮之甜味劑之性質及強度而定。典型地，其為0.10至4公克/公升。舉例而言，甜味劑可為0.1至3.0公克/公升，例如0.3至2.0公克/公升，例如0.5至2.0公克/公升，例如0.5至1.3公克/公升，例如0.63公克/公升、0.80公克/公升、1.0公克/公升或1.58公克/公升蔗糖素。

【0298】 第一清潔溶液可包括一或多種其他視情況選用之組分。該等組分可如在上文第3b）部分中所陳述。

【0299】 在一具體實例中，第一結腸清潔溶液具有400至600 ml（例如500 ml）之體積，且含有就在前文之部分中所述之量之溶質。舉例而言，該體積可為16或17美液盎司。舉例而言，本發明提供結腸清潔溶液，其包含：

- （i）175至220公克/公升具有2500至4500 Da之平均分子量之PEG；
- （ii）15至20公克/公升一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物；
- （iii）3.0至5.0公克/公升氯化鈉及1.5至2.5公克/公升氯化鉀；
- （iv）視情況選用之一或多種調味劑；及
- （v）視情況選用之一或多種甜味劑。

【0300】 此類溶液之體積小於一般使用之清潔溶液。

【0301】 在一具體實例中，第一結腸清潔溶液以300 ml直至1200 ml之體積提供。舉例而言，第一溶液之體積可在下限為300 ml、400 ml、500 ml、600 ml或700 ml之範圍內。較佳地，下限為500 ml、600 ml或700 ml。體積可在上限為1200 ml、1100 ml、1000 ml、900 ml或800 ml之範圍內。舉例而言，體積可在400 ml至1100 ml，例如500 ml至1000 ml，例如600 ml至900 ml，例如700 ml至800 ml之範圍內。舉例而言，第一結腸清潔溶液以750 ml之體積提供。舉例而言，體積可在400 ml至600 ml範圍內。舉例而言，第一結腸清潔溶液以500 ml之體積提供。舉例而言，其可呈16或17美液盎司之體積。最適當體積將視溶液之確切組分及其存在之量而定。一般而言，對於滲透強度較高之溶液，將需要較小體積。

【0302】 第一清潔溶液之量測重量莫耳滲透濃度可例如在200至2000 mOsmol/kg、200至1500 mOsmol/kg範圍內。在一較佳具體實例中，其具有高滲透性。其量測重量莫耳滲透濃度可例如在320至1500 mOsmol範圍內。舉例而言，第一清潔溶液之量測重量莫耳滲透濃度在330至1200 mOsmol/kg，例如340至1000 mOsmol/kg，例如350至800 mOsmol/kg，例如350至700 mOsmol/kg範圍內。舉例而言，溶液中溶質之V（350）值可為800至1600 ml，例如1000至1400 ml，

例如1150至1250 ml，且可呈400至600 ml，例如500 ml之體積。

【0303】 本發明進一步提供一種用於製備第一結腸清潔溶液之組成物，視情況在兩個或兩個以上部分中提供。舉例而言，該組成物可包含：

- (i) 87.5至110 g具有2500至4500 Da之平均分子量之PEG；
- (ii) 7.5至10 g一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物；
- (iii) 1.5至2.5 g氯化鈉及0.75至1.25 g氯化鉀；
- (iv) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- (v) 視情況選用之一或多種甜味劑。

【0304】 舉例而言，該組成物可包含：

- (i) 100 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- (ii) 9.0 g硫酸鈉；
- (iii) 2.0 g氯化鈉及1.0 g氯化鉀；
- (iv) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- (v) 視情況選用之一或多種甜味劑。

【0305】 舉例而言，調味劑及甜味劑可為0.469 g果汁潘趣調味劑、0.476 g蔗糖素及0.792 g檸檬酸。舉例而言，調味劑及甜味劑可為0.500 g果汁潘趣調味劑、0.40 g蔗糖素及0.75 g檸檬酸。舉例而言，調味劑及甜味劑可為1.43 g芒果調味劑、0.79 g蔗糖素及1.74 g檸檬酸。舉例而言，調味劑及甜味劑可為1.59 g果汁潘趣調味劑、0.79 g蔗糖素及1.74 g檸檬酸。檸檬酸可視情況與其他組分分開封裝。

【0306】 特定第一溶液S1及S2及特定第二溶液T1及T2描述於下文實施例部分中。在本發明之一較佳態樣中，提供一種清潔個體結腸之方法，其包含（或基本上由以下組成）：

向該個體投予如本文中所陳述之清潔溶液S2；

向該個體投予如本文中所陳述之清潔溶液T1。

【0307】 在本發明此態樣之較佳具體實例中，向個體投予清潔溶液S2，隨後投予清潔溶液T1。尤其較佳的是，向個體投予S2，且隨後在一定時間間隔（諸如本文所揭示）之後，向個體投予T1。在本發明此態樣之其他較佳具體實例中，與S2及/或T1一起向個體投予其他流體（諸如澄清流體）。舉例而言，在投予S2及/或T1之後，向個體投予其他澄清流體（諸如500 ml或大約500 ml，或1000 ml或大約1000 ml）。或者，在投予S2及/或T1期間向個體投予其他澄清流體。在典型具體實例中，自我投予清潔溶液S2及/或T1。

7. 在結腸清潔溶液中使用甜味劑

【0308】 本發明者已發現，含有酸化劑（例如檸檬酸）及蔗糖素之含硫酸鹽之結腸清潔溶液尤其適口。

【0309】 根據第四態樣，本發明進一步提供一種結腸清潔溶液，其包含：

- （i）70至250公克/公升具有2500至4500 Da之平均分子量之PEG；
- （ii）2.0至20公克/公升一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物；
- （iii 1）視情況選用之1.0至5.0公克/公升氯化鈉；
- （iii 2）視情況選用之0.5至1.5（例如0.5至1.1）公克/公升氯化鉀；
- （iv）視情況選用之一或多種調味劑；
- （v）蔗糖素；及
- （vi）一或多種酸化劑。

【0310】 另外，本發明提供一種用於改善含硫酸鹽之結腸清潔溶液之適口性的方法，其包含在該溶液中包括0.1至3.0公克/公升蔗糖素及0.1至4.0公克/公升酸化劑，例如0.1至3.0公克/公升酸化劑，例如檸檬酸。本發明提供一種用於減少含硫酸鹽之結腸清潔溶液之不良味道的方法，其包含在該溶液中包括0.1至3.0公

克/公升蔗糖素及0.1至4.0 g酸化劑，例如0.1至3.0公克/公升酸化劑，例如檸檬酸。

【0311】 假定適口性之改善與所感覺到之溶液鹹味降低有關。因此，本發明提供一種用於降低所感覺到之含硫酸鹽之結腸清潔溶液之鹹味的方法，其包含在該溶液中包括0.1至3.0公克/公升蔗糖素及0.1至4.0公克/公升酸化劑，例如0.1至3.0公克/公升酸化劑，例如檸檬酸。此處「降低（reduction）」用於意謂與無蔗糖素及酸化劑之等效溶液相比。

【0312】 酸化劑可選自檸檬酸、蘋果酸、乙酸、酒石酸、葡萄糖酸 σ 內酯、磷酸、丁二酸、植酸、乳酸或其鹽。舉例而言，酸化劑可為檸檬酸。其可按以下之量存在：0.1至4.0公克/公升，例如0.1至3.0公克/公升，例如0.3至2.0公克/公升，例如0.5至2.0公克/公升，例如0.75公克/公升、1.0公克/公升、1.06公克/公升、1.25公克/公升或1.5公克/公升。舉例而言，其量可為3.0至4.0公克/公升，例如3.48公克/公升。檸檬酸或另一酸化劑可以囊封形式提供。囊封提供在其使用之前將酸化劑與其他組分及與空氣水分隔離的包衣。檸檬酸或其他酸化劑之若干囊封形式可購得。舉例而言，囊封可使用水溶性包衣。

【0313】 舉例而言，蔗糖素可按以下之量存在：0.1至3.0公克/公升，例如0.3至2.0公克/公升，例如0.5至2.0公克/公升，例如0.5至1.3公克/公升，例如0.63公克/公升、0.80公克/公升或1.0公克/公升。舉例而言，其量可為1.58公克/公升。

【0314】 當使用蔗糖素及檸檬酸時，尤其較佳調味劑為果汁潘趣調味劑，例如含量為0.4至1.2公克/公升，例如0.625公克/公升或1.0公克/公升。

【0315】 亦提供一種用於例如藉由與水混合來製備該種溶液之組成物。本發明第四態樣之溶液及組成物中組分（i）至（iv）中之每一者之較佳量如在上文第6b）部分中關於第一結腸清潔溶液及第一結腸清潔組成物所陳述。

【0316】 根據本發明第四態樣之結腸清潔溶液所含PEG、硫酸鹽、氯化鈉、氯化鉀及調味劑之量及類型可如在上文第6b）部分中關於第一結腸清潔溶

液所述。

【0317】 如第2部分至第5部分所陳述，根據本發明第四態樣之結腸清潔溶液可與本發明第一或第二態樣之溶液一起使用。或者，其可與不同的其他結腸清潔溶液組合使用或以適合之體積單獨使用。若單獨使用，則其可以單次劑量或分次劑量投藥加以使用。本發明提供一種清潔個體結腸之方法，其包含投予本發明第四態樣之溶液。溶液可單獨或與另一不同溶液組合投予。

8. 套組

a) 提供用於製備本發明溶液之組成物之套組

【0318】 如在上文第2d)部分中所陳述，本發明提供一種用於與水混合之組成物（例如乾燥組成物，例如粉末），其中該組成物視情況在兩個或兩個以上部分中提供且包含本發明溶液之組分。若該等組分在兩個或兩個以上部分中提供，則其可以套組形式提供。因此，本發明提供一種套組，其包含：

a) 150至400 mmol由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分 (i) 及 (ii) 以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；及

b) 5至100 g聚乙二醇。

【0319】 套組可進一步包含如在上文第3a)部分、第3b)部分及第3d)部分中所陳述之其他組分且以其中所陳述之量包含。舉例而言，該套組可含有：

a) 150至400 mmol由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

(i) 抗壞血酸及

(ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分 (i) 及 (ii) 以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；

b) 5至100 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；

- c) 氯化鈉及氯化鉀；
- d) 視情況選用之硫酸鈉；
- e) 視情況選用之一或多種調味劑；
- f) 視情況選用之一或多種甜味劑。

【0320】 c) 及d) 中之每一者可以在上文第3a) 部分及第3d) 部分中所述之量存在。e) 及f) 中之每一者可如上所述及/或呈在上文第3a) 部分及第3d) 部分中所述之量。

【0321】 在一個具體實例中，該套組含有：

- a)
 - (i) 6.0至10 g抗壞血酸及
 - (ii) 40至60 g抗壞血酸鈉，
- 該等組分 (i) 及 (ii) 以1:5063至1:7.875之重量比存在；
- b) 30至50 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
 - c) 1.5至4 g氯化鈉及0.5至3.5 g氯化鉀；
 - e) 一或多種調味劑；及
 - f) 一或多種甜味劑。

【0322】 在本發明套組之一具體實例中，抗壞血酸根組分a)與PEG組分b) 分開封裝。剩餘要素可與PEG組分一起封裝。

【0323】 在本發明套組之一具體實例中，調味劑組分e) 或甜味劑組分f) 可與其他組分分開提供。套組可提供若干替代性調味劑，允許個體決定自身使用一系列調味劑中哪種調味劑。

【0324】 舉例而言，該套組可含有：

- a)
 - (i) 7.54 g抗壞血酸及

- (ii) 48.11 g抗壞血酸鈉；
- b) 40 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 3.20 g氯化鈉及1.20 g氯化鉀；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑；

其中組分a) 封裝在第一隔室中且組分b)、c)、e) 及f) 封裝在第二隔室中。

【0325】 組分中之一或多者可呈乾燥粉末形式（例如抗壞血酸根組分或PEG組分可呈乾燥粉末形式），而剩餘組分中之一些（例如氯化鈉或氯化鉀）呈錠劑形式或呈半固體（例如凝膠）形式。在此類具體實例中，個體可經指導將粉末組分溶解於水中並飲下其，且經指導無需溶解即服用錠劑或半固體形式。若存在半固體形式（例如凝膠），則個體可經指導將其添加至水中，隨後攝取其，或個體可經指導以所提供之形式服用其。

【0326】 如在上文第5d) 部分中所陳述，本發明提供一種用於與水混合之組成物（例如乾燥組成物，例如粉末），其中該組成物視情況在兩個或兩個以上部分中提供且包含本發明溶液之組分。若該等組分在兩個或兩個以上部分中提供，則其可以套組形式提供。因此，本發明提供一種套組，其包含：

- a) 180至220 mmol由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；及
- b) 5至100 g聚乙二醇；

該套組基本上不含抗壞血酸。

【0327】 套組可進一步包含如在上文第5a) 部分、第5b) 部分及第5d) 部分中所陳述之其他組分且以其中所陳述之量包含。舉例而言，該套組可含有：

- a) 180至220 mmol由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；
- b) 5至100 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 氯化鈉及氯化鉀；

- d) 視情況選用之硫酸鈉；
- e) 視情況選用之一或多種調味劑；
- f) 視情況選用之一或多種甜味劑；

該套組基本上不含抗壞血酸。

【0328】 c) 及d) 中之每一者可以在上文第5a) 部分及第5d) 部分中所述之量存在。e) 及f) 中之每一者可如上所述及/或呈在上文第5a) 部分及第5d) 部分中所述之量。

【0329】 在一個具體實例中，該套組含有：

- a) 35.65至43.55 g抗壞血酸鈉；
- b) 30至50 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 1.5至4 g氯化鈉及0.5至3.5 g氯化鉀；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑；

該套組基本上不含抗壞血酸。

【0330】 在本發明套組之一具體實例中，抗壞血酸根組分a)與PEG組分b) 分開封裝。剩餘組分可與PEG組分一起封裝。

【0331】 在本發明套組之一具體實例中，調味劑組分e) 或甜味劑組分f) 可與其他組分分開提供。套組可提供若干替代性調味劑，允許個體決定自身使用一系列調味劑中哪種調味劑。

【0332】 舉例而言，該套組可含有：

- a) 40 g抗壞血酸鈉；
- b) 40 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 2.50 g氯化鈉及0.90 g氯化鉀；
- e) 一或多種調味劑；及

f) 一或多種甜味劑；

其中組分a) 封裝在第一隔室中且組分b)、c)、e) 及f) 封裝在第二隔室中。

【0333】 在另一具體實例中，組分中之一或多者可呈乾燥粉末形式（例如抗壞血酸根組分或PEG組分可呈乾燥粉末形式），而剩餘組分中的一些（例如氯化鈉或氯化鉀）呈錠劑形式或呈半固體（例如凝膠）形式。在此類具體實例中，個體可經指導將粉末組分溶解於水中並飲下其，且經指導無需溶解即服用錠劑或半固體形式。若存在半固體形式（例如凝膠），則個體可經指導將其添加至水中，隨後攝取其，或個體可經指導以所提供之形式服用其。

【0334】 對於患者而言便利的是，本發明套組以例如盒子形式提供。在本發明之套組中，第一及/或第二部分可各自含於一或多個容器中。適合容器之實例包括桶、袋及藥囊。較佳容器為藥囊。

【0335】 在一個具體實例中，本發明組成物可提供於多室容器中，例如WO2012/105524中所揭示類型之多室容器。多室容器可具有隔離壁且兩種各別粉末可彼此隔開儲存。此外，在WO2012/105524中所揭示類型之容器中，已呈隔開狀態儲存之粉末狀藥物在用於提供水溶液時可簡單且容易地混合。

【0336】 舉例而言，多室容器包含實質上平袋，其由可撓性膜形成；隔離壁，其經組態為相對袋內表面可拆卸焊接之可拆卸密封件；及用於注入及排出液體之傾倒口，其與袋邊緣連接以便通向複數個隔離室中之一者。舉例而言，隔離壁包含沿著袋之裝有插角的底部部分延伸之水平部分及自水平部分彎向袋上部部分之垂直部分。隔離壁可例如為易碎的。舉例而言，具有大容量之第一隔離室形成於接近於袋底部部分之隔離壁的一側，具有小容量之第二隔離室形成於隔離壁之另一側，且傾倒口通向第一隔離室。

b) 提供根據本發明之處理之套組

【0337】 如在上文第6) 部分中所陳述，本發明提供用於結腸清潔之各種

分次劑量處理，其中個體服用兩種不同藥劑。因此，本發明提供一種套組，其包含：

- 第一結腸清潔劑及
- 第二結腸清潔劑，

第二結腸清潔劑為上述本發明第一或第二態樣之溶液。

【0338】 本發明提供一種套組，其包含：

- 第一結腸清潔劑及
- 第二結腸清潔劑，

第二結腸劑溶液為具有以下各者之水溶液：

a) 300至800毫莫耳/公升由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

- (i) 抗壞血酸及
- (ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分 (i) 及 (ii) 以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；及

b) 視情況選用之10至200公克/公升聚乙二醇。

【0339】 本發明亦提供一種套組，其包含：

- 第一結腸清潔劑及
- 第二結腸清潔劑，

第二結腸清潔劑為具有以下各者之水溶液：

a) 360至440毫莫耳/公升由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；

及

b) 視情況選用之10至200公克/公升聚乙二醇；

該溶液基本上不含抗壞血酸。

【0340】 在一具體實例中，第一藥劑不同於第二藥劑。

【0341】 本發明之套組可提供製備結腸清潔溶液之組成物。因此，本發明

進一步提供一種套組，其包含：

A) 第一組分，其為用於藉由與水混合製備如上所述之第一結腸清潔溶液之組成物，視情況在兩個或兩個以上部分中提供；及

B) 第二組分，其為用於藉由與水混合製備第二結腸清潔溶液之組成物，視情況在兩個或兩個以上部分中提供，該第二結腸清潔溶液為如上文關於如在第2部分至第5部分中所陳述之本發明第一或第二態樣之溶液及用途所述之溶液。

【0342】 較佳地，第一溶液之組成不同於第二溶液。

【0343】 因此，本發明套組可包含：

A) 第一組分，其為用於製備包含以下之第一結腸清潔溶液之組成物，視情況在兩個或兩個以上部分中提供：

- (i) 52.5至187.5 g具有2500至4500 Da之平均分子量之PEG；
- (ii) 1.5至15 g一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物；
- (iii) 視情況選用之一或多種電解質；
- (iv) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- (v) 視情況選用之一或多種甜味劑，

及

B) 第二組分，其為用於製備包含以下之第二結腸清潔溶液之組成物，視情況在兩個或兩個以上部分中提供：

a) 150至400 mmol由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

- (i) 抗壞血酸及
- (ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分 (i) 及 (ii) 以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；及

b) 視情況選用之5至100 g聚乙二醇，

該第一溶液不同於該第二溶液。

【0344】 本發明套組可包含：

A) 第一組分，其為用於製備包含以下之第一結腸清潔溶液之組成物，視情況在兩個或兩個以上部分中提供：

- (i) 52.5至187.5 g具有2500至4500 Da之平均分子量之PEG；
- (ii) 1.5至15 g一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物；
- (iii) 視情況選用之一或多種電解質；
- (iv) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- (v) 視情況選用之一或多種甜味劑，

及

B) 第二組分，其為用於製備包含以下之第二結腸清潔溶液之組成物，視情況在兩個或兩個以上部分中提供：

- a) 360至440 mmol由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；及
 - b) 視情況選用之5至100 g聚乙二醇，
- 該溶液基本上不含抗壞血酸；
- 該第一溶液不同於該第二溶液。

【0345】 第一組分可為用於製備如在上文第6b)部分中所陳述溶液之組成物。第一組分較佳包含97.5至187.5 g PEG，例如67.5至150 g PEG，更佳75至150 g，例如90至112.5 g，例如100 g PEG。

【0346】 較佳地，第一組分包含1.5至11.25 g，例如3.75至11.25 g，例如6至9 g，例如6或9 g之量的硫酸鹽組分（例如硫酸鈉）。舉例而言，第一組分包含6.0至15 g一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物。舉例而言，其包含9 g硫酸鈉。

【0347】 較佳地，第一組分包含0.375至3.75 g之量的氯化鈉。舉例而言，氯化鈉可以0.75至3.0 g，例如0.75至2.25 g，例如1.125至2.25 g，例如1.5至2.25 g，

例如2.0 g之量存在。

【0348】 舉例而言，第一組分包含0.75至7.5 g之量的氯化鉀。舉例而言，氯化鉀可以0.0375至3.75 g，例如0.075至2.25 g，例如0.15至1.5 g，例如0.375至1.125 g，例如0.375至0.825 g，例如1.0 g之量存在。

【0349】 在一具體實例中，第一組分包含氯化鈉及氯化鉀。其可以上文剛提及之量存在。舉例而言，氯化鈉可以1.125至2.25 g之量存在且氯化鉀可以0.15至1.5 g之量存在；例如2.0 g氯化鈉及1.0 g氯化鉀。

【0350】 本發明組成物之套組之第二組分較佳為用於製備如在上文第3部分或第5部分中所述之本發明第一或第二態樣之溶液的組成物。

【0351】 因此，該套組可包含：

A) 第一組分，其為用於製備包含以下之第一結腸清潔溶液之組成物，視情況在兩個或兩個以上部分中提供：

- (i) 87.5至110 g具有2500至4500 Da之平均分子量之PEG；
- (ii) 7.5至10 g一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物；
- (iii) 1.5至2.5 g氯化鈉及0.75至1.25 g氯化鉀；
- (iv) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- (v) 視情況選用之一或多種甜味劑，

及

B) 第二組分，其為用於製備包含以下之第二結腸清潔溶液之組成物，視情況在兩個或兩個以上部分中提供：

a)

- (i) 6.0至10 g抗壞血酸及
- (ii) 40至60 g抗壞血酸鈉，

該等組分 (i) 及 (ii) 以1:5063至1:7.875之重量比存在；

b) 30至50 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；

c) 1.5至4 g氯化鈉及0.5至3.5 g氯化鉀；

e) 一或多種調味劑；及

f) 一或多種甜味劑。

【0352】 在本發明套組之一具體實例中，在組分B)中，抗壞血酸根組分

a) 與PEG組分b) 分開封裝。組分B) 之剩餘要素可與PEG組分一起封裝。

【0353】 舉例而言，套組可包含：

A) 第一組分，其為用於製備包含以下之第一結腸清潔溶液之組成物，視情況在兩個或兩個以上部分中提供：

(i) 100 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；

(ii) 9.0 g硫酸鈉；

(iii) 2.0 g氯化鈉及1.0 g氯化鉀；

(iv) 視情況選用之一或多種調味劑；及

(v) 視情況選用之一或多種甜味劑，

及

B) 第二組分，其用於製備包含以下之第二結腸清潔溶液：

a)

(i) 7.54 g抗壞血酸及

(ii) 48.11 g抗壞血酸鈉，

b) 40 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；

c) 3.20 g氯化鈉及1.20 g氯化鉀；

e) 一或多種調味劑；及

f) 一或多種甜味劑；

其中組分a) 封裝在第一隔室中且組分b)、c)、e) 及f) 封裝在第二隔室中。

【0354】 舉例而言，在第一組分中之調味劑及甜味劑可為0.469 g果汁潘趣調味劑、0.476 g蔗糖素及0.792 g檸檬酸。舉例而言，調味劑及甜味劑可為0.500 g果汁潘趣調味劑、0.40 g蔗糖素及0.75 g檸檬酸。舉例而言，調味劑及甜味劑可為1.43 g芒果調味劑、0.79 g蔗糖素及1.74 g檸檬酸。舉例而言，調味劑及甜味劑可為1.59 g果汁潘趣調味劑、0.79 g蔗糖素及1.74 g檸檬酸。檸檬酸可視情況與其他組分分開封裝。

【0355】 舉例而言，在第二組分中之調味劑及甜味劑可為0.60 g橙調味劑及1.93 g阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為1.60 g柑橘調味劑及0.875 g阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為2.10 g橙葡萄柚調味劑及0.875 g阿斯巴甜。

【0356】 或者，套組可包含：

A) 第一組分，其為用於製備包含以下之第一結腸清潔溶液之組成物，視情況在兩個或兩個以上部分中提供：

- (i) 87.5至110 g具有2500至4500 Da之平均分子量之PEG；
- (ii) 7.5至10 g一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物；
- (iii) 1.5至2.5 g氯化鈉及0.75至1.25 g氯化鉀；
- (iv) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- (v) 視情況選用之一或多種甜味劑，

及

B) 第二組分，其為用於製備包含以下之第二結腸清潔溶液之組成物，視情況在兩個或兩個以上部分中提供：

- a) 35.65至43.55 g抗壞血酸鈉；
- b) 30至50 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 1.5至4 g氯化鈉及0.5至3.5 g氯化鉀；

- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑。

【0357】 在本發明套組之一具體實例中，在組分B) 中，抗壞血酸根組分a) 與PEG組分b) 分開封裝。組分B) 之剩餘要素可與PEG組分一起封裝。

【0358】 舉例而言，套組可包含：

A) 第一組分，其為用於製備包含以下之第一結腸清潔溶液之組成物，視情況在兩個或兩個以上部分中提供：

- (i) 100 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- (ii) 9.0 g硫酸鈉；
- (iii) 2.0 g氯化鈉及1.0 g氯化鉀；
- (iv) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- (v) 視情況選用之一或多種甜味劑，

及

B) 第二組分，其用於製備包含以下之第二結腸清潔溶液：

- a) 40 g抗壞血酸鈉；
- b) 40 g具有3000至4000 Da之平均分子量之PEG；
- c) 2.50 g氯化鈉及0.90 g氯化鉀；
- e) 一或多種調味劑；及
- f) 一或多種甜味劑；

其中組分a) 封裝在第一隔室中且組分b)、c)、e) 及f) 封裝在第二隔室中。

【0359】 舉例而言，在第一組分中之調味劑及甜味劑可為0.469 g果汁潘趣調味劑、0.476 g蔗糖素及0.792 g檸檬酸。舉例而言，調味劑及甜味劑可為0.500 g果汁潘趣調味劑、0.40 g蔗糖素及0.75 g檸檬酸。舉例而言，調味劑及甜味劑可為1.43 g芒果調味劑、0.79 g蔗糖素及1.74 g檸檬酸。舉例而言，調味劑及甜味劑

可為1.59 g果汁潘趣調味劑、0.79 g蔗糖素及1.74 g檸檬酸。檸檬酸可視情況與其他組分分開封裝。

【0360】 舉例而言，在第二組分中之調味劑及甜味劑可為0.80 g橙調味劑及1.10 g阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為1.60 g檸檬/酸橙調味劑及1.625 g阿斯巴甜。舉例而言，調味劑及甜味劑可為2.15 g橙葡萄柚調味劑及1.625 g阿斯巴甜。

【0361】 較佳地，套組進一步包含使用說明書。在一具體實例中，本發明套組具有說明書，其指導使用者用水配製各組分之體積。舉例而言，各溶液之規定水體積小於1公升。舉例而言，用於第一組分之規定體積可為300 ml至1200 ml，例如600 ml至900 ml，例如750 ml；例如其可為25或26美液盎司之體積，例如400至600 ml，例如500 ml。舉例而言，其可為16或17美液盎司之體積。舉例而言，用於第二組分之規定體積可為250 ml至1000 ml，例如400 ml至700 ml，例如500 ml。舉例而言，其可為16或17美液盎司之體積。可在說明書中規定之其他體積為上文關於本發明方法所陳述之體積。

【0362】 一般而言，說明書規定第一及第二溶液將以其間之一定時間間隔相繼攝入。在一具體實例中，說明書規定首先攝入第一清潔溶液，隨後在一定時間間隔（例如介於夜晚與次日早晨之間的時間）之後攝入第二清潔溶液。時間間隔較佳如上文關於本發明方法所述。說明書可規定將套組中之組分配製成溶液，且隨後根據在上文第6部分中關於第一溶液及在第3c）部分及第5c）部分中關於第二溶液所陳述之描述服用。

【0363】 舉例而言，組分A）及B）可呈乾燥粉末形式、顆粒形式或其他乾燥形式。或者，其可呈濃縮物或漿料形式。組分A）及B）可呈相同或不同實體形式。A）及B）內之組分可呈相同或不同實體形式。舉例而言，組分A）及B）中之一者或兩者為乾燥粉末。組分A）及B）中之任一者或每一者之一部分可呈

一或多種固體錠劑或膠囊形式。

【0364】 對於患者而言便利的是，本發明套組以例如盒子形式提供。在本發明套組中，第一及/或第二組分可各自含於一或多個容器中。特定言之，第二組分可含於一個以上容器中。舉例而言，若第二組分包含抗壞血酸與PEG兩者，則抗壞血酸及PEG可含於各別容器中。第二組分之其他成分（例如氯化鈉、氯化鉀及硫酸鈉中之一或多者）可在任一各別容器中。舉例而言，其可在含有PEG之容器中。

【0365】 若調味劑組分存在於第一或第二溶液中，則在本發明套組中，相關溶液之調味劑組分可提供於獨立於彼溶液之其他成分之容器中。

【0366】 適合容器之實例包括桶、袋及藥囊。較佳容器為藥囊。

【0367】 在一個具體實例中，本發明組成物可提供於多室容器中，例如在上文第8a)部分中所述之WO2012/105524中所揭示之類型。

【0368】 在一個具體實例中，套組包含：

A) 第一藥囊，其包含用於製備第一清潔溶液之第一組成物；

B1) 第二藥囊；

B2) 第三藥囊；

其中該第二及該第三藥囊共同提供用於製備第二清潔溶液之組成物。

【0369】 舉例而言，在如上文剛提及之本發明套組中：

A) 該第一藥囊包含聚乙二醇及/或硫酸鈉；

B1) 該第二藥囊包含一或多種組分，其選自聚乙二醇、一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物及電解質；及

B2) 該第三藥囊包含一或多種抗壞血酸鹽及抗壞血酸（若適宜）；

藥囊（B1）及（B2）之內容物共同提供用於第二清潔溶液之組分。

【0370】 舉例而言，在本發明套組之另一具體實例中，硫酸鹽、電解質、

調味劑及甜味劑中之一些或全部以錠劑或膠囊形式提供，而非提供於具有PEG之第一藥囊（A）內。在本發明套組之另一具體實例中，硫酸鹽、電解質、調味劑及甜味劑中之一些或全部以錠劑或膠囊形式提供，而非提供於具有PEG、抗壞血酸或抗壞血酸根組分之第二或第三藥囊（B1或B2）內。

【0371】 套組可含有一種處理劑（例如清潔處理劑）或若干處理劑。處理劑通常包含一個劑量之第一清潔溶液（或用於製備第一清潔溶液之組分）及一個劑量之第二清潔溶液（或用於製備第一清潔溶液之組分）。在本發明套組中，較佳地，第一組分包含一個劑量之第一清潔溶液，且第二組分包含一個劑量之第二清潔溶液。

【0372】 本發明套組可用於清潔結腸之方法中，該方法包含：

- 個體服用有效量之如本文中所述之第一結腸清潔溶液；且隨後
- 個體服用有效量之如本文中所述之第二結腸清潔溶液。

9. 替代性結腸清潔方案

a) 通用

【0373】 在上文第2部分至第5部分中所述之本發明第一及第二態樣之溶液及組成物進一步用於分次劑量結腸清潔處理，其中個體服用兩種不同溶液（第一結腸清潔溶液，繼之以第二結腸清潔溶液），其中本發明第一或第二態樣之溶液為第一結腸清潔溶液。因此，在第五態樣中，本發明提供一種清潔哺乳動物結腸之方法，其包含：

- 個體服用有效量之第一結腸清潔溶液；且隨後
- 個體服用有效量之第二結腸清潔溶液，

該第一結腸清潔溶液為在上文第2部分至第5部分中所述之本發明第一或第二態樣之溶液。

【0374】 本發明亦提供一種清潔哺乳動物結腸之方法，其包含：

- 個體服用有效量之第一結腸清潔溶液；且隨後
- 個體服用有效量之第二結腸清潔溶液，

該第一結腸清潔溶液為包含以下各者之溶液：

a) 300至800毫莫耳/公升由以下各者之混合物提供之抗壞血酸根陰離子：

- (i) 抗壞血酸及
- (ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

該等組分 (i) 及 (ii) 以1:4.5至1:7.0之莫耳比存在；及

b) 視情況選用之10至200公克/公升聚乙二醇。

【0375】 本發明亦提供一種清潔哺乳動物結腸之方法，其包含：

- 個體服用有效量之第一結腸清潔溶液；且隨後
- 個體服用有效量之第二結腸清潔溶液，

該第一結腸清潔溶液為包含以下各者之溶液：

a) 360至440毫莫耳/公升由一或多種抗壞血酸鹽提供之抗壞血酸根陰離子；

及

b) 視情況選用之10至200公克/公升聚乙二醇；

該溶液基本上不含抗壞血酸。

【0376】 本發明第五態樣之溶液及方法可具有上文關於如在上文第6部分中所陳述之本發明第三態樣之溶液及方法所述之特徵。

b) 替代：

【0377】 本發明亦提供一種清潔個體之結腸之方法，其包含：

- 向該個體投予有效量之第一清潔溶液；及隨後在一定時間間隔之後
- 向該個體投予有效量之第二清潔溶液，

其中該第一清潔溶液具有高滲透性且含有抗壞血酸、一或多種抗壞血酸鹽或其混合物（例如抗壞血酸及抗壞血酸鈉，例如抗壞血酸鈉）；且其中該第二清

潔溶液實質上不含抗壞血酸及其鹽，或含有抗壞血酸、一或多種抗壞血酸鹽或其混合物，其量所提供之抗壞血酸根陰離子濃度低於存在於該第一清潔溶液中之抗壞血酸根陰離子的濃度。第一清潔溶液可包含PEG及電解質（例如氯化鈉及氯化鉀）。第二溶液可包含PEG；其可包含鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽（例如硫酸鈉）；其可包含電解質（例如氯化鈉及氯化鉀）。亦提供包含根據本發明之第一及第二溶液之套組，及包含用於製備第一及第二溶液之組成物之套組。

【0378】 第一清潔溶液所含抗壞血酸根陰離子之濃度高於存在於第二清潔溶液中之抗壞血酸根陰離子的濃度。舉例而言，第一清潔溶液所含抗壞血酸根陰離子之濃度為第二清潔溶液之兩倍或兩倍以上。舉例而言，第一溶液所含抗壞血酸根陰離子之濃度為第二清潔溶液之三倍或更多、四倍或更多、或五倍或更多。舉例而言，第一清潔溶液所含抗壞血酸根陰離子之濃度比第二清潔溶液之抗壞血酸根陰離子的濃度大至少50毫莫耳/公升。亦即，第一溶液所含抗壞血酸根陰離子之濃度比第二溶液之抗壞血酸根陰離子的濃度大至少50毫莫耳/公升。舉例而言，第一溶液所含抗壞血酸根陰離子之濃度大至少100毫莫耳/公升，例如至少200毫莫耳/公升、至少300毫莫耳/公升。

【0379】 舉例而言，第二清潔溶液可實質上不含抗壞血酸根組分。

【0380】 舉例而言，第一清潔溶液可包含：

- 56.6 g抗壞血酸鈉，或
- 33.9 g抗壞血酸鈉及20.1 g抗壞血酸，或
- 33.9 g抗壞血酸鈉，或
- 33.9 g抗壞血酸鈉及21.4 g抗壞血酸鎂。

【0381】 第一清潔溶液可進一步包含聚乙二醇。聚乙二醇（PEG）可例如具有2500至4500 Da，例如3000至4000 Da之平均分子量。舉例而言，PEG可為如國家藥典中所規定之PEG 3350或PEG 4000。一些國家藥典中認可之適合PEG之

其他實例包括聚乙二醇，例如聚乙二醇4000。

【0382】 舉例而言，第一清潔溶液可包含20 g或40 g PEG 3350。舉例而言，第一清潔溶液可具有500 ml之體積。舉例而言，其可具有16或17美液盎司之體積。

【0383】 第二結腸清潔溶液可包含聚乙二醇及/或鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物。

【0384】 第二清潔溶液中之聚乙二醇（PEG）可如上文剛對於第一清潔溶液所述。第二清潔溶液中之PEG可為不同於第二清潔溶液中之PEG之PEG。舉例而言，一種PEG可為PEG3350且另一種PEG可為PEG4000。舉例而言，第二清潔溶液可包含100 g PEG 3350。舉例而言，第二清潔溶液可具有750 ml之體積。舉例而言，其可具有25或26美液盎司之體積。

【0385】 第二清潔溶液較佳包含鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物。鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽可例如選自硫酸鈉、硫酸鉀及硫酸鎂。溶液可包含硫酸鈉、硫酸鉀及硫酸鎂中之一者以上，例如全部三者。較佳地，鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物為硫酸鈉或包括硫酸鈉。較佳地，鹼金屬硫酸鹽或鹼土金屬硫酸鹽（例如硫酸鈉）為無水的。

【0386】 舉例而言，第二清潔溶液可具有750 ml之體積且包含3 g、6 g或9 g硫酸鈉。

【0387】 第一及/或第二清潔溶液可另外包含以下一或多者：

- a) 一或多種電解質；
- b) 一或多種調味劑；
- c) 一或多種甜味劑。

【0388】 電解質包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽，尤其為鈉鹽及鉀鹽；及氯鹽、碘鹽、碳酸氫鹽及碳酸鹽，尤其為氯鹽。較佳電解質為氯化鈉及氯化鉀。

在一具體實例中，第一及/或第二溶液實質上不含碳酸氫鈉。

【0389】 舉例而言，第二清潔溶液可具有750 ml之體積且包含1.4 g氯化鈉及0.3 g氯化鉀；或1.6 g氯化鈉及0.7 g氯化鉀；或2.0 g氯化鈉及1.0 g氯化鉀。

【0390】 舉例而言，第一清潔溶液可具有500 ml之體積且包含3.5 g氯化鈉及2.2 g氯化鉀；或2.7 g氯化鈉及1.3 g氯化鉀；或2.8 g氯化鈉及1.3 g氯化鉀；或2.8 g氯化鈉及2.0 g氯化鉀；或3.1 g氯化鈉及1.3 g氯化鉀。舉例而言，第一清潔溶液實質上不含碳酸氫鈉。

【0391】 第一及/或第二清潔溶液較佳包括調味劑。用於本發明組成物中之調味劑應較佳遮蔽鹹味，相對較甜但不過甜，且在組成物中穩定。調味劑使溶液更適口且因此有助於患者順應性。較佳調味劑包括檸檬，例如Ungerer檸檬（可購自Ungerer Limited, Sealand Road, Chester, England CH1 4LP）；草莓，例如Ungerer草莓；葡萄柚，例如Ungerer葡萄柚調味劑粉末；黑醋栗，例如Ungerer黑醋栗；鳳梨，例如IFF（International Flavours and Fragrances）鳳梨調味劑粉末；橙，例如Firmenich橙；香草/檸檬及酸橙，例如IFF香草及GivaudinRoure檸檬及酸橙Flav-o-lok；果汁潘趣，例如Ungerer果汁潘趣、柑橘潘趣、芒果及漿果。彼等及其他適合之調味劑可購自International Flavours and Fragrances公司（Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, England）、Ungerer&公司（Sealand Road, Chester, England CH1 4LP）或Firmenich（Firmenich英國公司，Hayes Road, Southall, Middlesex UB2 5NN）。更佳調味劑為檸檬、奇異果、草莓、葡萄柚、橙、果汁潘趣及芒果。

【0392】 果汁潘趣及芒果為第一溶液之尤其較佳調味劑。第二溶液之最佳調味劑為檸檬調味劑及橙調味劑。

【0393】 第一及/或第二清潔溶液較佳包括甜味劑。基於糖之甜味劑通常不適於結腸清潔組成物，因為未吸收之糖傳遞至結腸中會為細菌提供受質。該

等糖可由細菌代謝形成爆炸氣體，諸如氫氣及甲烷。當欲在結腸鏡檢或其他程序期間使用電子設備時，結腸中存在爆炸氣體可為高度危險的。較佳甜味劑包括阿斯巴甜、乙醯磺胺酸鉀（乙醯磺胺酸K）、蔗糖素及糖精及/或其組合。舉例而言，本發明組成物可包含阿斯巴甜及乙醯磺胺酸鉀（乙醯磺胺酸K）中之一者或兩者。舉例而言，本發明組成物可包含蔗糖素及乙醯磺胺酸鉀（乙醯磺胺酸K）中之一者或兩者。或者，本發明組成物可實質上不含添加之甜味劑，例如以使組成物中不同組分之數目降至最低。檸檬酸亦可作為增味劑存在。

實施例

樣品評估方案之一般性描述

【0394】 使用相同樣品評估方案對以下所述經評味測試之所有溶液進行評味測試。該方案如下：

1. 自1 oz杯呷一口溶液，漱口並吐出。
2. 即刻評估初始風味（ $t = 0$ ）。
3. 以如下週期性時間間隔評估餘味：1、3及5分鐘。
4. 在完成評估時，官能檢查員使用泉水及無鹽餅乾清潔其味覺。

【0395】 要求官能檢查員使用以下量表提供其對溶液鹹味強度之感覺的評分：

強度量表：0 = 無

1= 輕微

2= 中等

3= 強

【0396】 一般而言，小組由2至8名評味員組成。繪製相對於時間之平均鹹味強度評分。

實施例1：抗壞血酸鈉/抗壞血酸溶液

【0397】 在含有PEG3350（40 g）、氯化鈉（2.8 g）、氯化鉀（1.3 g）及抗壞血酸鈉（56.6 g）之一組初始溶液中，發現甜味劑蔗糖素及阿斯巴甜最有效降低所感覺到之溶液鹹味。乙醯磺胺酸K及糖精鈉次有效。

【0398】 製備表1及2中之溶液並進行評味測試。評味測試結果展示於圖1及2中。

表1：含阿斯巴甜之溶液

溶液編號	PEG3350/g	NaCl/g	KCl/g	阿斯巴甜/g	抗壞血酸鈉/g	抗壞血酸/g	莫耳比	達到一定體積所需之水/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

表2：含蔗糖素之溶液

溶液編號	PEG3350	NaCl/g	KCl/g	蔗糖素/g	抗壞血酸鈉/g	抗壞血酸/g	莫耳比	達到一定體積所需之水/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

【0399】 在圖1及2中，可見鹹味強度在以比率85:15含有抗壞血酸鈉及抗壞血酸之溶液（亦即溶液F5及G5）中降低最多。

實施例2：抗壞血酸鈉溶液及評味測試

【0400】 製備表3中之溶液並進行評味測試。評味測試結果展示於圖3中。

表3：抗壞血酸鈉溶液

溶液編號	PEG3350/g	NaCl/g	KCl/g	阿斯巴甜/g	抗壞血酸鈉/g	達到一定體積所需之水/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

【0401】 在圖3中，可見鹹味強度藉由降低溶液中之抗壞血酸鈉之量而降低（比較H1與H2）。另外可見鹹味藉由1.25 g/500 ml阿斯巴甜降低最多。

實施例3：PEG-電解質溶液及評味測試

【0402】 在含有PEG3350（100 g）、硫酸鈉（9.0 g）、氯化鈉（1.4 g）、氯化鉀（0.3 g）之一組初始溶液中，發現甜味劑蔗糖素（0.1%）、阿斯巴甜（0.4%）或兩者之混合物（蔗糖素0.07%/阿斯巴甜0.12%）最有效降低所感覺到之溶液鹹味。乙醯磺胺酸K、糖精鈉及其他混合物次有效。

【0403】 製備表4中之溶液並進行評味測試。評味測試結果展示於圖4中。

表4：PEG-電解質溶液

溶液編號	PEG3350/g	Na ₂ SO ₄ /g	NaCl/g	KCl/g	蔗糖素/g	檸檬酸/g	達到一定體積所需之水/ml
I1	100.0	9.0	1.4	0.3	0	0	500
I2	100.0	9.0	1.4	0.3	0.50	0	500
I3	100.0	9.0	1.4	0.3	0.50	0.375	500
I4	100.0	9.0	1.4	0.3	0.50	0.50	500
I5	100.0	9.0	1.4	0.3	0.50	0.625	500

【0404】 評味測試結果展示於圖4中。可見含有檸檬酸之溶液所感覺到之鹹味少於無檸檬酸之溶液。

實施例4：腸清潔溶液

【0405】 製備以下本發明之腸清潔溶液。對於溶液S1，以乾燥粉末形式組合表5中所示之組分且密封於如該表中所示之個別藥囊A及B中。隨後藉由將內含物溶解於水中以獲得倒數第二欄中所述之體積來製備溶液。以類似方式製備溶液S2。

表5

溶液編號	藥囊 A						藥囊 B		
	PEG3350/g	Na ₂ SO ₄ (無水) /g	NaCl/g	KCl/g	蔗糖素/g	果汁潘趣調味劑/g	檸檬酸/g	達到一定體積所需之水/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

【0406】 對於溶液T1，以乾燥粉末形式組合表6中所示之組分且密封於如該表中所示之個別藥囊C及D中。隨後藉由將兩個藥囊之內含物混合在一起且隨後將其溶解於水中以獲得倒數第二欄中所述之體積來製備溶液。以類似方式製備溶液T2。

表6

溶液 編號	藥囊 C					藥囊 D			
	PEG3350/g	NaCl/g	KCl/g	阿斯巴 甜/g	橙調味 劑/g	抗壞血 酸鈉/g	抗壞血 酸/g	達到一定體積 所需之水/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

實施例4a-V (350) 重量莫耳滲透濃度量測結果：

【0407】 為評估溶液之滲透強度，確定由表5及表6中之量之組分提供量測重量莫耳滲透濃度為350 mOsmol/kg之溶液需要多少水。

【0408】 向藉由將上表5及6中之組分溶解於500 ml去離子水中所製備之各溶液中再添加去離子水直至其達到350 mOsmol/kg之重量莫耳滲透濃度。將達到350 mOsmol/kg之重量莫耳滲透濃度所需之總體積（包括初始500 ml）記錄於表5及6之最後一欄中。使用Advanced Instruments公司型號3250滲壓計量測重量莫耳滲透濃度。遵循標準說明書操作滲壓計：在裝置通過校正查核之後，選擇「低範圍（Low Range）」重量莫耳滲透濃度範圍（0至2000 mOsmol/kg），且將含有250 µl樣品溶液之樣品管置於冷凍室中。隨後按下「開始（start）」按鈕。當量測完成時，裝置顯示量測結果且記錄彼結果。

實施例4b-腸清潔

【0409】 在腸清潔研究中，在夜晚給予個體溶液S1或S2，隨後在次日早晨給予T1或T2。在變化形式中，在夜晚給予個體溶液T1或T2，隨後在次日早晨給予S1或S2。

【0410】 各個體以分次劑量攝取接受溶液方案：

- 夜晚劑量：第1天；在自14:00時禁食之後在17:00與18:00之間開始攝取，攝取期至多2小時。
- 早晨劑量：第2天；在07:00與08:00之間開始攝取，攝取期為2小時。

【0411】 隨後將消耗各劑量其他透明液體以使所攝入之總劑量及其他澄清流體在第1組至第6組、第8組及第9組之情況下等於至少3 L，且在第7組之情況下等於至少2 L。

【0412】 自一對適當的含有粉末之藥囊用水復原各劑量清潔溶液用於口服溶液。基於個體偏好，可在冰箱中冷卻清潔溶液。在第1天夜晚開始攝取之後2小時內，飲下夜晚清潔溶液劑量。較佳在夜晚攝取清潔溶液結束之後1小時內亦消耗至少所示之其他澄清流體。

【0413】 在第2天早晨，在開始攝取之後2小時內飲下第二劑量。較佳在早晨攝取清潔溶液結束之後1小時內亦消耗至少所示之其他澄清流體。清潔溶液攝取及澄清流體攝取各自之總持續時間正常應不超過3小時。各個體經指導每10分鐘飲下所分配之呈100 mL份形式之清潔溶液。在清潔溶液攝取之後必選之其他透明液體攝取（水）可通常較佳在完成各清潔溶液攝取之後1小時內由該個體服用。記錄攝取之開始時間及完成時間。量測在個別容器中所剩餘之任何清潔溶液或其他澄清流體之體積。在第6組至第9組中，監測且記錄任意消耗之流體體積。

表7：

組次	第 1 組	第 2 組	第 3 組	第 4 組	第 5 組
夜 晚	S1(750 ml)875 ml 其他澄清流體	T1 (500 ml) 875 ml 其他澄清流體	S2 (500 ml) 1000 ml 其他澄清流體	MOVIPREP(1000 ml) 500 ml 其他澄清流體	T1 (500 ml)1000 ml 其他澄清流體
早 晨	T1(500 ml)875 ml 其他澄清流體	S1 (750 ml) 875 ml 其他澄清流體	T1 (500 ml) 1000 ml 其他澄清流體	MOVIPREP(1000 ml) 500 ml 其他澄清流體	S2 (500 ml)1000 ml 其他澄清流體

表8：

組次	第 6 組	第 7 組	第 8 組	第 9 組
夜晚	S2 (500 ml) 其他澄清流體：最少 1000 ml 或隨意更多	S2 (500 ml) 其他澄清流體：最少 500 ml 或隨意更多	S2 (500 ml) 其他澄清流體：最少 1000 ml 或隨意更多	MOVIPREP (1000 ml) 其他澄清流體：最少 500 ml 或隨意更多
早晨	T1 (500 ml) 其他澄清流體：最少 1000 ml 或隨意更多	T1 (500 ml) 其他澄清流體：最少 500 ml 或隨意更多	T2 (500 ml) 其他澄清流體：最少 1000 ml 或隨意更多	MOVIPREP (1000 ml) 其他澄清流體：最少 500 ml 或隨意更多

【0414】 自第1天夜晚開始攝取時及在隨後24小時內量測排便量。「大便 (Stool) 」為用於指所有腸排出物之術語。其主要為液體。亦評估以下各者：

- 耐受性（嘔吐率）；
- 達到透明排出物之時間及清潔溶液之體積。

【0415】 在某些個體中，亦評估以下各者：

- 結腸清潔成果；
- 五個結腸區段中之每一者的區段性清潔評分；
- 關鍵活性成分之藥物動力學評估：在限定時間點，在血液、尿液及糞便中之抗壞血酸根組分及其代謝物（草酸）及在糞便中之PEG3350及電解質，從而證明生物活性。使用標準臨床化學方法對血液及尿液中之電解質進行定量。

【0416】 上文所述研究分成兩個部分進行：A部分及B部分。

【0417】 A部分：在A部分中，將120名個體（70名男性，50名女性）分配至四個研究組，第1組至第4組。給予其表7中所陳述之溶液。在歸檔時，該等結果之完整統計分析不完全。基於資料之初步分析且在歸檔時可用之臨時結果展示於表9中。

表9：

組次	第 1 組	第 2 組	第 3 組	第 4 組
個體數目	30	30/29*	30	30/29*
平均大便重量（g）	2951 g	3219 g	3399 g	2491 g
大便重量 90%信賴區間（g）	2680 g-3222 g	2963 g-3475 g	3221 g-3578 g	2213 g-2769 g
方案總 IMP 體積	1250 ml	1250 ml	1000 ml	2000 ml
方案總其他澄清流體體積	1750 ml	1750 ml	2000 ml	1000 ml
嘔吐率	1（3.33%）	3（10%）	1（3.33%）	1（3.33%）

【0418】 總體而言，順應度良好。然而，在第2組及第4組中之每一者中，30名個體開始研究，但一名個體在消耗第一溶液之後及在可收集任何大便樣品之前離開研究（因此29名個體表示為（*））。大便重量資料於第1組及第3組而言為基於一組30名個體，且於第2組及第4組而言為基於一組29名個體。離開研究之彼等個體均具有嘔吐症狀。其包括在嘔吐率結果中。

【0419】 可見在第1組、第2組及第3組中之每一者中，個體所達成之平均排便量重量高於代表先前技術結腸清潔溶液之第4組。此藉由在第1組、第2組及第3組中之每一者中的個體所消耗之腸清潔溶液（研究用藥品「IMP」）之總體積低於第4組來達成。第2組之嘔吐率高於其他組。各溶液之嘔吐率在腸清潔溶液之預期限制內。

【0420】 B部分：在B部分中，將120名個體（54名男性，66名女性）分配至四個研究組，第6組至第9組。給予其表8中所陳述之溶液。第7組之平均排便量最高且第6組略低。第8組之平均排便量較低，但第6組、第7組及第8組之平均排便量均高於代表先前技術結腸清潔溶液之第9組。所有組之平均排便量均超過2400 g。第6組及第7組之平均排便量超過3000 g。

【0421】 在B部分中之個體經歷結腸鏡檢且由不瞭解已投予何種清潔處理之結腸鏡檢師對清潔品質進行分級。使用哈爾菲爾德清潔量表（Harefield Cleansing Scale）進行分級。關於哈爾菲爾德清潔量表之詳情，參見Halphen等人, *Gastrointestinal Endoscopy*, 2013, **78**, 121-131。哈爾菲爾德清潔量表將結腸清潔

分級為A級、B級、C級或D級，A最佳。A級及B級視為成功清潔；C級及D級視為不成功清潔。在歸檔時，該等結果之完整統計分析不完全。基於資料之初步分析且在歸檔時可用之臨時結果展示於表10中。

表10：

組次	第 6 組	第 7 組	第 8 組	第 9 組
個體數目	30	30	30	30
方案總 IMP 體積	1000 ml	1000 ml	1000 ml	2000 ml
方案最少總其他澄清流體體積	2000 ml	1000 ml	2000 ml	1000 ml
A 級	22	28	20	6
B 級	8	2	7	21
C 級	0	0	3	2
D 級	0	0	0	1

【0422】 表10可見，在第6組、第7組及第8組中之每一者中A級清潔之比例高於第9組。此藉由在第6組、第7組及第8組中之每一者中的個體所消耗之腸清潔溶液（研究用藥品「IMP」）之總體積低於第9組來達成。

實施例5：腸清潔溶液

【0423】 製備以下本發明之腸清潔溶液。對於溶液S3，以乾燥粉末形式組合表11中所示之組分且密封於如該表中所示之個別藥囊A及B中。隨後藉由將內容物溶解於水中至最右手側一欄中所述之體積來製備溶液。以類似方式製備溶液S4。

表11

溶液編號	藥囊 A							藥囊 B	
	PEG3350/g	Na ₂ SO ₄ (無水) /g	NaCl/g	KCl/g	蔗糖素/g	芒果調味劑/g	果汁潘趣調味劑/g	檸檬酸#/g	
S3	100.00	9.00	2.00	1.00	0.79	1.43	-	1.74	500
S4	100.00	9.00	2.00	1.00	0.79	-	1.59	1.74	500

用水溶性包衣囊封之檸檬酸

【0424】 對於溶液T3，以乾燥粉末形式組合表12中所示之組分且密封於如該表中所示之個別藥囊C及D中。隨後藉由將兩個藥囊之內容物混合在一起，且隨後將其溶解於水中至最右手側一欄中所述之體積來製備溶液。以類似方式

製備溶液T4、T5及T6。

表12

溶液編號	藥囊 C						藥囊 D		
	PEG3350/g	NaCl/g	KCl/g	阿斯巴甜/g	柑橘調味劑/g	橙 Gr 水果調味劑	抗壞血酸鈉/g	抗壞血酸/g	達到一定體積所需之水/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

表13

溶液編號	藥囊 C						藥囊 D		
	PEG3350/g	NaCl/g	KCl/g	阿斯巴甜/g	檸檬/酸橙調味劑/g	橙調味劑	抗壞血酸鈉/g	抗壞血酸/g	達到一定體積所需之水/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

【符號說明】

【0425】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種結腸清潔溶液，其包含：

- (i) 175至220公克/公升之具有2500至4500 Da的平均分子量之PEG;
- (ii) 15至20公克/公升的一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物；
- (iii) 3.0至5.0公克/公升的氯化鈉以及1.5至2.5公克/公升的氯化鉀；
- (iv) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- (v) 視情況選用之一或多種甜味劑。

【請求項2】一種結腸清潔溶液，其包含：

- (i) 70至250公克/公升之具有2500至4500 Da的平均分子量之PEG;
- (ii) 10至20公克/公升的一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物；
- (iii 1) 視情況選用之1.0至5.0公克/公升的氯化鈉；
- (iii 2) 視情況選用之0.1至3.0公克/公升的氯化鉀；
- (iv) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- (v) 蔗糖素；及
- (vi) 酸化劑。

【請求項3】如申請專利範圍第1項或第2項之結腸清潔溶液，其中所述鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物係選自硫酸鈉、硫酸鉀和硫酸鎂。

【請求項4】如申請專利範圍第1項之結腸清潔溶液，其包含甜味劑且進一步包含酸化劑。

【請求項5】如申請專利範圍第2項之結腸清潔溶液，其中該酸化劑為檸檬酸或經囊封的檸檬酸。

【請求項6】如申請專利範圍第1項之結腸清潔溶液，其中該甜味劑為蔗糖

素。

【請求項7】如申請專利範圍第1項或第2項之結腸清潔溶液，其中該溶液包含200公克/公升的PEG。

【請求項8】如申請專利範圍第1項或第2項之結腸清潔溶液，其中該溶液包含17至19公克/公升的一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物。

【請求項9】如申請專利範圍第1項之結腸清潔溶液，其包含

- (i) 200公克/公升之具有2500至4500 Da的平均分子量之PEG;
- (ii) 18公克/公升的硫酸鈉;
- (iii) 4.0公克/公升的氯化鈉以及2.0公克/公升的氯化鉀;
- (iv) 視情況選用之一或多種調味劑; 及
- (v) 視情況選用之一或多種甜味劑。

【請求項10】如申請專利範圍第1項、第2項或第9項之結腸清潔溶液，其中該調味劑為芒果風味。

【請求項11】一種用於與水混合之組成物，其中該組成物係用於製造如申請專利範圍第1項之溶液，該組成物包含

- (i) 87.5至110公克之具有2500至4500 Da的平均分子量之PEG;
- (ii) 7.5至10公克之一或多種鹼金屬硫酸鹽、鹼土金屬硫酸鹽或其混合物;
- (iii) 1.5至2.5公克的氯化鈉以及0.75至1.25公克的氯化鉀;
- (iv) 視情況選用之一或多種調味劑; 及
- (v) 視情況選用之一或多種甜味劑。

【請求項12】如申請專利範圍第11項之組成物，其中該溶液具有一或多種如申請專利範圍第1至9項中任一項所述之溶液的特徵。

【請求項13】如申請專利範圍第11項之組成物，其包含

- (i) 100公克之具有3000至4000 Da的平均分子量之PEG;

- (ii) 9.0公克的硫酸鈉；
- (iii) 2.0公克的氯化鈉以及1.0公克的氯化鉀；
- (iv) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- (v) 視情況選用之一或多種甜味劑。

【請求項14】一種包含以下之套組，

- 第一結腸清潔溶液，及
- 第二結腸清潔溶液，

其中該第一結腸清潔溶液係如申請專利範圍第1至10項中任一項之結腸清潔溶液。

【請求項15】如申請專利範圍第14項之套組，其中該第二結腸清潔溶液包含

(a) 300至800毫莫耳/公升之抗壞血酸根陰離子，所述抗壞血酸根陰離子由以下之混合物提供：

- (i) 抗壞血酸，及
- (ii) 一或多種抗壞血酸鹽，

組分(i)及(ii)以1:4.5至1:7.0之重量比存在；及

- (b) 10至200公克/公升的聚乙二醇；
- (c) 視情況選用之一或多種電解質；
- (d) 視情況選用之一或多種鹼金屬或鹼土金屬硫酸鹽；
- (e) 視情況選用之一或多種調味劑；
- (f) 視情況選用之一或多種甜味劑。

【請求項16】如申請專利範圍第15項之套組，其中該第二結腸清潔溶液包含以下中的一或多者：

- (a) 該一或多種抗壞血酸鹽係選自抗壞血酸鈉、抗壞血酸鉀、壞血酸鎂和抗

壞血酸鈣或其混合物；

(b) 該抗壞血酸陰離子之濃度為300-700毫莫耳/公升或450-600毫莫耳/公升；

(c) 該組分 (i) 和 (ii) 之莫耳比為1:4.75至1:6.75或為15:85；

(d) 該溶液包含60至140公克/公升的抗壞血酸根組分，例如80至130公克/公升、例如100至120公克/公升；及/或

(e) 12至20公克/公升的抗壞血酸和80至120公克/公升的抗壞血酸鈉。

【請求項17】如申請專利範圍第14至16項中任一項之套組，其中該第二結腸清潔溶液包含以下中的一或多者：

(a) 該聚乙二醇具有2000至8000 Da之平均分子量，例如3000至4000 Da；

(b) 20至160公克/公升之PEG，例如80公克/公升；

(c) 濃度為3至8公克/公升之氯化鈉，例如6.4公克/公升；

(d) 濃度為1至10公克/公升之氯化鈉，例如2.4公克/公升或2.6公克/公升；及/或

(e) 濃度為2至20公克/公升之硫酸鈉、硫酸鉀或硫酸鎂，例如12公克/公升。

【請求項18】如申請專利範圍第15項之套組，其中該第二結腸清潔溶液包含以下中的一或多者：

(a) 基本上不含鹼金屬硫酸鹽和鹼土金屬硫酸鹽；

(b) 調味劑；

(c) 甜味劑；

(d) 阿斯巴甜及柑橘調味劑；及/或

(e) 0.5至4公克/公升之阿斯巴甜，例如2.5至4.0公克/公升、例如3.0公克/公升、例如3.86公克/公升；及0.2至1.8公克/公升之柑橘調味劑，或2.5至4.0公克/公升之阿斯巴甜和0.2至1.8公克/公升之柑橘調味劑；及/或

(f) 2.5至4.0公克/公升之阿斯巴甜和0.2至1.8公克/公升之柑橘調味劑。

【請求項19】一種包含用於與水混合的組成物之套組，其中該組成物係用於製造第一溶液和第二溶液，該第一溶液為如申請專利範圍第1至10項中任一項所述之溶液且該第二溶液為如申請專利範圍第15至18項中任一項所述之溶液。

【請求項20】如申請專利範圍第19項之套組，其中用於製造該第一溶液之組成物包含：

- (i) 100公克之具有3000至4000 Da的平均分子量之PEG；
- (ii) 9.0公克的硫酸鈉；
- (iii) 2.0公克的氯化鈉以及1.0公克的氯化鉀；
- (iv) 視情況選用之一或多種調味劑；及
- (v) 視情況選用之一或多種甜味劑。

【請求項21】如申請專利範圍第19項之套組，其中用於製造該第二溶液之組成物包含：

- a)
 - (i) 7.54公克的抗壞血酸，及
 - (ii) 48.11公克的抗壞血酸鈉；
- b) 40公克之具有3000至4000 Da的平均分子量之PEG；
- c) 3.20公克之氯化鈉和1.20公克的氯化鉀；
- d) 一或多種調味劑；以及
- e) 一或多種甜味劑。

【請求項22】如申請專利範圍第19項之套組，其中用於製造該第一溶液之組成物包含：

- (i) 100公克之具有3000至4000 Da的平均分子量之PEG；
- (ii) 9.0公克的硫酸鈉；
- (iii) 2.0公克的氯化鈉以及1.0公克的氯化鉀；
- (iv) 視情況選用之一或多種調味劑；及

(v) 視情況選用之一或多種甜味劑；且
用於製造該第二溶液之組成物包含：

- a) (i) 7.54公克的抗壞血酸，及
(ii) 48.11公克的抗壞血酸鈉；
- b) 40公克之具有3000至4000 Da的平均分子量之PEG；
- c) 3.20公克之氯化鈉和1.20公克的氯化鉀；
- d) 一或多種調味劑；以及
- e) 一或多種甜味劑。

【請求項23】一種如申請專利範圍第1至10項中任一項之結腸清潔溶液，其係用於清潔結腸的方法中或用於治療糞便阻塞或便秘或用於治療嚴重腸細菌感染。

【請求項24】一種如申請專利範圍第11至13項中任一項之組成物，其係用於清潔結腸的方法中或用於治療糞便阻塞或便秘或用於治療嚴重腸細菌感染。

【請求項25】一種如申請專利範圍第14至22項中任一項之套組，其係用於清潔結腸的方法中或用於治療糞便阻塞或便秘或用於治療嚴重腸細菌感染。

【請求項26】一種用於改善如申請專利範圍第1至10項中任一項之含硫酸鹽的結腸清潔溶液之適口性的方法，其包含在該溶液中包括0.1至3.0公克/公升之蔗糖素及0.1至4.0公克/公升之酸化劑。

【請求項27】一種用於改善如申請專利範圍第2項之含硫酸鹽的結腸清潔溶液之適口性的方法，其中該溶液包括濃度為0.1至3.0公克/公升的蔗糖素，且其中酸化劑為檸檬酸，且該溶液包括濃度為0.1至4.0公克/公升的檸檬酸。

【請求項28】如申請專利範圍第26項之方法，其中包括0.3至2.0公克/公升之量的蔗糖素。

【請求項29】如申請專利範圍第27項之方法，其中包括0.3至2.0公克/公升之

量的蔗糖素。

【請求項30】如申請專利範圍第26、28或29項之方法，其中酸化劑係選自檸檬酸、蘋果酸、乙酸、酒石酸、葡萄糖酸 δ 內酯、磷酸、丁二酸、植酸、乳酸或其鹽。

【發明圖式】

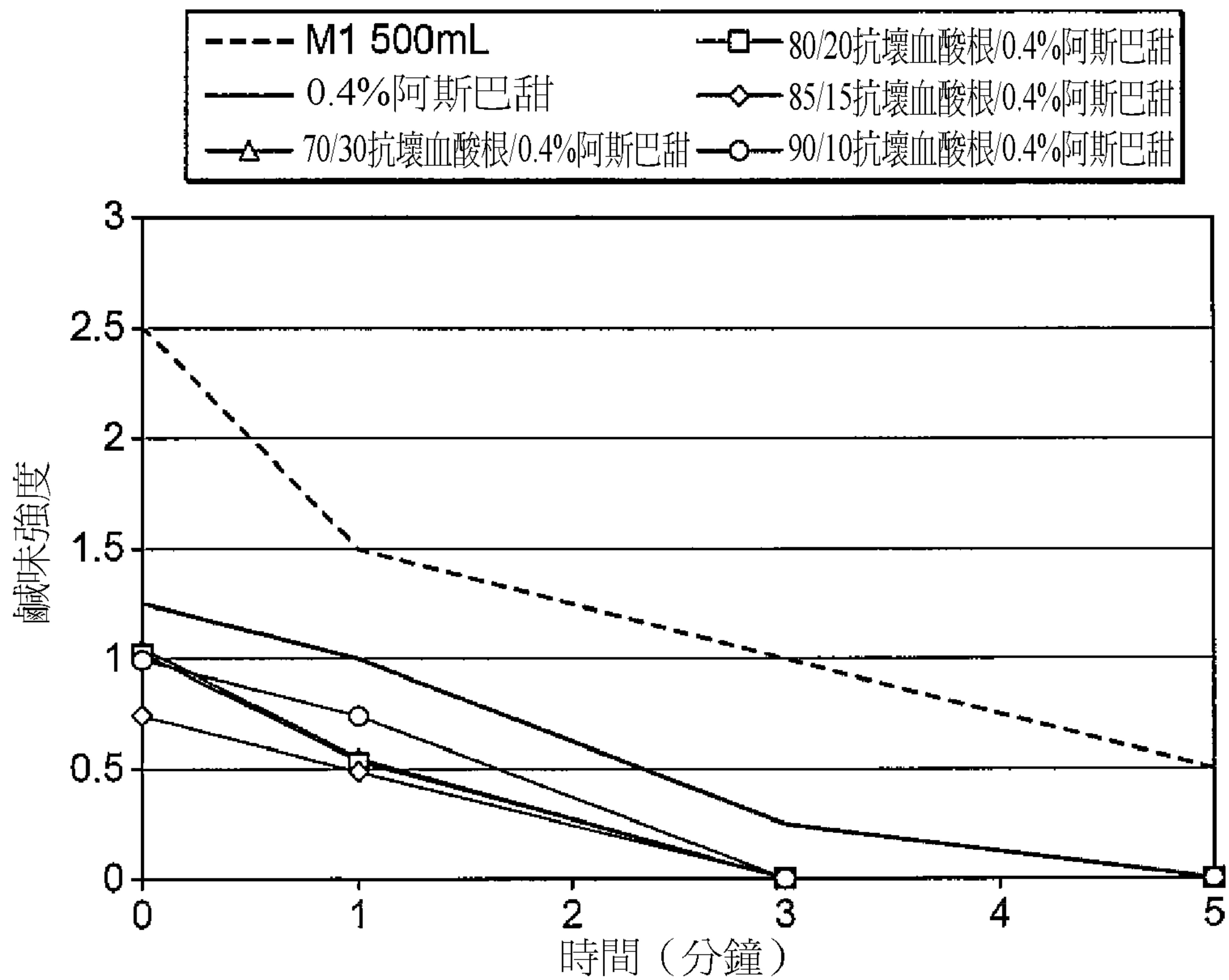


圖1

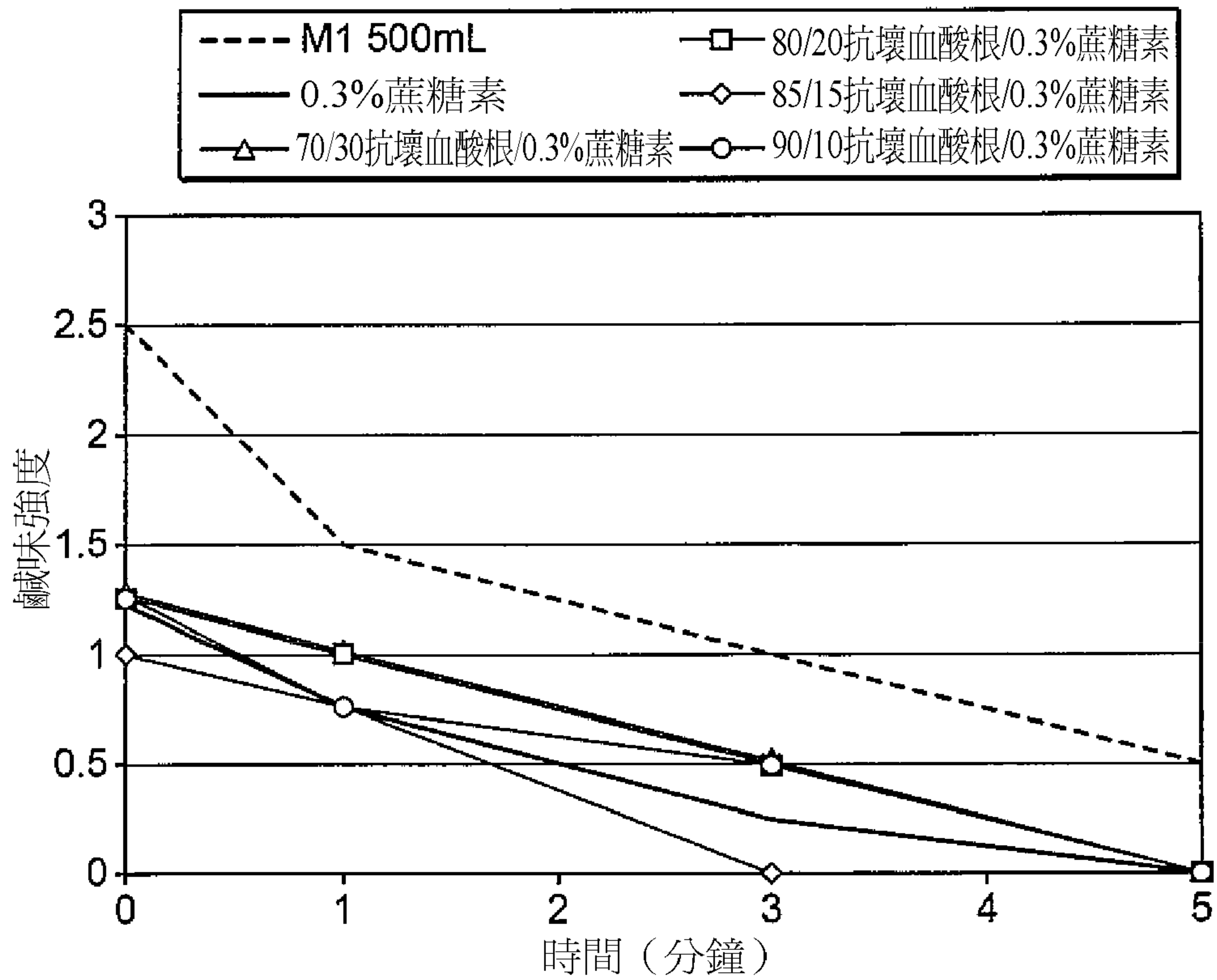


圖2

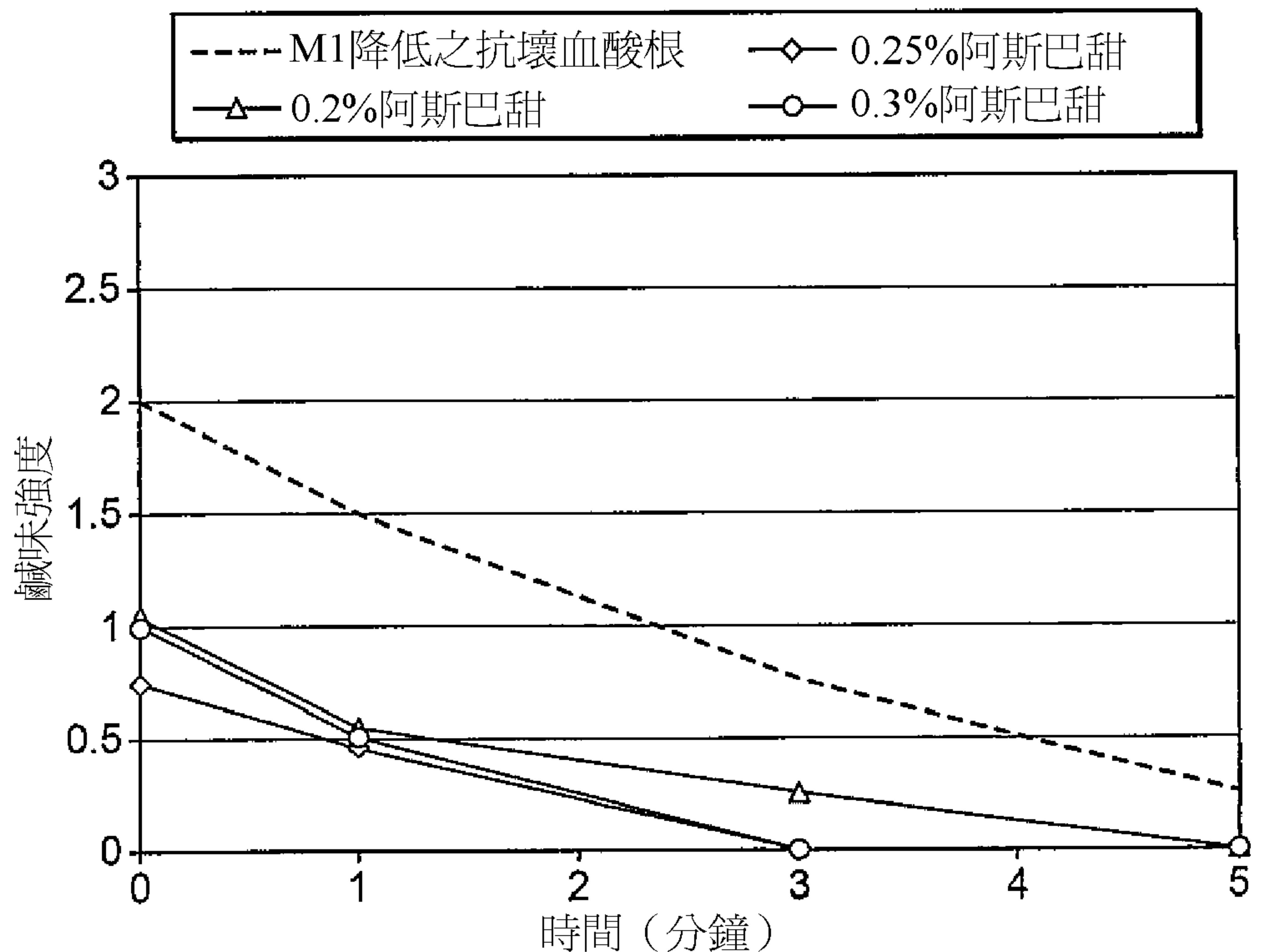


圖3

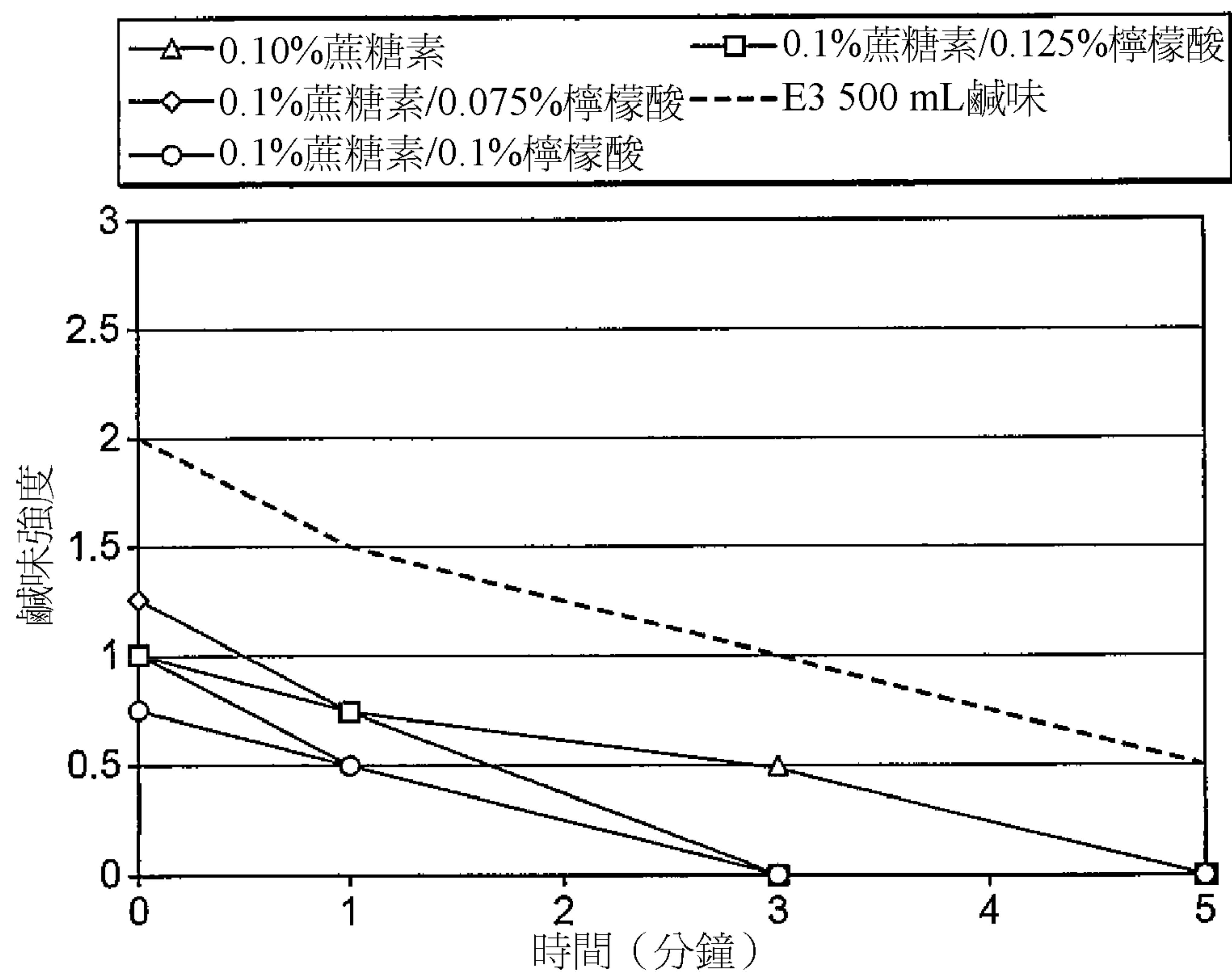


圖4