

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 886 335**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2010** **PCT/GB2010/001362**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.01.2011** **WO11007153**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2010** **E 10737362 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.06.2021** **EP 2453873**

54 Título: **Mejoras realizadas en o asociadas con las composiciones de limpieza de colon**

30 Prioridad:

17.07.2009 GB 0912487
18.02.2010 US 305814 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.12.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ATTWELL, MARK;
COCKETT, ALASDAIR;
COX, IAN;
GRANGER, JANET;
OZA, PANKAJ;
PADFIELD, DAWN y
PADFIELD, NICK

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES, S.L.P.

ES 2 886 335 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

Mejoras realizadas en o asociadas con las composiciones de limpieza de colon

- 5 La presente invención se refiere a composiciones de limpieza de colon para limpiar el tracto gastrointestinal. Las composiciones de limpieza de colon también se conocen como soluciones de lavado, preparaciones intestinales o evacuaciones colónicas.

10 La limpieza del colon es importante antes de numerosos procedimientos quirúrgicos o de diagnóstico, incluida la colonoscopia, el examen con enema de bario, la sigmoidoscopia y la cirugía de colon. Dichos procedimientos a menudo se llevan a cabo de forma ambulatoria y, por tanto, es deseable que la limpieza del colon la lleve a cabo el paciente en su casa, antes de su llegada al hospital o al quirófano donde se llevará a cabo el procedimiento. Por lo tanto, es importante que el cumplimiento del paciente sea bueno sin supervisión médica para lograr una limpieza del colon satisfactoria antes del procedimiento.

15 El lavado intestinal, en el que se ingiere un gran volumen de una solución electrolítica que contiene sulfato de sodio y polietilenglicol (PEG), es uno de los métodos más comunes para la limpieza del colon. Estos agentes osmóticamente activos son no absorbibles o se absorben mal y, por lo tanto, retienen agua en el intestino, lo que provoca una diarrea copiosa y limpieza del colon. Si bien son eficaces, estas composiciones tienen un sabor muy salado que afecta negativamente al cumplimiento del paciente. Se han realizado varios intentos para mejorar el sabor de las composiciones de limpieza de colon para mejorar el cumplimiento del paciente, reduciendo el contenido de sodio y sulfato o añadiendo sabores para enmascarar la salinidad y hacer las composiciones más apetecibles. Sin embargo, ha resultado difícil reducir o enmascarar adecuadamente el sabor salado tan desagradable de dichas composiciones mientras se mantienen cantidades eficaces de sales osmóticas.

25 Además, para una limpieza eficaz, muchas de estas composiciones deben ingerirse en cantidades de entre 2 y 4 litros. El sabor desagradable de estas composiciones combinado con los grandes volúmenes que es necesario ingerir a menudo contribuye a náuseas o vómitos, lo que da como resultado una mala aceptación por parte del paciente y la imposibilidad de consumir el volumen completo de solución.

30 Varias composiciones de limpieza de colon mejoradas se describen en el documento WO 2004/037292. Las composiciones allí descritas son eficaces a pesar de ingerirse en un volumen menor que otras soluciones de limpieza de colon. Por lo general, el paciente sólo debe tomar 2 litros de la solución. Una composición de limpieza de colon según el documento WO 2004/037292 que comprende PEG, sulfato de sodio, un componente de ascorbato y saborizante de limón se comercializa bajo el nombre comercial MOVIPREP® (marca registrada de Velinor AG, miembro del grupo de empresas Norgine). En el producto MOVIPREP, se proporcionan PEG 3350, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, edulcorante y saborizante de limón en un sobre A, y el componente ascorbato (que comprende ácido ascórbico y ascorbato de sodio) se proporciona en un sobre B.

40 A pesar del éxito de la composición MOVIPREP con sabor a limón, siempre se puede mejorar el sabor, reduciendo así aún más uno de los principales obstáculos para el cumplimiento del paciente. Mejorar el sabor de las composiciones de limpieza de colon que contienen ácidos orgánicos o sus sales. Por ejemplo, el componente ascorbato en la composición de MOVIPREP, presenta un desafío particular en vista de los efectos de sabor aportados por los propios ácidos orgánicos. Es difícil enmascarar la salinidad de las composiciones de limpieza de colon sin hacer que las composiciones sean excesivamente dulces.

50 Una consideración importante para la viabilidad de cualquier producto médico es la vida útil y la estabilidad del producto a lo largo del tiempo. Debe ser posible que los productos médicos se almacenen y/o distribuyan durante períodos prolongados, normalmente al menos un año, más habitualmente 2 o 3 años desde su fecha de fabricación. Hay varios criterios que deben tenerse en cuenta al evaluar la estabilidad y la vida útil de un producto: es importante que el producto permanezca estéril durante toda su vida útil. También es importante que siga siendo eficaz durante toda su vida útil, incluso que su sabor no se deteriore. En las composiciones que incluyen saborizantes, eso incluye que la intensidad del saborizante no disminuya significativamente durante el tiempo de vida útil. Finalmente, no se deben alterar significativamente la apariencia física y las propiedades físicas durante el tiempo de vida útil; eso incluye que el polvo debe permanecer fluido y no debe agregarse con el tiempo. Tampoco debe decolorarse de manera significativa. Existe el riesgo de que los agregados o grumos que aparecen en un polvo durante el almacenamiento no se disuelvan correctamente cuando el paciente prepara una solución con el polvo. La disolución incompleta puede resultar en una solución que contenga sus componentes en cantidades incorrectas, y dicha solución puede tener una eficacia y/o sabor deteriorados.

60 Se ha sabido que ciertos productos médicos que contienen saborizantes de naranja se vuelven grumosos o que el sabor a naranja disminuye por debajo del nivel deseado en pruebas de estabilidad de 6 meses, de modo que solo se consigue una vida útil corta. Este problema de estabilidad es un problema particular para los productos que comprenden polietilenglicol y electrolitos. Por ejemplo, Laxido Orange es un tratamiento para el estreñimiento comercializado por Galen Limited (véase <http://www.galen.co.uk>) que contiene 13,125 g de PEG 3350, 350,7 mg de cloruro de sodio, 178,5 mg de hidrogenocarbonato de sodio, 46,6 mg de cloruro de potasio, acesulfamo de potasio y

saborizante de naranja (que contiene glucosa) y se presenta en forma de polvo seco. Para su uso, el polvo se prepara con hasta 125 ml con agua. Se ha comprobado que las muestras de polvo seco de Laxido Orange no rinden bien en las pruebas de estabilidad de 3 y 6 meses. En las muestras (en sus bolsitas tal como se venden) almacenadas a 25 °C y el 60 % de humedad relativa, y en muestras almacenadas a 40 °C y el 75 % de humedad relativa, durante 3 o 6 meses, el polvo originalmente blanco se vuelve blanquecino y desarrolla pequeños grumos. Por tanto, la persona experta en la materia se vería disuadida de desarrollar composiciones de PEG y electrolitos con sabor a naranja. El documento WO 2004/037292 A1 también menciona el uso de una composición seca para la limpieza de colon que comprende sabor a limón.

Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que cuando el saborizante del sobre A de la composición MOVIPREP es naranja (en lugar de limón), a pesar de que comprende una mezcla de PEG y electrolitos, la composición del sobre A pasa por todos los ensayos de estabilidad física a lo largo de 24 meses, que incluyen, por ejemplo, permanecer fluidos y sustancialmente libres de grumos. También se ha comprobado que las soluciones preparadas a partir del contenido de los sobres A y B del producto MOVIPREP en las que el saborizante del sobre A es naranja (en lugar de limón) son estables durante un período de 24 horas en las pruebas de estabilidad de la solución, incluso después de su almacenamiento durante 12 meses.

Los presentes inventores han descubierto que las composiciones con sabor a naranja tienen un mejor sabor y una estabilidad de almacenamiento aceptable.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición seca para mezclar con agua, que comprende, por litro de solución a preparar, los siguientes componentes:

- (a) de 85 a 115 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da;
- (b) de 6 a 9 g de sulfato de sodio;
- (c) de 2 a 3 g de cloruro de sodio;
- (d) de 0,5 a 1,5 g de cloruro de potasio;
- (e) de 5 a 15 g de un componente de ácido orgánico; y
- (f) saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante.

"Seco" en este contexto significa que la composición no tiene líquido añadido, especialmente agua añadida. Por ejemplo, está sustancialmente libre de agua. En algunos de los componentes pueden estar presentes pequeñas cantidades de agua u otro líquido, incluso cuando se suministran como "secos", por ejemplo, una sal puede estar presente como un hidrato. Estas cantidades de agua no se consideran sustanciales. "Solución" en este contexto incluye cualquier mezcla resultante de la mezcla de la composición con agua, ya sea completamente disuelta o no. La composición se presenta opcionalmente en dos o más partes. Por ejemplo, puede presentarse como una parte A que comprende los componentes (a) a (d) y (f), y una parte B que comprende el componente (e). El componente (f) se puede proporcionar opcionalmente en una tercera parte (parte C) en lugar de o además de estar en la parte A.

El saborizante de naranja en las composiciones de la invención comprende maltodextrina. Sorprendentemente se comprobó que las soluciones de composiciones de la invención que comprenden saborizantes que incluyen maltodextrina como uno de sus componentes tienen un sabor particularmente aceptable. Preferiblemente, la maltodextrina está presente en el saborizante en una cantidad del 70 al 80 % en peso del saborizante. Se ha descubierto que se prefiere una solución que comprende un saborizante en la que está presente maltodextrina en una cantidad inferior al 80 % en peso del saborizante a las soluciones que contienen más maltodextrina. Preferiblemente, la maltodextrina está presente en el saborizante en una cantidad inferior al 80 % en peso del saborizante. Preferiblemente, las composiciones de la invención comprenden saborizante de naranja en una cantidad de 0,1 a 0,9 g por litro de solución a preparar, tal como de 0,3 a 0,8 g por litro, por ejemplo, de 0,4 a 0,7 g por litro de solución a preparar, por ejemplo, de 0,5 a 0,7 g por litro de solución a preparar, por ejemplo, 0,6 g por litro. Preferiblemente, las composiciones de la invención comprenden saborizante de naranja en una cantidad de más de 0,5 g por litro, por ejemplo más de 0,55 g por litro de solución a preparar. La cantidad de saborizante necesaria para proporcionar el saborizante más aceptable depende en cierto grado de los niveles de algunos de los otros componentes presentes. Si los componentes (a) a (e) están presentes en cantidades en los extremos inferiores de sus intervalos, se necesita menos saborizante. Esto se aplica en cierta medida a las sales, pero en particular al componente ácido orgánico. Se ha comprobado que, para una composición que comprende de 8 a 12 g de componente de ácido orgánico por litro de solución (por ejemplo, 4,7 g de ácido ascórbico y 5,9 g de ascorbato de sodio), de 0,2 a 0,65 g de saborizante de naranja por litro de solución a preparar (por ejemplo, más de 0,5 g, por ejemplo 0,6 g) proporcionan una solución particularmente aceptable. En una composición que comprende menos componente de ácido orgánico, puede ser apropiada una cantidad menor de saborizante de naranja. Por ejemplo, si estuvieran presentes de 5 a 8 g de componente de ácido orgánico por litro de solución, entonces podrían ser adecuados de 0,2 a 0,5 g de saborizante de naranja por litro de solución a preparar. Si estuvieran presentes de 12 a 15 g de componente de ácido orgánico por litro de solución, entonces podrían necesitarse de 0,5 a 0,9 g de saborizante de naranja por litro de solución a preparar.

En el caso de que el saborizante comprenda maltodextrina en una cantidad del 20 al 90 % en peso del saborizante, de 0,3 a 0,8 g de saborizante de naranja por litro de solución proporciona 0,06 a 0,72 g de maltodextrina por litro de

solución y, por tanto, la maltodextrina constituye del 0,042 al 0,73 % en peso de la composición seca. En el caso en el que el saborizante comprenda maltodextrina en una cantidad del 35 al 80 % en peso, de 0,4 a 0,7 g de saborizante de naranja por litro de solución proporciona de 0,14 a 0,56 g de maltodextrina por litro de solución y, por lo tanto, la maltodextrina constituye del 0,097 al 0,57 % de la composición seca en peso. En el caso de que el saborizante comprenda maltodextrina en una cantidad del 70 al 80 % en peso del saborizante, de 0,4 a 0,7 g de saborizante de naranja por litro de solución proporciona de 0,28 a 0,56 g de maltodextrina por litro de solución y, por tanto, la maltodextrina constituye del 0,20 al 0,56 % de la composición seca en peso. Se ha descubierto que se prefiere una solución que contiene 0,442 g de maltodextrina por litro a las soluciones que contienen cantidades mayores de maltodextrina por litro. Por consiguiente, una composición preferida de la invención comprende menos de 0,56 g de maltodextrina por litro de solución, por ejemplo, contiene de 0,28 a 0,56 g, por ejemplo de 0,35 a 0,5 g, por ejemplo de 0,41 a 0,47 g de maltodextrina por litro de solución a preparar.

Una composición preferida de la invención comprende del 0,04 al 0,8 % de maltodextrina en peso de la composición seca. Más preferiblemente, comprende del 0,1 al 0,6 % de maltodextrina en peso de la composición seca, por ejemplo del 0,2 al 0,6 %.

La maltodextrina en un saborizante para usar en una composición de la invención puede provenir de cualquier fuente adecuada. Por ejemplo, puede ser maltodextrina de maíz (también conocida como maltodextrina del maíz), maltodextrina de patata o maltodextrina de trigo. Por ejemplo, es maltodextrina de maíz.

El saborizante de naranja puede comprender un azúcar, por ejemplo sacarosa o dextrosa (d-glucosa), preferiblemente dextrosa. Por ejemplo, puede comprender dextrosa en una cantidad del 10 al 30 %, por ejemplo del 15 al 25 % en peso. Un saborizante de naranja puede comprender sacarosa en una cantidad del 30 al 50 %, por ejemplo del 30 al 35 % o del 35 al 45 %. Por ejemplo, un saborizante de naranja puede comprender la misma cantidad de sacarosa que maltodextrina.

En el caso de que el saborizante comprenda dextrosa en una cantidad del 10 al 30 %, en peso del saborizante, de 0,3 a 0,8 g de saborizante de naranja por litro de solución proporciona de 0,03 a 0,24 g de dextrosa por litro de solución y, por lo tanto, la dextrosa constituye del 0,021 al 0,24 % en peso de la composición seca. En el caso de que el saborizante comprenda dextrosa en una cantidad del 15 al 25 % en peso, de 0,4 a 0,7 g de saborizante de naranja por litro de solución proporciona de 0,06 a 0,175 g de dextrosa por litro de solución y, por lo tanto, la dextrosa constituye del 0,041 al 0,18 % de la composición seca en peso. Se ha descubierto que se prefiere una solución que contenga 0,119 g o 0,239 g de dextrosa por litro a las soluciones que contienen menos dextrosa por litro. Por consiguiente, una composición preferida de la invención comprende más de 0,10 g de dextrosa por litro, por ejemplo de 0,10 g a 0,25 g de dextrosa por litro de solución a preparar. En vista de que generalmente es deseable limitar las cantidades de azúcares en las preparaciones intestinales, una composición preferida de la invención comprende menos de 0,20 g de dextrosa por litro de solución a preparar, por ejemplo, de 0,100 g a 0,180 g, por ejemplo, de 0,110 a 0,130 g de dextrosa por litro de solución a preparar.

Una composición preferida de la invención comprende de un 0,02 a un 0,25 % de dextrosa en peso de la composición seca. Más preferiblemente, comprende de un 0,05 a un 0,15 % de dextrosa en peso de la composición seca, por ejemplo de un 0,075 a un 0,125 %.

La dextrosa en un saborizante para usar en una composición de la invención puede provenir de cualquier fuente adecuada. Por ejemplo, puede derivarse de maíz, arroz, mandioca, cáscara de maíz o sagú. Por ejemplo, es la dextrosa de maíz. En una composición de la invención que comprende maltodextrina y dextrosa, ambas pueden proceder de la misma fuente.

En el caso de que el saborizante comprenda sacarosa en una cantidad del 35 al 45 % en peso del saborizante, de 0,4 a 0,7 g de saborizante de naranja por litro de solución proporciona de 0,14 a 0,315 g de sacarosa por litro de solución y, por lo tanto, la sacarosa constituye del 0,097 al 0,32 % en peso de la composición seca.

El saborizante de naranja puede incluir preparaciones o componentes saborizantes naturales y/o idénticos a los naturales, por ejemplo, aceite de naranja, terpenos y terpenoides. Alternativamente, el saborizante de naranja puede no contener terpenos, o puede comprender terpenos a un nivel tan bajo que en la industria de los saborizantes se considere que no tienen terpenos. En una realización preferida, el saborizante de naranja está sustancialmente libre de goma. Alternativamente, puede comprender una o más gomas, por ejemplo goma arábiga, también conocida como goma de acacia. El saborizante de naranja preferiblemente comprende menos del 2 % en peso (en relación al peso del saborizante) de componentes orgánicos distintos de las preparaciones y componentes saborizantes, por ejemplo menos del 1 %, por ejemplo menos de 10 ppm. Algunos componentes de los saborizantes pueden hacer que las soluciones acuosas de las composiciones que los comprenden se vuelvan turbias. Algunos pacientes prefieren beber soluciones claras.

Los saborizantes adecuados están disponibles en International Flavours and Fragrances Inc. (Duddery Hill, Haverhill, Suffolk, CB9 8LG, Inglaterra), Ungerer & Company (Sealand Road, Chester, Inglaterra CH1 4LP) o Firmenich (Firmenich UK Ltd., Hayes Road, Southall, Middlesex UB2 5NN).

El polietilenglicol (PEG) usado en las composiciones de la invención tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Daltons (Da). El PEG puede tener un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da. Por ejemplo, el PEG puede ser PEG 3350 o PEG 4000 como se define en las farmacopeas nacionales. Otros ejemplos de PEG adecuados reconocidos en algunas farmacopeas nacionales incluyen Macrogols, por ejemplo Macrogol 4000. Opcionalmente, el PEG usado en las composiciones de la invención puede comprender dos o más compuestos de PEG diferentes.

Las composiciones de la invención comprenden PEG en una cantidad de 85 a 115 g por litro de solución a preparar, preferiblemente dentro de un intervalo en el que el límite inferior es 90, 95 o 100 g por litro y el límite superior es, independientemente, 110 o 105 g por litro; por ejemplo, de 90 a 110 g por litro de solución a preparar. Por ejemplo, una composición de la invención puede comprender 100 g de PEG por litro, por ejemplo, 100 g de PEG 3350 por litro de solución a preparar.

Las composiciones de la invención comprenden sulfato de sodio en una cantidad de 6 a 9 g por litro de solución a preparar, preferiblemente dentro de un intervalo en el que el límite inferior es de 6,5, 7 o 7,5 g por litro y el límite superior es, independientemente, 8,5 o 8 g por litro; por ejemplo, de 6,5 a 8,5 g por litro de solución a preparar. Por ejemplo, una composición de la invención puede comprender 7,5 g de sulfato de sodio por litro de solución a preparar. El sulfato de sodio en las composiciones de la invención es preferiblemente anhidro.

Las composiciones de la invención comprenden cloruro de sodio en una cantidad de 2 a 3 g por litro de solución a preparar, preferiblemente dentro de un intervalo en el que el límite inferior es de 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 o 2,5 g por litro y el límite superior es, independientemente, de 2,9, 2,8, 2,7 o 2,6 g por litro; por ejemplo, de 2,5 a 2,9 g por litro de solución a preparar. Por ejemplo, una composición de la invención puede comprender 2,691 g de cloruro de sodio por litro de solución a preparar.

Las composiciones de la invención comprenden cloruro de potasio en una cantidad de 0,5 a 1,5 g por litro de solución a preparar, preferiblemente dentro de un intervalo en el que el límite inferior es de 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1,0 g por litro y el límite superior es, independientemente, de 1,4, 1,3, 1,2 o 1,1 g por litro; por ejemplo, de 0,7 a 1,3 g por litro de solución a preparar. Por ejemplo, una composición de la invención puede comprender 1,105 g o 1,015 g de cloruro de potasio por litro de solución a preparar.

Las composiciones de la invención preferiblemente están sustancialmente libres de bicarbonato de sodio.

Las composiciones de la invención comprenden de 5 a 15 g de un componente de ácido orgánico por litro de solución a preparar. El componente de ácido orgánico comprende un ácido orgánico, una o más sales de un ácido orgánico o una mezcla de un ácido orgánico y una o más sales de un ácido orgánico.

Preferiblemente, el componente de ácido orgánico está presente en una cantidad dentro de un intervalo en el que el límite inferior es de 6, 7, 8, 9 o 10 g por litro y el límite superior es, independientemente, de 14, 13, 12 u 11 g por litro; por ejemplo, de 7 a 12 g por litro de solución a preparar, tal como de 9 a 11 g por litro de solución a preparar. Por ejemplo, una composición de la invención puede comprender 10,6 g de un componente de ácido orgánico por litro.

El ácido orgánico es preferiblemente ácido ascórbico y/o cítrico, por ejemplo ácido ascórbico.

Las sales preferidas de un ácido orgánico son sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, por ejemplo, una sal puede seleccionarse entre uno o más de sodio, potasio, magnesio y calcio. Por ejemplo, las sales preferidas de ácido ascórbico incluyen ascorbato de sodio, ascorbato de potasio, ascorbato de magnesio y ascorbato de calcio. Una sal de ácido ascórbico particularmente preferida es el ascorbato de sodio. Las sales preferidas de ácido cítrico incluyen citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de magnesio y citrato de calcio. Una sal de ácido cítrico particularmente preferida es el citrato de sodio.

Preferiblemente, el componente de ácido orgánico comprende tanto un ácido orgánico como una o más sales de un ácido orgánico. La sal o sales de ácido orgánico pueden ser una sal o sales del mismo ácido que el ácido o ácidos orgánicos o puede ser una sal o sales de un ácido o ácidos orgánicos diferentes. Generalmente es conveniente que la sal de ácido orgánico sea una sal del mismo ácido que el ácido orgánico. Por ejemplo, una composición de la invención puede comprender ácido ascórbico y ascorbato de sodio. Una composición puede comprender ácido cítrico y citrato de sodio. Alternativamente, si la sal de ácido orgánico es una sal de un ácido orgánico diferente, entonces una composición de la invención puede comprender, por ejemplo, ácido ascórbico y citrato de sodio.

Preferiblemente, el ácido orgánico y una o más sales de un ácido orgánico están presentes en una relación en peso dentro del intervalo de 1:9 a 9:1. En la práctica, el ácido orgánico y/o una o más sales de un ácido orgánico pueden proporcionarse como hidratos. Si se usa un hidrato, el peso y/o la relación en peso mencionada en el presente documento se calcula como el peso y/o la relación en peso del ácido orgánico o las unas o más sales de un ácido orgánico sin agua de hidratación. Preferiblemente, el ácido orgánico y una o más sales de un ácido orgánico están presentes en una proporción en peso dentro del intervalo de 2:8 a 8:2, más preferiblemente de 3:7 a 7:3, aún más

preferiblemente de 4:6 a 6:4. Por ejemplo, una composición de la invención puede contener el ácido orgánico y una o más sales de un ácido orgánico en una relación en peso de 4,7 a 5,9, por ejemplo 4,7 g de ácido ascórbico y 5,9 g de ascorbato de sodio por litro de solución a preparar.

- 5 En una realización, una composición de la invención está sustancialmente libre de un componente añadido que comprende ácido cítrico o una sal del mismo. Algunos saborizantes de naranja pueden comprender intrínsecamente una pequeña cantidad de ácido cítrico, que no se considera sustancial en este contexto.

10 Las composiciones de la invención pueden comprender uno o más edulcorantes. Los edulcorantes a base de azúcar generalmente no son adecuados para las composiciones de limpieza del colon porque 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 como el hidrógeno y el metano. La presencia de gases explosivos en el colon puede ser muy peligrosa cuando se van a utilizar aparatos eléctricos durante la colonoscopia u otros procedimientos. Los edulcorantes preferidos incluyen aspartamo, acesulfamo potásico (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). Alternativamente, las composiciones de la invención pueden estar sustancialmente libres de edulcorantes añadidos, por ejemplo para minimizar el número de componentes diferentes en las composiciones.

20 El aspartamo puede estar presente en una cantidad de 0,1 a 0,3 g por litro de solución a preparar, más preferiblemente en una cantidad dentro de un intervalo en el que el límite inferior es de 0,12, 0,14, 0,16 o 0,18 g por litro y el límite superior es, independientemente, de 0,24, 0,22 o 0,20 g por litro; por ejemplo de 0,11 a 0,25. Por ejemplo, una composición de la invención puede comprender de 0,10 a 0,13 (por ejemplo 0,117) o de 0,16 a 0,19 (por ejemplo 0,175) o de 0,22 a 0,25 (por ejemplo 0,233) g de aspartamo por litro. Por ejemplo, una composición de la invención puede comprender 0,175 g de aspartamo por litro de solución a preparar. En comparación con las composiciones con sabor a limón de la técnica anterior, es posible utilizar una cantidad menor de aspartamo que los 0,233 g por litro de la técnica anterior, cuando la solución incluye un saborizante de naranja como en la presente invención. Por ejemplo, en una composición de la invención se prefiere particularmente 0,175 g de aspartamo por litro de solución a preparar.

30 El acesulfamo K puede estar presente en una cantidad de 0,05 a 0,13 g por litro de solución a preparar, más preferiblemente dentro de un intervalo en el que el límite inferior es de 0,07 o 0,09 g por litro y el límite superior es, independientemente, de 0,12 o 0,11 g por litro. Por ejemplo, una composición de la invención puede comprender 0,059 o 0,117 g de acesulfamo K por litro, por ejemplo, 0,117 g de acesulfamo K por litro de solución a preparar.

40 Aunque se pueden usar edulcorantes para dar a las composiciones de limpieza de colon un sabor más aceptable, es importante que las composiciones no sean inaceptablemente dulces. Como se ha mencionado anteriormente, crear una composición que sea lo suficientemente aceptable para que los pacientes beban alrededor de dos litros es particularmente desafiante. Se ha descubierto inesperadamente que las soluciones de composiciones de la invención que comprenden 0,6 g de saborizante de naranja, 0,175 g de aspartamo y 0,117 g de acesulfamo K tienen un sabor especialmente mejor que las soluciones de la técnica anterior. Estas soluciones son particularmente aceptables para composiciones que comprenden maltodextrina (por ejemplo, 0,28 a 0,56 g por litro) y dextrosa (por ejemplo, 0,10 a 0,25 g por litro).

45 En general, no es necesario que las composiciones de la invención incluyan conservantes. No obstante, si es necesario se pueden utilizar niveles bajos de antioxidantes o conservantes.

50 Las composiciones comerciales del tipo descrito y reivindicado en el presente documento generalmente tienen tolerancias reguladoras y de fabricación de +/- 10 %, o en algunos casos de +/- 5 %. Por consiguiente, los valores numéricos de la presente memoria deben tratarse preferiblemente con las tolerancias de +/- 10 %, por ejemplo +/- 5 %.

55 Una composición preferida de la invención es una composición para mezclar con agua, en la que la composición se presenta opcionalmente en dos o más partes y comprende, por litro de solución a preparar, los siguientes componentes:

- (a) de 90 a 110 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;
- (b) de 6,5 a 8,5 g de sulfato de sodio;
- (c) de 2,5 a 2,9 g de cloruro de sodio;
- (d) de 0,7 a 1,3 g de cloruro de potasio;
- (e) de 5 a 15 g de una mezcla de un ácido orgánico y una o más sales de un ácido orgánico en una relación en peso del ácido orgánico a una o más sales de un ácido orgánico de 1:9 a 9:1; y
- (f) de 0,1 a 0,9 g de saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante.

Otra composición preferida, opcionalmente en dos o más partes, para mezclar con agua, comprende, por litro de solución a preparar, los siguientes componentes:

- 5 (a) de 95 a 105 g de polietilenglicol (PEG) 3350 o 4000;
- (b) de 7 a 8 g de sulfato de sodio;
- (c) de 2,6 a 2,8 g de cloruro de sodio;
- (d) de 0,8 a 1,2 g de cloruro de potasio;
- (e) de 8 a 12 g de una mezcla de un ácido orgánico y una o más sales de un ácido orgánico en una relación en peso del ácido orgánico a una o más sales de un ácido orgánico de 4:6 a 6:4; y
- 10 (f) de 0,1 a 0,9 g de saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante.

Las composiciones de la invención pueden comprender uno o más edulcorantes, aunque pueden estar sustancialmente libres de edulcorantes añadidos. Una composición preferida comprende

- 15 (g) edulcorante.

Una composición particularmente preferida, opcionalmente en dos o más partes, para mezclar con agua, comprende, por litro de solución a preparar, los siguientes componentes:

- 20 (a) 100 g de polietilenglicol (PEG) 3350;
- (b) 7,5 g de sulfato de sodio;
- (c) 2,691 g de cloruro de sodio;
- (d) 1,015 g de cloruro de potasio;
- (e1) 4,7 g de ácido ascórbico;
- 25 (e2) 5,9 g de ascorbato de sodio;
- (f) 0,6 g de saborizante de naranja;
- (g1) 0,175 g de aspartamo; y
- (g2) 0,117 g de acesulfamo K.

- 30 Una composición, por ejemplo, puede estar en polvo, granulada o en cualquier otra forma física adecuada. Por ejemplo, puede ser una composición de polvo seco. "Seco" en este contexto significa que el polvo contiene un nivel de humedad suficientemente bajo para que fluya libremente. El componente de ácido orgánico puede recubrirse. Dicho recubrimiento ayuda a mantener la estabilidad del componente ácido orgánico. De lo contrario, los ácidos orgánicos y las sales de ácidos orgánicos pueden ser poco estables incluso en presencia de pequeñas cantidades de humedad.
- 35

Las composiciones de la invención se pueden proporcionar a granel. Las composiciones también se pueden proporcionar en forma de dosis unitaria. Una dosis unitaria generalmente es una cantidad de composición adecuada para preparar un volumen definido de solución para su administración al paciente en un tratamiento. El volumen puede ser cualquier volumen adecuado, por ejemplo, cada dosis unitaria puede ser adecuada para hacer que el volumen total de solución de la composición de la invención requerido para su uso sea un único tratamiento de limpieza de colon. Alternativamente, una dosis unitaria puede ser adecuada para alcanzar un volumen definido, por ejemplo, un litro de solución de la composición de la invención, para usar en una de las etapas de un régimen de limpieza de dos o múltiples etapas.

- 45 Por tanto, la invención proporciona una composición de dosis unitaria para mezclar con agua, en la que la composición se presenta opcionalmente en dos o más partes y comprende los siguientes componentes:

- 50 (a) de 85 a 115 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da;
- (b) de 6 a 9 g de sulfato de sodio;
- (c) de 2 a 3 g de cloruro de sodio;
- (d) de 0,5 a 1,5 g de cloruro de potasio;
- (e) de 5 a 15 g de un componente de ácido orgánico; y
- 55 (f) saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante.

Las composiciones de dosis unitarias de la invención tienen las características preferidas descritas anteriormente con respecto a las composiciones de la invención.

- 60 Como se ha mencionado anteriormente, sorprendentemente se ha comprobado que las composiciones de polvo seco ejemplificadas en este documento permanecen fluidas y no tienen grumos en las pruebas de estabilidad a largo plazo. También se describe una composición de polvo seco que comprende PEG y saborizante de naranja cuya composición (i) está sustancialmente libre de glucosa y (ii) fluye libremente y no tiene grumos después de 3 meses de almacenamiento a 25 °C y el 60 % de humedad relativa. Por ejemplo, fluye libremente y no presenta grumos después de 6, 12, 18 o 24 meses de almacenamiento en esas condiciones. La composición de polvo seco puede comprender, además del PEG y el saborizante de naranja, un sulfato de metal alcalino o alcalinotérreo. Un sulfato de metal alcalino o alcalinotérreo puede seleccionarse, por ejemplo, entre sulfato de sodio, sulfato de potasio y
- 65

sulfato de magnesio. Preferiblemente está presente sulfato de sodio. Por ejemplo, puede comprender más de uno de sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio, por ejemplo los tres. Preferiblemente, el saborizante de naranja comprende dextrosa o sacarosa. Los saborizantes de naranja preferidos son los descritos anteriormente en el presente documento. Preferiblemente, la composición seca comprende aspartamo. Más preferiblemente, la

- 5 composición de polvo seco permanece fluida después de 6 meses de almacenamiento a 25 °C y el 60 % de humedad relativa. Preferiblemente, la composición de polvo seco permanece fluida después de 3 meses de almacenamiento a 40 °C y el 75 % de humedad relativa; por ejemplo, la composición de polvo seco permanece fluida después de 6 meses de almacenamiento a 40 °C y el 75 % de humedad relativa.
- 10 La composición de polvo seco puede comprender otros electrolitos, por ejemplo seleccionados entre cloruro de sodio, cloruro de potasio y bicarbonato de sodio. En una realización, los electrolitos pueden ser cloruro de sodio, cloruro de potasio y bicarbonato de sodio. En una realización adicional, los electrolitos pueden ser cloruro de sodio, cloruro de potasio y sulfato de sodio. En una realización adicional, los electrolitos pueden ser cloruro de sodio, cloruro de potasio, bicarbonato de sodio y sulfato de sodio. El polvo seco puede comprender además uno o más
- 15 edulcorantes, por ejemplo seleccionados entre acesulfamo K, sucralosa, aspartamo y sacarina.

También se desvela una composición que comprende un saborizante de naranja para mezclar con agua para la preparación de una solución de limpieza intestinal. Preferiblemente, el saborizante de naranja está sustancialmente libre de glucosa. Preferiblemente, el saborizante de naranja comprende dextrosa y/o sacarosa. Los saborizantes de

20 naranja preferidos son los descritos anteriormente en el presente documento. Preferiblemente, la composición comprende aspartamo. Preferiblemente, la composición comprende acesulfamo K. Por ejemplo, la solución de limpieza intestinal puede ser una solución de limpieza intestinal que contiene PEG que comprende un saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante. Dicha solución de limpieza intestinal además puede comprender electrolitos, por ejemplo seleccionados entre cloruro de sodio, cloruro de potasio, bicarbonato de sodio y sulfato de sodio. En una realización preferida, está presente el sulfato de sodio.

25 En una realización preferida, los electrolitos son cloruro de sodio, cloruro de potasio y sulfato de sodio. Por ejemplo, no hay presente bicarbonato de sodio. En una realización alternativa, los electrolitos comprenden cloruro de sodio, cloruro de potasio y bicarbonato de sodio. En una realización adicional, los electrolitos son cloruro de sodio, cloruro de potasio, bicarbonato de sodio y sulfato de sodio. La solución puede comprender además uno o más edulcorantes, por ejemplo seleccionados entre acesulfamo K, sucralosa, aspartamo y sacarina. La solución puede comprender

30 además un componente de ácido orgánico, por ejemplo, un componente de ascorbato (por ejemplo, un componente que comprende ácido ascórbico y ascorbato de sodio). También se desvela una solución de limpieza intestinal que comprende un saborizante de naranja. Preferiblemente, el saborizante de naranja está sustancialmente libre de glucosa. Preferiblemente, el saborizante de naranja comprende dextrosa y/o sacarosa.

- 35 Los saborizantes de naranja preferidos son los descritos anteriormente en el presente documento. Preferiblemente, la solución comprende aspartamo. Dicha solución puede tener las características descritas inmediatamente más arriba en relación con una composición para mezclar con agua. Para que sea eficaz, una solución de limpieza intestinal que contiene PEG generalmente se proporciona en un volumen de más de 500 ml, por ejemplo, de 500 ml
- 40 a 4000 ml. Por ejemplo, se puede proporcionar una solución de limpieza de colon que contiene PEG en dos dosis para completar un tratamiento, siendo cada dosis, por ejemplo, de 500 ml a 2000 ml, por ejemplo 1000 ml. Una composición para mezclar con agua para la preparación de una solución de limpieza intestinal que contiene PEG proporciona una cantidad de componentes para preparar dichos volúmenes de soluciones.

- 45 Como se ha expuesto anteriormente, las composiciones de la invención se encuentran opcionalmente en dos o más partes. Si la composición se encuentra en dos o más partes, el componente de ácido orgánico se empaqueta preferiblemente por separado de otros componentes de la composición. Por ejemplo, una primera parte de la composición puede contener polietilenglicol, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio y componentes
- 50 saborizantes de naranja, y una segunda parte puede contener el componente de ácido orgánico de la composición. En una realización adicional, el sulfato de sodio se puede empaquetar por separado de otros componentes. Una realización de este tipo puede comprender dos o más, por ejemplo, tres o más partes diferentes. Por ejemplo, una primera parte de la composición puede contener polietilenglicol, cloruro de sodio, cloruro de potasio y componentes
- 55 saborizantes de naranja, una segunda parte puede contener el sulfato de sodio, y una tercera parte puede contener el componente ácido orgánico de la composición. Cada una de las partes puede comprender componentes adicionales o puede comprender solo los componentes indicados. En algunas realizaciones, el componente
- saborizante se puede proporcionar en una parte separada de una o más partes. Sin embargo, en realizaciones preferidas, el componente saborizante se empaqueta con la parte que contiene el polietilenglicol y/o sulfato de sodio.

- 60 Cuando la composición se proporciona en forma a granel, por ejemplo, se pueden medir o dispensar dos o más partes desde dispositivos dosificadores con medidor u otros recipientes apropiados. Cuando la composición se proporciona en forma de dosis unitaria, se pueden proporcionar dos o más partes en sobres u otros recipientes apropiados. Los contenidos de los sobres separados u otros recipientes apropiados se combinan juntos en el punto de uso para formar una composición completa de la invención.

- 65 Es conveniente para el paciente que una composición de la invención se proporcione en forma de kit, por ejemplo, una caja, que comprende la composición de la invención y las instrucciones para su uso. Dichas instrucciones, por

ejemplo, pueden instruir sobre su uso como se describe a continuación en el presente documento. El kit comprende preferiblemente la composición en forma de dosis unitaria como se describe anteriormente. El kit puede proporcionar los componentes de una composición de la invención en cualquier número de partes, por ejemplo, dos partes, tres partes o cuatro partes. Por ejemplo, un kit puede comprender una primera parte de la composición proporcionada en un primer recipiente que contiene polietilenglicol, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio y saborizante de naranja, y una segunda parte de la composición proporcionada en un segundo recipiente que contiene el componente de ácido orgánico, con el contenido de esos recipientes que conjuntamente sirve para preparar una solución de una composición de la invención. Por ejemplo, un recipiente puede ser una bolsita.

En una realización alternativa de un kit, el sulfato de sodio se puede empaquetar por separado de otros componentes. Dicha realización puede comprender dos o más, por ejemplo tres o más, partes diferentes y, por lo tanto, un kit puede comprender una primera parte de la composición provista en un primer recipiente que contiene polietilenglicol, cloruro de sodio, cloruro de potasio y componentes saborizantes de naranja, una segunda parte de la composición provista en un recipiente que contiene sulfato de sodio, y una tercera parte de la composición provista en un recipiente que contiene el componente ácido orgánico de la composición. Por ejemplo, un recipiente puede ser una bolsita.

En una realización adicional de un kit, el componente saborizante se puede proporcionar en un recipiente separado de una o más de las otras partes.

Como se analiza con más detalle a continuación, puede ser deseable que un tratamiento implique que el paciente tome dos (o más) dosis de las composiciones de la invención en etapas separadas de un tratamiento. En situaciones en las que cada dosis unitaria de composición esté destinada a ser utilizada en una de las etapas de un tratamiento de limpieza de dos o múltiples etapas, se pueden proporcionar dos o más primeros y segundos recipientes (por ejemplo, bolsitas) en el kit, con cada uno del primero y segundo recipiente (por ejemplo, bolsitas) que juntos sirven para preparar una solución de una composición de la invención, por ejemplo un litro de solución.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un kit que comprende:

(a) un primer recipiente que contiene una primera composición, dicha primera composición que comprende, por litro de solución a preparar:

- (i) de 85 a 115 g de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da;
- (ii) de 6 a 9 g de sulfato de sodio;
- (iii) de 2 a 3 g de cloruro de sodio;
- (iv) de 0,5 a 1,5 g de cloruro de potasio; y
- (v) saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante, y

(b) un segundo recipiente que contiene una segunda composición que comprende de 5 a 15 g de un componente de ácido orgánico por litro de solución a preparar.

Un kit preferido de acuerdo con la invención comprende:

(a) un primer recipiente que contiene una primera composición, dicha primera composición que comprende por litro de solución a preparar:

- (i) de 90 a 110 g de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da;
- (ii) de 6,5 a 8,5 g de sulfato de sodio;
- (iii) de 0,7 a 1,3 g de cloruro de sodio;
- (iv) de 0,5 a 1,5 g de cloruro de potasio; y
- (v) de 0,1 a 0,9 g de saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante; y

(b) un segundo recipiente que contiene una segunda composición que comprende de 5 a 15 g de una mezcla de un ácido orgánico y una o más sales de un ácido orgánico en una relación en peso del ácido orgánico a una o más sales de un ácido orgánico de 1:9 a 9:1 por litro de solución a preparar.

Otro kit preferido de acuerdo con la invención comprende:

(a) un primer recipiente que contiene una primera composición, dicha primera composición que comprende por litro de solución a preparar:

- (i) de 95 a 105 g de polietilenglicol (PEG) 3350 o 4000;
- (ii) de 7 a 8 g de sulfato de sodio;
- (iii) de 2,5 a 2,8 g de cloruro de sodio;

- (iv) de 0,8 a 1,2 g de cloruro de potasio; y
- (v) 0,4 a 0,7 g de saborizante de naranja;

y

- 5 (b) un segundo recipiente que contiene una segunda composición que comprende de 8 a 12 g de una mezcla de un ácido orgánico y una o más sales de un ácido orgánico en una relación en peso del ácido orgánico a una o más sales de un ácido orgánico de 4:6 a 6:4 por litro de solución a preparar.

- 10 Cuando la composición de la invención comprende uno o más edulcorantes, el edulcorante o edulcorantes pueden estar contenidos en el primer recipiente junto con el polietilenglicol, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio y saborizante de naranja.

Un kit particularmente preferido de acuerdo con la invención comprende:

- 15 (a) un primer recipiente que contiene una primera composición, dicha primera composición que comprende por litro de solución a preparar:

- 20 (i) 100 g de PEG 3350;
 (ii) 7,5 g de sulfato de sodio;
 (iii) 2,691 g de cloruro de sodio;
 (iv) 1,015 g de cloruro de potasio;
 (v) 0,6 g de saborizante de naranja;
 (vi) 0,175 g de aspartamo; y
 (vii) 0,117 g de acesulfamo K;

25

y

- (b) un segundo recipiente que contiene una segunda composición, dicha segunda composición que comprende 4,7 g de ácido ascórbico y 5,9 g de ascorbato de sodio por litro de solución a preparar.

- 30 Los recipientes preferidos incluyen bolsitas, botellas, tarrinas, jarras o latas. Por ejemplo, la composición se puede proporcionar en un recipiente (por ejemplo, una jarra) de un volumen establecido (por ejemplo, 1 litro) de manera que la cantidad de agua requerida se pueda medir fácilmente sobre el polvo. También se prefieren particularmente las bolsitas. Se prefiere que una o ambas de la primera y segunda composición en un kit estén en forma de polvo seco.

35

Se puede proporcionar una composición de acuerdo con la invención como una composición, por ejemplo una composición seca, para preparar una solución como se ha indicado anteriormente, o alternativamente como una solución en agua. La invención proporciona una solución en agua de las composiciones descritas anteriormente. La presente invención proporciona además una solución acuosa que comprende agua y:

40

- (a) de 85 a 115 g/l de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da;
 (b) de 6 a 9 g/l de sulfato de sodio;
 (c) de 2 a 3 g/l de cloruro de sodio;
 (d) de 0,5 a 1,5 g/l de cloruro de potasio;
 45 (e) de 5 a 15 g/l de un componente ácido orgánico; y
 (f) saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante.

Las soluciones de acuerdo con la invención se pueden proporcionar en cualquier volumen deseado, por ejemplo de 0,2 a 2,5 litros, por ejemplo de 0,5 a 2 litros, por ejemplo 0,5 o 1 litro de solución en uno o más recipientes. Las soluciones de la invención tienen las propiedades beneficiosas descritas anteriormente con referencia a las composiciones. Las soluciones de la invención tienen las características preferidas descritas anteriormente con respecto a las composiciones de la invención. Una solución preferida de la invención comprende:

50

- (a) de 90 a 110 g/l de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;
 55 (b) de 6,5 a 8,5 g/l de sulfato de sodio;
 (c) de 2,5 a 2,9 g/l de cloruro de sodio;
 (d) de 0,7 a 1,3 g/l de cloruro de potasio;
 (e) de 5 a 15 g/l de una mezcla de un ácido orgánico y una o más sales de un ácido orgánico en una relación en peso del ácido orgánico a una o más sales de un ácido orgánico de 1:9 a 9:1; y
 60 (f) saborizante de naranja de 0,4 a 0,7 g/l.

Otra solución preferida de la invención comprende:

- 65 (a) de 95 a 105 g/l de polietilenglicol (PEG) 3350 o 4000;
 (b) de 7 a 8 g/l de sulfato de sodio;
 (c) de 2,6 a 2,8 g/l de cloruro de sodio;

- (d) de 0,8 a 1,2 g/l de cloruro de potasio;
- (e) de 8 a 12 g/l de una mezcla de un ácido orgánico y una o más sales de un ácido orgánico en una relación en peso del ácido orgánico a una o más sales de un ácido orgánico de 4:6 a 6:4; y
- (f) saborizante de naranja de 0,4 a 0,7 g/l.

5

Una solución particularmente preferida de la invención comprende:

- (a) 100 g/l de polietilenglicol (PEG) 3350;
- (b) 7,5 g/l de sulfato de sodio;
- 10 (c) 2,691 g/l de cloruro de sodio;
- (d) 1,015 g/l de cloruro de potasio;
- (e1) 4,7 g/l de ácido ascórbico;
- (e2) 5,9 g/l de ascorbato de sodio;
- (f) 0,6 g/l de saborizante de naranja;
- 15 (g1) 0,175 g/l de aspartamo; y
- (g2) 0,117 g/l de acesulfamo K.

En las soluciones de la invención descritas anteriormente, 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 zonas de agua dura puede haber cantidades significativas de carbonatos, bicarbonatos o sulfatos de Ca^{2+} y Mg^{2+} presentes en el agua del grifo.

20

La presente invención también proporciona una solución acuosa que comprende:

- 25 (a) de 85 a 115 g/l de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da;
- (b) de 42 a 63 mmol/l de iones sulfato; y
- (c) de 118 a 177 mmol/l de sodio presente como iones de sodio;
- (c1) de 41 a 71 mmol/l de iones cloruro;
- (d) de 6,7 a 20 mmol/l de potasio presente como iones de potasio;
- 30 (f) saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante;

y además comprende:

- (e) de 5 a 15 g/l de un ácido orgánico, una o más sales de un ácido orgánico, o una mezcla de un ácido orgánico y una o más sales de un ácido orgánico.

35

Una solución preferida de la invención comprende:

- (a) de 90 a 110 g/l de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio de 3000 a 4000 Da;
- (b) de 46 a 60 mmol/l de iones sulfato; y
- 40 (c) de 135 a 170 mmol/l de sodio presente como iones de sodio;
- (c1) de 52 a 67 mmol/l de iones cloruro;
- (d) de 9,4 a 17 mmol/l de potasio presente como iones de potasio;
- (f) de 0,4 a 0,7 g/l de saborizante de naranja;

45 y además comprende:

- (e) de 5 a 15 g/l de una mezcla de un ácido orgánico y una o más sales de un ácido orgánico en una relación en peso del ácido orgánico a una o más sales de un ácido orgánico de 1:9 a 9:1.

50

Otra solución preferida de la invención comprende:

- (a) de 95 a 105 g/l de polietilenglicol (PEG) 3350 o 4000;
- (b) de 49 a 56 mmol/l de iones sulfato; y
- (c) de 142 a 160 mmol/l de sodio presente como iones de sodio;
- (c1) de iones cloruro de 55 a 64 mmol/l;
- 55 (d) de 11 a 16 mmol/l de potasio presente como iones de potasio;
- (f) de 0,4 a 0,7 g/l de saborizante de naranja;

y comprende adicionalmente:

- (e) de 8 a 12 g/l de una mezcla de un ácido orgánico y una o más sales de un ácido orgánico en una relación en peso del ácido orgánico a una o más sales de un ácido orgánico de 4:6 a 6:4.

60

Una solución particularmente preferida de la invención comprende:

- 65 (a) 100 g/l de polietilenglicol (PEG) 3350;
- (b) 52,8 mmol/l de iones sulfato; y
- (c) 152 mmol de sodio presente como sales de sodio;

- (c1) 59,7 mmol/l de iones cloruro;
- (d) 13,6 mmol/l de potasio presente como sales de potasio;
- (f) 0,6 g/l de saborizante de naranja;
- (g1) 0,175 g/l de aspartamo;

5

y además comprende:

- (e) 56,5 mmol/l de especies de ascorbato, especies de ascorbato que comprenden ácido ascórbico, una o más sales de ácido ascórbico o una mezcla de ácido ascórbico y una o más sales de ácido ascórbico; y

10

- (g2) 0,58 mmol/l de especies de acesulfamo, especies de acesulfamo que comprenden acesulfamo (2,2-dióxido de 6-metil-1,2,3-oxatiazina-4(3H)-ona), una o más sales de acesulfamo, o una mezcla de acesulfamo y una o más sales de acesulfamo.

15 Otra solución particularmente preferida de la invención comprende:

- (a) 100 g/l de polietilenglicol (PEG) 3350;
- (b) 52,8 mmol/l de iones sulfato;
- (c) 181 mmol/l de sodio presente como sales de sodio;
- (c1) 59,7 mmol/l de iones cloruro;
- (d) 14,2 mmol/l de potasio presente como sales de potasio;
- (f) 0,6 g/l de saborizante de naranja;
- (g1) 0,175 g/l de aspartamo;
- (e) 56,5 mmol/l de especies de ascorbato, especies de ascorbato que comprenden una mezcla de ácido ascórbico e iones ascorbato; y
- (g2) 0,58 mmol/l de iones de acesulfamo (2,2-dióxido de 6-metil-1,2,3-oxatiazin-4(3H)-ona).

20

25

La invención proporciona además una composición para mezclar en agua para la preparación de una solución de la invención.

30

La presente invención proporciona además una composición para mezclar con agua, que comprende los componentes polietilenglicol (PEG) que tienen un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio y un componente de ácido orgánico, en las relaciones en peso:

35

- (a) de 85 a 115 de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da a
- (b) de 6 a 9 de sulfato de sodio a
- (c) de 2 a 3 de cloruro de sodio a
- (d) de 0,5 a 1,5 de cloruro de potasio a
- (e) de 5 a 15 de un componente de ácido orgánico

40

y (f) saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante.

Preferiblemente, dicha composición tiene las características preferidas descritas anteriormente. Dicha composición puede comprender los diversos componentes en relaciones en peso basadas en cantidades absolutas, o cantidades por litro, mencionadas anteriormente. Por ejemplo, dicha composición comprende los siguientes componentes en las siguientes relaciones en peso:

45

- (a) 100 de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da a
- (b) 7,500 de sulfato de sodio a
- (c) 2,691 de cloruro de sodio a
- (d) 1,015 de cloruro de potasio a
- (e1) 4,7 de ácido ascórbico a
- (e2) 5,9 de ascorbato de sodio a
- (f) 0,6 de saborizante de naranja

55

Preferiblemente, el saborizante de naranja comprende maltodextrina a un nivel del 70-80 % del saborizante en peso, por ejemplo proporcionando maltodextrina en una proporción en peso de los otros componentes de 0,442. Preferiblemente, el saborizante de naranja comprende dextrosa, por ejemplo a un nivel del 15-25 % del saborizante en peso, por ejemplo proporcionando dextrosa en una relación en peso de los otros componentes de 0,119. Preferiblemente, la composición comprende además un edulcorante, por ejemplo los siguientes en las relaciones en peso a continuación:

60

- (g1) 0,175 de aspartamo, y
- (g2) 0,117 de acesulfamo K.

65

Dicha composición se puede proporcionar en dos o más partes, por ejemplo con los componentes (e1) y (e2)

empaquetados por separado de los otros componentes.

Las composiciones y soluciones de la invención pueden usarse para limpiar el colon antes de realizar un procedimiento de diagnóstico, terapéutico o quirúrgico en el colon, recto o ano o en cualquier otra parte del abdomen. El procedimiento de diagnóstico o quirúrgico puede ser, por ejemplo, colonoscopia, examen con enema de bario, sigmoidoscopia o cirugía de colon.

La composición, solución, kit o dosis unitaria de la invención puede proporcionarse para su uso como medicamento, por ejemplo, para su uso en la limpieza del colon.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona un método para limpiar el colon de un sujeto en el que el sujeto ingiere una solución de limpieza de colon oral que comprende:

- (a) de 85 a 115 g/l de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500 Da;
- (b) de 6 a 9 g/l de sulfato de sodio;
- (c) de 2 a 3 g/l de cloruro de sodio;
- (d) de 0,5 a 1,5 g/l de cloruro de potasio;
- (e) de 5 a 15 g/l de un componente ácido orgánico; y
- (f) saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante.

Una solución para usar en un método de la invención tiene las características preferidas descritas anteriormente con respecto a las composiciones y/o soluciones de la invención.

La cantidad exacta de solución a administrar en un método de la invención dependerá del sujeto que se esté tratando y de la situación particular del sujeto. Por ejemplo, el sujeto puede ser un ser humano adulto. Un volumen apropiado de solución de limpieza para un ser humano adulto puede ser de 1,5 a 4 litros, mientras que en el tratamiento de niños pequeños es apropiado un volumen proporcionalmente menor de solución de limpieza y en pacientes con tiempos de tránsito colónico prolongados es apropiado un volumen mayor de solución de limpieza. Normalmente, se administran 2 litros de la solución de limpieza a un ser humano adulto. Por ejemplo, el sujeto ingiere de 1 a 2 litros de la solución de limpieza de colon. En una realización, el sujeto ingiere adicionalmente una cantidad de líquido claro, por ejemplo, un litro.

Preferiblemente, el volumen total de solución se administra durante 1 a 4 horas. Las 1 a 4 horas pueden ser continuas o discontinuas. En un régimen de administración que utiliza un período discontinuo, una porción de la solución, habitualmente aproximadamente la mitad, puede administrarse la noche antes de que se lleve a cabo el procedimiento de diagnóstico, terapéutico o quirúrgico, y el resto de la solución se administra el día de y antes del procedimiento.

La administración discontinua también puede implicar la administración primero de una porción de la solución de limpieza, seguida de la administración de un líquido claro.

En un régimen preferido para tomar una solución de limpieza de la invención, el sujeto toma un tratamiento de 2 litros. El tratamiento puede tomarse como un tratamiento dividido con 1 litro de solución de limpieza por la noche antes de un examen o procedimiento clínico y 1 litro por la mañana temprano del día del examen o procedimiento. Alternativamente, se pueden tomar 2 litros de la solución de limpieza por la noche antes del examen o procedimiento. A los sujetos se les pide que no ingieran ningún alimento sólido desde que comienzan a tomar la solución de limpieza hasta después del examen o procedimiento.

Se puede decir a los sujetos que preparen un primer litro de la solución de limpieza disolviendo el polvo seco provisto (por ejemplo, provisto en dos sobres con el componente de ácido orgánico en un sobre y los componentes restantes en un sobre separado) en agua, y a continuación que tomen la solución durante una o dos horas, por ejemplo, bebiendo un vaso cada 10-15 minutos. Se les puede decir que entonces preparen y beban el segundo litro de solución de limpieza, y que lo beban. Se puede recomendar a los sujetos que beban un litro más de líquido claro para evitar que sientan mucha sed y se deshidraten. Son adecuados el agua, la sopa clara, el jugo de frutas (sin pulpa), los refrescos, el té o el café (sin leche).

Una posible variante del régimen anterior es un régimen en el que la dosis de tratamiento completa para la limpieza del colon en sujetos adultos es de 2 litros (aproximadamente 64 onzas líquidas) de solución de limpieza (con 1 litro adicional de líquidos claros) por vía oral antes de la colonoscopia u otro examen o procedimiento de una de las siguientes maneras:

- 1) Régimen de dosis dividida: La noche anterior a la colonoscopia u otro examen o procedimiento, se toma el primer litro (aproximadamente 32 onzas líquidas) de solución de limpieza durante una hora (un vaso de 250 ml/8 onzas líquidas cada 15 minutos) y a continuación se beben 0,5 litros (aproximadamente 16 onzas líquidas) de líquido claro. Posteriormente, la mañana de la colonoscopia u otro examen o procedimiento, se toma el segundo litro (aproximadamente 32 onzas líquidas) de solución de limpieza durante una hora y a continuación se beben

0,5 litros (aproximadamente 16 onzas líquidas) de líquido claro por lo menos una hora antes del inicio de la colonoscopia.

2) Régimen únicamente nocturno (dosis completa): Alrededor de las 6 pm de la noche antes de la colonoscopia u otro examen o procedimiento, se toma un primer litro de solución de limpieza durante una hora (un vaso de 250 ml/8 onzas líquidas cada 15 minutos) y a continuación, aproximadamente 1,5 horas después, se toma un segundo litro de solución de limpieza (aproximadamente 32 onzas líquidas) durante una hora. Además, se toma 1 litro (aproximadamente 32 onzas líquidas) de líquido claro adicional durante la noche anterior a la colonoscopia u otro examen o procedimiento.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención.

Los saborizantes probados incluyeron Sabor a naranja 1, Sabor a naranja 2 y Sabor a naranja 3. Como comparación se utilizó MOVIPREP® (disponible en Norgine Limited, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8SJ, Reino Unido), una preparación de limpieza de colon comercializada en la actualidad que comprende un sabor a limón (Ungerer Lemon V3938-1N1).

El Sabor a naranja 1 comprende el 72-76 % en peso de maltodextrina de maíz y el 19-21 % en peso de dextrosa de maíz, sustancias saborizantes idénticas a las naturales, preparaciones saborizantes naturales y sustancias saborizantes naturales. Está sustancialmente libre de sacarosa.

El Sabor a naranja 2 comprende el 35-50 % en peso de maltodextrina de maíz y el 30-35 % en peso de sacarosa. También comprende preparaciones saborizantes, almidón y goma. Está sustancialmente libre de dextrosa.

El Sabor a naranja 3 comprende el 90-95 % en peso de maltodextrina, aceite de naranja sin terpenos y goma. Está sustancialmente libre de dextrosa y sustancialmente libre de sacarosa. (% en peso relativo al peso del saborizante).

En cada uno de los Ejemplos 1 a 4, se proporcionaron ácido ascórbico y ascorbato de sodio en un sobre (sobre B) como se muestra en la Tabla 1b, y los otros componentes se proporcionaron en un sobre separado (sobre A) como se muestra en la Tabla 1a. Cada sobre A usado en los Ejemplos 1, 2 y 4 también comprendía el saborizante y edulcorante en las cantidades respectivas indicadas en las Tablas 2, 3 y 5, respectivamente. En cada caso, los sobres A y B se mezclaron y completaron hasta un litro con agua (para preparar una "muestra").

Tabla 1a: Composición por litro de muestra – Sobre A

Componente	Cantidad (g)
PEG 3350	100,000
Sulfato de sodio	7,500
Cloruro de sodio	2,691
Cloruro de potasio	1,015
Saborizante/Edulcorante	Ver Tablas 2-5

Tabla 1b: Composición por litro de muestra – Sobre B

Ácido ascórbico	4,700
Ascorbato de sodio	5,900

Ejemplo 1: Comparación de la palatabilidad de diferentes preparaciones de limpieza de colon aromatizadas

A 12 voluntarios sanos de un país occidental se les dieron muestras de 5 preparaciones de limpieza de colon con diferentes sabores y se les pidió que evaluaran la palatabilidad de cada una en una escala del 1 (baja) al 10 (alta).

Los resultados de las pruebas de palatabilidad en soluciones enfriadas se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Puntuaciones de palatabilidad

Ej. n.º	Sabor	Sabor (g)	Aspartamo (g)	Acesulfamo K (g)	Puntuación de sabor (promedio)
1-1	Sabor a naranja 1	0,4	0,175	0,117	6,17
1-2	Sabor a naranja 1	0,5	0,175	0,117	6,08
1-3	Sabor a naranja 2	0,6	0,175	0,117	5,92
1-4	Sabor a naranja 3	0,4	0,175	0,117	4,92
Comparativo 1-5	MOVIPREP (Ungerer Lemon V3938-1N1)	0,34	0,233	0,117	4,92

Como se ve en la Tabla 2, las soluciones que comprenden Sabor a naranja 1 o Sabor a naranja 2 se prefirieron a la solución con sabor a limón de la técnica anterior. El Sabor a naranja 3 no era inferior a la solución de la técnica anterior. Las soluciones preferidas 1-1, 1-2 y 1-3 contenían Sabor a naranja 1 y Sabor a naranja 2, que comprendían maltodextrina a los niveles mencionados anteriormente. Se prefirió especialmente la solución que comprende Sabor a naranja 1. El saborizante en esa solución incluye dextrosa. Las soluciones 1-1, 1-2 eran claras; la solución 1-4 era ligeramente opaca y la solución 1-3 estaba turbia.

10 Ejemplo 2: Comparación de la palatabilidad de soluciones de limpieza de colon de diferentes sabores a naranja

Un grupo de voluntarios sanos en un país del este recibió muestras de 4 soluciones de limpieza de colon de diferentes sabores y se les pidió que evaluaran la palatabilidad de cada una de las soluciones en una escala del 1 (baja) al 10 (alta). Los resultados de las pruebas de palatabilidad se muestran en la Tabla 3. El número de sujetos que recibieron cada solución se muestra en la tabla.

Tabla 3: Puntuaciones de palatabilidad

Ej. n.º	Sabor	n	Sabor (g)	Aspartamo (g)	Acesulfamo de potasio (g)	Puntuación (promedio)
2-1	Sabor a naranja 1	10	0,225	0,117	0,059	6,6
2-2	Sabor a naranja 1	7	0,6	0,175	0,117	6,86
2-3	Sabor a naranja 2	9	0,6	0,175	0,117	5,8
2-4	Sabor a naranja 3	5	0,6	0,175	0,117	4,8

Como se ve en la Tabla 3, se prefirieron las soluciones con sabor a naranja en las que el saborizante incluye maltodextrina a un nivel como en el Sabor a naranja 1 y el Sabor a naranja 2. Se prefirió especialmente la solución que comprendía el Sabor a naranja 1, particularmente cuando ese saborizante estaba presente a un nivel de 0,6 g por litro de solución. El saborizante en esa solución también incluye dextrosa.

25 Ejemplo 3: Comparación de la palatabilidad de soluciones de limpieza de colon de diferentes sabores

Se llevó a cabo un estudio adicional en el que a 15 voluntarios sanos de un país occidental se les dieron muestras de 4 soluciones de limpieza de colon de diferentes sabores (que comprendían Sabor a naranja 1, Sabor a naranja 2, Sabor a naranja 3 o limón de la técnica anterior) y se les pidió que evaluaran la palatabilidad de cada una de las soluciones enfriadas en una escala del 1 (baja) al 10 (alta). Las percepciones del gusto pueden variar entre culturas, pero es más eficiente fabricar y registrar el mismo producto farmacéutico para varios países. Por consiguiente, los resultados de las pruebas de sabor en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 y el estudio adicional se combinaron para dar la palatabilidad promedio como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Puntuaciones promedio de palatabilidad

Sabor	Total n	Sabor (g)	Aspartamo (g)	Acesulfamo de potasio (g)	Puntuación (promedio)
Sabor a naranja	124	0,6, 0,5 o 0,4	0,175 o 0,117	0,117 o 0,059	5,62
MOVIPREP (Ungerer Lemon V3938-1N1)	27	0,34	0,233	0,117	4,63

Como se ve en la Tabla 4, se prefirieron las soluciones con sabor a naranja a la solución con sabor a limón de la técnica anterior.

Ejemplo 4: Comparación de palatabilidad de diferentes niveles de edulcorante y sabor a naranja

4 voluntarios sanos recibieron muestras de 8 soluciones de limpieza de colon diferentes, cada una con una cantidad diferente de edulcorante (ya sea aspartamo o sucralosa) y sabor (Sabor a naranja 1), y se les pidió que evaluaran la palatabilidad de cada una de las soluciones en una escala del 1 (baja) al 10 (alta). Además del sabor y edulcorante mencionados en la Tabla 5, las muestras también comprendían 0,117 g de acesulfamo K. Las respuestas se resumen en la Tabla 5. Para tres de las muestras, solo tres de los voluntarios proporcionaron una evaluación con respecto al nivel de sabor.

Tabla 5: Puntuaciones de palatabilidad

Ej. n.º	Cantidad de sabor 1 (g) y edulcorante (g)	Puntuación media	Nivel de dulzor			Nivel de sabor percibido		
			Demasiado alto	OK	Demasiado bajo	Demasiado alto	OK	Demasiado bajo
4-1	Sabor a naranja 1 0,6 Aspartamo 0,233	7,50	2	2	-	-	3	1
4-2	Sabor a naranja 1 0,6 Aspartamo 0,175	8,25	-	4	-	-	4	
4-3	Sabor a naranja 1 0,5 Aspartamo 0,233	7,00	1	2	1	-	2	2
4-4	Sabor a naranja 1 0,5 Aspartamo 0,175	7,00	-	4	-	-	2	2
4-5	Sabor a naranja 1 0,6 Sucralosa 0,233	6,25	-	3	1	-	1*	2*
4-6	Sabor a naranja 1 0,6 Sucralosa 0,175	5,75	-	2	2	-	-	3*
4-7	Sabor a naranja 1 0,5 Sucralosa 0,233	7,25	-	3	1	-	3*	-
4-8	Sabor a naranja 1 0,5 Sucralosa 0,175	5,5	-	2	2	-	1	3

* Los resultados solo se obtuvieron para 3 sujetos para estos puntos de datos.

Como se ve en la Tabla 5, se comprobó que el Sabor Naranja 1 a una concentración de 0,6 g por litro con aspartamo a una concentración de 0,175 g por litro era la combinación más apetecible. Esa es la combinación del Ejemplo 4-2, que es la misma que la del Ejemplo 2-2.

Ejemplo 5: Comparación de la palatabilidad de preparaciones para la limpieza del colon con sabor a naranja

A 7 voluntarios sanos se les dieron muestras de 6 soluciones diferentes de limpieza de colon con sabor a naranja y se les pidió que evaluaran la palatabilidad de cada una en una escala del 1 (baja) al 10 (alta). Una de las soluciones (5-3) comprendía Sabor a naranja 1 como se ha usado anteriormente en los Ejemplos 1 a 4, y las otras cinco soluciones comprendían diferentes variaciones de ese saborizante. La composición del Sobre A contenía los componentes de la Tabla 1a junto con 0,175 g por litro de aspartamo y 0,117 g por litro de Acesulfamo K; y saborizante de naranja. La composición del Sobre B era como se muestra en la Tabla 1b. Los 6 saborizantes de naranja diferentes comprendían cada uno las mismas cantidades de sustancias saborizantes idénticas a la naturaleza, preparaciones saborizantes naturales y sustancias saborizantes naturales, y estaban sustancialmente libres de sacarosa. Sin embargo, cada una comprendía diferentes proporciones de maltodextrina de maíz y dextrosa de maíz, como se muestra en la Tabla 6a, con las cantidades presentadas como cifras porcentuales en la Tabla 6b. El Ejemplo 5-3 es idéntico a los Ejemplos 2-2 y 4-2. Los resultados de las pruebas de palatabilidad se muestran en la Tabla 6a.

Tabla 6a: Puntuaciones de palatabilidad

Ej. n.º	Peso de maltodextrina (g)	Peso de dextrosa (g)	Peso de otros componentes saborizantes (g)	Puntuación de sabor (promedio)
5-1	0,442	0,000	0,039	4,3
5-2	0,442	0,060	0,039	4,1
5-3	0,442	0,119	0,039	4,7
5-4	0,442	0,239	0,039	5,4
5-5	0,663	0,119	0,039	4,3
5-6	0,884	0,119	0,039	4,6

Tabla 6b: Cantidades de componentes como porcentajes en peso

Ej. n.º	Maltodextrina			Dextrosa		
	Peso (gramos)	% en peso de saborizante	% en peso de composición seca	Peso (gramos)	% en peso de saborizante	% en peso de composición seca
5-1	0,442	91,89 %	0,36 %	0,000	0 %	0 %
5-2	0,442	81,70 %	0,36 %	0,060	11,09 %	0,05 %
5-3	0,442	73,67 %	0,36 %	0,119	19,83 %	0,10 %
5-4	0,442	61,39 %	0,36 %	0,239	33,19 %	0,19 %
5-5	0,663	80,76 %	0,54 %	0,119	14,50 %	0,10 %
5-6	0,884	84,84 %	0,72 %	0,119	11,42 %	0,10 %

Como se ve en la Tabla 6a, al comparar las puntuaciones de sabor de los Ejemplos 5-1 a 5-4 (todos ellos que comprenden la misma cantidad de maltodextrina), se prefirieron los ejemplos que contenían 0,119 g o 0,239 g de dextrosa a las muestras que contenían menos dextrosa. Una comparación de las puntuaciones de sabor para los Ejemplos 5-3, 5-5 y 5-6 (todos ellos que comprenden la misma cantidad de dextrosa) muestra que se prefirió el Ejemplo 5-3 que comprende 0,442 g de maltodextrina sobre los Ejemplos 5-5 y 5-6 que comprenden mayores cantidades de maltodextrina.

Se ve que se prefieren las muestras que comprenden sabor a naranja que contienen 0,119 g o 0,239 g de dextrosa por litro a las muestras que contienen menos dextrosa, y que se prefieren las muestras que comprenden sabor a naranja que contienen 0,442 g de maltodextrina por litro a las muestras que contienen cantidades mayores de maltodextrina.

15 Ejemplo 6a: Estabilidad a largo plazo de una composición de la invención

Se sometieron a ensayo muestras que contenían los componentes de la Tabla 1a con 0,600 g de Sabor a naranja 1 o 0,600 g de Sabor a naranja 3 para determinar la estabilidad a largo plazo.

20 Tabla 7: Composición de polvos secos para ensayos de estabilidad:

Componente	Ejemplo 6-1 Cantidad (g)	Ejemplo 6-2 Cantidad (g)
PEG 3350	100,000	100,000
Sulfato de sodio (anhidro)	7,500	7,500
Cloruro de sodio	2,691	2,691
Cloruro de potasio	1,015	1,015
Aspartamo	0,175	0,175
Acesulfamo de potasio	0,117	0,117
Sabor a naranja 1	0,600	-
Sabor a naranja 3	-	0,600

Por tanto, las composiciones del Ejemplo 6-1 comprendían los mismos componentes en las mismas cantidades que los Ejemplos 2-2, 4-2 y 5-3. Las composiciones del Ejemplo 6-2 comprendían los mismos componentes en las mismas cantidades que el Ejemplo 2-4. Los componentes que se muestran en la Tabla 7 se empaquetaron en sobres (del mismo tipo que se usó para el producto comercializado bajo el nombre MOVIPREP®) y se sellaron. Se sometieron a ensayo tres lotes fabricados diferentes de la composición del Ejemplo 6-1. Se sometieron a ensayo dos lotes fabricados diferentes de la composición del Ejemplo 6-2. Los sobres se pusieron bajo diferentes condiciones:

a) 25 °C/60 % de humedad relativa a 24 meses para el Ejemplo 6-1 y a 12 meses para el Ejemplo 6-2

b) de 40 °C/75 % de humedad relativa a 6 meses para el Ejemplo 6-1 y 6-2. Los lotes del Ejemplo 6-1 en las condiciones a) se evaluaron después de 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses. Los lotes del Ejemplo 6-2 en las condiciones a) se evaluaron después de 1, 3, 6, 9 y 12 meses. Los lotes de ambos Ejemplos en las condiciones b) se evaluaron después de 1, 3 y 6 meses. La evaluación se realizó bajo los siguientes criterios:

Descripción de apariencia visual	Opalescencia
Color de la solución	Contenido de PEG3350
Contenido de potasio	Contenido de sodio
Contenido de cloruro	Contenido de sulfato
Contenido de humedad	pH
Tiempo de reconstitución	Contenido de formaldehído
Sabor	Olor

Todas las muestras estaban dentro de las tolerancias aceptables para cada criterio en ambos grupos de condiciones (25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR). En particular, todas las muestras fluían libremente sin grumos visibles en cada uno de los puntos de tiempo y en ambos grupos de condiciones.

5 **Ejemplo comparativo 6b: Comparación con la estabilidad a largo plazo de una composición de la técnica anterior**

10 Laxido Orange es un tratamiento para el estreñimiento comercializado por Galen Limited (véase <http://www.galen.co.uk>) que comprende 13,125 g de PEG 3350, 350,7 mg de cloruro de sodio, 178,5 mg de hidrogenocarbonato de sodio, 46,6 mg de cloruro de potasio, acesulfamo de potasio y saborizante de naranja y se presenta en forma de polvo seco.

15 Se sometieron muestras de polvo seco de Laxido Orange a pruebas de estabilidad de 6 meses como se describe en el Ejemplo 6a. Las muestras estaban dentro de las tolerancias aceptables para la mayoría de los criterios en ambos grupos de condiciones (25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR). Sin embargo, las muestras tenían pequeños grumos visibles en los puntos de tiempo de 3 meses y 6 meses, en ambos grupos de condiciones.

20 Por tanto, las muestras de Laxido Orange se deterioraron durante el período de prueba de 3 o 6 meses. Como se vio anteriormente en el Ejemplo 6a, las composiciones con sabor a naranja de la invención no formaron grumos en los ensayos de estabilidad de 3 o 6 meses.

REIVINDICACIONES

1. Una composición seca para mezclar con agua, **caracterizada por que** la composición se presenta opcionalmente en dos o más partes y comprende, por litro de solución a preparar, los siguientes componentes:
 - (a) de 85 a 115 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
 - (b) de 6 a 9 g de sulfato de sodio;
 - (c) de 2 a 3 g de cloruro de sodio;
 - (d) de 0,5 a 1,5 g de cloruro de potasio;
 - (e) de 5 a 15 g de un componente de ácido orgánico; y
 - (f) saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante.
2. Una composición según la reivindicación 1, en la que el saborizante de naranja comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 80 % en peso del saborizante.
3. Una composición según la reivindicación 2, en la que la maltodextrina es maltodextrina de maíz.
4. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el saborizante de naranja comprende dextrosa en una cantidad del 15 al 25 % en peso del saborizante.
5. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el saborizante de naranja está libre de goma.
6. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el saborizante de naranja comprende menos del 2 % en peso de componentes orgánicos distintos de las preparaciones y componentes saborizantes.
7. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el saborizante de naranja está presente en una cantidad de 0,1 a 0,9 g por litro de solución a preparar.
8. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición comprende un edulcorante, por ejemplo uno o ambos de aspartamo y acesulfamo potásico (acesulfamo K).
9. Una composición según la reivindicación 8, en la que el aspartamo está presente en una cantidad de 0,175 g por litro de solución a preparar.
10. Una composición según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en la que el acesulfamo potásico está presente en una cantidad de 0,117 g por litro de solución a preparar.
11. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende ácido ascórbico y ascorbato de sodio.
12. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que está libre de bicarbonato de sodio.
13. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende, por litro de solución a preparar, los siguientes componentes:
 - (a) 100 g de polietilenglicol (PEG) 3350;
 - (b) 7,5 g de sulfato de sodio;
 - (c) 2,691 g de cloruro de sodio;
 - (d) 1,015 g de cloruro de potasio;
 - (e1) 4,7 g de ácido ascórbico;
 - (e2) 5,9 g de ascorbato de sodio;
 - (f) 0,6 g de saborizante de naranja;
 - (g1) 0,175 g de aspartamo; y
 - (g2) 0,117 g de acesulfamo K.
14. Una solución acuosa que comprende agua y:
 - (a) de 85 a 115 g/l de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500;
 - (b) de 6 a 9 g/l de sulfato de sodio;
 - (c) de 2 a 3 g/l de cloruro de sodio;
 - (d) de 0,5 a 1,5 g/l de cloruro de potasio;
 - (e) de 5 a 15 g/l de un componente ácido orgánico; y
 - (f) saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante.

15. Un kit que proporciona los componentes de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en dos o más partes.

16. Un kit según la reivindicación 15, que comprende:

(a) un primer recipiente que contiene una primera composición, dicha primera composición que comprende por litro de solución a preparar:

(i) de 85 a 115 g de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500;

(ii) de 6 a 9 g de sulfato de sodio;

(iii) de 2 a 3 g de cloruro de sodio;

(iv) de 0,5 a 1,5 g de cloruro de potasio; y

(v) saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante;

y

(b) un segundo recipiente que contiene una segunda composición que comprende de 5 a 15 g de un componente de ácido orgánico por litro de solución a preparar.

17. Un kit según la reivindicación 16, que comprende dos sobres que tienen los componentes:

SOBRE 1

PEG 3350	100,000 g
Sulfato de sodio	7,500 g
Cloruro de sodio	2,691 g
Cloruro de potasio	1,015 g
Aspartamo	0,175 g
Acesulfamo K	0,117 g
Saborizante de naranja	0,6 g

SOBRE 2

Ácido ascórbico	4,700 g
Ascorbato de sodio	5,900 g

18. Una composición de dosis unitaria para mezclar con agua en la que la composición se presenta opcionalmente en dos o más partes y comprende los siguientes componentes:

(a) de 85 a 115 g de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular promedio de 2500 a 4500;

(b) de 6 a 9 g de sulfato de sodio;

(c) de 2 a 3 g de cloruro de sodio;

(d) de 0,5 a 1,5 g de cloruro de potasio;

(e) de 5 a 15 g de un componente de ácido orgánico; y

(f) saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante.

19. Una solución según la reivindicación 14, un kit según la reivindicación 15, 16 o 17, o una dosis unitaria según la reivindicación 18, **caracterizada por que** la solución, el kit o la dosis unitaria tiene una o más de las características de una composición mencionada en una o más de las reivindicaciones 1 a 13.

20. Una solución de limpieza de colon oral que comprende:

(a) de 85 a 115 g/l de polietilenglicol (PEG) que tiene un peso molecular promedio de 2500 a 4500;

(b) de 6 a 9 g/l de sulfato de sodio;

(c) de 2 a 3 g/l de cloruro de sodio;

(d) de 0,5 a 1,5 g/l de cloruro de potasio;

(e) de 5 a 15 g/l de un componente ácido orgánico; y

(f) saborizante de naranja que comprende maltodextrina en una cantidad del 70 al 90 % en peso del saborizante,

para su uso en un método de limpieza del colon de un sujeto, en el que el sujeto ingiere la solución.

21. Una solución de limpieza de colon oral según la reivindicación 20, en la que el sujeto ingiere de 1 a 2 litros de la solución de limpieza de colon.

22. Una solución de limpieza de colon oral según la reivindicación 21, en la que la solución de limpieza de colon se toma como un tratamiento dividido con 1 litro de solución de limpieza que se toma por la noche antes de un examen

o procedimiento clínico y 1 litro que se toma temprano por la mañana del día del examen o procedimiento.

23. Una solución de limpieza de colon oral según la reivindicación 20 o 21, en la que la solución de limpieza de colon se toma por la noche antes de un examen o procedimiento.

5 24. Una solución de limpieza de colon oral según una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en la que el sujeto ingiere adicionalmente un litro más de líquido claro.

10 25. Una solución de limpieza de colon oral según la reivindicación 20, en la que la noche anterior a una colonoscopia u otro examen o procedimiento, se ingiere un primer litro de solución de limpieza durante aproximadamente una hora y a continuación se ingieren 0,5 litros de líquido claro y, la mañana de la colonoscopia u otro examen o procedimiento, se ingiere un segundo litro de solución de limpieza durante aproximadamente una hora, seguido de 0,5 litros de líquido claro.

15 26. Una solución de limpieza de colon oral según la reivindicación 20, en la que la noche anterior a una colonoscopia u otro examen o procedimiento, se ingiere un primer litro de solución de limpieza durante aproximadamente una hora y a continuación aproximadamente 1,5 horas después se ingiere un segundo litro de solución de limpieza durante aproximadamente una hora, con 1 litro adicional de líquido claro adicional que se ingiere durante la noche.

20 27. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una solución según la reivindicación 14 o 19, para su uso como medicamento.