

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036296**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.22

(21) Номер заявки
201700258

(22) Дата подачи заявки
2012.03.09

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61P 1/10 (2006.01)

(54) **РАСТВОР ДЛЯ ОЧИЩЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ, КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ УКАЗАННОГО РАСТВОРА (ВАРИАНТЫ), НАБОР (ВАРИАНТЫ), КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ОЧИЩЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ, СПОСОБ ОЧИЩЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ**

(31) **1104200.9; 1104202.5; 1114629.7**
(32) **2011.03.11; 2011.03.11; 2011.08.23**
(33) **GB**
(43) **2017.10.31**
(62) **201301023; 2012.03.09**

(56) **WO-A1-2004037292**
GB-A-2471954
WO-A1-2005102364
WO-A1-1989005659

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОРДЖИН БВ (NL)

(72) Изобретатель:
**Ангар Алекс, Грусс Ганс-Юрген,
Кокет Аласдер, Кокс Иэн, Стейн
Питер, Халфен Марк (GB)**

(74) Представитель:
Попеленский Н.К. (RU)

(57) Изобретение относится к способам очищения толстой кишки с использованием растворов для очищения толстой кишки, к композициям растворов и связанным с ними наборам. Изобретение предлагает раствор для очищения толстой кишки, включающий от 400 до 700 ммоль/л аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислоты, по меньшей мере из одной соли аскорбиновой кислоты или из их смеси и от 30 до 90 г/л полиэтиленгликоля (ПЭГ). Изобретение также предлагает композиции, способы применения и наборы, связанные с указанными растворами. Изобретение также предлагает способ очищения толстой кишки пациента, включающий прием пациентом эффективного количества первого раствора для очищения толстой кишки и эффективного количества второго раствора для очищения толстой кишки, причем указанный первый раствор для очищения толстой кишки содержит от 130 до 250 г/л ПЭГ, имеющий среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да, и от 8,0 до 20 г/л по меньшей мере одного сульфата щелочного и щелочноземельного металла или их смеси, а указанным вторым раствором для очищения толстой кишки является вышеуказанный раствор.

036296 B1

036296 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к способам очищения толстой кишки с использованием растворов для очищения толстой кишки, к композициям растворов и связанным с ними наборам. Композиции для очищения толстой кишки называют также очистительными композициями, растворами для лаважа кишечника, очищающими средствами, слабительными средствами или средствами, вызывающими опорожнение толстой кишки.

Уровень техники

Очищение толстой кишки или кишечника очень важно выполнять перед многообразными хирургическими или диагностическими процедурами, включая колоноскопию, исследование с помощью бариевой клизмы, ректороманоскопию и хирургические операции на толстой кишке. Такие процедуры часто выполняются на амбулаторной основе, и поэтому желательно, чтобы очищение толстой кишки могло быть выполнено пациентом дома, до прибытия в стационар или операционную, где должна иметь место процедура. Поэтому, если перед процедурой должно быть достигнуто удовлетворительное очищение толстой кишки, важно, чтобы пациент соблюдал режим подготовки к процедуре, без наблюдения врача.

Очищение кишечника (лаваж), при котором большой объем раствора электролита, содержащего сульфат натрия и полиэтиленгликоль, принимается внутрь, является одним из наиболее распространенных способов очищения компонента первой дозы, которая в режиме "по частям" абсорбировалась и циркулировала в крови пациентов. Та часть аскорбатного компонента, которая была абсорбирована и найдена в крови, в большей мере выводилась через мочу через какое-то время, чем удалялась с калом. Хотя такая абсорбция и не вредна для пациента, она уменьшает осмотическое давление раствора и, следовательно, ослабляет способность раствора очищать толстую кишку. Она приводит также к неэкономному расходованию компонента. Обнаруженные факты были неожиданными, учитывая распространенное в литературе представление о том, что максимальное абсорбируемое в кишечнике количество аскорбиновой кислоты составляет 3 г в сутки (Hornig, D. et al., Int. J. Vit. Nutr. Res., 1980, 50, 309). До настоящего времени содержащие аскорбат растворы для очищения толстой кишки составлялись на основании этого представления.

Сущность изобретения

Изобретение, таким образом, предлагает в первом аспекте раствор для очищения толстой кишки, включающий раствор для очищения толстой кишки, включающий от 400 до 700 ммоль/л аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислоты, по меньшей мере из одной соли аскорбиновой кислоты или из их смеси, и от 30 до 90 г/л полиэтиленгликоля (ПЭГ).

Согласно настоящему изобретению по меньшей мере одна соль аскорбиновой кислоты выбрана из группы, включающей аскорбат натрия, аскорбат калия, аскорбат магния и аскорбат кальция.

Раствор согласно настоящему изобретению дополнительно содержит хлористый натрий и хлористый калий, и при этом указанный ПЭГ имеет среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да.

Раствор согласно настоящему изобретению дополнительно содержит сульфат натрия.

Раствор согласно настоящему изобретению дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

Раствор согласно настоящему изобретению дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

Раствор согласно настоящему изобретению дополнительно содержит от 3 до 7 г/л хлористого натрия.

Раствор согласно настоящему изобретению дополнительно содержит от 2 до 5 г/л хлористого калия.

Раствор согласно настоящему изобретению содержит 80 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да.

Раствор согласно настоящему изобретению содержит от 100 до 120 г/л аскорбатного компонента, и при этом указанный аскорбатный компонент содержит аскорбат натрия и аскорбиновую кислоту.

Другим аспектом настоящего изобретения является композиция для приготовления указанного раствора для смешивания с водой для очищения толстой кишки, включающая от 200 до 350 ммоль аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислоты, по меньшей мере из одной соли аскорбиновой кислоты или из их смеси, и от 15 до 45 г полиэтиленгликоля (ПЭГ).

Согласно настоящему изобретению композиция дополнительно содержит хлористый натрий и хлористый калий.

Согласно настоящему изобретению композиция дополнительно содержит сульфат натрия.

Согласно настоящему изобретению композиция дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

Согласно настоящему изобретению композиция дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

Согласно настоящему изобретению композиция выполнена по меньшей мере из двух частей.

Согласно настоящему изобретению композиция дополнительно содержит от 1,5 до 3,5 г хлористого натрия.

Согласно настоящему изобретению композиция дополнительно содержит от 1,0 до 2,5 г хлористого калия.

Согласно настоящему изобретению композиция содержит 40 г ПЭГ.

Согласно настоящему изобретению композиция содержит от 50 до 60 г аскорбатного компонента, и при этом указанный аскорбатный компонент содержит аскорбиновую кислоту и аскорбат натрия.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является композиция для приготовления указанного раствора для очищения толстой кишки, включающая от 1,0 до 3,0 частей аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислоты, по меньшей мере из одной соли аскорбиновой кислоты или из их смеси, и 1,0 часть полиэтиленгликоля.

Согласно настоящему изобретению композиция дополнительно содержит от 0,06 до 0,2 частей хлористого натрия и от 0,02 до 0,08 частей хлористого калия.

Согласно настоящему изобретению композиция представлена в форме сухого порошка.

Согласно настоящему изобретению композиция по существу свободна от бикарбонатов.

Согласно настоящему изобретению полиэтиленгликоль имеет среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да.

Согласно настоящему изобретению композиция дополнительно содержит сульфат натрия.

Согласно настоящему изобретению композиция дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

Согласно настоящему изобретению композиция дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является применение указанного водного раствора по при очищении толстой кишки млекопитающих.

Согласно настоящему изобретению указанный водный раствор содержит от 200 до 350 ммоль аскорбат-аниона.

Согласно настоящему изобретению указанный водный раствор содержит от 15 до 45 г ПЭГ.

Согласно настоящему изобретению указанный водный раствор содержит от 200 до 300 ммоль аскорбат-аниона, от 15 до 45 г ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да, и хлористый натрий и хлористый калий.

Согласно настоящему изобретению указанный водный раствор дополнительно содержит сульфат натрия.

Согласно настоящему изобретению указанный водный раствор дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

Согласно настоящему изобретению указанный водный раствор дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является набор, включающий два раствора для очищения толстой кишки, первый и второй, в котором указанный первый раствор для очищения толстой кишки содержит от 130 до 250 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да, и от 8,0 до 20 г/л по меньшей мере одного сульфата щелочного и щелочноземельного металла или их смеси, и в котором указанный второй раствор для очищения толстой кишки является указанным раствором.

Согласно настоящему изобретению указанный первый раствор дополнительно содержит по меньшей мере один электролит.

Согласно настоящему изобретению указанный первый раствор дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

Согласно настоящему изобретению указанный первый раствор дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является набор, состоящий из двух компонентов, первого и второго, первый из которых является компонентом для приготовления первого раствора для очищения толстой кишки, а второй из которых является компонентом для приготовления второго раствора для очищения толстой кишки, при этом указанный первый раствор для очищения толстой кишки содержит от 130 до 250 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да, и от 8 до 20 г/л по меньшей мере одного сульфата щелочного и щелочноземельного металла или их смеси, а указанный второй компонент содержит вышеуказанную композицию.

Согласно настоящему изобретению указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере один электролит.

Согласно настоящему изобретению указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

Согласно настоящему изобретению указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

Согласно настоящему изобретению указанный второй компонент выполнен из двух частей.

Согласно настоящему изобретению указанный первый компонент содержит от 90 до 112,5 г ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да, и от 3,75 до 11,25 г по меньшей мере одного сульфата щелочного и щелочноземельного металла или их смеси, при этом указанный второй компо-

нент выполнен в форме композиции и содержит от 200 до 350 ммоль аскорбат-аниона.

Согласно настоящему изобретению указанный первый компонент содержит 100 г ПЭГ.

Согласно настоящему изобретению указанный первый компонент содержит 9 г по меньшей мере одного сульфата щелочного или щелочноземельного металла или их смеси.

Согласно настоящему изобретению указанный первый компонент

дополнительно содержит по меньшей мере один электролит.

Согласно настоящему изобретению указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

Согласно настоящему изобретению указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

Согласно настоящему изобретению указанная композиция выполнена из двух частей.

Согласно настоящему изобретению указанный второй компонент дополнительно содержит от 15 до 45 г полиэтиленгликоля (ПЭГ).

Согласно настоящему изобретению набор представлен в виде трех саше, при этом первое саше содержит указанный первый компонент, а второе саше содержит и третье саше в совокупности обеспечивают указанный второй компонент.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является композиция для приготовления раствора для очищения толстой кишки пациента, содержащая следующие компоненты в следующих массовых соотношениях:

а) аскорбат-анион, полученный из аскорбиновой кислоты, по меньшей мере из одной соли аскорбиновой кислоты или из их смеси: от 1,0 до 3,0 частей;

б) полиэтиленгликоль: 1,0 часть;

в1) хлористый натрий: от 0,06 до 0,2 частей и

в2) хлористый калий: от 0,02 до 0,08 частей.

Согласно настоящему изобретению композиция также содержит следующие компоненты:

г) сульфат натрия;

д) по меньшей мере одну вкусовую добавку;

е) по меньшей мере один подсластитель.

Согласно настоящему изобретению композиция является сухой порошковой композицией.

Согласно настоящему изобретению композиция по существу свободна от бикарбонатов.

Согласно настоящему изобретению композиция включает или состоит по существу из следующих компонентов в следующих массовых соотношениях:

а) аскорбат-анион: от 1,0 до 3,0 частей;

б) ПЭГ, имеющий средний молекулярный вес от 3000 до 4000 Да: 1,0 часть.

в) хлористый натрий и хлористый калий;

г) необязательно сульфат натрия;

д) необязательно по меньшей мере одна вкусовая добавка;

е) необязательно по меньшей мере один подсластитель.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является способ очищения толстой кишки пациента, включающий прием пациентом эффективного количества первого раствора для очищения толстой кишки и эффективного количества второго раствора для очищения толстой кишки, причем указанный первый раствор для очищения толстой кишки содержит от 130 до 250 г/л ПЭГ, имеющий среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да, и от 8,0 до 20 г/л по меньшей мере одного сульфата щелочного и щелочноземельного металла или их смеси, а указанным вторым раствором для очищения толстой кишки является указанный раствор.

Согласно настоящему изобретению способ очищения толстой кишки содержит следующие этапы:

а) прием пациентом дозы первого раствора для очищения толстой кишки с необязательным последующим дополнительным приемом напитка на основе воды;

б) прием пациентом через временной интервал дозы второго раствора для очищения толстой кишки с необязательным последующим дополнительным приемом напитка на основе воды.

Согласно настоящему изобретению вышеуказанный набор применяют при очищении толстой кишки.

Перечень фигур, чертежей и иных материалов

На фиг. 1 представлен график изменения средней концентрации аскорбиновой кислоты в плазме крови пациентов группы приема по частям водного раствора порошка MOVIPREP. Изменения концентрации продемонстрированы в интервале времени от 0 до приблизительно 120 ч после начала приема первого литра водного раствора.

На фиг. 2 представлен график изменения средней концентрации аскорбиновой кислоты в плазме крови пациентов группы однократного приема водного раствора порошка MOVIPREP. Изменения концентрации продемонстрированы в интервале времени от 0 до приблизительно 120 ч после начала приема первого литра водного раствора.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения**Экспериментальная часть**

Оценка фармакокинетики и изучение материального баланса.

Исследования фармакокинетики и материального баланса водного раствора порошкообразного препарата MOVIPREP, предназначенного для приема внутрь, были выполнены при пероральном приеме с применением способов приема одной дозы (однократного приема) и приема по частям на здоровых пациентах мужского пола.

Пациенты.

Пациентами были здоровые мужчины, добровольцы в возрасте от 18 до 45 лет. Пациенты дали письменное информированное согласие. Пациенты желали, были способны и компетентны выполнить процедуры и выполнить изученные ими инструкции. Пациенты не должны были удовлетворять каким-либо особым критериям отбора. Пациенты, в количестве 24 человек были случайным образом распределены по двум группам: 12 пациентов вошли в "группу однократного приема" и 12 - в "группу приема по частям".

Исследуемые композиции.

Принимаемым внутрь исследуемым препаратом был водный раствор порошка MOVIPREP для приготовления принимаемого раствора. Полная доза составляла 2 л раствора для каждого пациента. Раствор содержал (в 1 л):

ПЭГ 3350: 100 г.

Сульфат натрия: 7,500 г.

Аскорбиновая кислота: 4,700 г.

Аскорбат натрия: 5,900 г.

Хлористый натрий: 2,691 г.

Хлористый калий: 1,015 г.

Вкусовая добавка: "лимон" и подсластитель.

Аскорбиновая кислота в количестве 4,700 и 5,900 г аскорбата натрия в совокупности обеспечивают эквивалент 9,944 г аскорбиновой кислоты. Доза 2 л, таким образом, обеспечивает эквивалент 19,89 г аскорбиновой кислоты.

Режимы подготовки.

Пациенты группы однократного приема принимали раствор следующим образом:

2 л раствора были приняты между 17:00 и 20:00 в "День -1". Первый литр был принят в пределах первого часа вместе по крайней мере с 500 мл дополнительно принимаемой чистой жидкости. Второй литр был принят в пределах 2 ч вместе по крайней мере с 500 мл дополнительно принимаемой чистой жидкости.

Пациенты группы приема по частям принимала раствор следующим образом:

1 л раствора был принят между 18:00 и 19:30 в "День -1". Раствор был принят в пределах 90 мин вместе по крайней мере с 500 мл дополнительно принимаемой чистой жидкости. Второй литр был принят между 07:00 и 08:30 в "День 0" (день, на который в ситуации реального лечения или исследования назначается процедура колоноскопии). 1 л раствора принимался в пределах 90 мин вместе по крайней мере с 500 мл дополнительно принимаемой чистой жидкости.

Сбор материалов для анализа с целью наблюдения фармакокинетических (ФК) параметров крови и наблюдения выведения компонента через кал и мочу.

Моча и кал собирались на протяжении всей процедуры. Общие количества выведенных компонентов при исследовании мочи были получены по измеренным концентрациям компонента в моче и фактическому объему мочи. Точно так же, общие количества выведенных компонентов при исследовании кала были получены по измеренным концентрациям компонентов в кале и фактической массе кала. Моменты времени для анализа мочи и кала были выбраны следующими: через 0, 2, 4, 8, 12, 12,97, 18, 24, 25,93, 36, 48, 60, 72 и 120 ч после начала приема первого литра изучаемого препарата. Пробы крови брались у пациентов в выбранные конкретные моменты времени в ходе процедуры.

Оценка полученных данных.

Оценивались общие количества аскорбиновой кислоты, ПЭГ 3350, хлорида, сульфата, натрия и калия в плазме крови, кале и моче. Оценивались ФК-профили аскорбиновой кислоты, ПЭГ 3350, хлорида, сульфата, натрия и калия в плазме. Проверялось содержание ренина и альдостерона в плазме во все моменты ФК-мониторинга.

Для достижения более высокой точности анализ выводимой аскорбиновой кислоты был расширен, чтобы включить и ее метаболиты - дегидроаскорбиновую кислоту и щавелевую кислоту, выводимые с мочой и калом.

Завершение исследования.

Из 12 пациентов в группе однократного приема 4 пациента были исключены из анализа из-за нарушений протокола, поэтому оценивались данные для 8 пациентов.

Из 12 пациентов в группе приема по частям один был исключен из анализа из-за нарушения протокола, поэтому оценивались данные для 11 пациентов.

Результаты.

Общие.

Среднее суммарное количество выведенной аскорбиновой кислоты (включая ее метаболиты - дегидроаскорбиновую кислоту и щавелевую кислоту) и ПЭГ 3350 в кале и моче оказались сопоставимыми у пациентов в обеих исследуемых группах. Данные о совокупном количестве хлорида, сульфата, натрия и калия оказались сопоставимыми у пациентов в обеих группах, насколько можно судить, учитывая, что имела место непрерывная элиминация веществ через кал и мочу (т.е. никакое плато не было достигнуто). Кроме того, ФК-параметры ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$, AUC_{last} , C_{max} , K_{el} , V_d и $t_{1/2}$), определенные для аскорбиновой кислоты, сульфата, хлорида, сульфата, натрия и калия, оказались сопоставимыми у пациентов в группе однократного приема и в группе приема по частям, - особенно значения параметра AUC_{last} (т.е. "площади под кривой", пропорциональной усредненной по времени концентрации) были почти идентичными для обеих групп.

Выведение и материальный баланс аскорбиновой кислоты.

Аскорбиновая кислота в значительном количестве выводилась через кал. Суммарное выведение аскорбиновой кислоты и ее метаболитов за период от 0 до 120 ч после начала приема первого литра изучаемого препарата показано в табл. 1 для группы однократного приема и в табл. 2 - для группы приема по частям. В последнем столбце табл. 1 и 2 показана концентрация в плазме аскорбата (не включая метаболиты) в указанные моменты времени. Эти данные в табл. 1 и 2 получены по диаграммам, представленным на фиг. 1 и 2 соответственно.

Таблица 1

Группа однократного приема

Время (ч)	Моча (г)	Стул (г)	Сумма (г)	Плазма (мкг/мл)
0	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	11,5
2	0,125 ± 0,0964	4,718 ± 3,5639	4,84 ± 3,643	43,0
4	0,456 ± 0,1193	11,961 ± 1,4291	12,42 ± 1,418	52,5
8	1,278 ± 0,2492	13,577 ± 1,2776	14,86 ± 1,243	38,0
12	1,472 ± 0,3116	13,587 ± 1,2882	15,06 ± 1,248	23,0
12,97	1,472 ± 0,3116	13,587 ± 1,2882	15,06 ± 1,248	20,0
18	2,202 ± 0,4252	13,909 ± 1,2864	16,11 ± 1,253	17,2
24	2,740 ± 0,5025	13,947 ± 1,2870	16,69 ± 1,210	13,2
25,93	2,814 ± 0,5112	13,952 ± 1,2859	16,77 ± 1,218	13,2
36	3,162 ± 0,6042	13,952 ± 1,2860	17,11 ± 1,209	12,8
48	3,977 ± 0,7192	13,972 ± 1,2901	17,95 ± 1,369	12,3
60	4,605 ± 0,9177	13,982 ± 1,2964	18,59 ± 1,733	12,0
72	5,104 ± 1,1514	14,018 ± 1,3020	19,12 ± 1,920	12,3
120	6,501 ± 1,9053	14,041 ± 1,3203	20,54 ± 2,723	Не измерялось
От 12,97 до 25,93	1,342 ± 0,4857	0,365 ± 0,4459	1,707 ± 0,780	Неприменимо

Таблица 2

Группа приема по частям

Время (ч)	Моча (г)	Стул (г)	Сумма (г)	Плазма (мкг/мл)
0	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	0,000 ± 0,000	10,5
2	0,248 ± 0,3552	2,356 ± 2,0088	2,60 ± 2,213	36,5
4	0,586 ± 0,3951	3,810 ± 2,4661	4,40 ± 2,592	34,3
8	0,860 ± 0,5437	4,836 ± 2,4106	5,70 ± 2,607	25,0
12	0,860 ± 0,5437	4,836 ± 2,4106	5,70 ± 2,607	16,2
12,97	1,180 ± 0,6712	5,022 ± 2,4831	6,20 ± 2,772	15,0
18	2,220 ± 0,7555	10,239 ± 4,6259	12,46 ± 4,885	25,5
24	3,323 ± 1,3183	11,010 ± 4,5147	14,33 ± 4,993	16,0
25,93	3,482 ± 1,3946	11,047 ± 4,5342	14,53 ± 5,123	15,8
36	4,351 ± 2,3023	11,062 ± 4,5147	15,41 ± 5,556	13,0
48	5,432 ± 3,3304	11,104 ± 4,5497	16,54 ± 6,200	11,6
60	6,228 ± 3,9837	11,109 ± 4,5519	17,34 ± 6,685	11,4
72	7,069 ± 4,5654	11,141 ± 4,5649	18,21 ± 7,104	11,4
120	9,123 ± 5,4604	11,195 ± 4,6225	20,32 ± 7,930	Не измерялось
От 12,97 до 25,93	2,302 ± 1,2932	6,025 ± 2,4704	8,327 ± 3,113	Неприменимо

Обсуждение.

Из 19,89 г принятых внутрь эквивалентов аскорбиновой кислоты, содержащихся в 2 л раствора MOVIPREP, 103,35% были обнаружены в моче и кале пациентов группы однократного приема после 120 ч наблюдения и 103,05 % были обнаружены в моче и кале пациентов группы приема по частям после 120 ч наблюдения. Не обнаружено статистически достоверных различий между значениями общего количества выведенной аскорбиновой кислоты в двух группах.

Наблюдались, однако, различия, относящиеся к распределению во времени выведения аскорбиновой кислоты и к распределению выводимой аскорбиновой кислоты между мочой и калом. Как видно из табл. 1 и 2, в группе приема по частям распределение общего количества 20,32 г выведенной аскорбиновой кислоты между мочой и калом характеризуется отношением 9,123 г:11,195 г, т.е. 44,9%:55,1% (или 1:1,23), тогда как в группе однократного приема распределение общего количества 20,54 г выведенной аскорбиновой кислоты между мочой и калом характеризуется отношением 6,501 г:14,041 г, т.е. 31,6%:68,4% (или 1:2,16).

Последний столбец каждой из табл. 1 и 2 показывает отношение аскорбат/аскорбиновая кислота в указанные моменты времени. Измерения не включают метаболиты аскорбиновой кислоты и не принимают во внимание аскорбаты, содержащиеся в других областях организма. Однако увеличения в плазме аскорбата ясно выражено в часах, следующих после приема раствора.

Чтобы сравнить выведение аскорбиновой кислоты в течение различных фаз протокола, были определены два временных интервала: первый временной интервал - между началом отсчета времени, т.е. началом приема первого литра изучаемого препарата, и временем "х", где "х" - самый ранний момент времени начала приема второго литра изучаемого препарата для группы приема по частям (от момента

времени 0 до 12,97 ч). Второй временной интервал - от времени "х" до времени 2х (от 12,97 до 25,93 ч).

Видно, что в течение второго временного интервала 6,025 г аскорбиновой кислоты были выведены через кал у пациентов группы приема по частям по сравнению с 5,022 г в течение первого временного интервала. Указанное значение 6,025 г во втором временном интервале оказывается ближе к половине от 13,587 г, количеству, которое наблюдалось в течение первого временного интервала в группе однократного приема. Иначе говоря, вторая доза при приеме по частям следует временному графику, аналогичному временному графику для случая однократного приема, для режима, в котором принимается одна доза.

Различия в выведенных количествах компонентов между первым и вторым временными интервалами статистически существенны для аскорбиновой кислоты (включая метаболиты), содержащейся в кале ($p=0,0078$) и в кале вместе с мочой ($p=0,0078$) у пациентов группы однократного приема и в моче ($p=0,0020$) и кале вместе с мочой ($p=0,0322$) у пациентов группы приема по частям.

Примеры

Растворы для очищения кишечника.

Пример 1а. Содержимое растворов.

Были приготовлены следующие растворы для очищения кишечника, соответствующие данному изобретению. Для раствора А1 компоненты, показанные в табл. 3, были смешаны в виде сухого порошка и запечатаны в саше. Затем был приготовлен раствор - растворением содержимого в воде с доведением до объема, указанного в предпоследнем столбце. Растворы А2 и А3 были приготовлены аналогичным способом.

Таблица 3

Раствор	ПЭГ 3350 (г)	Na ₂ SO ₄ безводный (г)	NaCl (г)	KCl (г)	Вода до объема (мл)	V(350) (мл) (см. текст)
A1	100	3	1,4	0,3	750	725
A2	100	6	1,6	0,7	750	915
A3	100	9	2,0	1,0	750	1080

Для раствора В1 компоненты, показанные в табл. 4, были смешаны в виде сухого порошка и запечатаны в соответствующие саше А и В, как они обозначены в таблице. Затем был приготовлен раствор - смешиванием содержимого двух саше и затем растворением смеси в воде с доведением до объема, указанного в предпоследнем столбце. Растворы В2 - В5 были приготовлены аналогичным способом.

Таблица 4

Раствор	Саше А				Саше В			Вода, до объема (мл)	V(350) (мл) (см. текст)
	ПЭГ 3350 (г)	Na ₂ SO ₄ безводный (г)	NaCl (г)	KCl (г)	Аскорбат натрия (г)	Аскорбиновая кислота (г)	Аскорбат магния (г)		
B1	40	-	3,5	2,2	56,6	-	-	500	2000
B2	20	-	2,7	1,3	33,9	20,1	-	500	1570
B3	40	-	2,8	1,3	33,9	20,1	-	500	1600
B4	40	6	2,8	2,0	33,9	-	-	500	1700
B5	40	-	3,1	1,3	33,9	-	21,4	500	1700

Растворы дополнительно содержали подсластитель и вкусовую добавку в количестве, достаточном для улучшения их вкуса. В случае растворов, соответствующих табл. 4, указанные компоненты были в саше А. Растворы не были оптимизированы с точки зрения получения приятного вкуса.

Пример 1b. V(350) Измерение осмотического давления.

Чтобы оценивать осмотическое давление растворов, определялось, какое количество воды (V(350) в таблицах) требуется для получения раствора с измеренным осмотическим давлением 350 мОсм/кг из компонентов, взятых в количествах, указанных в табл. 3 и 4.

К каждому раствору, подготовленному путем растворения компонентов, перечисленных в табл. 3 и 4, в 500 мл деионизированной воды дополнительно добавлялась деионизированная вода, пока в растворе не было достигнуто осмотическое давление 350 мОсм/кг. После того, как объем был определен в первом эксперименте, выполнялся второй эксперимент, в котором объем воды, определенный в первом эксперименте, добавлялся к содержимому нового саше (пакета) в одном определенном количестве. Затем прове-

рялось, что результирующий раствор имеет осмотическое давление 350 ± 7 мОсм/кг. В каждом случае это выполнялось. Объемы приведены в табл. 3 и 4 в последних столбцах. Значения осмотического давления были получены с помощью Модели 3250 осмометра фирмы Advanced Instruments, Inc. Осмометр применялся в соответствии со стандартными инструкциями: после того, как устройство проходило контрольную калибровку, выбирался диапазон осмотического давления "низкий диапазон" (от 0 до 2000 мОсм/кг) и трубочка с пробой раствора, содержащая 250 мл исследуемого раствора, помещалась в морозильную камеру. Нажималась кнопка "Старт". Когда измерение заканчивалось, устройство отображало результат измерения, который и регистрировался.

Пример 2. Очищение кишечника пациентов.

Открытая, рандомизированная, одноцентровая фаза I исследования проводилась с целью исследовать фармакодинамические эффекты (массу стула) различных модифицированных растворов для очищения кишечника. Изучение имело две последовательные части (часть 1 и часть 2). В обеих частях исследуемый лекарственный продукт принимался вечером "Дня 1" и утром "Дня 2". В части 1 исследования три различных раствора А, принимаемых вечером, комбинировались с фиксированным раствором В, принимаемым утром. Кроме того, одна группа пациентов принимала MOVIPREP® как продукт, с которым производится сравнение (референтный продукт).

В части 2 исследования выбранный раствор А части 1 давался пациентам как вечерняя доза, что сочеталось с приемом четырех различных растворов В, даваемых пациентам как утренняя доза. Оценивался стул.

Планируемое число пациентов и число пациентов, включенных в анализ.

Планируемое число пациентов: по крайней мере 160 оцениваемых случаев для полного изучения (20 оцениваемых пациентов на одну группу для каждого режима).

Число пациентов, включенных в оценку: 161 оцениваемый случай (часть А: 81 пациент; часть В: 80 пациентов). К пациентам применялись критерии включения и исключения.

Режимы приема и дозировки.

Каждый пациент принимал предписанный ему раствор в режиме приема по частям.

Вечерняя доза: "День 1"; прием начинается между 17:00 и 18:00 с продолжительностью приема до 2 ч, после воздержания от пищи с 14:00.

Утренняя доза: "День 2"; прием начинается между 7:00 и 8:00 утра с продолжительностью приема до 2 ч. Через 4 ч после окончания приема утренней дозы происходит первый прием пищи, но не прежде завершения запланированного безопасного лабораторного взятия на анализ крови.

После завершения приема каждой дозы исследуемого раствора пациентам была дана инструкция принять дополнительно чистую жидкость (воду).

Проверенные на состояние здоровья и найденные здоровыми пациенты сдавали образец кала после полноценного опорожнения кишечника за 7 дней до запланированного допуска в стационарный блок для проведения основной оценки. После допуска в блок полный выход кала собирался после каждого опорожнения. Внешний вид и масса стула определялись для каждой полученной части стула. Образцы стула собирались по крайней мере до 15:00 "Дня 4" и, кроме того, делалась попытка получить последний образец стула до выхода пациента из блока, где проходила фазы I.

Растворы. Часть 1.

Таблица 5а

Раствор	ПЭГ 3350 (г)	Na ₂ SO ₄ безводный (г)	NaCl (г)	KCl (г)	Аскорбинов ая кислота	Аскорбат натрия	Вода, до объема (мл)
A2	100	6	1,6	0,7	-	-	750
A3	100	9	2,0	1,0	-	-	750
A4	75	5,6	2,0	0,8	-	-	750
A-Mov	100	7,5	2,691	1,015	4,7	5,9	1000

Таблица 5b

Раствор	Саше А				Саше В			Вода, до объема (мл)
	ПЭГ 3350 (г)	Na ₂ SO ₄ безводный (г)	NaCl (г)	KCl (г)	Аскорбат натрия (г)	Аскорбиновая кислота (г)	Аскорбат магния (г)	
В3	40	-	2,8	1,3	33,9	20,1	-	500
В-Mov	100	7,5	2,691	1,015	5,9	4,7	-	1000

Пациенты были случайным образом распределены по четырем группам (1:1:1:1), и им давался для приема один из трех растворов А2, А3 и А4 табл. 5а в качестве вечерней дозы, что затем сопровождалось приемом раствора В3 в качестве утренней дозы, или же (для четвертой группы) пациентам давался раствор MOVIPREP в качестве обеих доз (т.е. А-Mov, сопровождаемый В-Mov). Растворы А2 и А3 являются растворами, предлагаемыми в изобретении, раствор А4 - референтным раствором, с которым производилось сравнение, растворы А-Mov и В-Mov - имеющийся в продаже раствор MOVIPREP. Каждый из растворов А2-А4 принимался в дозе 750 мл; раствор MOVIPREP - в дозе 1000 мл, как было указано в инструкциях для этого продукта.

В дополнение к приему исследуемых композиций, пациентам давалась инструкция принимать дополнительно чистую жидкость (воду). В случае растворов А2-А4 давалась инструкция дополнительно принимать 1750 мл чистой жидкости (875 мл после вечерней дозы и 875 мл после утренней дозы). В случае растворов А-Mov, MOVIPREP® давалась инструкция дополнительно принимать 1000 мл чистой жидкости (500 мл после вечерней дозы и 500 мл после утренней дозы).

Растворы. Часть 2.

Таблица 6a

Раствор	ПЭГ 3350 (г)	Na ₂ SO ₄ безводный (г)	NaCl (г)	KCl (г)	Аскорбиновая кислота	Аскорбат натрия	Вода, до объема (мл)
А3	100	9	2,0	1,0	-	-	750

Таблица 6b

Раствор	Саше А					Саше В			Вода, до объема (мл)
	ПЭГ 3350 (г)	Na ₂ SO ₄ безводный (г)	NaCl (г)	KCl (г)	NaHCO ₃ (г)	Аскорбат натрия (г)	Аскорбиновая кислота (г)	Аскорбат магния (г)	
В1	40	-	3,5	2,2		56,6	-	-	500
В4	40	6	2,8	2,0		33,9	-	-	500
В5	40	-	3,1	1,3		33,9	-	21,4	500
В6	29	4,8	1,4	0,9	2,2	-	23,3	-	500

Пациенты были случайным образом распределены по четырем группам (1:1:1:1), и данный раствор А3 табл. 6а давался пациентам как вечерняя доза, что сопровождалось приемом одного из растворов В1, В4, В5 и В6 в качестве утренней дозы. Растворы В1, В4 и В5 - растворы, предлагаемые в изобретении, раствор В6 - референтный раствор, с которым производится сравнение.

В дополнение к приему исследуемых композиций, пациентам давалась инструкция принимать дополнительно чистую жидкость (воду). В каждом случае давалась инструкция дополнительно принимать 1750 мл чистой жидкости (875 мл после вечерней дозы и 875 мл после утренней дозы).

Эффективность.

Первичной переменной в клиническом изучении была масса стула, выведенного при применении исследуемых растворов (при сочетании вечерней и утренней доз в "День 1" и "День 2") более чем за 24 ч от начала приема вечернего раствора. Референтное значение для исследования было установлено как масса стула, составляющая приблизительно 2500 г или больше, которой желательно достигнуть, чтобы

продемонстрировать положительные фармакодинамические эффекты, указывающие на потенциал композиций как средств очищения толстой кишки.

В дополнение к первичной оцениваемой переменной, упомянутой выше, стул измерялся отдельно и регистрировался для а) времени между началом приема пациентом вечерней дозы (от 17:00 до 18:00 в "День 1") и временем начала приема пациентом утренней дозы (от 7 утра до 8 утра в "День 2") и б) времени между началом приема пациентом утренней дозы (от 7 до 8 утра в "День 2") и полночью в "День 2".

Результаты.

Таблица 7а

Часть 1 исследования: масса стула (г);
полный набор анализов (FAS, N=81)

Принимаемые растворы	N	Медиана для 24 часов (г)	Среднее для 24 часов (г)	Среднеквадратичное отклонение (STD) для 24 часов (г)
A2 + B3	20	2981,3	3021,2	599,5
A3 + B3	21	3493,2	3386,1	602,74
A4 + B3	20	2796,80	2794	688,27
A-Mov + B-Mov	20	3145,95	2973,7	479,41

В таблице "Медиана 24 ч" - медиана для количества стула за 24 ч со времени начала приема вечерней дозы (т.е. от 17:00 до 18:00 в "День 1" до того же времени в "День 2"); "Среднее за 24 ч" является средним для данных за 24 ч, и STD - среднеквадратичным отклонением.

Таблица 7б

Часть 1 исследования: масса стула (г); полный набор анализов (FAS, N=81)

Принимаемые растворы	N	Послеполуденная медиана массы стула (г)	Утренняя медиана массы стула (г)	Послеполуденное среднее массы стула (г)	Утреннее среднее массы стула (г)
A2 + B3	20	925,8	2380,0	867,07	2196,9
A3 + B3	21	1178,5	2405,7	1184,34	2262,39
A4 + B3	20	826,7	2244,8	832,33	2005,25
A-Mov + B-Mov	20	1629,2	1536,4	1567,26	1453,83

"Послеполуденная медиана массы стула" является медианой для массы стула между временем начала приема вечерней дозы (от 17:00 до 18:00 в "День 1") и временем начала приема утренней дозы (от 7 до 8 ч утра в "День 2"). "Утренняя медиана массы стула" является медианой для количества стула между временем начала приема утренней дозы (от 7 до 8 ч утра в "День 2") и полночью в "День 2". "Послеполуденное среднее массы стула" и "утреннее среднее массы стула" - соответствующие средние величины.

Обычно считается, что общее количество стула, при котором достигается приемлемое очищение кишечника, составляет приблизительно 2500 г. Стул с массой приблизительно 2500 г или большей, таким образом, показывает, что раствор имеет хороший потенциал применения в качестве раствора для очищения кишечника. Как A2+B3, так и A3+B3 приводят к медиане массы стула, значительно большей, чем 2500 г. Доступный в продаже раствор MOVIPREP® также обеспечивал медиану массы стула, большую 2500 г, как и ожидалось. Стул был наибольшим для A3+B3. Поэтому был выбран раствор B3 в качестве утреннего раствора для части 2 исследования. Наблюдаемый стул достигался для MOVIPREP при приеме 2 л исследуемого раствора. Для растворов A2+B3 и A3+B3 средние массы стула достигались при использовании общего объема исследуемого раствора, равном 1250 мл.

Растворы A2 и A3 эффективно способствовали эффективному очищению в сочетании с любым из растворов, с которыми они применялись. Из значений "утренней медианы массы стула" и "послеполуденной медианы массы стула" видно, что стул непосредственно после приема растворов A2 и A3 был менее обильным, чем после приема растворов B. Растворы A2 и A3 вносили вклад в эффективное очищение кишечника. Учитывая, что пациент часто испытывает желание спать между приемом первого рас-

твор для очищения кишечника и второго раствора, полезным свойством оказывается то, что первый очистительный раствор вызывает несколько менее обильный стул, чем второй очистительный раствор.

Таблица 8a

Часть 2 исследования: масса стула (г);
полный набор анализов (FAS, N=80)

Принимаемые растворы	N	Медиана для 24 часов (г)	Среднее для 24 часов (г)	Среднеквадратичное отклонение (STD) для 24 часов (г)
A3 + B1	20	3128,9	2898,2	856,6
A3 + B4	20	2546	2453,3	775,1
A3 + B5	20	2440,1	2501,2	1000,3
A3 + B6	20	2466,8	2485,6	496,1

Таблица 8b

Часть 2 исследования: масса стула (г); полный набор анализов (FAS, N=80)

Принимаемые растворы	N	Послеполуденная медиана массы стула (г)	Утренняя медиана массы стула (г)		Послеполуденное среднее массы стула (г)	Утреннее среднее массы стула (г)
A3 + B1	20	1170,0	2146,4		1087,59	1846,41
A3 + B4	20	1156,5	1467,2		1114,64	1370,69
A3 + B5	20	1091,1	1448,6		1039,42	1574,65
A3 + B6	20	1210,7	1436,2		1163,93	1402,64

Растворы A3+B1 и A3+B4 приводили к 24-часовой медиане массы стула, большей чем 2500 г. Для сочетания растворов A3+B5 медиана стула была лишь несколько меньшей 2500 г, но среднее значение стула было выше 2500 г. Таким образом, все сочетания растворов, предлагаемых в изобретении (A3+B1, A3+B4 и A3+B5), приводили к 24-часовым среднему и медиане массы стула, большей чем 2500 г.

Рассмотрение в совокупности данных табл. 7a, 7b, 8a и 8b показало, что растворы B1, B3, B4 и B5 эффективны как растворы для очищения кишечника, когда они сочетаются с любым другим раствором, вместе с которым они применялись. В частности, обильный стул, наблюдаемый по данным "утренний средний стул", показывает, что эти растворы особенно эффективны.

Для сочетания A3+B1 медиана массы стула значительно превышала 2500 г. Снова отметим, что средние значения массы стула были достигнуты при использовании общего объема исследуемого раствора, составлявшего только 1250 мл.

Раствор A3 в сочетании с референтным раствором приводил к массе стула, которая не была статистически достоверно отлична от 2500 г.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Раствор для очищения толстой кишки, включающий от 400 до 700 ммоль/л аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислоты, по меньшей мере из одной соли аскорбиновой кислоты или из их смеси, и от 30 до 90 г/л полиэтиленгликоля (ПЭГ).

2. Раствор по п.1, в котором по меньшей мере одна соль аскорбиновой кислоты выбрана из группы, включающей аскорбат натрия, аскорбат калия, аскорбат магния и аскорбат кальция.

3. Раствор по п.1 или 2, который дополнительно содержит хлористый натрий и хлористый калий, и при этом указанный ПЭГ имеет среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да.

4. Раствор по любому из пп.1-3, который дополнительно содержит сульфат натрия.

5. Раствор по любому из пп.1-4, который дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

6. Раствор по любому из пп.1-5, который дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

7. Раствор для очищения толстой кишки, раскрытый в любом из предшествующих пунктов, допол-

нительно содержащий от 3 до 7 г/л хлористого натрия.

8. Раствор для очищения толстой кишки, раскрытый в любом из предшествующих пунктов, дополнительно содержащий от 2 до 5 г/л хлористого калия.

9. Раствор для очищения толстой кишки, раскрытый в любом из предшествующих пунктов, содержащий 80 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да.

10. Раствор для очищения толстой кишки, раскрытый в любом из предшествующих пунктов, который содержит от 100 до 120 г/л аскорбатного компонента, и при этом указанный аскорбатный компонент содержит аскорбат натрия и аскорбиновую кислоту.

11. Композиция для приготовления раствора для смешивания с водой для очищения толстой кишки по п.1, включающая от 200 до 350 ммоль аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислоты, по меньшей мере из одной соли аскорбиновой кислоты или из их смеси, и от 15 до 45 г полиэтиленгликоля (ПЭГ).

12. Композиция по п.11, которая дополнительно содержит хлористый натрий и хлористый калий.

13. Композиция по п.12, которая дополнительно содержит сульфат натрия.

14. Композиция по любому из пп.12, 13, которая дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

15. Композиция по любому из пп.12-14, которая дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

16. Композиция по любому из пп.12-15, которая выполнена по меньшей мере из двух частей.

17. Композиция по любому из пп.11-16, дополнительно содержащая от 1,5 до 3,5 г хлористого натрия.

18. Композиция по любому из пп.11-17, дополнительно содержащая от 1,0 до 2,5 г хлористого калия.

19. Композиция по любому из пп.11-18, содержащая 40 г ПЭГ.

20. Композиция по любому из пп.11-19, содержащая от 50 до 60 г аскорбатного компонента, и при этом указанный аскорбатный компонент содержит аскорбиновую кислоту и аскорбат натрия.

21. Композиция для приготовления раствора для очищения толстой кишки по п.1, включающая от 1,0 до 3,0 частей аскорбат-аниона, полученного из аскорбиновой кислоты, по меньшей мере из одной соли аскорбиновой кислоты или из их смеси, и 1,0 часть полиэтиленгликоля.

22. Композиция по п.21, которая дополнительно содержит от 0,06 до 0,2 частей хлористого натрия и от 0,02 до 0,08 частей хлористого калия.

23. Композиция по п.21 или 22, которая представлена в форме сухого порошка.

24. Композиция по любому из пп.21-23, которая по существу свободна от бикарбонатов.

25. Композиция по любому из пп.21-24, в которой полиэтиленгликоль имеет среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да.

26. Композиция по любому из пп.21-25, которая дополнительно содержит сульфат натрия.

27. Композиция по любому из пп.21-26, которая дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

28. Композиция по любому из пп.21-27, которая дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

29. Применение водного раствора по любому из пп.1-10 при очищении толстой кишки млекопитающих.

30. Применение по п.29, в котором указанный водный раствор содержит от 200 до 350 ммоль аскорбат-аниона.

31. Применение по п.29 или 30, в котором указанный водный раствор содержит от 15 до 45 г ПЭГ.

32. Применение по любому из пп.29-31, в котором указанный водный раствор содержит от 200 до 300 ммоль аскорбат-аниона, от 15 до 45 г ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 3000 до 4000 Да, и хлористый натрий и хлористый калий.

33. Применение по п.32, в котором указанный водный раствор дополнительно содержит сульфат натрия.

34. Применение по п.32 или 33, в котором указанный водный раствор дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

35. Применение по любому из пп.32-34, в котором указанный водный раствор дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

36. Набор, включающий два раствора для очищения толстой кишки, первый и второй, в котором указанный первый раствор для очищения толстой кишки содержит от 130 до 250 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да, и от 8,0 до 20 г/л по меньшей мере одного сульфата щелочного и щелочноземельного металла или их смеси, и в котором указанный второй раствор для очищения толстой кишки является раствором по любому из пп.1-10.

37. Набор по п.36, в котором указанный первый раствор дополнительно содержит по меньшей мере один электролит.

38. Набор по любому из пп.36, 37, в котором указанный первый раствор дополнительно содержит

по меньшей мере одну вкусовую добавку.

39. Набор по любому из пп.36, 37, в котором указанный первый раствор дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

40. Набор, состоящий из двух компонентов, первого и второго, первый из которых является компонентом для приготовления первого раствора для очищения толстой кишки, а второй из которых является компонентом для приготовления второго раствора для очищения толстой кишки, при этом указанный первый раствор для очищения толстой кишки содержит от 130 до 250 г/л ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да, и от 8 до 20 г/л по меньшей мере одного сульфата щелочного и щелочноземельного металла или их смеси, а указанный второй компонент содержит композицию по любому из пп.11-20.

41. Набор по п.40, в котором указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере один электролит.

42. Набор по любому из пп.40, 41, в котором указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

43. Набор по любому из пп.40-42, в котором указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

44. Набор по любому из пп.40-43, в котором указанный второй компонент выполнен из двух частей.

45. Набор по любому из пп.40-44, в котором указанный первый компонент содержит от 90 до 112,5 г ПЭГ, имеющего среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да, и от 3,75 до 11,25 г по меньшей мере одного сульфата щелочного и щелочноземельного металла или их смеси, при этом указанный второй компонент выполнен в форме композиции и содержит от 200 до 350 ммоль аскорбат-аниона.

46. Набор по п.45, в котором указанный первый компонент содержит 100 г ПЭГ.

47. Набор по п.45 или 46, в котором указанный первый компонент содержит 9 г по меньшей мере одного сульфата щелочного или щелочноземельного металла или их смеси.

48. Набор по любому из пп.45-47, в котором указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере один электролит.

49. Набор по любому из пп.45-48, в котором указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере одну вкусовую добавку.

50. Набор по любому из пп.45-49, в котором указанный первый компонент дополнительно содержит по меньшей мере один подсластитель.

51. Набор по любому из пп.45-50, в котором указанная композиция выполнена из двух частей.

52. Набор по любому из пп.45-51, в котором указанный второй компонент дополнительно содержит от 15 до 45 г полиэтиленгликоля (ПЭГ).

53. Набор по любому из пп.40-52, который представлен в виде трех саше, при этом первое саше содержит указанный первый компонент, а второе саше содержит и третье саше в совокупности обеспечивают указанный второй компонент.

54. Композиция для приготовления раствора для очищения толстой кишки пациента, содержащая следующие компоненты в следующих массовых соотношениях:

а) аскорбат-анион, полученный из аскорбиновой кислоты, по меньшей мере из одной соли аскорбиновой кислоты или из их смеси: от 1,0 до 3,0 частей;

б) полиэтиленгликоль: 1,0 часть;

в1) хлористый натрий: от 0,06 до 0,2 частей и

в2) хлористый калий: от 0,02 до 0,08 частей.

55. Композиция, раскрытая в п.54, содержащая следующие компоненты:

г) сульфат натрия;

д) по меньшей мере одну вкусовую добавку;

е) по меньшей мере один подсластитель.

56. Композиция по любому из пп.54, 55, которая является сухой порошковой композицией.

57. Композиция по любому из пп.54-56, которая по существу свободна от бикарбонатов.

58. Композиция по любому из пп.54-57, включающая или состоящая по существу из следующих компонентов в следующих массовых соотношениях:

а) аскорбат-анион: от 1,0 до 3,0 частей;

б) ПЭГ, имеющий средний молекулярный вес от 3000 до 4000 Да: 1,0 часть.

в) хлористый натрий и хлористый калий;

г) необязательно сульфат натрия;

д) необязательно по меньшей мере одна вкусовая добавка;

е) необязательно по меньшей мере один подсластитель.

59. Способ очищения толстой кишки пациента, включающий прием пациентом эффективного количества первого раствора для очищения толстой кишки и эффективного количества второго раствора для очищения толстой кишки, причем указанный первый раствор для очищения толстой кишки содержит от 130 до 250 г/л ПЭГ, имеющий среднюю молекулярную массу от 2500 до 4500 Да, и от 8,0 до 20 г/л по меньшей мере одного сульфата щелочного и щелочноземельного металла или их смеси, а указанным

вторым раствором для очищения толстой кишки является раствор по любому из пп.1-10.

60. Способ очищения толстой кишки, раскрытый в п.59, содержащий следующие этапы:

а) прием пациентом дозы первого раствора для очищения толстой кишки с необязательным последующим дополнительным приемом напитка на основе воды;

б) прием пациентом через временной интервал дозы второго раствора для очищения толстой кишки с необязательным последующим дополнительным приемом напитка на основе воды.

61. Применение набора по любому из пп.36-53 при очищении толстой кишки.

