

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **037891**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |   |  |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2021.06.01</b></p> <p>(21) Номер заявки<br/><b>201600639</b></p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/><b>2015.03.09</b></p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/375</i> (2006.01)<br/><i>A61K 47/10</i> (2006.01)<br/><i>A61K 9/00</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/765</i> (2006.01)<br/><i>A61K 33/04</i> (2006.01)<br/><i>A61K 33/14</i> (2006.01)<br/><i>A61P 1/10</i> (2006.01)</p> |
|---|--|

**(54) СПОСОБ ОЧИЩЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ**

- |  |   |
|--|---|
| <p>(31) <b>14/202,098</b></p> <p>(32) <b>2014.03.10</b></p> <p>(33) <b>US</b></p> <p>(43) <b>2016.12.30</b></p> <p>(86) <b>PCT/EP2015/054856</b></p> <p>(87) <b>WO 2015/135880 2015.09.17</b></p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/><b>НОРДЖИН БВ (NL)</b></p> <p>(72) Изобретатель:<br/><b>Ангар Алекс, Джонс Лейтон, Дэвидсон<br/>Йен, Клейтон Люси, Кокет Аласдер,<br/>Кристулду Марк (GB), Петросян<br/>Ваник (US), Стейн Питер (NL), Тизи<br/>Дэвид, Уортингтон Джеффри (US),<br/>Фарраг Лин, Халфен Марк (GB)</b></p> | <p>(74) Представитель:<br/><b>Попеленский Н.К. (RU)</b></p> <p>(56) <b>US-A1-2014010895</b><br/>COHEN ET AL.: "Split dosing of<br/>bowel preparations for colonoscopy: an analysis<br/>of its efficacy, safety and tolerability",<br/>GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, ELSEVIER,<br/>NL, vol. 72, no. 2, 1 August 2010 (2010-08-01), pages<br/>406-412, XP027178593, ISSN: 0016-5107 [retrieved<br/>on 2010-07-30], right-hand column, paragraph 406,<br/>page 409, right-hand column<br/>WO-A1-2014040994<br/>REX DOUGLAS K. ET AL.:<br/>"A randomized, controlled trial of oral<br/>sulfate solution plus polyethylene glycol<br/>as a bowel preparation for colonoscopy",<br/>GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, vol. 80, no.<br/>3, 1 September 2014 (2014-09-01), pages 482-491,<br/>XP029045511, ISSN: 0016-5107, DOI: 10.1016/<br/>J.GIE.2014.03.043, the whole document</p> |
|--|---|

- (57) Изобретение предусматривает способ очищения толстой кишки пациента перед диагностической, терапевтической или хирургической процедурой, включающий пероральное введение пациенту эффективного количества первого раствора для очищения толстой кишки, содержащего 70-250 г/л полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой 2500-4500 Да, 2,0-20 г/л по меньшей мере одного сульфата щелочного металла, сульфата щелочно-земельного металла или их смеси, и пероральное введение пациенту эффективного количества второго раствора для очищения толстой кишки, содержащего 350-650 ммоль/л аскорбат-аниона, образуемого смесью аскорбиновой кислоты и по меньшей мере одной соли аскорбиновой кислоты, находящихся в молярном отношении от 1:4,5 до 1:7,0 и 40-120 г/л полиэтиленгликоля, при этом указанный первый раствор для очищения толстой кишки принимают в течение периода времени  $t(d1)$ , далее по истечении интервала времени  $t$  (интервал дозы) принимают второй раствор для очищения толстой кишки в течение времени  $t(d2)$ , после чего пациенту проводят указанную хирургическую, терапевтическую или диагностическую процедуру в момент времени  $t_2$  после начала осуществления указанного способа очищения толстой кишки, а интервалом времени после завершения приема второй дополнительной прозрачной жидкости и начала указанной хирургической, терапевтической или диагностической процедуры является интервал времени  $t$  (интервал процедуры), при этом: А)  $t_2$  находится в области значений от 10 до 36 ч;  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 0 мин до 8 ч; и  $t$  (интервал процедуры) находится в области значений от 8 до 20 ч; Б)  $t_2$  находится в области значений от 10 до 36 ч;  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 8 до 20 ч и  $t$  (интервал процедуры) находится в области значений от 30 мин до 10 ч; или В)  $t_2$  находится в области значений от 3 до 14 ч;  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 0 мин до 8 ч и  $t$  (интервал процедуры) находится в области значений от 30 мин до 10 ч и при этом периоды времени  $t(d1)$  и  $t(d2)$  выбирают индивидуально от 10 до 90 мин.

**B1****037891****037891****B1**

**Область техники, к которой относится настоящее изобретение**

Настоящее изобретение относится к способу очищения толстой кишки с помощью очищающих растворов.

**Уровень техники**

Очищение толстой кишки или кишечника является важным этапом перед проведением разнообразных хирургических или диагностических процедур, включая колоноскопию, исследование с помощью бариевой клизмы, сигмодоскопию и хирургию толстой кишки. Такие процедуры обычно осуществляют на амбулаторной основе и поэтому желательно, чтобы очищение толстой кишки осуществлялось пациентом дома до прибытия в больницу или хирургический кабинет, где необходимо проводить процедуру. Поэтому важно хорошее соблюдение больным режима и схемы лечения без наблюдения врача для того, чтобы достигнуть удовлетворительного очищения толстой кишки до проведения процедуры.

Промывание кишечника, при котором вводится большой объем водного раствора электролита, содержащего сульфат натрия и полиэтиленгликоль, является одним из наиболее распространенных методов очищения толстой кишки. Эти осмотически активные вещества не всасываются или лишь слабо всасываются, удерживая таким образом воду в кишечнике, что приводит к обильной диарее и очищению толстой кишки.

Для эффективного очищения многие из данных композиций должны вводиться в количестве от 2 до 4 л. Неприятный вкус данных композиций в сочетании с большими вводимыми объемами часто способствует появлению тошноты и рвоты, что является причиной плохого соблюдения больным режима и схемы лечения, а также неспособности больного принять раствор в полном объеме. Плохое соблюдение больным режима лечения может приводить к недостаточной подготовке толстой кишки, что в свою очередь может приводить к отмене или необходимости повторного проведения колоноскопии либо иной процедуры и, хуже того, к невозможности выявления очагов поражения или полипов, свидетельствующих о риске возникновения рака. В особенности сложным процессом является выявление полипов в правостороннем участке прямой кишки (например, см. Qumseya et al. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 2012, doi: 10.1038/ctg.2012.14).

В международной заявке WO 2004/037292 описан целый ряд улучшенных композиций для очищения толстой кишки. Согласно WO 2004/037292 композиция для очищения толстой кишки, содержащая полиэтиленгликоль 3350, сульфат натрия, компонент на основе аскорбата, электролиты, подсластитель и вкусовую добавку, выпускается в виде порошка для раствора для приема внутрь под торговым названием MOVIPREP® (зарегистрированная торговая марка акционерного общества Velinor AG, являющегося членом группы компаний Norgine). Раствор MOVIPREP является эффективным, несмотря на то, что принимаемый объем данного раствора значительно меньше в сравнении с другими растворами для очищения толстой кишки. Как правило, взрослому пациенту необходимо принять лишь 2 л раствора (наряду с дополнительной прозрачной жидкостью), что является существенным преимуществом в сравнении с необходимостью приема растворов в количестве 4 л, как это делалось ранее.

Недавнее достижение в области средств для очищения толстой кишки достигнуто выведением на рынок препарата под названием SUPREP производства Braintree Laboratories, Inc. SUPREP содержит 17,5 г сульфата натрия, 3,13 г сульфата калия, 1,6 г сульфата магния и принимается в объеме 16 американских жидких унций (473 мл). Курс лечения включает введение двух доз данного раствора.

Например, вышеуказанный раствор MOVIPREP можно принимать (необязательно с приемом дополнительных прозрачных жидкостей) вечером перед исследованием или процедурой либо раствор MOVIPREP можно принимать по схеме дробления дозы, при этом примерно полдозы очищающего раствора принимают вечером перед проведением исследования или процедуры ("первая доза"), а оставшееся количество принимают на следующее утро ("вторая доза"). Подобным же образом, вышеуказанный препарат SUPREP рекомендуется принимать в виде первой дозы вечером перед проведением процедуры обследования, вместе с приемом кварты воды (946 мл), после чего принимают вторую дозу в утреннее время дня проведения процедуры.

В качестве альтернативы промывочным растворам, описанным выше, выступают гипертонические растворы хлорида натрия малого объема. К примерам таких растворов относятся препарат Флит фосфосода и растворы пикосульфата натрия. Они представляют собой очень концентрированные растворы соли и пациентам достаточно вводить лишь небольшие объемы данных растворов (около 100 мл). Однако приему таких препаратов сопутствовало появление осмотической гипотонии и электролитного дисбаланса у больных, в частности гипонатриемии. Поэтому они особенно противопоказаны больным с проблемами в почках.

Несмотря на достижения в этой области все промывочные препараты для очищения толстой кишки, присутствующие на рынке, все еще страдают недостатком, связанным с тем, что больному необходимо вводить большой объем раствора (2 л в случае раствора MOVIPREP). Многим больным введение больших количеств раствора приносит неприятные ощущения или доставляет трудности, в связи с чем все еще остается проблема, связанная с плохим соблюдением режима терапии. Существует необходимость в альтернативных растворах для очищения толстой кишки, которые бы давали эффект при введении в небольших объемах, не вызывая при этом электролитного дисбаланса у больных. А также существует не-

обходимость в растворах для очищения толстой кишки, которые бы были более приятны для больных во время введения при сохранении хорошей эффективности очистки.

#### Сущность изобретения

Предложен способ очищения толстой кишки пациента перед диагностической, терапевтической или хирургической процедурой, включающий пероральное введение пациенту эффективного количества первого раствора для очищения толстой кишки, содержащего от 70 до 250 г/л полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой от 2500 до 4500 Да, от 2,0 до 20 г/л по меньшей мере одного сульфата щелочного металла, сульфата щелочно-земельного металла или их смеси, и пероральное введение пациенту эффективного количества второго раствора для очищения толстой кишки, содержащего от 350 до 650 ммоль/л аскорбат-аниона, образуемого смесью аскорбиновой кислоты и по меньшей мере одной соли аскорбиновой кислоты, находящихся в молярном отношении от 1:4,5 до 1:7,0, и от 40 до 120 г/л полиэтиленгликоля, при этом указанный первый раствор для очищения толстой кишки принимают в течение периода времени  $t(d1)$ , далее по истечении интервала времени  $t$  (интервал дозы) принимают второй раствор для очищения толстой кишки в течение времени  $t(d2)$ , после чего пациенту проводят указанную хирургическую, терапевтическую или диагностическую процедуру в момент времени  $t_2$  после начала осуществления указанного способа очищения толстой кишки, а интервалом времени после завершения приема второй дополнительной прозрачной жидкости и начала указанной хирургической, терапевтической или диагностической процедуры является интервал времени  $t$  (интервал процедуры), при этом:

А)  $t_2$  находится в области значений от 10 до 36 ч;  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 0 мин до 8 ч и  $t$  (интервал процедуры) находится в области значений от 8 до 20 ч;

Б)  $t_2$  находится в области значений от 10 до 36 ч;  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 8 до 20 ч и  $t$  (интервал процедуры) находится в области значений от 30 мин до 10 ч или

В)  $t_2$  находится в области значений от 3 до 14 ч;  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 0 мин до 8 ч;  $t$  (интервал процедуры) находится в области значений от 30 мин до 10 ч и при этом периоды времени  $t(d1)$  и  $t(d2)$  выбирают индивидуально от 10 до 90 мин.

Согласно настоящему изобретению первый раствор для очищения толстой кишки и/или второй раствор для очищения толстой кишки может дополнительно содержать по меньшей мере один электролит, по меньшей мере одну вкусовую добавку и по меньшей мере один подсластитель.

Согласно настоящему изобретению первый раствор для очищения толстой кишки могут принимать с последующим приемом дополнительной прозрачной жидкости, пригодной для употребления человеком, в течение периода времени  $t(cf1)$ , при этом период времени  $t(cf1)$ , выбирают от 10 до 90 мин.

Согласно настоящему изобретению второй раствор для очищения толстой кишки могут принимать с последующим приемом дополнительной прозрачной жидкости, пригодной для употребления человеком, в течение периода времени  $t(cf2)$ , при этом период времени  $t(cf2)$ , выбирают от 10 до 90 мин.

Согласно настоящему изобретению пациенту могут вводить первый раствор для очищения толстой кишки и второй раствор для очищения толстой кишки в день проведения диагностической, терапевтической или хирургической процедуры, при этом  $t_2$ ,  $t$  (интервал дозы) и  $t$  (интервал процедуры) определены согласно альтернативе В) по пункту 1 и причем  $t(d1)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t(cf1)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t(d2)$  составляет от 15 мин до 1 ч и  $t(cf2)$  составляет от 15 мин до 1 ч.

Согласно настоящему изобретению  $t(d1)$  может составлять 30 мин и/или  $t(cf1)$  может составлять 30 мин, и/или  $t$  (интервал дозы) может находиться в области значений от 30 мин до 4 ч, и/или  $t(d2)$  может составлять 30 мин, и/или  $t(cf2)$  может составлять 30 мин, и/или  $t_2$  может находиться в области значений от 4 до 10 ч, и/или  $t$  (интервал процедуры) может составлять от 1 до 6 ч.

Согласно настоящему изобретению  $t(d1)$  может составлять 30 мин,  $t(cf1)$  может составлять 30 мин,  $t$  (интервал дозы) может составлять 1 или 2 ч,  $t(d2)$  может составлять 30 мин,  $t(cf2)$  может составлять 30 мин,  $t_2$  может находиться в области значений от 4 до 8 ч и  $t$  (интервал процедуры) может составлять от 1 до 6 ч.

Согласно настоящему изобретению пациенту могут вводить указанные первый и второй очищающие растворы вечером накануне дня проведения указанной диагностической, терапевтической или хирургической процедуры, причем  $t_2$ ,  $t$  (интервал дозы) и  $t$  (интервал процедуры) определены согласно альтернативе А) по пункту 1 и при этом  $t(d1)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t(cf1)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 0 мин до 8 ч,  $t(d2)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t(cf2)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t_2$  находится в области значений от 10 до 36 ч и  $t$  (интервал процедуры) составляет от 8 до 20 ч.

Согласно настоящему изобретению  $t(d1)$  может составлять 30 мин,  $t(cf1)$  может составлять 30 мин,  $t$  (интервал дозы) может составлять 1 или 2 ч,  $t(d2)$  может составлять 30 мин,  $t(cf2)$  может составлять 30 мин,  $t_2$  может находиться в области значений от 10 до 36 ч и  $t$  (интервал процедуры) может составлять от 8 до 20 ч.

Согласно настоящему изобретению пациенту могут вводить указанный первый очищающий раствор вечером накануне дня проведения указанной диагностической, терапевтической или хирургической процедуры и указанный второй очищающий раствор пациенту вводят утром в день проведения указанной диагностической, терапевтической или хирургической процедуры, причем  $t_2$ ,  $t$  (интервал дозы) и

t(интервал процедуры) определены согласно альтернативе Б) по пункту 1 и при этом t(d1) составляет от 15 мин до 1 ч, t(cf1) составляет от 15 мин до 1 ч, t(интервал дозы) находится в области значений от 8 до 20 ч, t(d2) составляет от 15 мин до 1 ч, t(cf2) составляет от 15 мин до 1 ч, t<sub>2</sub> находится в области значений от 10 до 36 ч и t(интервал процедуры) составляет от 30 мин до 10 ч.

Согласно настоящему изобретению t(d1) может составлять 30 мин, t(cf1) может составлять 30 мин, t(интервал дозы) может составлять от 8 до 20 ч, t(d2) может составлять 30 мин t(cf2) может составлять 30 мин, t<sub>2</sub> может находиться в области значений от 10 до 36 ч и t(интервал процедуры) может составлять от 1 до 6 ч.

Согласно настоящему изобретению t(интервал дозы) может находиться в области значений от 1 до 2 ч.

Согласно настоящему изобретению пациенту могут вводить от 250 до 1000 мл второго раствора для очищения толстой кишки.

Согласно настоящему изобретению пациенту могут вводить от 400 до 1100 мл первого раствора для очищения толстой кишки.

Согласно настоящему изобретению первый очищающий раствор может характеризоваться объемом от 500 до 750 мл, а второй очищающий раствор - объемом 500 мл.

Согласно настоящему изобретению пациенту могут вводить от 300 до 1000 мл дополнительной прозрачной жидкости, пригодной для употребления человеком, после каждого приема указанных первого очищающего раствора и второго очищающего раствора.

Согласно настоящему изобретению в состав указанного второго очищающего раствора для очищения толстой кишки могут включать от 14 до 16 г/л аскорбиновой кислоты и от 92 до 100 г/л аскорбата натрия в весовом соотношении от 1:5,063 до 1:7,875, от 75 до 85 г/л полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой от 3000 до 4000 Да, от 6 до 6,8 г/л хлорида натрия и от 2 до 2,8 г/л хлорида калия, по меньшей мере одну вкусовую добавку и по меньшей мере один подсластитель.

Согласно настоящему изобретению в состав указанного первого очищающего раствора для очищения толстой кишки могут включать от 90 до 200 г/л полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой от 2500 до 4000 Да, от 10 до 20 г/л по меньшей мере одного компонента из группы, содержащей сульфаты щелочных металлов, сульфаты щелочно-земельных металлов или их смесь, 0,5 до 5,0 г/л хлорида натрия и от 0,005 до 5,0 г/л хлорида калия, по меньшей мере одну вкусовую добавку и по меньшей мере один подсластитель.

Согласно настоящему изобретению способ могут осуществлять в день проведения колоноскопии пациенту, в котором примерно в 5 ч утра пациенту вводят раствор S2, разведенный в 500 мл воды, в течение 30 мин со скоростью приема примерно 250 мл каждые 15 минут, далее пациенту вводят 500 мл дополнительной воды в течение 30 мин со скоростью приема 250 мл каждые 15 минут вплоть до завершения приема, затем проводят часовой перерыв в приеме жидкости, примерно в 7 ч утра пациенту вводят раствор T1, разведенный в 500 мл воды, в течение 30 мин со скоростью приема примерно 250 мл каждые 15 мин, далее пациенту вводят 500 мл дополнительной воды и колоноскопию проводят по меньшей мере через час после приема последней порции дополнительной воды, причем в качестве указанного раствора S2 используют раствор, содержащий 100 г PEG 3350, 9,00 г Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (безводный), 2,00 NaCl, 1,00 г KCl, 0,4 г сукралозы, 0,500 г вкусовой добавки - фруктового пунша и 0,75 г лимонной кислоты в воде с объемом 500 мл, а в качестве указанного раствора T1 используют раствор, содержащий 40,00 г PEG 3350, 3,20 г NaCl, 1,20 г KCl, 1,93 г аспартама, 0,60 г апельсиновой вкусовой добавки, 48,11 г аскорбата натрия и 7,54 г аскорбиновой кислоты в воде с объемом 500 мл.

Согласно настоящему изобретению способ могут осуществлять в день накануне проведения колоноскопии пациенту, и в котором примерно в 18-00 пациенту вводят внутрь раствор S2, разведенный в 500 мл воды, в течение 30 мин со скоростью приема примерно 250 мл каждые 15 мин вплоть до завершения приема, далее пациенту вводят 500 мл дополнительной воды, по истечении 1-2 часов пациенту вводят внутрь раствор T1, разведенный в 500 мл воды, в течение 30 мин со скоростью приема примерно 250 мл каждые 15 мин вплоть до завершения приема с последующим принятием внутрь 500 мл дополнительной воды и колоноскопию пациенту выполняют на следующий день, причем в качестве указанного раствора S2 используют раствор, содержащий 100 г PEG 3350, 9,00 г Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (безводный), 2,00 NaCl, 1,00 г KCl, 0,4 г сукралозы, 0,500 г вкусовой добавки - фруктового пунша и 0,75 г лимонной кислоты в воде с объемом 500 мл, а в качестве указанного раствора T1 используют раствор, содержащий 40,00 г PEG 3350, 3,20 г NaCl, 1,20 г KCl, 1,93 г аспартама, 0,60 г апельсиновой вкусовой добавки, 48,11 г аскорбата натрия и 7,54 г аскорбиновой кислоты в воде с объемом 500 мл.

Согласно настоящему изобретению способ могут осуществлять в день накануне проведения колоноскопии пациенту, в котором примерно в 18-00 пациенту вводят внутрь раствор состава S2, разведенный в 16 жидких унциях (500) мл воды, далее пациенту вводят 16 жидких унций (500 мл) обязательной дополнительной воды и в день проведения колоноскопии примерно в 6 ч утра пациенту вводят раствор состава T1, разведенный в 16 жидких унциях (50 мл) воды, в течение 30 мин со скоростью приема примерно 250 мл каждые 15 мин вплоть до завершения приема, затем пациент выпивает 500 мл дополнительной воды и колоноскопию пациенту проводят по меньшей мере через час после приема последней

порции дополнительной воды, причем в качестве указанного раствора S2 используют раствор, содержащий 100 г PEG 3350, 9,00 г Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (безводный), 2,00 NaCl, 1,00 г KCl, 0,4 г сукралозы, 0,500 г вкусовой добавки - фруктового пунша и 0,75 г лимонной кислоты в воде с объемом 500 мл, а в качестве указанного раствора T1 используют раствор, содержащий 40,00 г PEG 3350, 3,20 г NaCl, 1,20 г KCl, 1,93 г аспартама, 0,60 г апельсиновой вкусовой добавки, 48,11 г аскорбата натрия и 7,54 г аскорбиновой кислоты в воде с объемом 500 мл.

#### **Перечень фигур, чертежей и иных материалов**

Фиг. 1-4 показывают результаты дегустационных испытаний растворов и композиций согласно настоящего изобретения.

#### **Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения**

##### **I. Применение растворов изобретения**

Растворы изобретения находят применение в процессах очищения толстой кишки или кишечника. Они также применяются при лечении калового завала или запора.

При осуществлении процедуры очищения толстой кишки или кишечника больной обычно принимает однократную дозу или дробную дозу очищающего раствора. При лечении дробными дозами обычно принимают две дозы через определенное время, например, через интервал, равный одной ночи. В качестве альтернативы при лечении дробными дозами две дозы могут быть приняты в тот же самый день, например, в течение дня до проведения диагностической, терапевтической или хирургической процедуры или в день проведения диагностической, терапевтической или хирургической процедуры. Каждая доза при лечении дробными дозами меньше дозы при лечении однократной дозой. При лечении по схеме дробных доз две дозы могут иметь одинаковый состав или они могут отличаться по составу.

В случае лечения однократной дозой раствор изобретения можно вводить объемом от 700 до 1500 мл. Например, больной может принимать от 750 до 1300 мл раствора, например от 800 до 1200 мл, например от 900 до 1100 мл, в частности 1000 мл. К примеру, может быть введено 33 или 34 американских жидких унций. В варианте осуществления больной может принять некоторое количество дополнительной прозрачной жидкости. Дополнительная прозрачная жидкость может быть введена после принятия раствора в соответствии с изобретением. В качестве альтернативы, дополнительная прозрачная жидкость может быть введена совместно с раствором изобретения. Под выражением "вводить совместно" подразумевается согласованный прием раствора по изобретению вместе с дополнительной прозрачной жидкостью, т.е. больной принимает некоторое количество раствора изобретения, но не обязательно всю дозу, а затем некоторое количество дополнительной прозрачной жидкости, после чего принимает еще некоторое количество раствора изобретения.

В случае лечения по схеме дробных доз раствор изобретения может быть принят в качестве одной дозы или обеих доз, при этом объем каждой дозы составляет от 200 до 1000 мл. Например, больной может принять (в качестве одной из доз) от 300 до 1000 мл раствора, например от 300 до 900 мл, например от 300 до 800 мл, например от 400 до 700 мл, например от 400 до 600 мл, например от 450 до 500 мл, в частности 500 мл раствора. К примеру, может быть введено 16 или 17 американских жидких унций.

Общий объем первой и второй доз предпочтительно меньше 2 л. Предпочтительно он составляет 1750 мл или менее, например 1500 мл или менее, например 1250 мл или менее. Для большинства взрослых людей используют общий объем более 500 мл, например более 750 мл. Например, используют общий объем от 500 до 1750 мл, например от 750 до 1500 мл, например от 1000 до 1500 мл, например, от 1000 до 1250 мл. Например, объем первой дозы может составлять 500 мл (что соответствует объему в 16 или 17 американских жидких унций) или 750 мл (25 или 26 американских жидких унций), а объем второй дозы может составлять 500 мл (16 или 17 американских жидких унций).

В варианте осуществления больной может принять некоторое количество дополнительной прозрачной жидкости вместе с каждой или любой из доз раствора для очищения толстой кишки. Дополнительная прозрачная жидкость может быть принята после принятия дозы раствора. В качестве альтернативы, дополнительная прозрачная жидкость может быть введена одновременно с приемом дозы раствора изобретения, т.е. больной принимает некоторое количество раствора изобретения, но не обязательно всю дозу, затем некоторое количество прозрачной жидкости, после чего принимает еще некоторое количество раствора изобретения.

В способе, как правило, между приемом первой дозы и приемом второй дозы имеется временной промежуток. Обычно промежуток времени составляет по меньшей мере 4 ч, например 6 ч или более, например 8 ч или более. Как правило, промежуток времени меньше 15 ч. Промежуток времени между началом приема первой дозы и началом приема второй дозы может быть равен, например, интервалу между вечером и следующим утром, т.е. составляет от 12 до 16 ч, например 14 ч. Например, больной может спать (например, на протяжении ночи) в период между приемами первой и второй доз.

В качестве альтернативы, промежуток времени между приемом первой дозы и приемом второй дозы может составлять по меньшей мере 10 мин, например от 10 мин до 4 ч, например от 30 мин до 4 ч, например от 30 мин до 2 ч. Например, больной может принимать первую и вторую дозы для очищения толстой кишки в вечернее время перед днем проведения хирургической, терапевтической или диагностической процедуры (именуемой в дальнейшем "процедура"). Например, больной может принять пер-

вую и вторую дозы для очищения толстой кишки непосредственно в день проведения процедуры. Промежуток времени между приемом первого раствора и приемом второго раствора может быть определен по времени, которое необходимо больному для испражнения. Например, больной принимает вторую дозу в тот момент, когда уже наступило первое испражнение после завершения приема первого раствора. В качестве альтернативы больной принимает вторую дозу в тот момент, когда уже наступило первое испражнение, даже если прием первой дозы еще не завершен.

Как указано выше, при лечении по схеме дробных доз, прием двух доз может происходить в тот же самый день, например в течение дня, предшествующего проведению процедуры, либо в течение дня проведения процедуры. Таким образом, общий процесс обычно представляет собой последовательность:

$t=0$ : больной принимает первую дозу очищающего раствора за время  $t(d1)$ , с необязательным последующим приемом дополнительной прозрачной жидкости за время  $t(cf1)$ ;

$t=t_1$ : больной принимает вторую дозу очищающего раствора за время  $t(d2)$ , с необязательным последующим приемом дополнительной прозрачной жидкости за время  $t^*(cf2)$ ;

$t=t_2$ : больной проходит хирургическую, терапевтическую или диагностическую процедуру.

Прием каждой дозы очищающего раствора обычно осуществляют в период времени от 10 до 90 мин, например от 15 мин до 1 ч, например от 20 до 45 мин, в обычном случае 30 мин. Таким образом,  $t(d1)$  составляет, например, от 10 до 90 мин, например от 15 мин до 1 ч, например от 20 до 45 мин, в обычном случае 30 мин. Аналогично,  $t(cf2)$  составляет, например, от 10 до 90 мин, например от 15 мин до 1 ч, например от 20 до 45 мин, в обычном случае 30 мин.

Прием каждой дополнительной прозрачной жидкости обычно осуществляют в период времени от 10 до 90 мин, например от 15 мин до 1 ч, например от 20 до 45 мин, в обычном случае 30 мин. Таким образом,  $t(cf1)$  составляет, например, от 10 до 90 мин, например от 15 мин до 1 ч, например от 20 до 45 мин, в обычном случае - 30 мин. Подобно,  $t(cf2)$  составляет от 10 до 90 мин, например от 15 мин до 1 ч, например от 20 до 45 мин, в обычном случае 30 мин.

В некоторых случаях больной может принять некоторое количество дополнительной прозрачной жидкости перед завершением приема очищающего раствора (например, допускается сочетание указанных двух растворов). При подобной ситуации,  $t(d1)$  и  $t(cf1)$  могут быть не столь отчетливо выраженными, а сумма  $t(d1) + t(cf1)$  составляет, таким образом, например от 20 мин до 3 ч, например от 30 мин до 2 ч, например от 40 до 90 мин, в обычном случае 1 ч.

Обычно хирургическая, терапевтическая или диагностическая процедура выполняется в течение 36 ч (например, в течение 24 ч) с момента начала очищения толстой кишки. То есть это означает, что  $t_2$  обычно меньше чем 36 ч, например меньше чем 24 ч, например меньше чем 20 ч, например меньше чем 19 ч, меньше чем 18 ч, меньше чем 17 ч, меньше чем 16 ч, меньше чем 15 ч, меньше чем 14 ч, меньше чем 13 ч, меньше чем 12 ч, меньше чем 11 ч, меньше чем 10 ч, меньше чем 9 ч, меньше чем 8 ч, меньше чем 7 ч, меньше чем 6 ч, меньше чем 5 ч, меньше чем 4 ч или меньше чем 3 ч. При начале процесса очищения толстой кишки в день, предшествующий проведению хирургической, терапевтической или диагностической процедуры,  $t_2$  находится в интервале значений от 10 до 36 ч; например от 12 до 24 ч; например от 12 до 18 ч; например от 12 до 16 ч. При начале (и завершении) процесса очищения толстой кишки в день проведения хирургической, терапевтической или диагностической процедуры  $t_2$  находится в интервале значений от 3 до 14 ч; например от 3 до 12 ч; например от 4 до 10 ч; например от 4 до 8 ч.

Прием второй дозы очищающего раствора обычно происходит по истечении интервала времени после завершения приема первой дополнительной прозрачной жидкости. Продолжительность указанного интервала  $t$ (интервала дозы) может быть выражена следующим образом:  $t$ (интервал дозы) =  $t_1 - (t(d1) + t(cf1))$ .

Как указано выше, больной может принять первую и вторую дозы вечером накануне хирургической, терапевтической или диагностической процедуры. В обоих указанных обстоятельствах,  $t$ (интервал дозы) находится в области значений от 0 мин до 8 ч, например от 10 мин до 4 ч, например от 30 мин до 4 ч, например от 30 мин до 2 ч, например от 1 до 2 ч. То есть обе указанные дозы принимаются в один и тот же день.

Как указано выше, в альтернативном варианте больной может принять первую дозу вечером накануне хирургической, терапевтической или диагностической процедуры, а вторую дозу больной может принять утром в день проведения указанной хирургической, терапевтической или диагностической процедуры. При данном обстоятельстве  $t$ (интервал дозы) находится в области значений от 8 до 20 ч, например от 10 до 16 ч, например от 10 до 14 ч, например 12 ч. Данный параметр  $t$ (интервал дозы) может, например, быть выбран из набора значений 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ч или 1 ч.

Указанную хирургическую, терапевтическую или диагностическую процедуру обычно проводят по истечении интервала времени после завершения приема второй дополнительной прозрачной жидкости. Продолжительность указанного интервала  $t$ (интервала процедуры) может быть выражена следующим образом:  $t$ (интервал процедуры) =  $t_2 - (t_1 + t(d2) + t(cf2))$ .

Продолжительность данного интервала времени  $t$ (интервала процедуры) должна быть достаточной для прохождения достаточного количества жидкости через толстую кишку пациента с получением удов-

летворительных результатов очищения толстой кишки для последующего проведения колоноскопического обследования или иной диагностической процедуры, либо для последующего проведения терапевтической или хирургической процедуры.

Для режима очищения, предусматривающего прием обеих доз непосредственно в день проведения указанной хирургической, терапевтической или диагностической процедуры, либо для режима очищения, предусматривающего прием второй дозы непосредственно в день проведения указанной хирургической, терапевтической или диагностической процедуры, интервал времени  $t$  (интервал процедуры) составляет от 30 мин до 10 ч, например от 1 до 8 ч, например от 1 до 6 ч.

Для режима очищения, предусматривающего прием обеих доз в день накануне указанной хирургической, терапевтической или диагностической процедуры, интервал времени  $t$  (интервал процедуры) составляет от 8 до 20 ч, например от 9 до 18 ч, например от 10 до 16 ч. Например, интервал времени  $t$  (интервал процедуры) может быть выбран из области значений 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ч или 1 ч.

Таким образом, настоящее изобретение предусматривает способ очищения толстой кишки пациента перед проведением хирургической, терапевтической или диагностической процедуры, в котором больной принимает две дозы раствора для очищения толстой кишки, при этом первый раствор для очищения толстой кишки принимают в течение периода времени  $t(d1)$  с необязательным последующим приемом дополнительной прозрачной жидкости в течение периода времени  $t(cf1)$  и далее по истечении интервала времени  $t$  (интервала дозы) осуществляют прием второй дозы раствора для очищения толстой кишки в течение периода времени  $t(d2)$  с необязательным последующим приемом дополнительной прозрачной жидкости в течение периода времени  $t(cf2)$ , причем больному проводят указанную хирургическую, терапевтическую или диагностическую процедуру в момент времени  $t_2$  после начала осуществления указанного способа очищения толстой кишки, а интервалом времени после завершения приема второй дополнительной прозрачной жидкости и начала указанной хирургической, терапевтической или диагностической процедуры является интервал времени  $t$  (интервал процедуры). В частности, настоящее изобретение предусматривает способ, в котором:

А)  $t_2$  находится в области значений от 10 до 36 ч (например, от 12 до 24 ч, например от 12 до 16 ч);  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 0 мин до 8 ч (например, от 30 мин до 4 ч; например от 1 до 2 ч); и  $t$  (интервал процедуры) находится в области значений от 8 до 20 ч (например, от 10 до 16 ч).

Б)  $t_2$  находится в области значений от 10 до 36 ч (например, от 12 до 24 ч, например от 12 до 16 ч);  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 8 до 20 ч (например, от 10 до 14 ч) и  $t$  (интервал процедуры) находится в области значений от 30 мин до 10 ч (например, от 1 до 6 ч).

В)  $t_2$  находится в области значений от 3 до 14 ч (например, от 4 до 10 ч);  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 0 мин до 8 ч (например, от 30 мин до 4 ч; например, 1 или 2 ч) и  $t$  (интервал процедуры) находится в области значений от 30 мин до 10 ч (например, от 1 до 6 ч).

В каждом режиме А), Б) и В) параметр  $t(d1)$  составляет от 15 мин до 1 ч (например, 30 мин), параметр  $t(d2)$  составляет от 15 мин до 1 ч (например, 30 мин) и параметр  $t(cf2)$  составляет от 15 мин до 1 ч (например, 30 мин).

Во время приема первой или второй дозы или в период между приемом первой дозы и второй дозы больной может дополнительно принять стимулирующее слабительное средство (также известное как прокинетики). Стимулирующие слабительные вещества могут способствовать осуществлению хорошего очищения. К примерам стимулирующих слабительных веществ относятся слабительные вещества контактного действия, например, бисакодил, касторовое масло, сенна или бисоксатин. К примерам стимулирующих слабительных веществ также относятся и другие вещества, изменяющие осмотическое давление крови, например, соли магния, в частности, цитрат магния. Если в схему лечения включено стимулирующее слабительное вещество, продолжительность временного интервала может быть укорочена. Например, его продолжительность может составлять от 10 до 15 мин, например от 1 до 15 ч, например от 1 до 12 ч, например от 2 до 10 ч.

В период времени между введением первой и второй доз весьма вероятно, что больной испытает опорожнение. Предпочтителен случай, когда больной ожидает наступления испражнения до приема второй дозы.

При лечении по схеме дробных доз раствор изобретения может быть принят одной дозой или в виде двух доз. Предпочтительно раствор изобретения принимают в качестве второй дозы. Например, больной может принять от 300 до 1000 мл раствора изобретения в качестве второй дозы, например от 300 до 900 мл, например от 300 до 800 мл, например от 400 до 700 мл, например от 400 до 600 мл, например от 450 до 500 мл, в частности 500 мл. К примеру, может быть введено 16 или 17 американских жидких унций.

Первая доза при лечении по схеме дробных доз может представлять собой раствор с составом, отличным от второй дозы. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления способа очищения толстой кишки дробными дозами больной принимает дозу первоначального очищающего раствора, после чего необязательно принимает некоторое количество дополнительной прозрачной жидкости. Через некоторый промежуток времени больной принимает дозу раствора изобретения, после чего необязательно принимает некоторое количество дополнительной прозрачной жидкости.

Объем дополнительной прозрачной жидкости, которую больной принимает после первой или второй дозы, может варьироваться, начиная от нижнего предельного значения в 100, 200, 300, 400 или 500 мл. Предпочтительно нижнее предельное значение составляет 300, 400 или 500 мл. Объем может варьироваться в диапазоне с верхним предельным значением 1200, 1100, 1000, 900 или 800 мл. Например, объем может составлять от 100 до 1200 мл, например, от 200 до 1100 мл, например, от 300 до 1000 мл, например от 500 до 900 мл, например 1000 мл, например 875 мл, например от 500 до 800 мл. К примеру, объем составляет от 300 до 900 мл, от 400 до 800 мл или от 500 до 800 мл. Дополнительная прозрачная жидкость может быть принята в объеме, составляющем по меньшей мере 500 мл. Например, ее объем может составлять, по меньшей мере, 16 или 17 американских жидких унций. В инструкциях, предоставляемых больному, может быть указано, что дополнительная прозрачная жидкость принимается на протяжении примерно одного часа, например, частями объемом от 150 до 200 мл каждые 15-20 мин. Дополнительная прозрачная жидкость может быть принята после принятия дозы раствора. В качестве альтернативы, дополнительную прозрачную жидкость можно вводить одновременно с принятием дозы раствора изобретения; например, больной может принимать прозрачную жидкость между приемом порций раствора изобретения; например больной может принять чашку раствора изобретения, после чего принять чашку дополнительной прозрачной жидкости, а затем еще одну или несколько чашек с раствором по изобретению.

Прозрачной жидкостью для принятия в виде дополнительной прозрачной жидкости или для применения в качестве прозрачной жидкости при приготовлении раствора может являться любая жидкость, которая обеспечивает возможность наблюдения за выходящими продуктами толстой кишки. Прозрачная жидкость также не должна мешать наблюдению за толстой кишкой во время колоноскопии. Обычно прозрачная жидкость представляет напиток на водной основе, в том числе, например, вода, лимонад, напитки типа колы, крепкие напитки, прозрачные фруктовые соки и даже спиртосодержащие напитки, например, пиво. Желательно, чтобы прозрачная жидкость не содержала значительных или существенных количеств какой-либо пищевой клетчатки, поскольку клетчатка сама по себе мешает очищению толстой кишки согласно настоящему изобретению. Соответственно фруктовые соки, например апельсиновый сок или сок киви, а также фруктовые "выжимки" следует процедить перед использованием. Обычно подходящими являются прозрачные фруктовые крепкие напитки, например сок лайма или чай (например, зеленый чай). Ввиду целесообразности избегать принятия напитков, содержащих глюкозу, с целью снижения риска взрывоопасных концентраций водорода или метана, создаваемых в кишечной трубке, особенно подходящими являются "диетические" напитки, не содержащие сахара или содержащие малое количество сахара, например, жидкие напитки для диабетиков, диетическая Кока-кола (зарегистрированная торговая марка), диетический лимонад, диетические газированные напитки или диетические крепкие напитки. Наиболее предпочтительной прозрачной жидкостью является вода.

Обычно больным не рекомендуется употреблять тяжелую пищу перед началом процесса очищения толстой кишки. Больному может быть рекомендовано отказаться от приема пищи за 12 ч (например, за 8 ч; например за 6 ч) перед началом процесса очищения толстой кишки. В альтернативном варианте больному может, например, быть рекомендовано придерживаться так называемой "белой диеты" за сутки накануне либо в день начала проведения процесса очищения толстой кишки. В рамках указанной "белой диеты", больному предписывается ограничить принимаемую пищу до набора пищевых продуктов, характеризующихся белым или кремовым цветами. В набор указанных пищевых продуктов допускается включать грудку куриную (без кожи), филе рыбное (без кожи), яйца, сыр, рисовые крекеры, белый хлеб, макаронные изделия обычных сортов, белый рис, рисовую лапшу, картофель очищенный, мороженное сливочное, масло сливочное, заварной крем из молока, майонез, молоко коровье и белый шоколад. В набор указанных пищевых продуктов не допускается включать орехи кокосовые, лук, капусту цветную, груши, пастернак, крупу манную, бананы и жареные кукурузные зерна. В еще одном альтернативном варианте больному может быть рекомендовано для употребления в указанный период времени лишь одно легкое блюдо, например обыкновенный йогурт.

Способ по изобретению может быть использован для очищения толстой кишки перед проведением диагностической, терапевтической или хирургической процедуры на толстой кишке, прямой кишке, анальном отверстии или каком-либо другом месте брюшной полости у больного. Больным наиболее предпочтительно является человек. Диагностической или хирургической процедурой может быть, например, колоноскопия (такая как колоноскопия с помощью дистального колпачка и/или колоноскопия с узкополосным изображением), исследование с помощью бариевой клизмы, сигмоидоскопия (например, гибкая сигмоидоскопия) или хирургия толстой кишки. Способ изобретения может представлять собой способ очищения толстой кишки перед проведением хирургической или диагностической процедуры, который включает в себя введение первого раствора, а затем через некоторый промежуток времени - введение второго раствора перед проведением указанной процедуры.

II. Очищения толстой кишки по способу дробления дозы Растворы и композиции аспектов изобретения, изложенных выше, находят отдельное применение при очищающей обработке толстой кишки по способу дробления дозы, при котором больной принимает два разных средства (например, два разных раствора): первое средство для очищения толстой кишки (например, раствор), а затем второе средство

для очищения толстой кишки (например, раствор). В данном документе под "вторым средством для очищения толстой кишки" подразумевается средство, принимаемое вторым в хронологическом порядке после "первого средства для очищения толстой кишки". Предпочтительно раствор представляет собой второе средство для очищения толстой кишки. В качестве альтернативы, этот раствор может быть первым средством. Таким образом, изобретение обеспечивает способ очищения толстой кишки млекопитающего, включающий в себя прием большим эффективным количеством первого средства для очищения толстой кишки, а затем прием большим эффективным количеством второго средства для очищения толстой кишки, при этом второе средство для очищения толстой кишки представляет собой раствор по аспекту изобретения, описанному выше. Предпочтительно, первое средство для очищения толстой кишки имеет состав, отличный от второго средства для очищения толстой кишки. Подробное описание режимов, при которых возможно осуществление заявляемого способа, приводится в разделе I выше. Первое средство для очищения толстой кишки может представлять собой раствор для промывания толстой кишки. В качестве альтернативы, оно может представлять собой очищающее толстую кишку средство, которое находится в твердой форме, например, в форме таблетки, в частности, ПЭГ-содержащей таблетки или бисакодил-содержащей таблетки. Первое средство для очищения толстой кишки может, например, содержать слабительное вещество, например, стимулирующее слабительное вещество. Например, может быть использован бисакодил, касторовое масло, александрийский лист (сенна) или бисоксатин.

Изобретение также обеспечивает способ очищения толстой кишки млекопитающего, включающий в себя

прием большим эффективным количеством первого средства для очищения толстой кишки; а затем прием большим эффективным количеством второго средства для очищения толстой кишки, при этом второе средство для очищения толстой кишки представляет собой раствор, содержащий:

а) от 300 до 800 ммоль аскорбат-аниона на литр, обеспечиваемого смесью

(i) аскорбиновой кислоты и

(ii) одной или нескольких солей аскорбиновой кислоты,

где компоненты (i) и (ii) находятся в мольном отношении от 1:4,5 до 1:7,0; и

б) необязательно от 10 до 200 г полиэтиленгликоля на литр. Изобретение также обеспечивает способ очищения толстой кишки млекопитающего, включающий в себя

прием большим эффективным количеством первого средства для очищения толстой кишки; а затем прием большим эффективным количеством второго средства для очищения толстой кишки,

при этом второе средство для очищения толстой кишки представляет собой раствор, содержащий:

а) от 360 до 440 ммоль аскорбат-аниона на литр, обеспечиваемого одной или несколькими солями аскорбиновой кислоты; и

б) необязательно от 10 до 200 г полиэтиленгликоля на литр, при этом раствор по существу не содержит аскорбиновой кислоты.

Способ изобретения может быть использован для очищения толстой кишки перед проведением диагностической, терапевтической или хирургической процедуры на толстой кишке, прямой кишке, анальном отверстии или каком-либо другом месте брюшной полости. Диагностической или хирургической процедурой может быть, например, колоноскопия, исследование с помощью бариевой клизмы, сигмоидоскопия или хирургия толстой кишки. Способ изобретения обычно заканчивают не менее чем за 8 ч перед проведением диагностической, терапевтической или хирургической процедуры на толстой кишке, прямой кишке, анальном отверстии или каком-либо другом месте брюшной полости. Предпочтительно его заканчивают не менее чем за 4 ч перед началом проведения процедуры.

Конкретные первые растворы S1 и S2 и конкретные вторые растворы T1 и T2 описаны ниже в разделе с примерами. В предпочтительном аспекте настоящего изобретения обеспечен способ очищения толстой кишки больного, включающий в себя (или состоящий по существу из)

введение больному очищающего раствора S2, как изложено в данном документе;

введение больному очищающего раствора T1, как изложено в данном документе.

В предпочтительных вариантах осуществления данного аспекта изобретения очищающий раствор S2 вводят больному до введения очищающего раствора T1. Особенно предпочтительно, когда больному вводят раствор S2, а затем через некоторый промежуток времени (раскрытый в данном документе) вводят больному раствор T1. В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления данного аспекта изобретения больному вводят дополнительную жидкость (например, прозрачную жидкость) совместно с растворами S2 и/или T1. Например, дополнительную прозрачную жидкость (например, объемом 500 мл или около того, или объемом 1000 мл или около того) вводят больному после введения S2 и/или T1. В качестве альтернативы, дополнительную прозрачную жидкость вводят больному во время введения S2 и/или T1. В обычных вариантах осуществления очищающий раствор S2 и/или T1 принимается больным самостоятельно.

III. Альтернативные схемы очищения толстой кишки

#### IV. Общая схема

Растворы и композиции по аспектам изобретения, описанным выше, находят дополнительное применение при очищающей обработке толстой кишки по способу дробления дозы, в котором больной при-

нимает два разных раствора (первый очищающий толстую кишку раствор, а затем второй очищающий толстую кишку раствор), при этом раствор по первому или второму аспекту изобретения представляет собой первый раствор для очищения толстой кишки. В данном аспекте изобретение обеспечивает способ очищения толстой кишки млекопитающего, включающий в себя

прием большим эффективным количеством первого раствора для очищения толстой кишки, а затем прием большим эффективным количеством второго раствора для очищения толстой кишки, при этом первый раствор для очищения толстой кишки представляет собой раствор по аспекту изобретения, описанному выше.

Изобретение также обеспечивает способ очищения толстой кишки млекопитающего, включающий в себя

прием большим эффективным количеством первого раствора для очищения толстой кишки, а затем прием большим эффективным количеством второго раствора для очищения толстой кишки, при этом первый раствор для очищения толстой кишки представляет собой раствор, содержащий:

а) от 300 до 800 ммоль аскорбат-аниона на литр, обеспечиваемого смесью

(i) аскорбиновой кислоты и

(ii) одной или нескольких солей аскорбиновой кислоты,

где компоненты (i) и (ii) находятся в мольном отношении от 1:4,5 до 1:7,0, и

б) необязательно от 10 до 200 г полиэтиленгликоля на литр.

Изобретение также обеспечивает способ очищения толстой кишки млекопитающего, включающий в себя

прием большим эффективным количеством первого раствора для очищения толстой кишки, а затем прием большим эффективным количеством второго раствора для очищения толстой кишки,

при этом первый раствор для очищения толстой кишки представляет собой раствор, содержащий:

а) от 360 до 440 ммоль аскорбат-аниона на литр, обеспечиваемого одной или несколькими солями аскорбиновой кислоты; и

б) необязательно от 10 до 200 г полиэтиленгликоля на литр;

при этом раствор по существу не содержит аскорбиновой кислоты.

#### V. Альтернативная схема

Изобретение также обеспечивает способ очищения толстой кишки больного, включающий в себя введение больному эффективным количеством первого очищающего раствора, а затем через некоторый промежуток времени введение больному эффективным количеством второго очищающего раствора, при этом первый очищающий раствор является гиперосмолярным и содержит аскорбиновую кислоту, одну или несколько солей аскорбиновой кислоты или их смесь (например, аскорбиновую кислоту и аскорбат натрия или, например, только аскорбат натрия); и при этом второй очищающий раствор либо по существу не содержит аскорбиновой кислоты и ее солей, либо содержит аскорбиновую кислоту, одну или несколько солей аскорбиновой кислоты или их смесь в количествах, обеспечивающих меньшую концентрацию аскорбат-аниона по сравнению с его концентрацией в первом очищающем растворе. Первый очищающий раствор может содержать ПЭГ и электролиты (например, хлорид натрия и хлорид калия). Второй раствор может содержать ПЭГ; он может содержать сульфат щелочного металла или щелочно-земельного металла (например, сульфат натрия); и он может содержать электролиты (например, хлорид натрия и хлорид калия).

#### Примеры

##### Общее описание протокола анализа пробы

При проведении дегустации всех растворов, описанных ниже и подвергнутых испытанию на вкус, используют один и тот же протокол анализа пробы. Протокол выглядит следующим образом:

1. Раствор набирают в рот из кружки объемом 1 унция, прополаскивают во рту и сплевывают из рта.

2. Сразу же оценивают первоначальный вкус ( $t = 0$ ).

3. Последующие вкусовые ощущения периодически оценивают через определенные промежутки времени: 1, 3 и 5 мин.

4. По завершению оценки члены комиссии по оценке очищают свои неба с помощью родниковой воды и несоленым сухим печеньем.

Членов комиссии по оценке просят дать оценку своему восприятию солоноватости растворов по шкале:

Шкала выраженности соленого вкуса:

0 = отсутствует

1 = слабый

2 = средний

3 = сильный

В общем, комиссия состоит из 2-8 дегустаторов. Строят график зависимости среднего балла для выраженности соленого вкуса от времени.

## Пример 1. Растворы аскорбата натрия/аскорбиновой кислоты

В первоначальном наборе растворов, содержащих ПЭГ 3350 (40 г), хлорид натрия (2,8 г), хлорид калия (1,3 г) и аскорбат натрия (56,6 г), обнаружено, что подсластители сукралоза и аспартам являются наиболее эффективными в показателях снижения ощущаемой солоноватости раствора. Ацесульфам-К и сахаринат натрия оказались менее эффективными.

Готовят растворы, представленные в табл. 1 и 2, и проводят их дегустацию. Результаты дегустации показаны на фиг. 1 и 2.

Таблица 1. Аспартам-содержащие растворы

Р-р	ПЭГ 3350, г	NaCl, г	KCl, г	Аспартам, г	Аскорбат натрия, г	Аскорбиновая кислота, г	Молярное отношение	Вода до объема, мл
F1	40	2,8	1,3	0	56,60	0	100:0	500
F2	40	2,8	1,3	2,0	56,60	0	100:0	500
F3	40	2,8	1,3	2,0	39,62	15,10	70:30	500
F4	40	2,8	1,3	2,0	45,28	10,06	80:20	500
F5	40	2,8	1,3	2,0	48,11	7,55	85:15	500
F6	40	2,8	1,3	2,0	50,94	5,03	90:10	500

Таблица 2. Сукралоза-содержащие растворы

Р-р	ПЭГ 3350, г	NaCl, г	KCl, г	Сукралоза, г	Аскорбат натрия, г	Аскорбиновая кислота, г	Молярное отношение	Вода до объема, мл
G1	40	2,8	1,3	0	56,60	0	100:0	500
G2	40	2,8	1,3	1,5	56,60	0	100:0	500
G3	40	2,8	1,3	1,5	39,62	15,10	70:30	500
G4	40	2,8	1,3	1,5	45,28	10,06	80:20	500
G5	40	2,8	1,3	1,5	48,11	7,55	85:15	500
G6	40	2,8	1,3	1,5	50,94	5,03	90:10	500

На фиг. 1 и 2 видно, что выраженность соленого вкуса снижается больше всего для раствора, содержащего аскорбат натрия и аскорбиновую кислоту в соотношении 85:15, т.е. для растворов F5 и G5.

## Пример 2. Растворы аскорбата натрия и дегустация

Готовят растворы, представленные в табл. 3, и проводят их дегустацию. Результаты дегустации показаны на фиг. 3.

Таблица 3. Растворы аскорбата натрия

Р-р	ПЭГ 3350, г	NaCl, г	KCl, г	Аспартам, г	Аскорбат натрия, г	Вода до объема, мл
H1	40	2,8	1,3	0	56,60	500
H2	40	2,8	1,3	0	40	500
H3	40	2,8	1,3	1,0	40	500
H4	40	2,8	1,3	1,25	40	500
H5	40	2,8	1,3	1,50	40	500

На фиг. 3 видно, что выраженность соленого вкуса снижается при снижении количества аскорбата натрия в растворе (сравните H1 с H2). Кроме того, видно, что солоноватость снижается больше всего при содержании аспартама в количестве 1,25 г/500 мл.

## Пример 3. Растворы ПЭГ и электролита и их дегустация

В первоначальном наборе растворов, содержащих ПЭГ 3350 (100 г), сульфат натрия (9,0 г), хлорид натрия (1,4 г) и хлорид калия (1,3 г), обнаружено, что подсластители сукралоза (0,1%), аспартам (0,4%) и смесь двух этих подсластителей (сукралозы 0,07% и аспартама 0,12%) являются наиболее эффективными в показателях снижения ощущаемой солоноватости раствора. Ацесульфам-К, сахаринат натрия и другие смеси оказались менее эффективными.

Готовят растворы, представленные в табл. 4, и проводят их дегустацию. Результаты дегустации показаны на фиг. 4.

Таблица 4. Растворы ПЭГ с электролитами

Р-р	ПЭГ 3350, г	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , г	NaCl, г	KCl, г	Сукралоза, г	Лимонная кислота, г	Вода до объема, мл
I1	100,0	9,0	1,4	0,3	0	0	500
I2	100,0	9,0	1,4	0,3	0,50	0	500
I3	100,0	9,0	1,4	0,3	0,50	0,375	500
I4	100,0	9,0	1,4	0,3	0,50	0,50	500
I5	100,0	9,0	1,4	0,3	0,50	0,625	500

Результаты дегустации показаны на фиг. 4. Видно, что растворы, содержащие лимонную кислоту, воспринимаются на вкус как менее соленые, чем растворы без лимонной кислоты.

#### Пример 4. Растворы для очищения кишечника

Готовят следующие изобретенные растворы для очищения кишечника. В случае раствора S1 компоненты, представленные в табл. 5, объединяют в форме сухого порошка и герметически закрывают в соответствующих пакетах-саше А и В, как указано в таблице. Затем готовят раствор, растворяя содержимое в воде до объема, указанного в предпоследнем столбце. Раствор S2 готовят аналогичным образом.

Таблица 5

Р-р	Пакет-саше А						Пакет-саше В	Вода до объема, мл	V(350), мл
	ПЭГ 3350, г	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , г	NaCl, г	KCl, г	Сукралоза, г	Вкусовая добавка фрукт. пушпа, г	Лимонная кислота, г		
S1	100,0	9,0	2,0	1,00	0,476	0,469	0,792	750	1180
S2	100,0	9,0	2,0	1,00	0,40	0,500	0,75	500	1210

В случае раствора T1 компоненты, представленные в табл. 6, объединяют в форме сухого порошка и герметически закрывают в соответствующих пакетах-саше С и D, как указано в таблице. Затем готовят раствор, смешивая содержимое двух пакетов-саше друг с другом и растворяя их в воде до объема, указанного в предпоследнем столбце. Раствор T2 готовят аналогичным образом.

Таблица 6

Р-р	Пакет-саше С					Пакет-саше D		Вода до объема, мл	V(350), мл
	ПЭГ 3350, г	NaCl, г	KCl, г	Аспартам, г	Апельсиновая вкусовая добавка, г	Аскорбат натрия, г	Аскорбиновая кислота, г		
T1	40,0	3,20	1,20	1,93	0,60	48,11	7,54	500	1850
T2	40,0	2,50	0,90	1,10	0,80	40,00	0	500	1500

#### Пример 4а. Измерение осмоляльности V(350)

С целью оценки осмотической концентрации растворов определяют, сколько воды требуется для обеспечения раствора с измеренным значением осмоляльности 350 мосмоль/кг, исходя из количеств компонентов в табл. 5 и 6.

К каждому раствору, приготовленному растворением компонентов, указанных в табл. 5 и 6 выше, в 500 мл деионизированной воды, добавляют еще деионизированной воды до тех пор, пока осмоляльность не станет равной 350 мосмоль/кг. Записывают общие объемы (включая первоначальные 500 мл), необходимые для достижения осмоляльности 350 мосмоль/кг, в последних столбцах таблиц 5 и 6. Осмоляльность измеряют с помощью осмометра Advanced Instruments, Inc Model 3250. Работу на осмометре проводят по стандартным инструкциям: после проведения калибровочной проверки устройства выбирают диапазон осмоляльности "Low Range" (диапазон низких значений, от 0 до 2000 мосмоль/кг) и пробирку, содержащей 250 мкл образца, помещают в морозильную камеру. Затем нажимают кнопку "start" (старт). После завершения измерения на устройстве отображается результат измерения, который записывают.

#### Пример 4б. Очищения кишечника

При исследовании процедуры очищения кишечника больным дают раствор S1 или S2 вечером, а на следующее утро дают раствор T1 или T2. В другом варианте больным вечером дают раствор T1 или T2, а на следующее утро дают раствор S1 или S2.

Каждому больному назначают схему приема раствора дробными дозами:

Вечерняя доза: 1 день; после голодания с 14:00 начинают прием в 17:00-18:00, который длится до 2 ч.

Утренняя доза: 2 день; начинают прием в 07:00-08:00, который длится до 2 ч. После каждой дозы принимают дополнительную прозрачную жидкость для того, чтобы довести общий объем дозы и дополнительной прозрачной жидкости по меньшей мере до 3 л в случае подгрупп 1-6, 8 и 9 и по меньшей мере до 2 л в случае подгруппы 7.

Каждую дозу очищающего раствора восстанавливают водой из соответствующей пары пакетов-саше, содержащих порошок для приготовления перорального раствора. Очищающий раствор может быть охлажден в холодильнике по предпочтению больного. Вечернюю дозу очищающего раствора выпивают в течение 2 ч после начала приема в вечернее время 1 дня. Также принимают, как минимум, указанное количество дополнительной прозрачной жидкости предпочтительно в течение 1 ч после окончания приема очищающего раствора в вечернее время.

На утро 2 дня выпивают вторую дозу в течение 2 ч после начала приема. Также принимают, как минимум, указанное количество дополнительной прозрачной жидкости предпочтительно в течение 1 ч после окончания утреннего приема очищающего раствора. Общая продолжительность каждого приема очищающего раствора и прозрачной жидкости обычно не должна превышать 3 ч. Каждому больному дают указание выпить назначенные очищающие растворы в виде 100 мл порций в течение каждых 10 мин. Обязательный прием дополнительной прозрачной жидкости (воды) после приема очищающего раствора может быть осуществлен больным по своему предпочтению, обычно в течение 1 ч после завершения приема каждого очищающего раствора. Записывают время начала и время окончания приема. Изме-

ряют объем каждого очищающего раствора и дополнительной прозрачной жидкости, оставшихся в соответствующих емкостях. В подгруппах 6-9 проводят наблюдение за объемом жидкости, принятой по своему усмотрению, и записывают его.

Таблица 7

Подгруппа	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Подгруппа 4	Подгруппа 5
<b>Вечер</b>	S1 (750 мл) 875 мл дополнительной прозрачной жидкости	T1 (500 мл) 875 мл дополнительной прозрачной жидкости	S2 (500 мл) 1000 мл дополнительной прозрачной жидкости	MOVIPREP (1000 мл) 500 мл дополнительной прозрачной жидкости	T1 (500 мл) 1000 мл дополнительной прозрачной жидкости
<b>Утро</b>	T1 (500 мл) 875 мл дополнительной прозрачной жидкости	S1 (750 мл) 875 мл дополнительной прозрачной жидкости	T1 (500 мл) 1000 мл дополнительной прозрачной жидкости	MOVIPREP (1000 мл) 500 мл дополнительной прозрачной жидкости	S2 (500 мл) 1000 мл дополнительной прозрачной жидкости

Таблица 8

Подгруппа	Подгруппа 6	Подгруппа 7	Подгруппа 8	Подгруппа 9
<b>Вечер</b>	S2 (500 мл) Дополнительная прозрачная жидкость: как минимум, 1000 мл или более по желанию	S2 (500 мл) Дополнительная прозрачная жидкость: как минимум, 500 мл или более по желанию	S2 (500 мл) Дополнительная прозрачная жидкость: как минимум, 1000 мл или более по желанию	MOVIPREP (1000 мл) Дополнительная прозрачная жидкость: как минимум, 500 мл или более по желанию
<b>Утро</b>	T1 (500 мл) Дополнительная прозрачная жидкость: как минимум, 1000 мл или более по желанию	T1 (500 мл) Дополнительная прозрачная жидкость: как минимум, 500 мл или более по желанию	T2 (500 мл) Дополнительная прозрачная жидкость: как минимум, 1000 мл или более по желанию	MOVIPREP (1000 мл) Дополнительная прозрачная жидкость: как минимум, 500 мл или более по желанию

Массу стула (выделенного кала) измеряют, начиная с момента приема в вечернее время 1 дня на протяжении последующих 24 ч. "Стул" - это термин, используемый для обозначения всех выделений кишечника. Чаще всего он жидкий. Оценивают также следующие параметры:

переносимость (частота рвотных случаев);

время и объем очищающего раствора, необходимые для достижения прозрачных выделений.

У некоторых больных также оценивают следующие параметры:

благоприятный исход при очищении толстой кишки;

сегментальная оценка очищения для каждого из пяти отделов толстой кишки;

фармакокинетическая оценка ключевых активных ингредиентов: аскорбиновокислых компонентов и их метаболитов (щавелевой кислоты) в крови, моче и кале, ПЭГ 3350 и электролитов в кале в определенные моменты времени с целью демонстрации биологической активности. Проводят количественное определение электролитов в крови и моче по стандартным способам клинической биохимии.

Вышеописанное исследование проводят на двух группах А и В.

Группа А:

В группе А 120 больных (70 мужчин и 50 женщин) распределяют по четырем подгруппам, подгруппам 1-4. Они получают растворы, как указано в табл. 7. На момент подачи заявки статистический анализ результатов не был полным. Предварительные результаты, основанные на предварительном анализе данных и доступные на момент подачи заявки, представлены в табл. 9.

Таблица 9

Подгруппа	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Подгруппа 4
Количество больных	30	30 / 29*	30	30 / 29*
Средняя масса кала (г)	2951 г	3219 г	3399 г	2491 г
Масса кала при 90% доверительном интервале (г)	2680 - 3222 г	2963 - 3475 г	3221 - 3578 г	2213 - 2769 г
Общий объем ИЛП по протоколу	1250 мл	1250 мл	1000 мл	2000 мл
Общий объем дополнительной прозрачной жидкости по протоколу	1750 мл	1750 мл	2000 мл	1000 мл
Частота рвотных случаев	1 (3,33%)	3 (10%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)

В целом, уровень соблюдения больным режима лечения был хорошим. Однако во второй и четвертой подгруппах из 30 больных, начавших проходить исследование, один пациент покинул исследование после принятия первого раствора до того, как можно было бы взять пробу стула (таким образом, указано 29 больных (\*)). Данные по массе кала основаны на показаниях от 30 больных в подгруппах 1 и 3 и на показаниях от 29 больных в подгруппах 2 и 4. У двух больных, покинувших исследование, наблюдался рвотный симптом. Они были включены в результаты по частоте рвотных случаев.

Видно то, что в каждой из подгрупп 1, 2 и 3 у больных получался более высокий выход кала, чем у больных в подгруппе 4, которая получала очищающий толстую кишку раствор предшествующего уровня техники. Такой результат был достигнут у больных в каждой из подгрупп 1, 2 и 3, принимавших меньший общий объем раствора для очищения кишечника (исследуемый лекарственный препарат, ИЛП), чем больные в подгруппе 4. Частота рвотных случаев в подгруппе 2 была выше, чем для других подгрупп. Частота рвотных случаев для каждого из растворов находилась в пределах, ожидаемых для очищающего кишечника раствора.

#### Группа В:

В группе В 120 больных (54 мужчин и 66 женщин) распределены по четырем подгруппам: подгруппам 6-9. Они получают растворы, как указано в табл. 8. Средняя масса выделенного кала имела максимальное значение в подгруппе 7, а немного меньшее значение наблюдалось в подгруппе 6. В подгруппе 8 наблюдалась меньшее значение для средней массы выделенного кала, но во всех подгруппах из подгрупп 6, 7 и 8 наблюдалось более высокое значение для средней массы выделенного кала, чем в подгруппе 9, которая принимала очищающий толстую кишку раствор предшествующего уровня техники. Средняя масса выделенного кала превышала 2400 г во всех подгруппах. Средняя масса выделенного кала в подгруппах 6 и 7 превышала 3000 г.

Больные в группе В проходили колоноскопию, при этом степень очищения оценивалась врачом-колоноскопистом, который не был осведомлен о том, какая проводилась очищающая обработка. Степень чистоты оценивали по шкале Хэрфилда. Для получения более подробной информации о шкале очищения Хэрфилда, см. Halphen et al., *Gastrointestinal Endoscopy*, 2013, 78, 121-131. В шкале очищения Хэрфилда имеется четыре оценки чистоты толстой кишки, оценка А, В, С или D, при этом наилучшей считается оценка А. Оценки А и В соответствуют успешному очищению; а оценки С и D соответствуют очищению с неблагоприятным исходом. На момент подачи заявки статистический анализ результатов не был полным. Предварительные результаты, основанные на предварительном анализе данных и доступные на момент подачи заявки, представлены в табл. 10.

Таблица 10

Подгруппа	Подгруппа 6	Подгруппа 7	Подгруппа 8	Подгруппа 9
Количество больных	30	30	30	30
Общий объем ИЛП по протоколу	1000 мл	1000 мл	1000 мл	2000 мл
Минимальный общий объем дополнительной прозрачной жидкости по протоколу	2000 мл	1000 мл	2000 мл	1000 мл
Степень очистки А	22	28	20	6
Степень очистки В	8	2	7	21
Степень очистки С	0	0	3	2
Степень очистки D	0	0	0	1

Из табл. 10 видно, что в каждой из подгрупп 6, 7 и 8 наблюдается более высокая доля результатов со степенью очистки А, чем в подгруппе 9. Такой результат был достигнут у больных в каждой из под-

групп 6, 7 и 8, принимавших раствор для очищения кишечника (исследуемый лекарственный препарат, ИЛП) в меньшем общем объеме, чем больные в подгруппе 9.

Пример 5. Растворы для очищения кишечника

Готовят следующие изобретенные растворы для очищения кишечника. В случае раствора S3 компоненты, представленные в табл. 11, объединяют в форме сухого порошка и герметически закрывают в соответствующих пакетах-саше А и В, как указано в таблице. Затем готовят раствор, растворяя содержимое в воде до объема, указанного в крайнем правом столбце. Раствор S4 готовят аналогичным образом.

Таблица 11

Р-р	Пакет-саше А							Пакет-саше В	
	ПЭГ 3350, г	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (безвод), г	NaCl, г	KCl, г	Сукралоза, г	Манговая вкусовая добавка, г	Вкусовая добавка фруктового пуша, г	Лимонная кислота #, г	Вода до объема, мл
S3	100,0	9,0	2,0	1,00	0,79	1,43	-	1,74	500
S4	100,0	9,0	2,0	1,00	0,79	-	1,59	1,74	500

# - Лимонная кислота заключена в капсулу водорастворимого покрытия

В случае раствора T3 компоненты, представленные в табл. 12, объединяют в форме сухого порошка и герметически закрывают в соответствующих пакетах-саше С и D, как указано в таблице. Затем готовят раствор, смешивая содержимое двух пакетов-саше друг с другом и растворяя их в воде до объема, указанного в крайнем правом столбце. Растворы T4, T5 и T6 готовят аналогичным образом.

Таблица 12

Р-р	Пакет-саше С						Пакет-саше D		Вода до объема, мл
	ПЭГ 3350, г	NaCl, г	KCl, г	Аспартам, г	Цитрусовая вкусовая добавка, г	Вкусовая добавка апельсинового грейп-фрута, г	Аскорбат натрия, г	Аскорбиновая кислота, г	
T3	40,0	3,20	1,20	0,875	1,6	-	48,11	7,54	500
T4	40,0	3,20	1,20	0,875	-	2,1	48,11	7,54	500

Таблица 13

Р-р	Пакет-саше С					Пакет-саше D		Вода до объема, мл	
	ПЭГ 3350, г	NaCl, г	KCl, г	Аспартам, г	Лимонно-лаймовая вкусовая добавка, г	Апельсиновая вкусовая добавка, г	Аскорбат натрия, г		Аскорбиновая кислота, г
T5	40,0	2,50	0,90	1,625	1,6	-	40,00	-	500
T6	40,0	2,50	0,90	1,625	-	2,15	40,00	-	500

Пример 6. Режимы для очищения кишечника

Очищение кишечника выполняют с применением следующих режимов:

Режим А:

В день накануне даты проведения колоноскопического обследования:

Примерно в 18-00 больные принимают внутрь состав S2, разведенный в 500 мл воды, в течение 30 мин со скоростью приема примерно 250 мл каждые 15 мин вплоть до завершения приема.

Больные выпивают 500 мл дополнительной воды.

По истечении 1-2 ч больные принимают внутрь состав T1, разведенный в 500 мл воды, в течение 30 мин со скоростью приема примерно 250 мл каждые 15 мин вплоть до завершения приема с последующим принятием внутрь 500 мл дополнительной воды. Колоноскопию больным выполняют на следующий день. Колоноскопия может быть выполнена в утренние часы (т.е. до 12 ч дня). Колоноскопия также может быть выполнена в дневные часы (т.е. после 12 ч дня).

Режим Б:

В день накануне даты проведения колоноскопии:

Примерно в 18-00 больные принимают внутрь состав S2, разведенный в 16 жидких унциях (500) мл воды.

Больные выпивают 16 жидких унций (500 мл) обязательной дополнительной воды.

В день проведения колоноскопии:

Примерно в 6 ч утра больные принимают состав T1, разведенный в 16 жидких унциях (50 мл) воды, в течение 30 мин со скоростью приема примерно 250 мл каждые 15 мин вплоть до завершения приема.

Больные выпивают 16 жидких унций (500 мл) обязательной дополнительной воды.

Колоноскопию проводят по меньшей мере через час после приема последней порции дополнительной воды. Колоноскопия может быть выполнена в дневные часы (т.е. после 12 ч дня).

Режим В:

В день проведения колоноскопии:

Примерно в 5 ч утра больные принимают состав S2, разведенный в 500 мл воды в течение 30 мин со скоростью приема примерно 250 мл каждые 15 мин.

Больные выпивают 500 мл дополнительной воды в течение 30 мин со скоростью приема 250 мл ка-

ждые 15 мин вплоть до завершения приема.

Далее следует часовой перерыв в приеме жидкости.

Примерно в 7 ч утра больные принимают состав Т1, разведенный в 500 мл воды, в течение 30 мин со скоростью приема примерно 250 мл каждые 15 мин.

Больные выпивают 500 мл дополнительной воды. Колоноскопию проводят по меньшей мере через час после приема последней порции дополнительной воды. Колоноскопия может быть выполнена в дневные часы (т.е. после 12 ч дня).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ очищения толстой кишки пациента перед диагностической, терапевтической или хирургической процедурой, включающий пероральное введение пациенту эффективного количества первого раствора для очищения толстой кишки, содержащего от 70 до 250 г/л полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой от 2500 до 4500 Да, от 2,0 до 20 г/л по меньшей мере одного сульфата щелочного металла, сульфата щелочно-земельного металла или их смеси и пероральное введение пациенту эффективного количества второго раствора для очищения толстой кишки, содержащего от 350 до 650 ммоль/л аскорбат-аниона, образуемого смесью аскорбиновой кислоты и по меньшей мере одной соли аскорбиновой кислоты, находящихся в молярном отношении от 1:4,5 до 1:7,0 и от 40 до 120 г/л полиэтиленгликоля, при этом указанный первый раствор для очищения толстой кишки принимают в течение периода времени  $t(d1)$ , далее по истечении интервала времени  $t$  (интервал дозы) принимают второй раствор для очищения толстой кишки в течение времени  $t(d2)$ , после чего пациенту проводят указанную хирургическую, терапевтическую или диагностическую процедуру в момент времени  $t_2$  после начала осуществления указанного способа очищения толстой кишки, а интервалом времени после завершения приема второй дополнительной прозрачной жидкости и начала указанной хирургической, терапевтической или диагностической процедуры является интервал времени  $t$  (интервал процедуры), при этом:

А)  $t_2$  находится в области значений от 10 до 36 ч;  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 0 мин до 8 ч и  $t$  (интервал процедуры) находится в области значений от 8 до 20 ч;

Б)  $t_2$  находится в области значений от 10 до 36 ч;  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 8 до 20 ч и  $t$  (интервал процедуры) находится в области значений от 30 мин до 10 ч; или

В)  $t_2$  находится в области значений от 3 до 14 ч;  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 0 мин до 8 ч и  $t$  (интервал процедуры) находится в области значений от 30 мин до 10 ч, и при этом периоды времени  $t(d1)$  и  $t(d2)$  выбирают индивидуально от 10 до 90 мин.

2. Способ по п.1, в котором первый раствор для очищения толстой кишки и/или второй раствор для очищения толстой кишки дополнительно содержит по меньшей мере один электролит, по меньшей мере одну вкусовую добавку и по меньшей мере один подсластитель.

3. Способ по п.1 или 2, в котором первый раствор для очищения толстой кишки принимают с последующим приемом дополнительной прозрачной жидкости, пригодной для употребления человеком, в течение периода времени  $t(cf1)$ , при этом период времени  $t(cf1)$  выбирают от 10 до 90 мин.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором второй раствор для очищения толстой кишки принимают с последующим приемом дополнительной прозрачной жидкости, пригодной для употребления человеком, в течение периода времени  $t(cf2)$ , при этом период времени  $t(cf2)$  выбирают от 10 до 90 мин.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором пациенту вводят первый раствор для очищения толстой кишки и второй раствор для очищения толстой кишки в день проведения диагностической, терапевтической или хирургической процедуры, при этом  $t_2$ ,  $t$  (интервал дозы) и  $t$  (интервал процедуры) определены согласно альтернативе В) по п.1 и причем  $t(d1)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t(cf1)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t(d2)$  составляет от 15 мин до 1 ч и  $t(cf2)$  составляет от 15 мин до 1 ч.

6. Способ по п.5, в котором  $t(d1)$  составляет 30 мин, и/или  $t(cf1)$  составляет 30 мин, и/или  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 30 мин до 4 ч, и/или  $t(d2)$  составляет 30 мин, и/или  $t(cf2)$  составляет 30 мин, и/или  $t_2$  находится в области значений от 4 до 10 ч, и/или  $t$  (интервал процедуры) составляет от 1 до 6 ч.

7. Способ по п.6, в котором  $t(d1)$  составляет 30 мин,  $t(cf1)$  составляет 30 мин,  $t$  (интервал дозы) составляет 1 или 2 ч,  $t(d2)$  составляет 30 мин,  $t(cf2)$  составляет 30 мин,  $t_2$  находится в области значений от 4 до 8 ч и  $t$  (интервал процедуры) составляет от 1 до 6 ч.

8. Способ по любому из пп.1-4, в котором пациенту вводят указанные первый и второй очищающие растворы вечером накануне дня проведения указанной диагностической, терапевтической или хирургической процедуры, причем  $t_2$ ,  $t$  (интервал дозы) и  $t$  (интервал процедуры) определены согласно альтернативе А) по п.1 и при этом  $t(d1)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t(cf1)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 0 мин до 8 ч,  $t(d2)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t(cf2)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t_2$  находится в области значений от 10 до 36 ч и  $t$  (интервал процедуры) составляет от 8 до 20 ч.

9. Способ по п.8, в котором  $t(d1)$  составляет 30 мин,  $t(cf1)$  составляет 30 мин,  $t$  (интервал дозы) составляет 1 или 2 ч,  $t(d2)$  составляет 30 мин,  $t(cf2)$  составляет 30 мин,  $t_2$  находится в области значений от

10 до 36 ч и  $t$  (интервал процедуры) составляет от 8 до 20 ч.

10. Способ по любому из пп.1-4, в котором пациенту вводят указанный первый очищающий раствор вечером накануне дня проведения указанной диагностической, терапевтической или хирургической процедуры, и указанный второй очищающий раствор пациенту вводят утром в день проведения указанной диагностической, терапевтической или хирургической процедуры, причем  $t_2$ ,  $t$  (интервал дозы) и  $1:$  (интервал процедуры) определены согласно альтернативе Б) по п.1 и при этом  $t(d1)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t(cf1)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 8 до 20 ч,  $t(d2)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t(cf2)$  составляет от 15 мин до 1 ч,  $t_2$  находится в области значений от 10 до 36 ч и  $t$  (интервал процедуры) составляет от 30 мин до 10 ч.

11. Способ по п.10, в котором  $t(d1)$  составляет 30 мин,  $t(cf1)$  составляет 30 мин,  $t$  (интервал дозы) составляет от 8 до 20 ч,  $t(d2)$  составляет 30 мин,  $t(cf2)$  составляет 30 мин,  $t_2$  находится в области значений от 10 до 36 ч и  $t$  (интервал процедуры) составляет от 1 до 6 ч.

12. Способ по любому из пп.5-7, в котором  $t$  (интервал дозы) находится в области значений от 1 до 2 ч.

13. Способ по любому из пп.5-11, в котором пациенту вводят от 250 до 1000 мл второго раствора для очищения толстой кишки.

14. Способ по любому из пп.5-11, в котором пациенту вводят от 400 до 1100 мл первого раствора для очищения толстой кишки.

15. Способ по любому из пп.5-11, в котором первый очищающий раствор характеризуется объемом от 500 до 750 мл, а второй очищающий раствор характеризуется объемом 500 мл.

16. Способ по любому из пп.5-15, в котором пациенту вводят от 300 до 1000 мл дополнительной прозрачной жидкости, пригодной для употребления человеком, после каждого приема указанных первого очищающего раствора и второго очищающего раствора.

17. Способ по любому из пп.1-16, в котором в состав указанного второго очищающего раствора для очищения толстой кишки включают от 14 до 16 г/л аскорбиновой кислоты и от 92 до 100 г/л аскорбата натрия в весовом соотношении от 1:5,063 до 1:7,875, от 75 до 85 г/л полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой от 3000 до 4000 Да, от 6 до 6,8 г/л хлорида натрия и от 2 до 2,8 г/л хлорида калия, по меньшей мере одну вкусовую добавку и по меньшей мере один подсластитель.

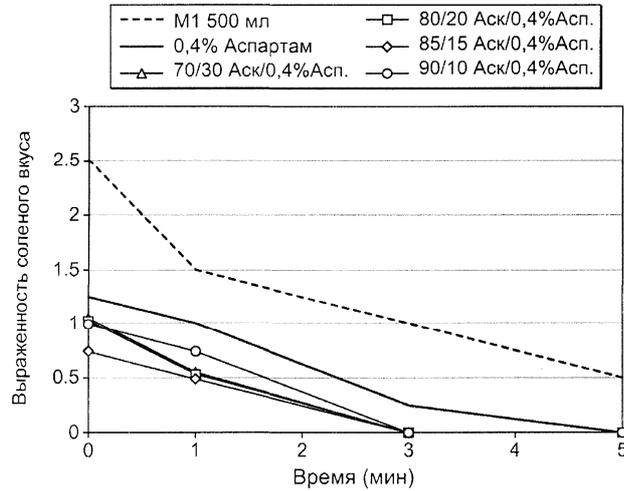
18. Способ по любому из пп.1-17, в котором в состав указанного первого очищающего раствора для очищения толстой кишки включают от 90 до 200 г/л полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой от 2500 до 4000 Да, от 10 до 20 г/л по меньшей мере одного компонента из группы, содержащей сульфаты щелочных металлов, сульфаты щелочно-земельных металлов или их смесь, 0,5 до 5,0 г/л хлорида натрия и от 0,005 до 5,0 г/л хлорида калия, по меньшей мере одну вкусовую добавку и по меньшей мере один подсластитель.

19. Способ по любому из пп.5-7, который осуществляют в день проведения колоноскопии пациенту и при котором примерно в 5 ч утра пациенту вводят раствор S2, разведенный в 500 мл воды, в течение 30 мин со скоростью приема примерно 250 мл каждые 15 мин, далее пациенту вводят 500 мл дополнительной воды в течение 30 мин со скоростью приема 250 мл каждые 15 мин вплоть до завершения приема, затем проводят часовой перерыв в приеме жидкости, примерно в 7 ч утра пациенту вводят раствор T1, разведенный в 500 мл воды, в течение 30 мин со скоростью приема примерно 250 мл каждые 15 мин, далее пациенту вводят 500 мл дополнительной воды и колоноскопию проводят по меньшей мере через час после приема последней порции дополнительной воды, причем в качестве указанного раствора S2 используют раствор, содержащий 100 г PEG 3350, 9,00 г Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (безводный), 2,00 NaCl, 1,00 г KCl, 0,4 г сукралозы, 0,500 г вкусовой добавки - фруктового пунша и 0,75 г лимонной кислоты в воде с объемом 500 мл, а в качестве указанного раствора T1 используют раствор, содержащий 40,00 г PEG 3350, 3,20 г NaCl, 1,20 г KCl, 1,93 г аспартама, 0,60 г апельсиновой вкусовой добавки, 48,11 г аскорбата натрия и 7,54 г аскорбиновой кислоты в воде с объемом 500 мл.

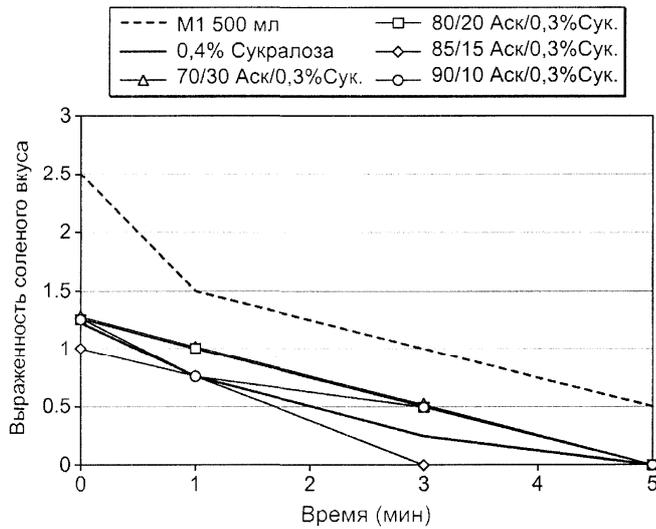
20. Способ по п.8 или 9, который осуществляют в день накануне проведения колоноскопии пациенту и при котором примерно в 18-00 пациенту вводят внутрь раствор S2, разведенный в 500 мл воды, в течение 30 мин со скоростью приема примерно 250 мл каждые 15 мин вплоть до завершения приема, далее пациенту вводят 500 мл дополнительной воды, по истечении 1-2 ч пациенту вводят внутрь раствор T1, разведенный в 500 мл воды, в течение 30 мин со скоростью приема примерно 250 мл каждые 15 мин вплоть до завершения приема с последующим принятием внутрь 500 мл дополнительной воды и колоноскопию пациенту выполняют на следующий день, причем в качестве указанного раствора S2 используют раствор, содержащий 100 г PEG 3350, 9,00 г Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (безводный), 2,00 NaCl, 1,00 г KCl, 0,4 г сукралозы, 0,500 г вкусовой добавки - фруктового пунша и 0,75 г лимонной кислоты в воде с объемом 500 мл, а в качестве указанного раствора T1 используют раствор, содержащий 40,00 г PEG 3350, 3,20 г NaCl, 1,20 г KCl, 1,93 г аспартама, 0,60 г апельсиновой вкусовой добавки, 48,11 г аскорбата натрия и 7,54 г аскорбиновой кислоты в воде с объемом 500 мл.

21. Способ по п.10 или 11, который осуществляют в день накануне проведения колоноскопии пациенту и при котором примерно в 18-00 пациенту вводят внутрь раствор состава S2, разведенный в 16 жидких унциях (500) мл воды, далее пациенту вводят 16 жидких унций (500 мл) обязательной дополнительной воды и в день проведения колоноскопии примерно в 6 ч утра пациенту вводят раствор состава T1,

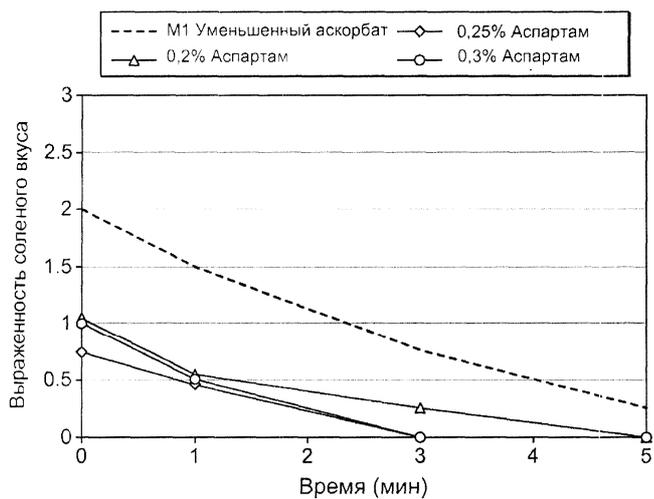
разведенный в 16 жидких унциях (50 мл) воды, в течение 30 мин со скоростью приема примерно 250 мл каждые 15 мин вплоть до завершения приема, затем пациент выпивает 500 мл дополнительной воды и колоноскопию пациенту проводят по меньшей мере через час после приема последней порции дополнительной воды, причем в качестве указанного раствора S2 используют раствор, содержащий 100 г PEG 3350, 9,00 г  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (безводный), 2,00 г  $\text{NaCl}$ , 1,00 г  $\text{KCl}$ , 0,4 г сукралозы, 0,500 г вкусовой добавки - фруктового пунша и 0,75 г лимонной кислоты в воде с объемом 500 мл, а в качестве указанного раствора T1 используют раствор, содержащий 40,00 г PEG 3350, 3,20 г  $\text{NaCl}$ , 1,20 г  $\text{KCl}$ , 1,93 г аспартама, 0,60 г апельсиновой вкусовой добавки, 48,11 г аскорбата натрия и 7,54 г аскорбиновой кислоты в воде с объемом 500 мл.



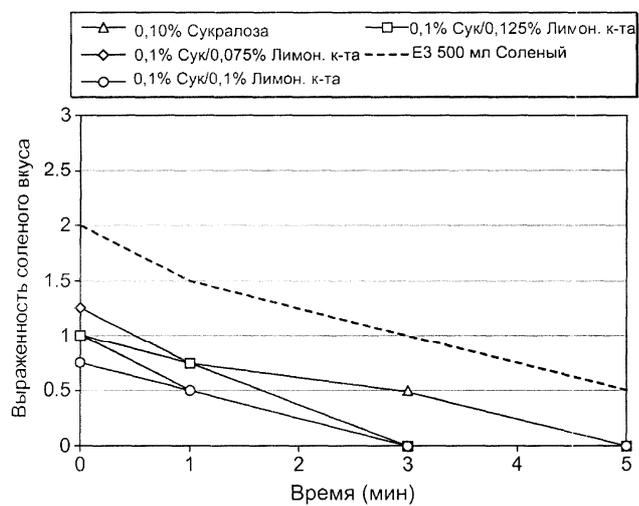
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

