

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 157**

51 Int. Cl.:

A61K 49/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2011 PCT/IB2011/050881**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2011 WO11107945**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2011 E 11714409 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2542268**

54 Título: **Composición sólida para la administración oral de tintes y uso diagnóstico de la misma**

30 Prioridad:

23.04.2010 US 327557 P
04.03.2010 IT MI20100345

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.02.2017

73 Titular/es:

COSMO TECHNOLOGIES LTD (100.0%)
Riverside II Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2, IE

72 Inventor/es:

MORO, LUIGI;
AJANI, MAURO SEVERINO;
VILLA, ROBERTO;
CELASCO, GIUSEPPE y
REPICI, ALESSANDRO

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 602 157 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición sólida para la administración oral de tintes y uso diagnóstico de la misma.

5 TÉCNICA ANTERIOR

La endoscopia es una técnica; de diagnóstico excepcionalmente importante para el diagnóstico de patologías inflamatorias, ulcerosas y neoplásicas del tracto gastrointestinal.

10 En realidad, la endoscopia permite observar - desde el interior del lumen - el estado de conservación y desarrollo de la mucosa que cubre la cavidad gastrointestinal, así como la lubricación superficial de la misma, la presencia de deformaciones y/o ulceraciones.

Las sondas endoscópicas cada vez más potentes y sofisticadas han permitido mejorar esta técnica
15 considerablemente; el progreso de los materiales usados también ha permitido mejorar el rendimiento en cuanto a potencia de iluminación y resolución.

Más recientemente ha habido una mejora de los aspectos diagnósticos-terapéuticos convencionales debido al uso de la ampliación de imagen y tintes vitales, útiles para desarrollar localmente un color contrastante capaz de
20 amplificar la potencia de diagnóstico de resolución de la técnica convencional. El uso de tintes en la endoscopia conduce a acuñar el término "cromoendoscopia" para describir este procedimiento de diagnóstico, particularmente útil para identificar las áreas sospechosas con respecto a las características degenerativas.

El uso del colorante se adopta generalmente después de completar el análisis endoscópico durante la etapa de
25 retirar la sonda endoscópica, y después de limpiar el tracto de la mucosa a examinar; actualmente, el tinte se aplica a la mucosa mediante la pulverización de un pequeño volumen de una solución concentrada en proporción con el tinte, usando un catéter o un tubo capilar insertado directamente en la cavidad de la sonda endoscópica.

La difusión del tinte y la absorción del mismo por las células vitales, distingue notablemente las células con vitalidad
30 normal de aquellas en la fase avanzada de replicación, por ejemplo, la característica de las células neoplásicas.

Los tintes que se usan generalmente son principalmente, pero no exclusivamente, los siguientes: azul de metileno, rojo Congo, carmín de índigo, y/o azul de toluidina.

35 El azul de metileno y el azul de toluidina se absorben uniformemente por toda la mucosa intestinal, mientras que, en el caso de un proceso inflamatorio, la absorción de los mismos por las células de la mucosa, tiende a reducir según empeora la flogosis. Debido a esta característica, los dos tintes también son útiles en la etapa de remisión de los procesos inflamatorios y en el diagnóstico diferencial entre pseudopólipos y pólipos reales. También el carmín de
40 índigo tiene una acción similar, que encuentra su aplicación en las formas inflamatorias de larga duración y con el objetivo de destacar las lesiones en entramado, que pueden contener las formas tumorales, que son difíciles de detectar con la endoscopia convencional en ausencia de color contrastante.

MITOOKA Y COL.: GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, 41, n.º 5, 1 de mayo de 1995 páginas 453-459 describe
45 unas cápsulas que contienen carmín de índigo para su uso en la detección endoscópica de lesiones neoplásicas del tracto gastrointestinal.

Dentro del procedimiento para aplicar el tinte, debe observarse que el uso del mismo revela varios problemas prácticos que son difíciles de resolver debido a la considerable dificultad de aplicación. Principalmente la farmacia
50 del instituto donde se realiza la endoscopia debe ser capaz de preparar las soluciones con las concentraciones que generalmente comprenden entre el 0,1 % y el 1 % del tinte; después, la sonda endoscópica se debe proporcionar con un canal para insertar el catéter capilar que lleva la solución hasta el punto de aplicación; después, el tinte se debe distribuir uniformemente para cubrir la superficie de mucosa, que es el objetivo de la evaluación. La necesidad de la presencia simultánea de estas condiciones exactas contribuye a la dificultad de ejecutar el procedimiento de
55 cromoendoscopia, que se realiza exclusivamente por los mejores centros de diagnóstico hasta la fecha, con defecaciones extensas por los hospitales y residencias de ancianos especializados en la gastroenterología.

Además, se debe considerar que el uso de una solución que se pulverizará localmente en la pared de mucosa no soluciona completamente el problema con respecto a las formas aún no detectadas, debido a que son demasiado pequeñas para detectarse, así como los procesos degenerativos del sistema digestivo.

Por lo tanto, surge la necesidad de proporcionar un uso simple y seguro de un tinte en las endoscopias de diagnóstico, a través de un medio adecuado de administración también capaz de garantizar una distribución homogénea y completa para un efecto ideal del tinte en el área en cuestión.

5

Ahora, se ha descubierto asombrosamente que una composición sólida para la administración oral permite formular uno o más tintes que pueden alcanzar así el sitio deseado proporcionando la imagen contrastada requerida para la evaluación de diagnóstico endoscópico.

10 DESCRIPCIÓN

Por lo tanto, la presente invención tiene el objetivo de proporcionar una composición sólida para su administración oral que contiene al menos un tinte adecuado para la preparación y evaluación del análisis de diagnóstico endoscópico, y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

15

Los excipientes fisiológicamente aceptables de acuerdo con la invención son preferiblemente excipientes útiles para alcanzar una masa únicamente identificable, en cuanto a calidad y cantidad, y que se pueden administrar fácilmente a través de la cavidad oral.

20 En particular, la composición de la invención está destinada a la captación oral, antes de someterse al análisis de diagnóstico endoscópico, durante o al final del procedimiento para preparar tal análisis.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención se representa por una composición sólida, para la administración oral, que contiene al menos un tinte en asociación con al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, previsto para permitir la identificación local con anticipación de las formas patológicas a nivel de la mucosa gastrointestinal, preferiblemente las formas precancerosas o áreas de la mucosa con alto índice de inflamación.

25

La composición de la presente divulgación puede ser de liberación inmediata o liberación controlada, preferiblemente del tipo de liberación controlada capaz de llevar selectivamente el tinte en las regiones objetivo del análisis, para prevenir así la dispersión del mismo en las áreas no objeto del análisis.

30

La expresión "liberación inmediata" se utiliza para indicar una composición capaz de desintegrarse rápidamente y disolverse en la cavidad gástrica, que libera simultáneamente todo el tinte contenido en la misma.

35 La composición de liberación instantánea de la divulgación comprende preferiblemente al menos un tinte en asociación con excipientes fisiológicamente aceptables, tecnológicamente indispensable para garantizar la desintegración y la disolución rápidas de la forma en la cavidad gástrica; más preferiblemente, se utilizan los llamados súper desintegrantes, es decir, las sustancias poliméricas capaces de expandirse en contacto con los fluidos acuosos y provocar una tensión hidrodinámica dentro de la forma farmacéutica que conduce a la fractura de la misma en fragmentos con el considerable aumento resultante de la relación de superficie/volumen y, por lo tanto, a una disolución más rápida de los tintes contenidos en la forma de administración.

40

Los súper desintegrantes adecuados se seleccionan preferiblemente de entre almidones modificados, celulosas modificadas, polímeros o copolímeros reticulados (tal como, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada) o mezclas de los mismos.

45

La composición de la invención puede comprender un recubrimiento externo, seleccionado preferiblemente de entre polímeros y copolímeros de ácido acrílico o metacrílico, derivados de alquilo o hidroxialquilo celulosa o mezclas de los mismos.

50

La presencia posible de tal recubrimiento externo es útil para evitar la coloración de la mucosa de la boca y/o garganta durante la absorción y tragado del paciente.

La expresión "liberación controlada" de la invención se utiliza para indicar una composición capaz de liberar el tinte de una manera sitio-tiempo selectiva, es decir, progresiva en las áreas de interés. Por lo tanto, tal expresión comprende la definición de la liberación "rápida, retardada o modificada".

55

La tecnología adecuada para la formulación de la composición de liberación controlada de la invención se puede seleccionar de entre las tecnologías de matriz y las tecnologías de difusión de depósito conocidas en el sector.

Preferiblemente, la composición oral sólida de liberación controlada de la invención se formula de acuerdo con la tecnología de múltiples matrices conocida en el mercado con el nombre comercial MMX®, descrita en las Solicitudes de Patente Internacionales WO00/76481 y WO00/76478, incorporadas en el presente documento por referencia.

5

De acuerdo con una realización preferida de la divulgación, la composición oral sólida de liberación controlada comprende al menos un tinte y una estructura de múltiples matrices, que contiene:

- a) una matriz que consiste en compuestos lipófilos con un punto de fusión por debajo de 90 °C, y opcionalmente compuestos anfílicos, donde al menos un tinte se incorpora al menos parcialmente;
- 10 b) una matriz hidrófila externa donde la matriz lipófila, y opcionalmente la matriz anfílica se dispersan;
- c) opcionalmente otros excipientes fisiológicamente aceptables;
- d) un recubrimiento gastro-resistente opcional.

15 De acuerdo una divulgación adicional, la composición que contiene al menos un tinte comprende:

- a) una matriz que consiste en compuestos lipófilos con un punto de fusión por debajo de 90 °C y compuestos anfílicos donde al menos un tinte se incorpora al menos parcialmente;
- b) una matriz hidrófila externa donde se dispersa la matriz lipófila/anfílica;
- 20 c) opcionalmente otros excipientes fisiológicamente aceptables;
- d) un recubrimiento gastro-resistente opcional.

De acuerdo con otra divulgación, la composición que contiene al menos un tinte, comprende:

- 25 a) una matriz que consiste en compuestos lipófilos con un punto de fusión por debajo de 90 °C, donde al menos un tinte se incorpora al menos parcialmente;
- b) una matriz externa que consiste en compuestos hidrófilos y opcionalmente compuestos anfílicos, donde se dispersa la matriz lipófila;
- c) opcionalmente otros excipientes fisiológicamente aceptables;
- 30 d) opcionalmente un recubrimiento gastro-resistente.

Los compuestos lipófilos adecuados en la presente invención se seleccionan preferiblemente de entre alcoholes de cadena larga saturados, no saturados o hidrogenados, ácidos grasos saturados o no saturados o hidrogenados, sales de los mismos, ésteres o amidas, mono, di o triglicéridos de los ácidos grasos, derivados polietoxilados de los mismos, ceras, ceramidas, colesterol, derivados de colesterol o mezclas de los mismos.

35

Los compuestos anfílicos adecuados en la presente invención se seleccionan entonces preferiblemente de entre lípidos polares del tipo I o II (lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina o una mezcla de los mismos), ceramidas, glicolalquiléteres (tal como, por ejemplo, monometiléter de dietilenglicol), sales alquilsulfato o sulfosuccinato o mezclas de los mismos.

40

Los compuestos hidrófilos adecuados en la presente invención son preferiblemente compuestos que forman hidrogel (es decir, compuestos que forman hidrogel en contacto con disolventes acuosos), seleccionados preferiblemente de entre polímeros o copolímeros de ácido acrílico o metacrílico, polímeros de alquivinilo, alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, carboxialquilcelulosa, celulosas modificadas o plúrisustituidas, polisacáridos, dextrans, pectinas, almidones, almidones, complejos y derivados de almidón, ácido algínico, caucho sintético, caucho natural, polialcoholes o mezclas de los mismos.

45

El recubrimiento gastro-resistente adecuado de acuerdo con la invención se selecciona preferiblemente de entre polímeros de ácido acrílico o metacrílico, copolímeros del ácido acrílico o metacrílico, derivados de celulosa (tal como, por ejemplo, acetato-ftalato de celulosa), polímeros a base de hidroxibutirato, laca o mezclas de los mismos. Tales recubrimientos gastro-resistentes de la invención se pueden también combinarse con plastificantes, opacificantes, tintes o mezclas de los mismos.

50

55 Aunque la administración oral de las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata permite obtener una coloración de la primera porción del tracto digestivo, tal como el esófago o estómago, la administración de las composiciones de liberación controlada de la invención permite realmente liberar el tinte contenido en la composición exactamente a partir del segmento gastrointestinal destinado a someterse a evaluación endoscópica.

Preferiblemente, la composición de la presente invención se formula en forma de comprimido, cápsulas, gránulos, microgránulos o perlas. La forma de cápsula de acuerdo con la invención puede a su vez contener gránulos, microgránulos o perlas.

- 5 Más preferiblemente, la composición de la invención se puede formular en forma de un comprimido gastro-resistente o en forma de una cápsula que contiene gránulos, microgránulos o perlas gastro-resistentes.

Además, la composición de la invención se puede formular en una forma de doble capa, preferiblemente un comprimido de doble capa.

10

Más exactamente, las composiciones de liberación inmediata que se administrarán algunos minutos antes de realizar el análisis de endoscopia usando un vaso de líquido acuoso, son las preferibles para la gastroscopia.

- 15 El líquido acuoso se utiliza para facilitar la disolución de la composición, formando así - localmente - una solución coloreada que permite que el tinte alcance homogéneamente la mucosa que cubre la cavidad digestiva, y se absorba o no por las células de la mucosa que cubre el estómago.

En el caso del análisis gastroscópico, la composición de la invención preferiblemente está, por lo tanto, en forma de comprimido o cápsula de liberación inmediata.

20

El mismo objetivo se puede lograr en el intestino delgado o grueso, debido al uso de formas de administración oral de liberación controlada o dirigida del tinte; particularmente, se prefiere una composición recubierta con una película delgada de los polímeros gastro-resistentes de liberación controlada para un pH ambiental de aproximadamente 5 para el intestino delgado.

25

En el caso del análisis endoscópico en el intestino delgado, la composición de la invención preferiblemente está, por lo tanto, en forma de cápsula o comprimido de liberación controlada, con la presencia de un recubrimiento gastro-resistente más preferiblemente seleccionado de entre mezclas de copolímeros acrílicos y metacrílicos del tipo A (por ejemplo, Eudragit L, o RL).

30

Incluso en el caso de la endoscopia de colon, es preferible utilizar las formas de administración oral en forma oral sólida, recubierta con sustancias gastro-resistentes, preferiblemente comprimido o cápsula.

- 35 Tales sustancias gastro-resistentes se seleccionan preferiblemente de entre copolímeros acrílicos y metacrílicos del tipo A, tipo B (tal como, por ejemplo, los conocidos en el mercado con el nombre comercial Eudragit S o RS), y/o mezclas basadas en acetato-ftalato de celulosa, insolubles en un entorno ácido que se vuelven solubles cuando el pH se neutraliza y adquiere un valor de aproximadamente 7. Un acontecimiento similar se produce también cuando el tránsito intestinal conduce el bolo alimenticio a que pase a través del íleo terminal o a través de la válvula ileocecal. Obviamente, en el último caso, en vista del hecho de que el bolo alimenticio tarda al menos 3-5 horas en
- 40 terminar el tránsito en el intestino delgado y un periodo de tiempo indeterminado, que oscila de algunos minutos a algunas horas, para el vaciado gástrico, la administración de la composición del tinte se debe realizar convenientemente por adelantado con respecto al análisis endoscópico, generalmente en un período comprendido entre 4-24 horas, para permitir la disolución del tinte *in situ*, la formación de una solución concentrada dentro del lumen del colon debido al fluido intestinal presente en el mismo, y la difusión del tinte en la mucosa durante un
- 45 período de tiempo donde la sonda endoscópica se introduce en la cavidad intestinal.

Para permitir una coloración homogénea de la membrana luminal de todas las regiones del colon, desde el área ileocecal al colon ascendente, transversal, descendente, sigmoideo y rectal, la liberación del tinte no debe ser instantánea sino progresiva y conforme al avance de la composición.

50

Debido a que el tiempo de tránsito del tracto del colon es una vez más muy variable, pero se calcula de al menos 8-16 horas, está claro que una composición de liberación controlada con el tinte que es liberado *in vitro* en aproximadamente 6-8 horas, constituye el mejor sistema para permitir que una coloración homogénea de toda la membrana se analice de manera endoscópica y, por lo tanto, obtener el mejor resultado en cuanto a evaluación de

55 diagnóstico.

Los tintes útiles de acuerdo con la presente invención se seleccionan preferiblemente de entre rojo congo, carmín de índigo, azul de metileno, azul de toluidina o mezclas de los mismos. Sin embargo, de acuerdo con la invención, también se pueden utilizar otras sustancias de tinte biocompatibles, siempre que se proporcionen con un perfil de

toxicidad que no represente un obstáculo para la administración sistémica oral de las mismas.

Por lo tanto, la cantidad de tinte que se puede utilizar para maximizar el contraste estructural de las células de mucosa depende de:

5

- la capacidad inherente del tinte de inducir la coloración de las células vitales,
- el periodo de tiempo durante que esta coloración debe permanecer en contacto con las células y
- la presencia masiva del líquido para lavar la mucosa tragado durante la etapa de preparar la colonoscopia.

10 En realidad, tales parámetros pueden variar la cantidad de tinte de algunos miligramos a algunos gramos de sustancia, divididos en una o más composiciones orales sólidas que se tragarán antes o durante la etapa de preparación del procedimiento endoscópico, o al final del procedimiento.

15 La composición oral sólida de la invención comprende el al menos un tinte en una cantidad comprendida entre 10 mg y 1500 mg (1,5 g), por una única composición, más preferiblemente entre 50 mg y 1200 mg (1,2 g) por una única composición.

20 Dicho al menos un tinte de acuerdo con la invención también puede estar comprendido en una cantidad entre 10 mg (0,01 g) y 500 mg (0,5 g) por una única composición.

Dicho al menos un tinte de acuerdo con la invención también puede estar comprendiendo en una cantidad entre 20 mg (0,02 g) y 500 mg (0,5 g), incluso más preferiblemente entre 25 mg (0,025 g) y 400 mg (0,4 g), por una única composición.

25 De acuerdo con una realización preferida, dicho al menos un tinte está contenido en la composición sólida de la invención en una cantidad equivalente a aproximadamente 25 mg (0,025 g).

De acuerdo con una realización adicional, dicho al menos un tinte está contenido en la composición sólida de la invención en una cantidad equivalente a aproximadamente 50 mg (0,05 g).

30

De acuerdo con otra realización, dicho al menos un tinte está contenido en la composición sólida de la invención en una cantidad equivalente a aproximadamente 200 (0,2 g).

35 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, en el caso de la gastroscopia, la administración se proporciona aproximadamente 30 minutos antes de la ejecución de una o más composiciones de la invención, preferiblemente un comprimido o cápsula de liberación inmediata.

40 De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, en el caso de la endoscopia del intestino delgado, se proporciona para la administración de una o más composiciones de la invención, preferiblemente un comprimido de liberación controlada protegido por un recubrimiento gastro-resistente para impedir la dispersión temprana del tinte en el área gástrica no destinada a someterse a evaluación endoscópica.

45 De acuerdo con una realización preferida adicional de la presente invención, en el caso de la colonoscopia, se proporciona para la administración de una o más composiciones de la invención, preferiblemente un comprimido de liberación controlada para evitar que el tinte se disperse en las áreas del tracto digestivo no destinadas a someterse a colonoscopia, tal como, por ejemplo, el estómago, duodeno y yeyuno.

50 Para la preparación de composiciones de liberación controlada, se formulan preferiblemente uno o más tintes junto a las sustancias capaces de impartir las propiedades de disolución controlada o prolongada progresiva o masiva a la formulación; además, la formulación se recubre con sustancias capaces de disolverse solamente al alcanzar un pH específico, que comprende generalmente entre 5 y 7, típico de la sección objeto de la evaluación endoscópica intestinal.

55 Al alcanzar la sección intestinal de interés, caracterizada por un valor de pH específico donde el recubrimiento gastro-protector comienza a disolverse, es importante que la disolución del tinte se controle en cuanto a velocidad para asegurarse que ocurra dentro del tiempo indispensable para el tránsito intestinal, comprendido generalmente entre 4 y 24 horas. Se pueden usar diversas tecnologías de formulación de acuerdo con la invención para tal fin.

Como se ha mencionado previamente, las tecnologías principales y conocidas para obtener una liberación en el

colon, tal como el uso de los sistemas de depósito o difusión o estructuras de matriz hidrófila, se pueden aplicar para preparar la composición de liberación controlada de la invención; la tecnología de múltiples matrices que aprovecha una secuencia de matrices hidrófilas, lipófilas y anfílicas para obtener un resultado como se ha descrito anteriormente, se utiliza en una aplicación preferible de la invención. En una aplicación típica de esta tecnología de

5 múltiples matrices, el tinte o tintes en primer lugar se mezclan o se granulan con el material capaz de formar una matriz lipófila, en presencia de una o más sustancias anfílicas con propiedades tensioactivas, y finalmente esta matriz de polvos, a cualquier grado de agregación, se inserta en una estructura dominante formada por los polímeros o copolímeros del tipo hidrófilo, también conocidos como hidrogeles, en el estado anhidro o con valor bajo de humedad del residuo.

10

Como alternativa, aún de acuerdo con una aplicación típica de esta tecnología, el tinte o tintes se deben primero mezclar o granular con el material capaz de formar una matriz lipófila, y después de la granulación, esta estructura de matriz, a cualquier grado de agregación, se inserta en una estructura dominante formada por los polímeros o copolímeros de tipo hidrófilo en el estado anhidro o con un nivel bajo de humedad del residuo en presencia de una o

15

una película de recubrimiento gastro-protectora, capaz de impedir la disolución del comprimido en un entorno fuertemente ácido, se aplica finalmente a la superficie de las composiciones.

20 Al tragar, tal composición recubierta de múltiples matrices se protege contra el contacto con los ácidos gástricos e intestinales hasta alcanzar un entorno con el pH adecuado, preferiblemente más de 5 o 7, donde el recubrimiento gastro-protector se solubiliza y donde comienza el programa de disolución - que conducirá a distribuir progresivamente el tinte insertado en la formulación simultáneamente con el avance dentro de la cavidad digestiva.

25 Además, un objeto de la presente invención es la composición sólida que se ha mencionado anteriormente para la administración oral con fines de diagnóstico, preferiblemente en la evaluación y diagnóstico endoscópico de patologías inflamatorias, ulcerosas, displásicas, preneoplásicas y neoplásicas del tracto gastrointestinal, más preferiblemente formas cancerosas o precancerosas, pólipos, pseudopólipos o diferentes patologías inflamatorias del tracto gastrointestinal.

30

La composición de la presente invención generalmente se aplica para su administración oral durante la fase preliminar para el análisis endoscópico gastrointestinal en una única solución o en dos o más períodos de administración. Un patrón de administración aplicado típico determina que la administración de la composición, preferiblemente un comprimido, se produzca al extremo de la fase preparatoria o de limpieza de la mucosa intestinal, que se realiza generalmente a través de la captación de purgantes o sustancias laxantes poliglicólicas, o durante el procedimiento de preparación, que dura normalmente varias horas.

35

Un patrón de administración adicional determina que la administración de la composición de la invención, preferiblemente un comprimido, se produzca antes de la fase preparatoria o de limpieza que se ha mencionado anteriormente, o que dicha administración se produzca parcialmente antes y parcialmente durante la fase preparatoria o de limpieza.

40

Finalmente, un objeto de la presente invención es un método para realizar las evaluaciones endoscópicas del tracto gastrointestinal, que comprende la administración, posiblemente repetida, de la composición que se ha mencionado anteriormente que se realizará preferiblemente en el día antes de la endoscopia (es decir en el plazo de las 24 horas anteriores: fase preliminar), dirigiéndose al diagnóstico de patologías inflamatorias, ulcerosas, preneoplásicas, displásicas o neoplásicas del tracto gastrointestinal, más preferiblemente formas cancerosas o precancerosas, pólipos, pseudopólipos o diferentes patologías inflamatorias del tracto gastrointestinal.

45

50 De acuerdo con una realización preferida, la administración de la composición sólida de la invención se produce, una vez o se repite en un cierto plazo, antes, simultáneamente y/o después de la captación de la composición de preparación/limpieza que precede al análisis endoscópico (por ejemplo, pero no exclusivamente, usando el fármaco disponible en el mercado por el nombre Moviprep®).

50

55 La expresión composición de limpieza que se ha mencionado anteriormente se utiliza para indicar la solución salina, poliglicólica o laxante que se ha mencionado previamente que se usa comúnmente para la limpieza y lavado de la mucosa intestinal antes del análisis endoscópico, durante la fase preliminar en el plazo de las 24 horas anteriores.

De acuerdo con una realización más preferida de la invención, la composición sólida se toma por el sujeto al que se

realizará la evaluación endoscópica de l colon e n do s ad ministraciones, do nde u na d osis s e t o m a antes de la composición de lavado como se ha descrito anteriormente, y la dosis posterior se toma después o durante la captación de la composición de lavado como se ha descrito previamente. De acuerdo con tal realización, cada dosis se puede constituir por una o más composiciones sólidas de la invención, preferiblemente uno o más comprimidos con el contenido unitario que corresponde a una fracción de la dosis entera que se administrará.

Los siguientes ejemplos pretenden aclarar la invención, sin la implicación de ninguna restricción con respecto los mismos.

10 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Comprimido recubierto de liberación inmediata para endoscopia

Descripción	UOM	Cantidad por comprimido
Componentes		
Azul de metileno	mg	50,0
Lecitina	mg	3,0
Ácido esteárico	mg	6,0
Manitol	mg	120,0
Celulosa microcristalina	mg	50,0
Hidroxipropil celulosa	mg	13,0
Almidón glicolato sódico	mg	4,0
Sílice hidratada coloidal	mg	2,0
Estearato de magnesio	mg	2,0
Recubrimiento		
Copolímero de ácido metacrílico de tipo A (Eudragit L)	mg	12,0
Citrato de trietilo	mg	1,2
talco	mg	5,8
Dióxido de titanio	mg	3,0

- 15 El proceso de producción proporciona la mezcla del tinte, lecitina, ácido esteárico y manitol hasta la obtención de una mezcla homogénea. Después, a la mezcla se le añaden celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico, sílice coloidal y se mezclan de nuevo. Después de añadir estearato de magnesio, la mezcla se comprime hasta la obtención de comprimidos de 250 mg. Después, los comprimidos se disponen en un mezclador de comprimido y se recubren con una película gastro-resistente a base de metacrilato y que contiene citrato de trietilo como plastificante además del tinte de dióxido de titanio y talco, una sustancia antiadherente. Los comprimidos obtenidos de esta manera se someten a una prueba de disolución en un entorno ácido durante dos horas, donde revelan que son resistentes a la sustancia de tinte. Los comprimidos ceden ante el tinte en pocos minutos tras la introducción en un entorno de pH neutro.

25

Ejemplo 2: Comprimido recubierto de liberación inmediata para endoscopia

Descripción	UOM	Cantidad por comprimido
Componentes		
Azul de metileno	mg	600,0
Lecitina	mg	5,0
Ácido esteárico	mg	10,0
Manitol	mg	340,0
Celulosa microcristalina	mg	123,0
Almidón glicolato sódico	mg	30,0
Sílice hidratada coloidal	mg	20,0
Estearato de magnesio	mg	12,0
Recubrimiento		
Copolímero de ácido metacrílico de tipo A (Eudragit L)	mg	30,0
Citrato de trietilo	mg	3,0
talco	mg	15,0
Dióxido de titanio	mg	7,0

El comprimido se obtuvo a través del mismo proceso que se ha indicado en el ejemplo 1.

La prueba de disolución aplicada al comprimido del ejemplo 2 permitió el establecimiento de la no disolución sustancial de los comprimidos en un entorno ácido con pH 1 y la disolución posterior *in vitro* del tinte cuando se movió a pH 6,8.

Ejemplo 3: Comprimido recubierto de liberación inmediata para endoscopia

Descripción	UOM	Cantidad por comprimido
Componentes		
Azul de metileno	mg	1200,0
Lecitina	mg	10,0
Ácido esteárico	mg	20,0
Manitol	mg	200,0
Hidroxipropil celulosa	Mg	50,0
Celulosa microcristalina	mg	20,0
Almidón glicolato sódico	mg	50,0
Sílice hidratada coloidal	mg	30,0
Estearato de magnesio	mg	20,0
Recubrimiento		
Copolímero de ácido metacrílico de tipo A (Eudragit L)	mg	40,0
Citrato de trietilo	mg	4,0
talco	mg	20,0
Dióxido de titanio	mg	9,0

10 El comprimido se obtuvo a través del mismo proceso que se ha indicado en el ejemplo 1.

Incluso en este caso, la prueba de disolución aplicada a los comprimidos permitió el establecimiento de la no disolución sustancial de los comprimidos en un entorno ácido con pH 1 y la disolución posterior *in vitro* del tinte cuando se movió a un pH de 6,8, valor mimético del pH intestinal.

15

Ejemplo 4: Comprimido recubierto de liberación intestinal para endoscopia

Descripción	UOM	Cantidad por comprimido
Componentes		
Carmín de índigo	mg	50,0
Lecitina	mg	3,0
Ácido esteárico	mg	6,0
Manitol	mg	120,0
Celulosa microcristalina	mg	40,0
Hidroxipropil celulosa	mg	23,0
Almidón glicolato sódico	mg	4,0
Sílice hidratada coloidal	mg	2,0
Estearato de magnesio	mg	2,0
Recubrimiento		
Copolímero de ácido metacrílico de tipo A (Eudragit L)	mg	6,0
Copolímero de ácido metacrílico de tipo B (Eudragit S)	mg	6,0
Citrato de trietilo	mg	1,2
talco	mg	5,8
Dióxido de titanio	mg	3,0

20 El proceso que se aplicó proporciona la mezcla del tinte con el tensioactivo de lecitina, ácido esteárico, manitol y la mitad de la cantidad requerida de estearato de magnesio. Después de la compactación de la mezcla seguida de la granulación, se añaden celulosa, almidón glicolato sódico, sílice coloidal y el estearato de magnesio restante y entonces, después de mezclar adicionalmente, la compresión final se realiza hasta la obtención de comprimidos de 250 mg. Después, el comprimido se recubre con una mezcla de copolímeros metacrílicos del tipo A y B, para extender la resistencia a la disolución *in vitro* hasta un pH ≥ 7 , característico del entorno ileocecal y del colon.

25

Ejemplo 5: Comprimido recubierto de liberación intestinal para endoscopia

Descripción	UOM	Cantidad por comprimido
Componentes		
Carmín de índigo	mg	500,0
Lecitina	mg	3,0
Ácido esteárico	mg	6,0
Manitol	mg	120,0
Celulosa microcristalina	mg	50,0
Hidroxietilcelulosa	mg	13,0
Almidón glicolato sódico	mg	4,0
Sílice hidratada coloidal	mg	2,0
Estearato de magnesio	mg	2,0
Recubrimiento		
Copolímero de ácido metacrílico de tipo A (Eudragit L)	mg	15,0
Copolímero de ácido metacrílico de tipo A (Eudragit L)	mg	15,0
Citrato de trietilo	mg	3,0
talco	mg	15,0
Dióxido de titanio	mg	7,0

El proceso aplicado implica mezclar el tinte con el tensioactivo de lecitina, ácido esteárico y manitol. Después de que se disperse de manera homogénea el tinte en la mezcla, se añaden celulosa, almidón glicolato sódico, sílice coloidal y el lubricante estearato de magnesio y entonces, después de mezclar adicionalmente, la compresión final se realiza hasta la obtención de comprimidos de 700 mg. Después, los núcleos se someten a recubrimiento usando una mezcla de copolímeros metacrílicos del tipo A y B junto con otras sustancias auxiliares: los comprimidos resisten la disolución *in vitro* en un entorno ácido y se disuelven a un pH ≥ 7 , característico del entorno ileocecal y del colon.

10 Ejemplo 6: Comprimido recubierto de liberación intestinal para endoscopia

Descripción	UOM	Cantidad por comprimido
Componentes		
Azul de metileno	mg	50,0
Lecitina	mg	3,0
Ácido esteárico	mg	6,0
Manitol	mg	120,0
Celulosa microcristalina	mg	35,0
Hidroxipropil metilcelulosa	Mg	28,0
Almidón glicolato sódico	mg	4,0
Sílice hidratada coloidal	mg	2,0
Estearato de magnesio	mg	2,0
Recubrimiento		
Copolímero de ácido metacrílico de tipo A (Eudragit L)	mg	6,0
Copolímero de ácido metacrílico de tipo B (Eudragit S)	mg	6,0
Citrato de trietilo	mg	1,2
talco	mg	5,8
Dióxido de titanio	mg	3,0

El proceso de preparación implica mezclar el tinte con lecitina, ácido esteárico y celulosa microcristalina, la compactación del mismo en obleas seguida de granulación seca, mezcla con los componentes restantes del núcleo y la compresión final al peso de 250 mg/comprimido. El recubrimiento utiliza derivados metacrílicos como base y un disolvente de alcohol como fase de aplicación.

Los comprimidos obtenidos así se sometieron a una prueba de disolución *in vitro*, que reveló una buena resistencia al entorno ácido y una transferencia progresiva del tinte en el ambiente neutro con pH 7,2.

20 Ejemplo 7: Un comprimido de liberación controlada en el colon

Descripción	UOM	Cantidad por comprimido
Componentes		
Azul de metileno	mg	200,0
Lecitina	mg	5,0
Ácido esteárico	mg	14,0
Metilhidroxipropil celulosa	mg	180,0
Manitol	mg	140,0
Celulosa microcristalina	mg	140,0
talco	mg	10,0
Sílice hidratada coloidal	mg	5,0
Estearato de magnesio	mg	6,0
Recubrimiento		
Copolímero de ácido metacrílico de tipo A (Eudragit L)	mg	16,0
Copolímero de ácido metacrílico de tipo A (Eudragit L)	mg	16,0
Citrato de trietilo	mg	6,4
talco	mg	15,6
Dióxido de titanio	mg	6,0

La composición se obtiene a través de la mezcla y granulación anticipadas del tinte, la lecitina como componente anfílico, el ácido esteárico como componente de matriz lipófila, manitol y parte del estearato de magnesio; después de la tamización de los gránulos que se han obtenido preliminarmente, se añaden los componentes restantes y particularmente celulosa, capaces de producir la estructura de matriz hidrófila. La forma farmacéutica final, obtenida comprimiendo la mezcla de polvos y gránulos, que pesaba aproximadamente 700 mg, se somete al recubrimiento con una mezcla de copolímeros de derivados metacrílicos del tipo A y B, soportada por un plastificante, citrato de trietilo, por un pigmento de tinte, dióxido de titanio, y por un agente antiadherente, tal como talco, usando alcohol etílico como disolvente.

El comprimido obtenido de esta manera reveló *in vitro* una no disolución sustancial a pH ácido durante 2 horas y una disolución progresiva durante aproximadamente 6 horas en un medio intestinal simulado con pH 7,2.

Ejemplo 8: Prueba experimental de endoscopio en el colon

Se usó el mismo comprimido del ejemplo 7 para realizar algunas endoscopias de colon en un ser humano con resultados extremadamente positivos. Se administró un único comprimido a un sujeto aproximadamente 12 horas antes de realizar la endoscopia, durante la etapa de preparación intestinal, seguido de la captación de aproximadamente otros 500 ml de agua. El tiempo que transcurrió entre la captación del comprimido y la ejecución de la endoscopia, aproximadamente 12 horas, fue útil para permitir que el comprimido alcanzase la región intestinal del colon y comenzase la transferencia progresiva y lenta del tinte que, debido a la solubilidad en el líquido presente en el mismo, permitió la coloración homogénea, intensa y persistente de la mucosa intestinal. En realidad, después de la administración, el entorno del colon reveló áreas de coloración detectables, lo que permitió un considerable contraste entre las áreas patológicas y la mucosa normal que cubre las regiones ascendentes, transversales, descendientes, sigmoideas y rectales del colon.

Las figuras 1-4 muestran cuatro (4) imágenes endoscópicas del colon, que se obtuvieron durante la endoscopia de un paciente que tomó la composición de la invención en el plazo de 24 horas anteriores a la endoscopia. Las imágenes muestran claramente cómo solamente algunas zonas del área del colon del paciente se colorean, mientras que las otras son normales. Esto muestra cómo después de la captación de la composición de la invención, el tinte destaca solamente las zonas patológicas del área examinada del colon (véase las figuras 2, 3-4), y no las zonas que se considerarán no patológicas (véase la figura 1).

Por lo tanto, esto muestra la eficacia de la composición indicada al determinar la coloración electiva de las áreas intestinales patológicas y, por el contrario, de un área no patológica que, por lo tanto, está libre de coloración.

Ejemplo 8-bis: Estudio de biodisponibilidad

Se usó el mismo comprimido para un estudio de biodisponibilidad y farmacocinética donde se determinó el perfil de absorción en sangre y la eliminación urinaria del tinte administrado a voluntarios sanos durante un estudio clínico de Fase I; los parámetros farmacocinéticos se compararon con los obtenidos después de la administración intravenosa de una dosis de 100 mg de tinte y fueron como se indica a continuación:

	T máx	C _{máx}	AUC _(0-t)
Vial de 100 mg i.v.	0,10 h	2066 ng/ml	11858 ng/ml*h
comprimidos de 200 mg	16 h	1662 ng/ml	32941 ng/ml*h

El perfil de absorción de los comprimidos es notablemente al del vial y se puede clasificar como un perfil de absorción típico de una formulación de liberación controlada, también como se muestra por el diagrama A que se indica a continuación.

Ejemplo 9: Prueba experimental de endoscopio en el colon

Usando el comprimido del ejemplo 7, se realizó una prueba de endoscopia del colon mediante la administración de dos comprimidos a un sujeto en espera de colonoscopia, de acuerdo con el método de captación especificado, es decir, tomando el primer comprimido de tarde al final de la fase preparativa y el segundo comprimido aproximadamente 6 horas antes de realizar la evaluación por endoscopia. Los comprimidos se administraron con agua abundante, para soportar eficientemente la disolución *in situ* de los comprimidos.

También en este caso, la coloración fue homogénea y bien marcada, lo que permitió realizar la prueba en condiciones óptimas para fines de diagnóstico.

Ejemplo 9-bis: Estudio de biodisponibilidad

Se usó el mismo comprimido para un estudio de biodisponibilidad y farmacocinética donde se determinó perfil de absorción en sangre y la eliminación urinaria del tinte administrado a voluntarios sanos durante un estudio clínico de Fase I; los parámetros farmacocinéticos que se midieron después de la administración de dos comprimidos de 200 mg son los siguientes:

T máx	C _{máx}	AUC _(0-t)
16 h	1636 ng/ml	38080 ng/ml*h

El perfil de absorción de los comprimidos es muy similar al perfil que se obtuvo con el comprimido de 200 mg y, de nuevo, se puede clasificar como perfil de absorción típico de una formulación de liberación controlada, también como se representa por el diagrama B que se indica a continuación, donde el diagrama con el punto refiere a la dosis de 200 mg mientras que la que está con el triángulo se refiere a la dosis de 400 mg.

Ejemplo 10: Comprimido recubierto de liberación en el colon

Descripción	UOM	Cantidad por comprimido
Componentes		
Azul de toluidina	mg	400,0
Carmín de índigo	Mg	100,0
Lecitina	mg	5,0
Ácido esteárico	mg	10,0
Manitol	mg	30,0
Metilhidroxipropil celulosa	mg	95,0
Celulosa microcristalina	mg	10,0
Almidón glicolato sódico	mg	25,0
Sílice hidratada coloidal	mg	15,0
Estearato de magnesio	mg	10,0
Recubrimiento		
Copolímero de ácido metacrílico de tipo A (Eudragit L)	mg	20,0
Copolímero de ácido metacrílico de tipo A (Eudragit S)	mg	20,0
Citrato de trietilo	mg	4,0

Descripción	UOM	Cantidad por comprimido
talco	mg	20,0
Dióxido de titanio	mg	9,0

El proceso de preparación proporciona la formación de un granulado que contiene azul de toluidina, lecitina, ácido esteárico, manitol y parte del estearato de magnesio; después de la compactación y reducción en gránulos a través de tamización, se añaden el segundo tinte carmín de índigo, celulosa, almidón glicolato sódico, sílice coloidal y el lubricante restante de estearato de magnesio. Después de la homogeneización, la mezcla se comprime a 700 mg y se somete posteriormente a recubrimiento como se ha descrito en el ejemplo 7, usando los dos copolímeros de ácido metacrílico y otros excipientes funcionales.

El comprimido obtenido así resiste la disolución *in vitro* en tampones con pH <2 y permite una liberación progresiva de las sustancias de tinte en tampones con pH >7.

Ejemplo 11: Comprimido recubierto de liberación inmediata gástrica

Descripción	UOM	Cantidad por comprimido
Componentes		
Rojo congo	mg	50,0
Lecitina	mg	3,0
Ácido esteárico	mg	6,0
Manitol	mg	120,0
Celulosa microcristalina	mg	63,0
Almidón glicolato sódico	mg	4,0
Sílice hidratada coloidal	mg	2,0
Estearato de magnesio	mg	2,0
Recubrimiento		
Metil hidroxipropil celulosa	mg	12,0
Polietilenglicol 6000	mg	1,2
talco	mg	6,0
Dióxido de titanio	mg	3,8

Obtenido a través del método de compresión directa, seguido de recubrimiento en un disolvente acuoso. El comprimido se disuelve rápidamente *in vitro* en pocos minutos, de acuerdo con las especificaciones requeridas por las autoridades reguladoras para los comprimidos de liberación inmediata.

El comprimido obtenido así se puede utilizar para evaluaciones endoscópicas del estómago y duodeno para resaltar los crecimientos patológicos locales que pueden relacionarse con los procesos displásicos o neoplásicos aún en la fase inicial.

Ejemplo 12: Comprimido de doble capa

Descripción	UOM	Cantidad por comprimido
Capa 1		
Rojo congo	mg	100,0
Sulfosuccinato de dioctilo	mg	5,0
Ácido esteárico	mg	10,0
Manitol	mg	100,0
Celulosa microcristalina	mg	100,0
Almidón glicolato sódico	mg	20,0
Sílice hidratada coloidal	mg	10,0
Estearato de magnesio	mg	5,0
Capa 2		
Azul de metileno	mg	100,0
Lecitina	mg	7,0
Ácido esteárico	mg	10,0
Metilhidroxipropil celulosa	mg	100,0
Manitol	mg	80,0

ES 2 602 157 T3

Descripción	UOM	Cantidad por comprimido
Celulosa microcristalina	mg	40,0
talco	mg	50,0
Sílice hidratada coloidal	mg	7,0
Estearato de magnesio	mg	6,0
<i>Recubrimiento</i>		
Metil hidroxipropil celulosa	mg	12,0
Polietilenglicol 6000	mg	1,2
talco	mg	6,0
Dióxido de titanio	mg	3,8

El proceso implica mezclar los componentes de la capa 1 y la compresión de los mismos, seguido de la compresión de una mezcla de polvos y gránulos obtenidos a partir de una compactación anterior de algunos componentes de la capa 2, exactamente del tinte, lecitina, ácido esteárico, celulosa macrocristalina y manitol con la mitad del estearato de magnesio, con los coadyuvantes restantes.

La comprimido, con un peso de aproximadamente 850 mg, tiene dos capas distintas de diferente color formuladas para la liberación diferenciada del tinte tanto en el sector gástrico como en el sector intestinal posterior.

REIVINDICACIONES

1. Composición sólida para su administración oral que contiene al menos un tinte en relación con al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, **caracterizada por que** comprende:
- 5 a. una matriz que consiste en compuestos lipófilos con un punto de fusión por debajo de 90 °C, y compuestos anfílicos, donde al menos un tinte se incorpora al menos parcialmente;
- b. una matriz externa que consiste en compuestos hidrófilos, donde la matriz lipófila, y la matriz anfílica se dispersan;
- 10 c. opcionalmente otros excipientes fisiológicamente aceptables;
- d. opcionalmente una capa gastro-resistente,
- donde dicho al menos un tinte se selecciona de entre azul de metileno, rojo congo, carmín de índigo, azul de toluidina o mezclas de los mismos, y está comprendido en una cantidad que varía entre 10 mg y 1500 mg.
- 15 2. Composición de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, donde dicho al menos un tinte está comprendido en una cantidad que varía entre 50 mg y 1200 mg.
3. Composición de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, donde dicho al menos un tinte está comprendido en una cantidad que varía entre 20 mg y 500 mg.
- 20 4. Composición de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, donde dicho al menos un tinte está comprendido en una cantidad equivalente a 25 mg.
5. Composición de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, donde dicho al menos un tinte está
- 25 comprendido en una cantidad equivalente a 50 mg.
6. Composición de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, en forma de comprimido o cápsula.
7. Composición de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, donde dichos compuestos lipófilos se
- 30 seleccionan de entre alcoholes de cadena larga saturados, no saturados o hidrogenados, ácidos grasos saturados, no saturados o hidrogenados, sales de los mismos, ésteres o amidas, mono, di o triglicéridos de ácidos grasos, derivados polietoxilados de los mismos, ceras, ceramidas, colesterol, derivados de colesterol o mezclas de los mismos.
- 35 8. Composición de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, donde dichos compuestos anfílicos se seleccionan de entre lípidos polares de tipo I o II, ceramidas, glicolalquiléteres, sales de alquilsulfato o sulfosuccinato, o mezclas de los mismos.
9. Composición de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, donde dichos lípidos polares de tipo I o II
- 40 se seleccionan de entre lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina o mezclas de los mismos, y dicho glicolalquiléter es dietilenglicol monometiléter.
10. Composición de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, donde dichos compuestos hidrófilos son compuestos que forman hidrogel, seleccionados preferiblemente de entre polímeros o copolímeros de ácido acrílico
- 45 o metacrílico, polímeros de alquilvernilo, alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, celulosas modificadas, celulosas parcialmente sustituidas, polisacáridos, dextrans, pectinas, almidones, almidones complejos, derivados de almidón, ácido algínico, caucho sintético, caucho natural, polialcohol o mezclas de los mismos.
11. Composición de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, donde dicho recubrimiento gastro-
- 50 resistente se selecciona de entre polímeros del ácido acrílico o metacrílico, copolímeros del ácido acrílico o metacrílico, derivados de celulosa, polímeros a base de hidroxibutirato, laca o mezclas de los mismos.
12. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para fines de diagnóstico.
- 55 13. Composición de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en la evaluación de diagnóstico endoscópico del tracto gastrointestinal.
14. Composición de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en la evaluación de diagnóstico

endoscópico de patologías inflamatorias, ulcerosas, displásicas, preneoplásicas y neoplásicas del tracto gastrointestinal.

15. Composición de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en la evaluación de diagnóstico endoscópico de formas cancerosas, formas precancerosas, pólipos, pseudopólipos, o diferentes patologías inflamatorias del tracto gastrointestinal.

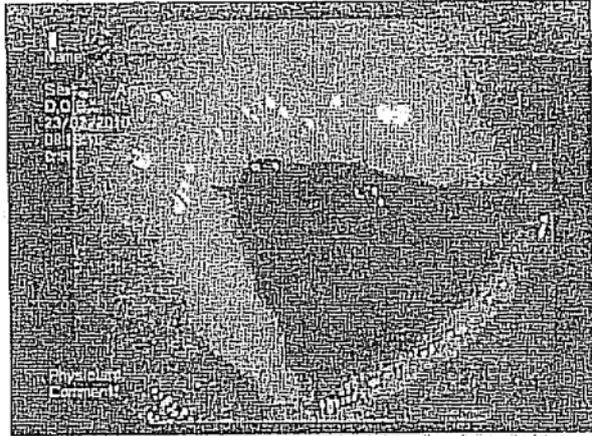


Fig.1

Fig. 1: Vista endoscópica no coloreada y no patológica

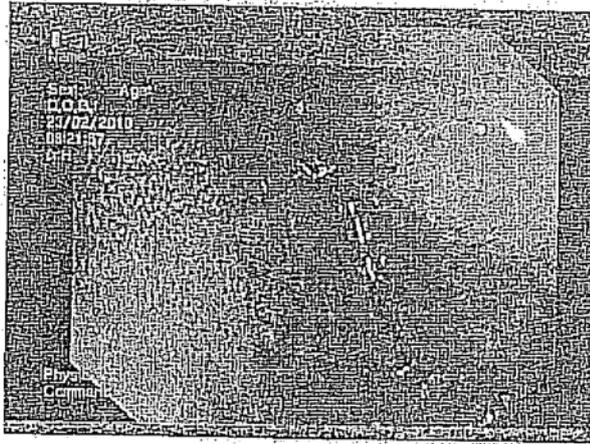


Fig.2

Fig. 2: La vista endoscópica se caracteriza por una excelente visualización de los detalles de la mucosa y, en particular, del patrón de grutas, que, por lo tanto, son claras debido a la acción de mejora y refuerzo del tinte que, depositado de manera homogénea, resalta notablemente los detalles de la mucosa que no serían notables a simple vista.

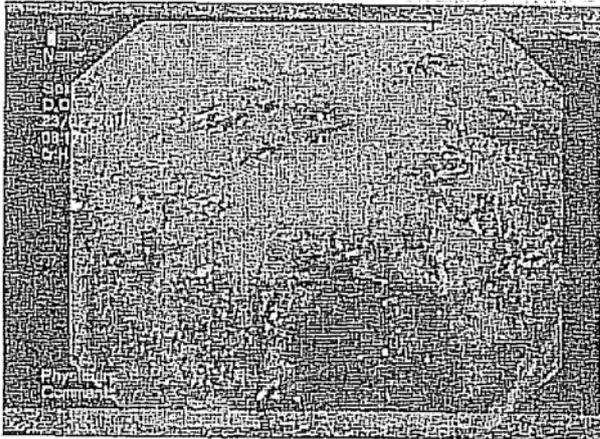


Fig.3

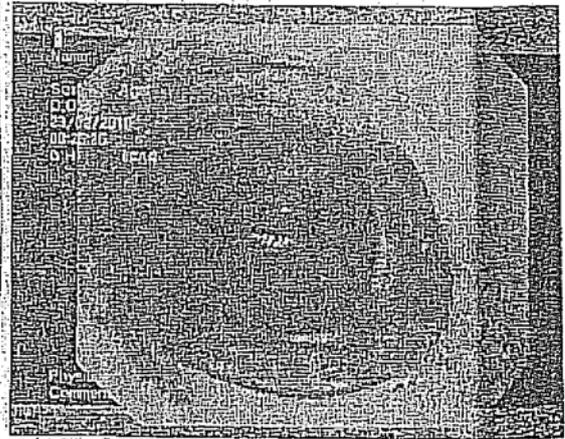


Fig.4

Fig. 3 y 4: En estas dos imágenes, la acción del tinte distribuido de manera homogénea permite una distinción clara entre las áreas patológicas (rojas) y las áreas no patológicas (más claras).

Tal distinción sería menos notable y clara sin el contraste de coloración cuya acción permite una definición precisa de los detalles de la mucosa y, por lo tanto, una distinción exacta entre las áreas patológicas y no patológicas de una manera clara con respecto a la visión endoscópica sin el tinte.

DIAGRAMA A

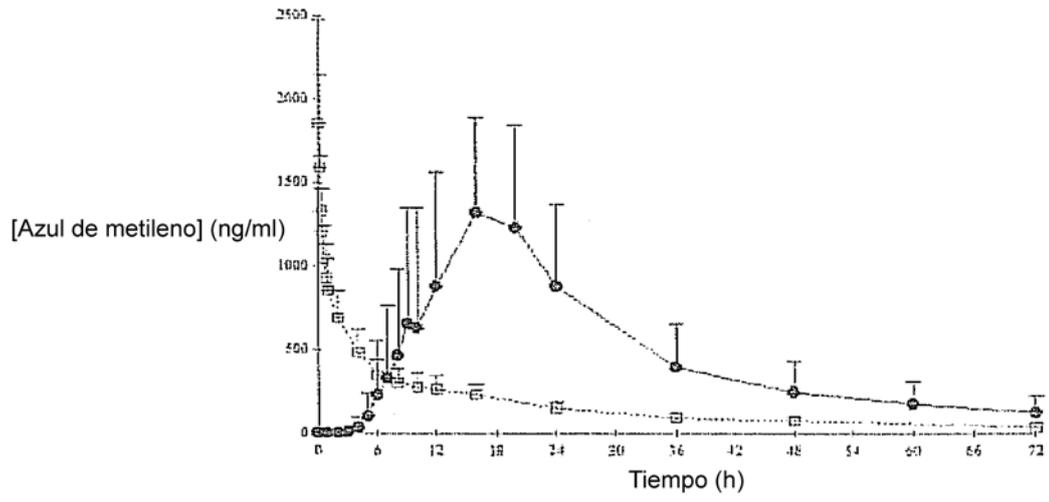


DIAGRAMA B

