

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 445**

51 Int. Cl.:

A61B 5/055 (2006.01)

G01R 33/56 (2006.01)

A61K 49/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2015 PCT/GB2015/051948**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2016 WO16005731**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2015 E 15739312 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 3166488**

54 Título: **Métodos de obtención de imágenes por resonancia magnética para el estudio del tránsito gastrointestinal**

30 Prioridad:

07.07.2014 GB 201412040

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

25.04.2019

73 Titular/es:

**NOTTINGHAM UNIVERSITY HOSPITALS NHS TRUST (100.0%)
QMC Campus Derby Road
Nottingham, Nottinghamshire NG7 2UH, GB**

72 Inventor/es:

**MARCIANI, LUCA;
HARRIS, ROY;
HOAD, CAROLINE LOUISE;
GOWLAND, PENELOPE ANNE;
PERKINS, ALAN CHRISTOPHER;
FOX, MARK ROBERT y
SPILLER, ROBIN CHARLES**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 710 445 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

Métodos de obtención de imágenes por resonancia magnética para el estudio del tránsito gastrointestinal.

5 Esta invención se refiere a métodos para el estudio del tránsito gastrointestinal en un sujeto humano o animal, y a cápsulas y otros materiales útiles en dichos métodos.

10 Las anomalías del tránsito gastrointestinal (GI) (tanto, orocoecal, intestino delgado y tránsito colónico) son una causa subyacente común de los síntomas gastrointestinales. El predominio de trastornos GI funcionales en la población general es del 25-40 % y esto representa hasta el 40 % de las consultas clínicas de GI. Dichos pacientes a menudo presentan un trastorno de la motilidad GI difusa. En particular, el estreñimiento afecta al 12 %-19 % de la población con un costo anual general estimado de \$ 235 millones de dólares, lo que equivale a \$ 7,522 de dólares por paciente.

15 Cuando un sujeto tiene una anomalía en la función GI, a menudo es necesario evaluar el tiempo que tarda la materia (principalmente alimentos y materia bacteriana) en pasar por el tracto GI del sujeto (denominado "tiempo de tránsito GI"). Además, el tiempo de tránsito para todo el intestino, el tránsito del intestino delgado (SBT), el tránsito colónico regional y el tránsito colónico pueden ser de particular interés y relevancia en la evaluación de los estados de la enfermedad. La evaluación directa del tiempo de tránsito GI a menudo se requiere para establecer un diagnóstico preciso y una terapia directa. En algunos casos, el resultado de la evaluación puede ser una cirugía, que incluye estomas para limpiar el
20 intestino o la resección de una parte del tracto GI que no funciona correctamente.

25 Los métodos actuales para evaluar el tránsito GI se basan en técnicas de medicina nuclear las cuales usan radiación ionizante, como la gammagrafía gamma y los rayos X. Los sujetos reciben una comida estándar etiquetada con marcadores radiactivos o ingieren marcadores radiopacos disponibles comercialmente y se someten a rayos X. Dichos métodos pueden ser inconvenientes o desagradables para el sujeto, y el uso de radiación ionizante generalmente no es deseable y puede prohibirse para ciertos grupos de pacientes.

30 Otros métodos mínimamente invasivos incluyen la prueba de aliento y las píldoras de radiotelemedría. En la prueba de aliento, un marcador ¹³C se ingiere con una comida y su apariencia se detecta más tarde en el aliento de los sujetos. Sin embargo, la etiqueta ¹³C debe metabolizarse primero y la variabilidad es grande. Las píldoras de radiotelemedría han aparecido recientemente en el mercado y han recibido la aprobación de la FDA para medir el tránsito GI, pero su utilidad y reproducibilidad aún están por evaluarse.

35 La obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI) es una técnica de obtención de imágenes no invasiva que se ha usado ampliamente en medicina debido a su capacidad para producir imágenes de alta calidad sin el uso de radiación ionizante. La MRI clínica convencional se basa en el hecho de que los núcleos de hidrógeno (¹H) presentes en el cuerpo (por ejemplo, como moléculas de agua) absorben y reemiten energía a una radiofrecuencia característica cuando se colocan en un campo magnético fuerte. Es posible detectar la abundancia de núcleos de hidrógeno presentes en el cuerpo, su ubicación y el tipo de tejido en el cual están presentes mediante el uso de diversas técnicas de MRI bien conocidas.
40 Existen agentes de contraste tal como el gadolinio que alteran la apariencia de un tejido en el cual están presentes, lo cual hace que el tejido sea más visible para la MRI ¹H. Otros núcleos tales como, por ejemplo, sodio (²³Na), flúor (¹⁹F) y carbono (¹³C) producen una señal de MRI, aunque su uso está mucho menos desarrollado que el uso de núcleos de hidrógeno.

45 La MRI también se ha usado en estudios experimentales de tránsito GI. Dichos estudios han implicado la ingestión por parte de un paciente de cápsulas que contienen materiales detectables por MRI, típicamente agua dopada con gadolinio. En otros estudios, las cápsulas también contenían un compuesto que contiene flúor detectable por MRI ¹⁹F (en oposición a ¹H).

50 Si bien, dichos estudios han demostrado que los métodos de MRI pueden usarse, en principio, para monitorear el tránsito GI, los métodos propuestos hasta ahora presentan una serie de desventajas. Las cápsulas que se usan necesariamente han sido bastante grandes, generalmente con dimensiones de 20 mm o más. Esto las hace relativamente difíciles de ingerir, especialmente para pacientes ancianos o pediátricos. Más importante, dichas cápsulas grandes pueden no pasar a través del tracto GI de una manera que sea verdaderamente representativa del tránsito GI. En particular, las cápsulas
55 pueden dejar el estómago más lentamente que los alimentos, pero luego pasan a través del resto del tracto GI más rápidamente. En el caso de métodos que involucran más de un nucleido de MRI (es decir, más de un núcleo detectable por MRI, por ejemplo, ¹H y ¹⁹F), los métodos pueden ser difíciles o imposibles de llevar a cabo mediante el uso de escáneres de MRI estándar, los cuales normalmente se diseñan solo para la MRI ¹H.

60 El artículo: E. PLACIDI Y OTROS: "In vivo gastrointestinal transit study using double-labelled markers", PROCEEDINGS INTERNATIONAL SOCIETY FOR MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, vol. 19, 2011, página 3497, se relaciona con un estudio de tránsito gastrointestinal por MRI in vivo mediante el uso de un marcador de doble etiqueta.

65 El documento US 5 538 737 A1 describe cápsulas que contienen composiciones para la administración oral de un antagonista de H₂. Las composiciones son emulsiones que tienen una porción de agua y una porción de aceite.

Los trastornos del tracto GI son un problema particular entre los pacientes pediátricos. El nueve por ciento de los niños en todo el mundo sufre de estreñimiento en algún momento de sus vidas. El estreñimiento se vuelve crónico en un tercio de estos niños con un gran impacto tanto en su bienestar como en el de sus familias. Muchos son referidos al hospital y algunos son sometidos a cirugía. En el entorno hospitalario, el estreñimiento pediátrico forma el 3 % de todas las referencias a la práctica pediátrica y hasta el 25 % a los gastroenterólogos pediátricos. El estreñimiento funcional puede deteriorar notablemente la calidad de vida y provocar consultas repetidas, intentos de tratamiento y diversas investigaciones. Un estudio reciente de los Estados Unidos sugiere que existe un gran costo de los recursos de salud para niños con estreñimiento, que se estima en \$ 3,9 mil millones por año. En Gran Bretaña, se informa que el 34 % de los niños de 4-11 años han tenido estreñimiento. De estos, el 5 % tuvo quejas por más de 6 meses. Manejar a estos jóvenes pacientes es difícil. La evaluación directa y temprana del tiempo de tránsito GI puede confirmar la presencia de tránsito lento, proporcionar información sobre las causas de la enfermedad, estratificar a los pacientes (por ejemplo, estreñimiento de tránsito lento y síndrome de intestino irritable, estreñimiento), terapia directa y respuestas de monitoreo. Sin embargo, en la actualidad, esto no se hace de manera rutinaria en los niños debido a la falta de una metodología estandarizada y las preocupaciones con respecto al uso de la radiación ionizante en esta población joven. En el Reino Unido, el uso temprano de rayos X y los estudios de tránsito actuales están explícitamente descartados por las guías clínicas de NICE (Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención) y solo deben considerarse como un servicio especializado en casos de estreñimiento intratable. Por lo tanto, los médicos se basan principalmente en los síntomas, a menudo según lo informado por los padres del niño. La incertidumbre lleva a citas y tratamientos repetidos, a la infelicidad con los resultados y al desperdicio de recursos del servicio de salud. Preocupaciones similares se aplican a otros grupos para los cuales se excluye el uso de radiación ionizante, por ejemplo, mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil.

Por lo tanto, existe la necesidad de métodos no invasivos mejorados para monitorear el tránsito GI que reflejen con precisión la manera en la cual los alimentos se transportan a través del tracto GI del sujeto. Es particularmente conveniente que tales métodos sean aplicables a pacientes ancianos y pediátricos, y que los métodos puedan llevarse a cabo mediante el uso de equipos estándar y ampliamente disponibles.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un método de obtención de imágenes de un sujeto humano o animal, cuyo sujeto ha ingerido previamente un contenedor que contiene primer y un segundo fluido que son detectables y distinguibles por MRI, cuyo método comprende las etapas de

- a) formar una primera imagen de resonancia magnética de al menos una porción del tracto GI del sujeto en el cual se encuentra el contenedor, en donde las magnetizaciones del primer y el segundo fluido están en fase;
- b) formar una segunda imagen de resonancia magnética, coincidente con la primera imagen, en donde las magnetizaciones del primer y el segundo fluido están fuera de fase; y
- c) sustraer la segunda imagen de la primera imagen, o viceversa, para formar una imagen compuesta.

El método del primer aspecto de la invención es útil como un medio para evaluar el tránsito GI en el sujeto. Por lo tanto, la invención también proporciona un método para evaluar el tránsito GI en un sujeto humano o animal, en donde dicha primera imagen en la etapa a) se forma en un momento conocido después de dicha ingestión del contenedor por parte del sujeto, y que comprende además

- d) analizar la imagen compuesta para determinar la ubicación del contenedor dentro del tracto GI del sujeto.

Las imágenes en fase y fuera de fase pueden formarse directamente, por ejemplo, mediante la obtención de imágenes de eco doble. Alternativamente, las imágenes pueden formarse indirectamente, por ejemplo, mediante el uso de imágenes de eco doble o de eco múltiple, de manera que, las magnetizaciones del primer y el segundo fluido no se visualizan en fase y fuera de fase, sino que las imágenes en fase y fuera de fase se generan mediante el procesamiento de datos posterior.

Más comúnmente, las etapas a) -d) anteriores se repetirán varias veces con el propósito de rastrear el progreso del contenedor a través del tracto GI del sujeto. Por lo tanto, el método puede repetirse a intervalos durante un período de tiempo suficiente para monitorear el progreso del contenedor a través del tracto GI o una parte del mismo, y para permitir llegar a una conclusión significativa en relación con la función del tracto GI, o de segmentos seleccionados del tracto GI, en términos de tiempo de tránsito. Por lo tanto, las imágenes pueden generarse varias veces en el transcurso de un período de tiempo que es lo suficientemente largo como para que pueda rastrearse el paso del contenedor a través del tracto GI del sujeto para que sea posible la evaluación clínica requerida de la función GI. Dicho período de tiempo puede ser de hasta 12 horas, o de hasta 24 horas, o de hasta 48 horas, o más. El número de veces que se generan imágenes durante ese período puede ser de 2 a 4, o hasta 6, 8, 10, 12 o más.

En general, el método implicará la ingestión de una pluralidad de contenedores, sobre todo para maximizar la probabilidad de que al menos un contenedor sea perceptible en las imágenes de MRI. La cantidad de contenedores que se ingieren dependerá de una serie de factores, incluido el tamaño de los contenedores. Como se describe a continuación, en algunas modalidades de la invención, los contenedores tienen dimensiones del orden de unos pocos milímetros. En tales casos, el sujeto puede ingerir típicamente hasta 24 contenedores o más, por ejemplo, de 2 a 20, o de 2 a 10, o de 2 a 8, o de 2 a 6 contenedores. En otras modalidades, también descritas a continuación, los contenedores tienen la forma de micropartículas, en cuyo caso el número de contenedores individuales puede ser muy grande.

Los contenedores pueden ingerirse por parte del sujeto en más de una vez. Por lo tanto, un primer contenedor (o una primera pluralidad de contenedores) puede ingerirse en un primer momento, y un segundo contenedor (o una segunda pluralidad de contenedores) puede ingerirse en un segundo momento posterior. Cuando los contenedores se ingieren en dos o más momentos, puede ser conveniente distinguirlos entre sí. Esto puede lograrse mediante diversos medios. Por ejemplo, los contenedores pueden tener diferentes formas que son perceptibles en las imágenes de MRI. Alternativamente, uno o ambos de los fluidos en los diferentes contenedores pueden ser distinguibles en base a sus propiedades de MRI. Por ejemplo, uno de los fluidos puede ser agua dopada con diferentes concentraciones de un agente de contraste como el gadolinio, cuyo efecto es que los fluidos acuosos en diferentes contenedores tienen diferentes tiempos de relajación, por lo que pueden distinguirse entre sí mediante la elección correcta de los parámetros de imagen.

"Detectable mediante MRI" cuando se aplica al primer y al segundo fluido en el contexto de la presente invención significa simplemente que el fluido contiene núcleos que absorben y reemiten radiación electromagnética de radiofrecuencia de una manera que permite la generación de una imagen mediante el uso de técnicas estándar de MRI. Típicamente, el fluido contiene núcleos de ^1H , por lo que las imágenes pueden generarse mediante el uso de equipos de MRI adaptados, como la mayoría de los equipos, para la obtención de imágenes del material que contiene ^1H . El primer y el segundo fluido necesariamente contienen el mismo nucleido, más comúnmente ^1H .

"Distinguible mediante MRI" cuando se aplica al primer y al segundo fluido en el contexto de la presente invención significa que el nucleido de interés (más comúnmente núcleo ^1H) tiene propiedades de resonancia magnética nuclear algo diferentes en un fluido que en el otro. En general, esto significa que, a cualquier intensidad de campo magnético determinada, el nucleido de uno de los fluidos tiene una frecuencia de resonancia ligeramente diferente a la frecuencia de resonancia del mismo nucleido en el otro fluido. Esto se conoce comúnmente como uno de los fluidos que tienen un desplazamiento químico ligeramente diferente al del otro fluido.

El primer y el segundo fluido son, por lo tanto, convenientemente fluidos que contienen una gran cantidad del mismo nucleido, pero en los cuales ese nucleido ocupa diferentes entornos químicos, de manera que las frecuencias resonantes del nucleido en los dos fluidos difieren lo suficiente. Preferentemente, los fluidos también son tales que no son tóxicos y son compatibles fisiológicamente, de manera que no presentan un riesgo para el sujeto si se liberan del contenedor. Una combinación particularmente conveniente del primer y el segundo fluido es agua (o un medio acuoso que contiene agua) y un aceite.

Típicamente, el primer fluido es acuoso. Por lo tanto, el primer fluido puede ser agua o una solución acuosa, o como se describe a continuación, puede ser la fase acuosa de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. El primer fluido puede contener un soluto que modifica las propiedades de MRI del primer fluido. Dicho soluto puede ser un material conocido por su uso como un agente de contraste en la MRI. Tales materiales funcionan típicamente al alterar los tiempos de relajación de la resonancia magnética del primer fluido, e incluyen sales de gadolinio y otros iones paramagnéticos. La naturaleza de la primera y la segunda imagen, y por lo tanto de la imagen compuesta, puede optimizarse mediante la elección apropiada de la concentración del soluto en el primer fluido.

Una amplia variedad de aceites puede ser adecuada para su uso como el segundo fluido. Típicamente, tales aceites incluyen aceites de origen vegetal, marino o animal. Por ejemplo, el aceite puede seleccionarse del grupo que consiste en aceites bien conocidos y ampliamente disponibles tales como aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de canola, aceite de semilla de algodón, aceite de coco, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de semilla de borraja, aceite de semilla de cáñamo, aceite de arenque, aceite de hígado de bacalao, aceite de hígado de salmón, aceite de linaza, aceite de germen de trigo, aceite de onagra y mezclas de los mismos.

También pueden ser adecuadas otras formas de aceite, tales como aceites minerales y aceites de silicona. Sin embargo, se prefiere el uso de un aceite que se encuentra en los productos alimenticios, y por lo tanto se conoce que no es tóxico en el caso de que fuera liberado del contenedor dentro del tracto GI del sujeto.

El primer fluido y/o el segundo fluido pueden tener la forma de un gel. El gel puede ser relativamente sólido a temperatura ambiente, para facilitar la fabricación, manejo y administración al sujeto, pero que se vuelve fluido y, por lo tanto, es más fácil la obtención de imágenes por MRI, a la temperatura corporal.

El método de la invención requiere la generación de dos imágenes: una primera imagen en la cual las magnetizaciones de la primera y la segunda imagen están en fase y una segunda imagen en la cual las magnetizaciones están fuera de fase. Los significados de estos términos, y las formas en que pueden generarse tales imágenes, serán familiares para los expertos en la técnica de la MRI. Sin embargo, brevemente descrito, con referencia a los nucleidos ^1H en aceite y agua, cuando el contenedor que contiene los dos fluidos se coloca dentro de un campo magnético, la magnetización neta de los nucleidos ^1H de cada fluido puede representarse como un vector que hace precesión alrededor del eje del campo magnético aplicado. Sin embargo, la frecuencia de precesión de los nucleidos ^1H en el primer fluido (aceite) será ligeramente diferente a la de los nucleidos ^1H en el segundo fluido (agua), es decir, los dos fluidos tienen diferentes desplazamientos químicos. Por lo tanto, las magnetizaciones de los dos fluidos harán precesión a diferentes velocidades y, al hacerlo, también pierden coherencia. La generación de una imagen normalmente implica la aplicación de una serie de pulsos de radiofrecuencia, cuyo efecto es restaurar la coherencia de las magnetizaciones en precesión. Mediante la elección apropiada del intervalo de tiempo entre los pulsos de radiofrecuencia, pueden generarse imágenes con los

vectores de magnetización de los nucleidos en el primer y el segundo fluido en alineación (en fase) o con las magnetizaciones opuestas (fuera de fase). Como se señaló anteriormente, también es posible generar imágenes de eco doble y de eco múltiple que no están exactamente en fase y fuera de fase, pero pueden procesarse posteriormente para reconstruir matemáticamente un par de imágenes en fase y fuera de fase.

5 La segunda imagen coincide con la primera imagen. Esto significa que la segunda imagen coincide con la primera imagen tanto espacial como temporalmente. Por "coincidencia temporal" se entiende que el intervalo de tiempo entre la generación de la primera y la segunda imagen es lo suficientemente breve como para que cualquier desplazamiento de cualquier característica de la imagen durante ese intervalo sea despreciable. En particular, el intervalo entre la generación de la primera imagen y la segunda imagen debe ser de manera que no se produzca un desplazamiento significativo del contenedor durante ese intervalo. Sin embargo, en la práctica, este intervalo suele ser de unos pocos milisegundos, por lo que el desplazamiento es poco probable.

15 Si existe algún desplazamiento espacial de la segunda imagen con relación a la primera imagen (por ejemplo, en el caso de que el sujeto se mueva ligeramente entre la generación de la primera y la segunda imagen), puede aplicarse una corrección apropiada a una o ambas imágenes para realinearlas, como parte del procesamiento de datos antes de sustraer una imagen de la otra.

20 La etapa final del método de acuerdo con la invención implica el procesamiento de la primera y la segunda imagen al sustraer una de la otra para crear una imagen compuesta. El procesamiento de datos de este tipo es una práctica estándar en la MRI, y los métodos y equipos necesarios para lograrlo serán familiares para los expertos en la técnica. En general, cada imagen consiste en una matriz de píxeles (elementos de imagen) o vóxeles (elementos de volumen), cuyos valores representan las intensidades de la imagen de MRI en esos lugares. La sustracción de una imagen de la otra implica esencialmente sustraer el valor de cada píxel/vóxel en una imagen de la del píxel/vóxel correspondiente en la otra. Un resultado importante de este proceso es que los píxeles o vóxeles de las características de fondo de las imágenes que contienen principalmente agua, pero no mucha grasa (como los músculos) o sobre todo grasa, pero no mucha agua (como la grasa visceral) tendrán una intensidad similar tanto en la primera como en la segunda imagen: por lo tanto, disminuirán notablemente su intensidad en la imagen de sustracción compuesta. Por otro lado, los píxeles o vóxeles de las características de las imágenes que contienen una mezcla de grasa y agua (como las cápsulas) tendrán una alta intensidad en una imagen y una baja intensidad en la otra: por lo tanto, permanecerán brillantes en la imagen compuesta (sustracción). De esta manera, el contraste de la imagen aumenta, lo que conduce a una mayor facilidad y precisión en la identificación de las posiciones del contenedor dentro del tracto GI del sujeto. La mejora de la imagen puede facilitar la identificación automática o semiautomática de la posición del contenedor dentro del tracto GI.

35 Los métodos de la presente invención pueden utilizar las propiedades de resonancia magnética de cualquier nucleido. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, el nucleido de interés será el ¹H. El equipo estándar de MRI disponible comercialmente se adapta para la obtención imágenes ¹H, y los fluidos adecuados para su uso en la invención contienen altas proporciones de núcleos ¹H (por ejemplo, agua y aceites vegetales y similares).

40 Los métodos por los cuales se generan las imágenes de MRI pueden involucrar cualquier técnica de MRI adecuada. Estos incluyen, sin limitación, obtención de imágenes selectivas/suprimidas, obtención de imágenes ponderadas en T1, obtención de imágenes ponderadas en T2, obtención de imágenes por Transferencia de Saturación de Intercambio Químico (CEST) y obtención de imágenes CEST diamagnéticas (DIACEST).

45 El contenedor tiene, preferentemente, la forma de una cápsula o similar, es decir, una cubierta hueca, perla o perla/gota recubierta, dentro del cual están contenidos el primer y el segundo fluido. La pared del contenedor debe ser de manera que retenga su integridad en el ambiente ácido del estómago y las condiciones alcalinas que predominan en los intestinos.

50 El contenedor puede comprender compartimentos separados para el primer y el segundo fluido. Sin embargo, se prefiere particularmente que el primer y segundo fluido ocupen precisamente las mismas ubicaciones espaciales. Por lo tanto, el primer y el segundo fluido pueden mezclarse íntimamente. Por lo tanto, el primer y el segundo fluido pueden constituir fases distintas de una dispersión coloidal tal como una emulsión. La emulsión puede ser una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite.

55 El contenedor tiene, preferentemente, dimensiones suficientemente pequeñas que el sujeto puede ingerir fácilmente, incluso si el sujeto es una persona mayor o un niño. Preferentemente, las dimensiones del contenedor no superan los 10 mm. Con mayor preferencia, las dimensiones del contenedor no superan los 5 mm. Las dimensiones del contenedor pueden ser del orden de 1 mm o 2 mm o 3 mm. Por lo tanto, el contenedor puede tener una dimensión máxima de 0,5 mm a 10 mm, o de 0,5 mm a 5 mm, o de 0,5 mm a 3 mm.

60 El contenedor puede ser esférico o no esférico, por ejemplo, ovalado o alargado. Los contenedores esféricos pueden preferirse por razones de simplicidad de fabricación, particularmente en el caso de contenedores muy pequeños. Sin embargo, los contenedores no esféricos pueden distinguirse más fácilmente en las imágenes de MRI y los contenedores alargados pueden ser más fáciles de tragar que las formas de disco o esféricas.

65 En otras modalidades, los contenedores son más pequeños y tienen la forma de partículas huecas llenas de líquido detectable por MRI. Dichas partículas son típicamente, aunque no necesariamente, generalmente esféricas o alargadas,

con diámetros u otras dimensiones del orden de 2 mm o menos, por ejemplo, entre 0,01 mm y 1 mm. Las partículas pueden administrarse como una suspensión o compuesto acuoso que puede ser relativamente fácil de ingerir para el sujeto. Por ejemplo, las partículas pueden suspenderse en un medio líquido o viscoso para formar una bebida.

5 Los contenedores de micropartículas adecuados pueden parecerse a las microcápsulas disponibles comercialmente, como las disponibles en Ashland (www.ashland.com) bajo el nombre comercial de ISP MicroCapsules, pero formadas o cubiertas con un material que mantiene su integridad durante el paso a través del tracto GI.

10 Tales partículas pequeñas pueden comprender tanto el primer como el segundo fluidos, especialmente cuando el primer y el segundo fluido se mezclan íntimamente, como en una emulsión. Alternativamente, las partículas pueden contener solo uno de los fluidos, pero pueden administrarse como una mezcla de partículas que contienen el primer líquido y partículas que contienen el segundo líquido.

15 Las pequeñas partículas llenas de líquido de este tipo generalmente no serán perceptibles individualmente en las imágenes de MRI, pero serán aparentemente colectivas como una nube difusa de material, cuyo progreso a través del tracto GI puede seguirse por el método de la invención.

20 Cualquiera que sea la naturaleza de los contenedores, preferentemente, tienen una densidad que es comparable con la del contenido del estómago, es decir, el alimento ingerido y el quimo, de manera que los contenedores no se hundan en la base del estómago ni floten dentro del estómago, lo cual podría retrasar el paso del contenedor desde el estómago. Por lo tanto, el contenedor tiene, preferentemente, una densidad de 1,0-1,5 g/cm³, con mayor preferencia 1,0-1,2 g/cm³.

25 Se cree que el uso de cápsulas que contienen aceite en el monitoreo del tránsito GI por MRI es nuevo y representa un aspecto adicional de la invención. De acuerdo con ese aspecto de la invención, se proporciona un método para la obtención de imágenes de un sujeto humano o animal, cuyo sujeto ha ingerido previamente un contenedor que contiene un aceite que es detectable por MRI, cuyo método comprende la formación de una imagen de resonancia magnética de al menos una porción del tracto GI del sujeto en el cual se ubica el contenedor.

30 Mientras que el agua endógena presente dentro del tracto GI y los tejidos circundantes pueden hacer difícil percibir los marcadores a base de agua en los métodos de la invención, se ha encontrado que esto no es un problema para los marcadores a base de aceite.

35 Se cree que es debido a que, en general, no se espera que el lumen del tracto GI contenga bolsas de cantidades sustanciales de material que tengan propiedades de MRI similares a los aceites que son útiles en la presente invención (por ejemplo, grasa y similares).

Una modalidad preferida de la invención es un método para evaluar el tránsito GI en un sujeto humano o animal, cuyo sujeto ha ingerido previamente un contenedor que contiene un aceite que es detectable por MRI, cuyo método comprende las etapas de

- 40 a) en un momento conocido después de la ingestión por parte del sujeto del contenedor, formar una imagen de resonancia magnética de al menos una porción del tracto GI del sujeto en el cual se encuentra el contenedor; y
b) identificar la ubicación del contenedor dentro del tracto GI del sujeto en dicho momento.

45 Otra modalidad preferida de la invención que se considera que es novedosa es el uso de una pluralidad de marcadores que son detectables y distinguibles por MRI, y que se ingieren en diferentes momentos, en un método para evaluar el tránsito GI. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para evaluar el tránsito GI en un sujeto humano o animal, cuyo método comprende las etapas de

- 50 a) en un momento determinado después de que el sujeto ha ingerido una primera forma de marcador detectable por MRI y distinguible por MRI, formar una imagen de resonancia magnética de al menos una porción del tracto GI del sujeto en el cual se ubica la primera forma de marcador; y
b) en un momento determinado después de que el sujeto ha ingerido una segunda forma de marcador detectable por MRI y distinguible por MRI, formar una imagen de resonancia magnética de al menos una porción del tracto GI del sujeto en el cual se ubica la segunda forma de marcador.

55 Este aspecto de la invención puede involucrar, por supuesto, formas adicionales de marcador, por ejemplo, la tercera y la cuarta forma de marcador. Como se describió anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención, las diferentes formas de marcador pueden distinguirse por diversos medios. Por ejemplo, los contenedores pueden tener diferentes formas que son perceptibles en las imágenes de MRI. Alternativamente, los marcadores pueden ser distinguibles en base a sus propiedades de MRI. Por ejemplo, los marcadores pueden ser contenedores llenos de materiales que tienen diferentes propiedades de MRI, por ejemplo, agua dopada con diferentes concentraciones de un agente de contraste como el gadolinio, cuyo efecto es que los fluidos acuosos en diferentes contenedores tienen diferentes tiempos de relajación, de manera que pueden distinguirse entre sí por la elección adecuada de los parámetros de imagen.

60 Los métodos de la invención son particularmente útiles en la evaluación del tránsito GI en pacientes pediátricos, pacientes jóvenes (por ejemplo, hasta 21 años de edad) y mujeres en edad fértil. En tales pacientes, no se aconseja el uso convencional de rayos X. Los marcadores de MRI que son pequeños son relativamente fáciles de ingerir y se comportan

dentro del tracto GI de una manera que es representativa del tránsito GI en el sujeto. Por lo tanto, la invención proporciona además un método para evaluar el tránsito GI en un sujeto humano o animal, cuyo sujeto ha ingerido previamente una pluralidad de marcadores detectables por MRI que tienen dimensiones máximas de menos de 5 mm, cuyo método comprende formar una imagen de resonancia magnética de al menos una porción del tracto GI del sujeto en el cual se ubican los marcadores.

Los marcadores de MRI empleados en la invención pueden ser cualquiera de los descritos anteriormente, es decir, contenedores que contienen el primer y el segundo fluido (por ejemplo, aceite y agua o una emulsión), contenedores de aceite o contenedores de agua, o contenedores de una solución de un agente de contraste de MRI. El número y la naturaleza de los contenedores, el número de veces que se generan las imágenes y la escala de tiempo en la cual se generan las imágenes puede ser como se describió anteriormente.

Los métodos de la invención implican el uso de nuevos marcadores detectables por MRI. De acuerdo con un aspecto adicional, por lo tanto, se proporciona un kit que comprende una pluralidad de marcadores detectables por MRI adecuados para su uso en cualquiera de los métodos anteriores, junto con instrucciones para su uso en cualquiera de esos métodos.

Como se describió anteriormente, los marcadores pueden tomar la forma de contenedores que contienen el primer y el segundo fluido (por ejemplo, aceite y agua o una emulsión), contenedores de aceite o contenedores de agua, o contenedores de una solución de un agente de contraste de MRI.

Los marcadores útiles en los métodos de la invención también se consideran novedosos, y representan un aspecto adicional de la invención, la cual, por lo tanto, proporciona un marcador para el uso en MRI de un sujeto humano o animal para evaluar el tránsito GI en ese sujeto, el marcador comprende un contenedor que contiene el primer y el segundo fluido que son detectables y distinguibles por MRI, cuyo contenedor se configura para retener su integridad en el ambiente ácido del estómago y las condiciones alcalinas que predominan en los intestinos, en donde el primer y el segundo fluido son agua o un medio acuoso que contiene agua, y un aceite.

En modalidades preferidas, el primer y el segundo fluido juntos forman una emulsión.

En otro aspecto, se proporciona un marcador para uso en MRI de un sujeto humano o animal, el marcador comprende un compuesto acuoso o suspensión de partículas huecas que contienen un fluido detectable por MRI. En algunas modalidades preferidas, el fluido puede comprender una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite.

Las instrucciones pueden comprender instrucciones para calcular una puntuación de centro geométrico (como se describe a continuación) y pueden comprender información sobre ejemplos de puntuaciones de centro geométrico. Las instrucciones pueden comprender una indicación de una o más puntuaciones centrales geométricas normales y/o una o más puntuaciones centrales geométricas anormales. Las instrucciones pueden comprender un cuadro que ilustra las secciones imaginarias de la estructura del cuerpo.

Los métodos de la invención son útiles en la evaluación del tránsito GI. Los métodos pueden usarse para estudiar el tránsito intestinal completo o el tránsito a través de una región del tracto GI, por ejemplo, el tránsito del intestino delgado, el tránsito colónico o el tránsito colónico regional.

La evaluación del tránsito de GI puede comprender anotar un tiempo de administración en el cual el o cada marcador se administra al sujeto, determinar la ubicación para el o cada marcador dentro del tracto GI del sujeto mediante un método descrito anteriormente, y usar la(s) ubicación(es), junto con el tiempo que ha transcurrido entre la administración y la obtención de imágenes, para producir una puntuación indicativa del tránsito del (de los) marcador(es).

La evaluación del tránsito GI puede comprender determinar un tiempo de tránsito promedio. La evaluación del tránsito puede comprender simplemente sumar cuántas cápsulas están presentes en un segmento determinado del tracto GI en un momento determinado y usar cálculos simples para asignar un tiempo de tránsito, o determinar una puntuación geométrica central indicativa del tiempo de tránsito. La determinación de la puntuación geométrica central puede comprender la etapa de dividir teóricamente el tracto GI en una pluralidad de secciones imaginarias. El método puede comprender anotar cuántos marcadores se encuentran en cada una de las secciones imaginarias en el tiempo de la obtención de imágenes (o en cada uno).

A cada sección imaginaria puede asignarse un número. El método puede comprender multiplicar el número de marcadores encontrados en una sección respectiva (si corresponde) por el número asignado a esa sección para producir un número ponderado de marcadores para esa sección. El método puede comprender sumar los números ponderados para cada sección (o cada número ponderado que no sea cero) y dividir por el número total de marcadores ingeridos para producir una puntuación geométrica central.

Las modalidades preferidas de la invención incluyen las siguientes:

a) Un método para evaluar el tránsito GI en un sujeto humano o animal, cuyo método implica la ingestión por parte del sujeto de un contenedor (o, más generalmente, una pluralidad de contenedores) que contiene dos fluidos diferentes que pueden detectarse y distinguirse por MRI. Los dos fluidos pueden ser agua (o, más comúnmente, una solución acuosa) y

un aceite, y pueden estar en forma de una emulsión. Los contenedores pueden ser cápsulas o similares, perlas o perlas/gotas cubiertas, con tamaños del orden de unos pocos milímetros, o pueden ser microcápsulas de tamaño mucho más pequeño. En este último caso, los contenedores pueden ingerirse en forma de suspensión o de compuesto acuoso. En una serie de momentos posteriores a la ingestión del (de los) contenedor(es), se generan imágenes del tracto GI del sujeto, de manera que puede monitorearse el progreso del (de los) contenedor(es). La identificación de la ubicación del (de los) contenedor(es) en cada momento medido se facilita mediante la generación de una imagen compuesta, como se describió anteriormente. Puede usarse un esquema de evaluación definido para evaluar los resultados, lo que permite realizar la evaluación clínica requerida de la función GI.

b) Un método para evaluar el tránsito GI en un sujeto humano o animal, cuyo método implica la ingestión por parte del sujeto de un contenedor (o, más generalmente, una pluralidad de contenedores) que contiene un aceite que es detectable por MRI. Los contenedores pueden ser cápsulas o similares, con tamaños del orden de unos pocos milímetros, o pueden ser microcápsulas de un tamaño mucho más pequeño. En este último caso, los contenedores pueden ingerirse en forma de suspensión o de compuesto acuoso. En una serie de momentos posteriores a la ingestión del (de los) contenedor(es), se generan imágenes del tracto GI del sujeto, de manera que puede monitorearse el progreso del (de los) contenedor(es). Puede usarse un esquema de evaluación definido para evaluar los resultados, lo que permite realizar la evaluación clínica requerida de la función GI.

c) Un método para evaluar el tránsito GI en un niño, cuyo método consiste en la ingestión por parte del niño de una pluralidad de pequeños marcadores detectables por MRI (con dimensiones de menos de 5 mm). Los contenedores pueden ser cápsulas o similares, o pueden ser microcápsulas de tamaño mucho más pequeño. En este último caso, los contenedores pueden ingerirse en forma de suspensión o de compuesto acuoso. Los contenedores pueden contener un aceite que es detectable por MRI. Los contenedores pueden contener dos fluidos diferentes que pueden detectarse y distinguirse por MRI. Los dos fluidos pueden ser agua (o, más comúnmente, una solución acuosa) y un aceite, y pueden estar en forma de una emulsión. En una serie de momentos posteriores a la ingestión del (de los) contenedor(es), se generan imágenes del tracto GI del sujeto, de manera que puede monitorearse el progreso del (de los) contenedor(es). Puede usarse un esquema de evaluación definido para evaluar los resultados, lo que permite realizar la evaluación clínica requerida de la función GI.

El principio que sustenta los métodos de la invención se ilustrará ahora con referencia a la Figura 1 acompañante, la cual muestra imágenes de MRI 1H de un banco de pruebas que comprende un par de viales que contienen gel de agar dentro del cual se dispersan las semillas de girasol. Las semillas de girasol son modelos adecuados para ilustrar la presente invención, ya que contienen humedad y aceite, el aceite está presente en las microbolsas dentro de las semillas. Además, el banco de pruebas contiene un espectro de agua (es decir, una característica llena de agua), la característica circular a la derecha de cada imagen, y un espectro de aceite, la característica generalmente semicircular a la izquierda de cada imagen.

Las imágenes son las siguientes:

a) Esta imagen se genera en condiciones de MRI que revelan solo el componente que contiene agua del banco de pruebas. Los viales son visibles, al igual que las semillas de girasol (como regiones de intensidad reducida) dentro de los viales. El espectro de agua es claramente visible, pero no el espectro del aceite.

b) Esta imagen se generó en condiciones de MRI que revelan solo el componente que contiene aceite del banco de pruebas. Por lo tanto, solo el espectro de aceite y las semillas de girasol son claramente visibles, estos últimos como puntos brillantes. Esto ilustra la viabilidad del uso de cápsulas o partículas que contienen aceite en los métodos de la invención.

c) Esta imagen se calculó para mostrar las magnetizaciones del aceite y el agua en fase. Esta imagen corresponde, por lo tanto, a la "primera imagen" del primer aspecto de la invención. Los espectros de agua y aceite son claramente visibles, al igual que los viales, pero el contraste entre las semillas de girasol y el gel de agar circundante es bastante bajo.

d) En esta imagen, las magnetizaciones del aceite y el agua se muestran desfasadas. La imagen constituye, por lo tanto, la "segunda imagen". Nuevamente, los espectros de aceite y agua son visibles, y las semillas de girasol son fácilmente visibles (como áreas de intensidad reducida en comparación con las del gel de agar circundante).

e) Finalmente, esta imagen compuesta se obtuvo al sustraer la imagen c) de la imagen b). Las semillas de girasol son fácilmente visibles como puntos brillantes contra un fondo gris uniforme.

Reivindicaciones

- 5 1. Un método de obtención de imágenes de un sujeto humano o animal, cuyo sujeto ha ingerido previamente un contenedor que contiene el primer y el segundo fluido que son detectables y distinguibles por MRI, cuyo método comprende las etapas de
 - a) formar una primera imagen de resonancia magnética de al menos una porción del tracto GI del sujeto en el cual se encuentra el contenedor, en donde las magnetizaciones del primer y el segundo fluido están en fase;
 - 10 b) formar una segunda imagen de resonancia magnética, coincidente con la primera imagen, en donde las magnetizaciones del primer y el segundo fluido están fuera de fase; y
 - c) sustraer la segunda imagen de la primera imagen, o viceversa, para formar una imagen compuesta.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, para evaluar el tránsito de GI en un sujeto humano o animal, en el cual dicha primera imagen en la etapa a) se forma en un momento conocido después de dicha ingestión del contenedor por parte del sujeto, y que comprende, además
 - d) analizar la imagen compuesta para determinar la ubicación del contenedor dentro del tracto GI del sujeto.
- 20 3. El método de la reivindicación 2, en donde las etapas a) -d) se repiten varias veces con el propósito de seguir el progreso del contenedor a través del tracto GI del sujeto.
4. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde el sujeto ha ingerido una pluralidad de contenedores.
5. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde los contenedores se ingieren por parte del sujeto en dos o más momentos y son distinguibles entre sí.
- 25 6. El método de la reivindicación 5, en donde los contenedores son distinguibles en virtud de tener diferentes formas que son perceptibles en las imágenes de MRI, o en donde los contenedores son distinguibles en base a sus propiedades de MRI.
- 30 7. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde el primer y el segundo fluido son agua (o un medio acuoso que contiene agua) y un aceite.
8. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde el contenedor tiene la forma de una cápsula o similar, es decir, una cubierta hueca dentro de la cual están contenidos el primer y el segundo fluido, y la pared del contenedor es de manera que retiene su integridad en el ambiente ácido del estómago y las condiciones alcalinas predominantes en los intestinos.
- 35 9. El método de la reivindicación 8, en donde el contenedor comprende compartimentos separados para el primer y el segundo fluido.
- 40 10. El método de la reivindicación 8, en donde el primer y el segundo fluido constituyen fases distintas de una dispersión coloidal tal como una emulsión.
11. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde las dimensiones del contenedor no exceden de 10 mm.
- 45 12. El método de cualquier reivindicación anterior, en donde el contenedor es una partícula hueca rellena con un fluido detectable por MRI.
13. El método de la reivindicación 12, en donde la partícula es generalmente esférica o alargada, con diámetros u otras dimensiones del orden de 2 mm o menos.
- 50 14. El método de la reivindicación 13, en donde las partículas se administran como una suspensión o compuesto acuoso, por ejemplo, suspendidas en un medio líquido para formar una bebida.
- 55 15. Un marcador para su uso en la MRI de un sujeto humano o animal para evaluar el tránsito GI en ese sujeto, el marcador comprende un contenedor que contiene el primer y el segundo fluido que son detectables y distinguibles por MRI, cuyo contenedor se configura para conservar su integridad en el ambiente ácido del estómago y las condiciones alcalinas predominantes en los intestinos, en donde el primer y el segundo fluido son agua o un medio acuoso que contiene agua y un aceite.

Figura 1

