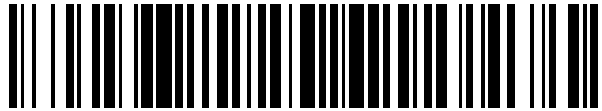


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 916**

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: **26.09.2013 PCT/EP2013/070060**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14060199**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2013 E 13774382 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2908866**

54 Título: **Composición oral sólida que contiene colorantes para uso en diagnóstico endoscópico**

30 Prioridad:

19.10.2012 EP 12189206
19.10.2012 US 201261715981 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.08.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MORO, LUIGI y
REPICI, ALESSANDRO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 721 916 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 oral sólida que contiene colorantes para uso en diagnóstico endoscópico

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

5 En realidad, la endoscopia permite observar - desde el interior de la luz intestinal - el estado de conservación y desarrollo de la mucosa que cubre la cavidad gastrointestinal, así como la distribución superficial de la misma, la presencia de deformaciones, y/o neoformaciones, y/o úlceras.

10 Las sondas endoscópicas cada vez más potentes y sofisticadas han mejorado considerablemente esta técnica. El progreso de los materiales empleados también ha mejorado el funcionamiento con respecto a las técnicas de iluminación y la potencia de resolución.

15 Más recientemente, ha habido una mejora de los aspectos diagnósticos y terapéuticos convencionales que implican la ampliación de las imágenes y los colorantes vitales, usados para desarrollar localmente un color de contraste capaz de amplificar el poder de resolución de diagnóstico de la técnica convencional. El uso de colorantes en los procedimientos endoscópicos de diagnóstico se denomina "cromoendoscopia", especialmente útil para identificar áreas sospechosas que muestran características degenerativas.

El uso de colorantes se adopta en general en la segunda parte del análisis endoscópico, durante la etapa de retirada de la sonda endoscópica, y después de limpiar minuciosamente el tracto mucoso a examinar. En la actualidad, el colorante se aplica a la mucosa pulverizando un cierto volumen de una disolución que contiene colorante mediante el uso de un catéter o tubo capilar insertado directamente en el canal de trabajo de la sonda endoscópica.

20 La difusión del colorante sobre la superficie celular o el grado de absorción por parte de las células vitales diferencia notablemente las células con una vitalidad normal de las células, tales como las células neoplásicas, en la etapa de replicación avanzada.

Los colorantes usados normalmente son principalmente, pero no exclusivamente, los siguientes: azul de metileno, rojo Congo, índigo carmín, y/o azul de toluidina.

25 El azul de metileno y azul de toluidina se absorben de manera uniforme en toda la mucosa intestinal, pero esa absorción se reduce en un medio inflamatorio, especialmente a medida que empeora la flogosis, es decir, la inflamación. Debido a esta característica, los dos colorantes también son útiles para determinar si los procesos inflamatorios están en remisión, y también son útiles para distinguir entre los pseudopólipos y los pólipos verdaderos. De hecho, el epitelio colónico inflamado o maligno/premaligno exhibe un citoplasma disminuido y células caliciformes en una cantidad reducida o inexistente. Estas alteraciones dan como resultado una absorción disminuida del azul de metileno y un aspecto endoscópico de una mucosa con una tinción focal de color azul pálido o rosa (sin teñir) o una tinción heterogénea (moteada), en contraste con un patrón de tinción más uniforme cuando la mucosa colónica no está afectada por procesos patológicos. A diferencia de este concepto, el índigo carmín no se absorbe en las células, y funciona como un agente de contraste que incrementa la visibilidad de las estructuras mucosas e incrementa los detalles de los patrones colónicos normales y anormales. El índigo carmín, por tanto, tiene aplicación en las formas inflamatorias de larga duración y se puede usar para destacar lesiones planas, que pueden contener formas tumorales, que son difíciles de detectar con la endoscopia con luz blanca convencional que no emplea colores de contraste.

40 En el procedimiento de tinción, se debería observar que el uso del mismo revela varios problemas prácticos que pueden ser difíciles de resolver debido a los desafíos implicados en la aplicación del colorante. En primer lugar y ante todo, la farmacia del centro en el que se lleva a cabo la endoscopia debería poder preparar disoluciones con concentraciones de colorante que oscilan en general del 0,1% al 1%; después, el colorante se debería dispensar (mediante el uso de un catéter de spray específico) de manera uniforme para cubrir homogéneamente la superficie mucosa objeto del estudio.

45 Además, el exceso de colorante pulverizado se debe eliminar tras unos minutos por medio de operaciones de lavado y aspiración. Esa eliminación del colorante en exceso requiere un tiempo adicional tras cada repetición del proceso de teñido mediante pulverización durante la colonoscopia. El proceso, por lo tanto, requiere tiempo para enfermeros y médicos, y hace difícil maximizar la eficacia del calendario de procedimientos endoscópicos. El procedimiento es lo suficientemente infrecuente para que tienda a depender del operador, y requiere una curva de aprendizaje especial para obtener el nivel adecuado de experiencia para que se puedan estudiar los patrones de tinción específicos obtenidos y su importancia.

50 La necesidad de una presencia simultánea de estas condiciones precisas contribuye a la dificultad de ejecutar el procedimiento de cromoendoscopia. Esas dificultades han dado como resultado que el procedimiento se esté llevando a cabo solamente en una minoría de unidades de endoscopia en hospitales y clínicas especializadas en gastroenterología.

55

- Además, han surgido otros problemas. La pulverización local convencional de una disolución sobre la pared mucosa puede no revelar formas que están latentes pero que todavía son demasiado pequeñas para detectarlas, y puede no revelar los procesos degenerativos del sistema digestivo. Además, la pulverización local de una disolución puede dar como resultado un tiempo de funcionamiento corto del colorante. En particular, el tiempo entre la pulverización del colorante y la observación en general es solamente de unos pocos segundos o un par de minutos, un periodo que se sabe que es demasiado corto para permitir una absorción consistente del colorante para proporcionar un buen desarrollo del contraste, y también la obtención de una buena eficacia de tinción. Esos problemas pueden hacer difícil que el endoscopista intervenga para obtener una buena detección y estudio, como, por ejemplo, en una biopsia.
- Además, la experiencia de cada endoscopista que lleva a cabo el procedimiento es algo subjetiva, lo que adicionalmente genera problemas en la ejecución del diagnóstico endoscópico y los estudios relacionados. Como dificultad práctica, la subjetividad derivada de la experiencia y conveniencia del operador puede conducir, de manera indeseable, a una gran variabilidad en los resultados. Y la experiencia del endoscopista desempeña un papel importante: el endoscopista más experimentado, en comparación con el endoscopista menos experimentado, puede detectar áreas sospechosas cuando el colorante se pulveriza según la cromoendoscopia actual, lo que agrava adicionalmente la subjetividad de los resultados de la prueba. La variabilidad significativa en los resultados de la prueba también puede proceder del aparato usado, así como del grado de aceptación por parte de un paciente particular hacia la práctica del estudio diagnóstico.
- Así, surge la necesidad de proporcionar una mejora adicional en la simplicidad y la seguridad de uso de un colorante en las endoscopias diagnósticas. Es deseable mejorar los medios de administración para proporcionar una distribución homogénea y completa del colorante para conseguir un efecto mejorado en el estudio de un área tratada.
- El documento WO2011107945A1 describe composiciones sólidas para la administración oral de colorantes, y el uso diagnóstico de las mismas. Preferiblemente, tal uso diagnóstico se dirige al estudio diagnóstico del tracto gastrointestinal.
- Y como será evidente a partir de lo anterior, es deseable obtener mejoras que incrementarán la objetividad del estudio endoscópico para posibilitar un estudio diagnóstico mejorado.
- En particular, en el caso de la endoscopia colónica (colonoscopia), todavía existe la necesidad de proporcionar una tinción mejorada de la mucosa, y mejorar la eficacia del estudio de endoscopia diagnóstica.
- Se ha descubierto sorprendentemente que una composición sólida específica que contiene al menos un colorante y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, administrada de manera oral según un calendario fraccionado definido antes de la endoscopia, puede proporcionar una tinción mejorada de la mucosa. Y, al incrementar la objetividad de la endoscopia, la composición sólida descrita en la presente memoria también puede proporcionar una caracterización de detección mejorada en el diagnóstico endoscópico.
- Por tanto, en la presente memoria se describe una composición sólida que contiene al menos un colorante junto con al menos un excipiente fisiológicamente aceptable que comprende:
- a) una matriz que comprende compuestos lipófilos con un punto de fusión por debajo de 90 °C, y opcionalmente compuestos anfífilos, en la que dicho al menos un colorante está incorporado al menos parcialmente,
 - b) una matriz externa que comprende compuestos hidrófilos, en la que la matriz lipófila, y opcionalmente la matriz anfífilica están dispersas;
 - c) opcionalmente otros excipientes fisiológicamente aceptables;
 - d) un recubrimiento gastrorresistente opcional
- para el uso en el diagnóstico endoscópico, caracterizada porque se administran de manera oral cuatro, seis u ocho dosis unitarias de la misma a un ser humano, en la que se administra una cantidad total de 100 a 200 mg de dicho al menos un colorante a dicho ser humano en las 48 horas antes del diagnóstico endoscópico;
- en la que se administran ocho dosis unitarias de la misma que contienen cada una 25 mg en peso de dicho al menos un colorante, o cuatro dosis unitarias de la misma que contienen cada una 50 mg en peso de dicho al menos un colorante, o seis dosis unitarias de la misma que contienen cada una 25 mg en peso de dicho al menos un colorante, o cuatro dosis unitarias de la misma que contienen cada una 25 mg en peso de dicho al menos un colorante a dicho ser humano antes del diagnóstico endoscópico; y
- en la que dicho al menos un colorante es azul de metileno.
- Las dosis unitarias se pueden administrar a dicho ser humano en las 24 horas antes del diagnóstico endoscópico.

El azul de metileno puede ser azul de metileno anhidro o hidratado.

Las dosis unitarias se pueden formular como comprimidos, preferentemente comprimidos revestidos, más preferentemente comprimidos revestidos gastroprotegidos.

5 En una realización, las dosis unitarias que contienen cada una 25 mg en peso de dicho al menos un colorante se administran a dicho ser humano antes del diagnóstico endoscópico en un orden fraccionado al comienzo y/o durante y/o al final de la administración de la preparación de lavado intestinal.

La preparación de lavado intestinal puede consistir en un volumen de 2 o más litros de una disolución que contiene sales basadas en PEG o de una disolución basada en laxantes, o de una disolución basada en laxantes.

10 Los comprimidos se los puede autoadministrar el propio paciente, en un orden muy preciso al comienzo, durante y al final de la ingestión de la preparación de lavado intestinal.

En una realización, se administran de manera oral ocho dosis unitarias de la composición según la invención que contienen cada una 25 mg en peso de dicho al menos un colorante a un ser humano según un calendario fraccionado, en el que se administra una cantidad total de 200 mg de dicho al menos un colorante a dicho ser humano antes del diagnóstico endoscópico en:

- 15
- 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 1^{er} litro de disolución de lavado;
 - 3 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 2^o litro de disolución de lavado;
 - 3 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 3^{er} litro de disolución de lavado; y
 - 2 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 4^o (y último) litro de disolución de lavado.

20 En una realización, se administran de manera oral ocho dosis unitarias de la composición según la invención que contienen cada una 25 mg en peso de dicho al menos un colorante a un ser humano según un calendario fraccionado, en el que se administra una cantidad total de 200 mg de dicho al menos un colorante a dicho ser humano antes del diagnóstico endoscópico en:

- 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 1^{er} litro de disolución de lavado;
- 2 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 2^o litro de disolución de lavado;

25

- 3 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 3^{er} litro de disolución de lavado; y
- 3 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 4^o (y último) litro de disolución de lavado.

30 En una realización, se administran de manera oral ocho dosis unitarias de la composición según la invención que contienen cada una 25 mg en peso de dicho al menos un colorante a un ser humano según un calendario fraccionado, en el que se administra una cantidad total de 200 mg de dicho al menos un colorante a dicho ser humano antes del diagnóstico endoscópico en:

- 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 1^{er} litro de disolución de lavado;
- 4 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 2^o litro de disolución de lavado;
- 4 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 3^{er} litro de disolución de lavado; y
- 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 4^o (y último) litro de disolución de lavado.

35 La disolución de lavado puede ser una disolución salina y/o disolución de poliglicol, preferiblemente una disolución acuosa de polietilén glicol.

La composición sólida se puede usar para el diagnóstico endoscópico de patologías inflamatorias, ulcerosas, preneoplásicas, displásicas y/o neoplásicas, y/o lesiones del tracto gastrointestinal, preferiblemente del colon.

40 La composición sólida se puede usar para mejorar la detección de lesiones de la mucosa intestinal, el diagnóstico de formas cancerosas, formas precancerosas, cánceres de intervalo, adenomas, carcinomas, lesiones serradas, neoplasias intraepiteliales, displasias, pólipos, pseudopólipos, pre-pólipos o diferentes patologías inflamatorias y/o lesiones con forma sésil, plana, pedunculada.

La composición sólida se puede usar para el diagnóstico de adenomas del colon derecho, pólipos del colon derecho y/o cánceres de intervalo.

ES 2 721 916 T3

La composición sólida se puede usar para el diagnóstico de lesiones de pequeño tamaño, preferiblemente de lesiones que tienen un tamaño igual o menor de 5 mm.

Dichas lesiones pequeñas se pueden seleccionar de pólipos, adenomas y lesiones serradas.

5 La composición sólida se puede usar para mejorar la detección de lesiones de la mucosa intestinal para el diagnóstico temprano en un ser humano que padece previamente otra patología inflamatoria como, por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

La composición sólida se puede usar para mejorar la detección de lesiones de la mucosa intestinal de la parte derecha del colon.

10 La composición puede ser capaz de generar tras la administración oral a sujetos humanos un perfil farmacocinético con un t_{lag} medio ≥ 3 horas.

La composición puede ser capaz de generar tras la administración oral a un ser humano un perfil farmacocinético con un t_{max} medio de $16,0 \pm 6$ horas.

La composición puede ser capaz de generar tras la administración oral a un ser humano un perfil farmacocinético con una C_{max} media de $1149,12 \pm 261,95$ ng/ml.

15 La composición puede ser capaz de generar tras la administración oral a un ser humano un perfil farmacocinético con una excreción urinaria acumulativa media en 60 horas del $38,67 \pm 15,8$ % de la dosis.

La composición sólida puede ser capaz de generar tras la administración oral a un ser humano un perfil farmacocinético con un $t_{1/2}$ medio de $15,08 \pm 5,85$ horas.

20 La composición sólida puede ser capaz de generar tras la administración oral a un ser humano un resultado de detección de neoplasias intraepiteliales con una especificidad mayor del 80%.

La composición sólida puede ser capaz de generar tras la administración oral a un ser humano un resultado de detección de neoplasias intraepiteliales con una sensibilidad mayor del 50%.

25 Un "calendario fraccionado", según la descripción, significa que la cantidad total del colorante a administrar de manera oral antes de la colonoscopia se divide en dos o más dosis unitarias para obtener un calendario de administración predefinido. El fraccionamiento de la dosis puede reducir la posibilidad de que la tinción se pierda debido a una motilidad intestinal extraña indeseada. Y el fraccionamiento de la dosis puede facilitar la diseminación de las matrices de tinción azules.

30 El diagnóstico endoscópico, tal como se describe en la presente memoria, se dirige al tracto gastrointestinal, tal como el colon (endoscopia de colon o colonoscopia). Según la clasificación anatómica, el colon se divide en cuatro (4) regiones de interés (RDI), concretamente (1) colon ascendente (CA), (2) colon transversal (CT), (3) colon descendente (CD), y (4) rectosigmoide (RES).

35 Tal como se describe en la presente memoria, para facilitar la observación de la mucosa por medio del endoscopio por parte del endoscopista, dicho ser humano, antes del diagnóstico endoscópico, se puede someter a una preparación de lavado intestinal mediante la administración de una disolución de lavado intestinal para eliminar cuantitativamente las heces y los residuos mucosos. Esta operación de lavado se lleva a cabo en general en el periodo de 48 horas antes del diagnóstico endoscópico, tal como en el periodo de 24 horas antes del diagnóstico endoscópico o, tal como se considera práctico para llevar a cabo una colonoscopia, al final de la tarde, también en el mismo día.

40 La preparación de lavado de colon se podría administrar mediante la ingestión de las fracciones del volumen de la disolución de lavado consecutivamente durante el día anterior o, con la denominada versión "dividida", dividiendo la administración del volumen de la disolución de lavado en dos partes, una a administrar el día antes de la colonoscopia y otra a administrar en la mañana del día en el que se va a llevar a cabo posteriormente la colonoscopia.

45 La disolución de lavado intestinal se usa para limpiar y lavar el tracto intestinal y la mucosa antes del diagnóstico endoscópico. La disolución de lavado intestinal, por ejemplo, es una disolución salina y/o disolución acuosa de polietilenglicol (PEG), tal como una disolución acuosa de polietilén glicol. Como ejemplo adicional, dicha disolución acuosa contiene, excluyendo el agua, del 50% al 95% en peso de polietilén glicol, a veces también incluye en esa disolución sales y aromas, tales como sales de sodio, sales de potasio, ácido ascórbico, y mezclas de las mismas. Por ejemplo, se puede usar sulfato sódico, sulfato sódico anhidro, cloruro sódico, ascorbato sódico, bicarbonato
50 sódico, sal sódica de ácido ascórbico, sulfato potásico, cloruro potásico y mezclas de los mismos. Como ejemplo adicional, la disolución de lavado intestinal es una disolución acuosa de productos disponibles comercialmente vendidos con nombres tales como Moviprep® o Golytely®, Nulytely®, o Halflytely®, o Movicol®, o Macro-P®, o Colirei®, o Isocolan® o Selg 1000®.

Sin embargo, tal como se describe en la presente memoria, también se pueden usar otras disoluciones o preparaciones de lavado intestinal, con tal de que se proporcionen con un perfil de toxicidad que no represente un obstáculo para la administración sistémica oral de las mismas. Por ejemplo, en el mercado hay disponibles disoluciones de lavado intestinal que contienen solamente sales u otros laxantes químicos pequeños, pero no PEG, con las marcas Phospho-Lax® o Picoprep® o Suprep®. Además se pueden usar diferentes procedimientos de preparación del intestino.

5

Tal como se describe en la presente memoria, la disolución de lavado se puede administrar en una cantidad total de cuatro litros, que se puede fraccionar en una o más dosis unitarias, por ejemplo, en cuatro dosis unitarias de alrededor de un litro cada una.

10 La composición sólida, tal como se describe en la presente memoria, se puede administrar, por tanto, junto y/o tras la ingesta de cada dosis unitaria de dicha disolución de lavado intestinal, antes del diagnóstico endoscópico. Después, se puede administrar adicionalmente agua, si es necesario.

Tal como se describe en la presente memoria, se administran de manera oral cuatro dosis unitarias de la composición, que contienen cada una alrededor de 25 mg, tal como 25 mg, en peso de dicho al menos un colorante, a un ser humano según un calendario fraccionado en el que se administra una cantidad total de alrededor de 100 mg, tal como 100 mg, de dicho al menos un colorante a dicho ser humano en el periodo de 48 horas antes del diagnóstico endoscópico en:

15

- 1 composición oral sólida tras la ingestión del 1^{er} litro de disolución de lavado intestinal;
- 1 composición oral sólida tras la ingestión del 2^o litro de disolución de lavado intestinal;
- 20 • 1 composición oral sólida tras la ingestión del 3^{er} litro de disolución de lavado intestinal; y
- 1 composición oral sólida tras la ingestión del 4^o (y último) litro de disolución de lavado intestinal.

Tal como se describe en la presente memoria, se administran de manera oral ocho dosis unitarias de la composición, que contienen cada una alrededor de 25 mg, tal como 25 mg, en peso de dicho al menos un colorante, a un ser humano según un calendario fraccionado en el que se administra una cantidad total de alrededor de 200 mg, tal como 200 mg, de dicho al menos un colorante a dicho ser humano en el periodo de 48 horas antes del diagnóstico endoscópico en:

25

- 2 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 1^{er} litro de disolución de lavado intestinal;
- 2 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 2^o litro de disolución de lavado intestinal;
- 2 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 3^{er} litro de disolución de lavado intestinal; y
- 30 • 2 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 4^o (y último) litro de disolución de lavado intestinal.

Por ejemplo, se administran de manera oral ocho dosis unitarias de la composición, tal como se describe en la presente memoria, que contienen cada una alrededor de 25 mg, tal como 25 mg, en peso de dicho al menos un colorante, a un ser humano según un calendario fraccionado en el que se administra una cantidad total de alrededor de 200 mg, tal como 200 mg, de dicho al menos un colorante a dicho ser humano en el periodo de 48 horas antes del diagnóstico endoscópico en:

35

- 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 1^{er} litro de disolución de lavado intestinal;
- 2 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 2^o litro de disolución de lavado intestinal;
- 3 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 3^{er} litro de disolución de lavado intestinal; y
- 3 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 4^o (y último) litro de disolución de lavado intestinal.

Como ejemplo adicional, se administran de manera oral ocho dosis unitarias de la composición descrita en la presente memoria, que contienen cada una alrededor de 25 mg, tal como 25 mg, en peso de dicho al menos un colorante, a un ser humano según un calendario fraccionado en el que se administra una cantidad total de alrededor de 200 mg, tal como 200 mg, de dicho al menos un colorante a dicho ser humano en el periodo de 48 horas antes del diagnóstico endoscópico en:

40

- 45 • 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 1^{er} litro de disolución de lavado intestinal;
- 4 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 2^o litro de disolución de lavado intestinal;
- 4 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 3^{er} litro de disolución de lavado intestinal; y

ES 2 721 916 T3

- 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 4º litro de disolución de lavado intestinal.

Como un ejemplo adicional, se administran de manera oral ocho dosis unitarias de la composición, tal como se describe en la presente memoria, que contienen cada una alrededor de 25 mg, tal como 25 mg, en peso de dicho al menos un colorante, a un ser humano según un calendario fraccionado en el que se administra una cantidad total de alrededor de 200 mg, tal como 200 mg, de dicho al menos un colorante a dicho ser humano en el periodo de 48 horas antes del diagnóstico endoscópico en:

- 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 1º litro de disolución de lavado intestinal;
- 3 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 2º litro de disolución de lavado intestinal;
- 3 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 3º litro de disolución de lavado intestinal; y

- 10 • 2 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 4º litro de disolución de lavado intestinal.

Como se describe adicionalmente en la presente memoria, se administran de manera oral cuatro dosis unitarias de la composición, tal como se describe en la presente memoria, que contienen cada una alrededor de 25 mg, tal como 25 mg, en peso de dicho al menos un colorante, a un ser humano según un calendario fraccionado en el que se administra una cantidad total de alrededor de 100 mg, tal como 100 mg, de dicho al menos un colorante a dicho ser humano en el periodo de 48 horas antes del diagnóstico endoscópico en:

- 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 1º litro de disolución de lavado intestinal;
- 1 composición oral sólida tras la ingestión del 2º litro de disolución de lavado intestinal;
- 1 composición oral sólida tras la ingestión del 3º litro de disolución de lavado intestinal; y
- 2 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 4º (y último) litro de disolución de lavado intestinal.

- 20 Como se describe adicionalmente en la presente memoria, se administran de manera oral dos dosis unitarias de la composición, tal como se describe en la presente memoria, que contienen cada una alrededor de 200 mg, tal como 200 mg, en peso de dicho al menos un colorante, a un ser humano según un calendario fraccionado en el que se administra una cantidad total de alrededor de 400 mg, tal como 400 mg, de dicho al menos un colorante a dicho ser humano en el periodo de 48 horas antes del diagnóstico endoscópico en:

- 25 • 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 1º litro de disolución de lavado intestinal;
- 1 composición oral sólida tras la ingestión del 2º litro de disolución de lavado intestinal;
 - 1 composición oral sólida tras la ingestión del 3º litro de disolución de lavado intestinal; y
 - 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 4º (y último) litro de disolución de lavado intestinal.

- 30 Como se describe adicionalmente en la presente memoria, se administran de manera oral seis dosis unitarias de la composición, que contienen cada una alrededor de 25 mg, tal como 25 mg, en peso de dicho al menos un colorante, a un ser humano según un calendario fraccionado en el que se administra una cantidad total de alrededor de 150 mg, tal como 150 mg, de dicho al menos un colorante a dicho ser humano en el periodo de 48 horas antes del diagnóstico endoscópico en:

- 35 • 2 composiciones orales sólidas al comienzo de la preparación del intestino, antes de la ingestión del 1º litro de disolución de lavado intestinal;
- 2 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 1º litro de disolución de lavado intestinal;
 - 2 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 2º litro de disolución de lavado intestinal;
 - 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 3º litro de disolución de lavado intestinal; y
 - 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 4º (y último) litro de disolución de lavado intestinal.

- 40 Como otro ejemplo adicional, el calendario de administración indicado anteriormente se puede llevar a cabo aplicando además el procedimiento de lavado intestinal "dividido". En tal caso, la administración de los comprimidos se divide a lo largo de los dos días de preparación de lavado intestinal, manteniendo el calendario relevante descrito en la presente memoria. Los ejemplos de preparación dividida, según un ejemplo adicional descrito en la presente memoria, se detallan a continuación en la presente memoria:

- 45 se administran de manera oral ocho dosis unitarias de la composición descrita en la presente memoria, que

contienen cada una alrededor de 25 mg, tal como 25 mg, en peso de dicho al menos un colorante, a un ser humano según un calendario fraccionado en el que se administra una cantidad total de alrededor de 200 mg, tal como 200 mg, de dicho al menos un colorante a dicho ser humano en el periodo de 24 horas antes del diagnóstico endoscópico en un procedimiento de preparación dividida, en el que:

- 5 • 3 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 1^{er} litro de disolución de lavado intestinal el día antes de la colonoscopia;
- 3 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 2^o litro de disolución de lavado intestinal el día antes de la colonoscopia;
- 10 • 2 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 3^{er} litro de disolución de lavado intestinal el mismo día de la colonoscopia; y
- 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 4^o litro de disolución de lavado intestinal el mismo día de la colonoscopia;

De manera alternativa, como ejemplo adicional, se administran de manera oral ocho dosis unitarias de la composición descrita en la presente memoria, que contienen cada una alrededor de 25 mg, tal como 25 mg, en peso de dicho al menos un colorante, a un ser humano según un calendario fraccionado en el que se administra una cantidad total de alrededor de 200 mg, tal como 200 mg, de dicho al menos un colorante a dicho ser humano en el periodo de 24 horas antes del diagnóstico endoscópico en un procedimiento de preparación dividida, en el que:

- 15 • 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 1^{er} litro de disolución de lavado intestinal el día antes de la colonoscopia;
- 20 • 6 composiciones orales sólidas durante la ingestión del 2^o litro de disolución de lavado intestinal el día antes de la colonoscopia;
- 2 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 3^{er} litro de disolución de lavado intestinal el mismo día de la colonoscopia; y
- 25 • 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 4^o litro de disolución de lavado intestinal el mismo día de la colonoscopia;

La composición sólida descrita en la presente memoria puede ser una composición de liberación controlada. La expresión "liberación controlada" de la composición descrita en la presente memoria se usa para indicar una composición capaz de liberar el colorante de una manera selectiva del lugar-tiempo, es decir, progresiva en las áreas de interés. Así, tal expresión comprende la definición de liberación "prolongada, sostenida, extendida, retrasada o modificada".

La tecnología adecuada para la formulación de la composición de liberación controlada descrita en la presente memoria se puede seleccionar de las tecnologías de liberación específica colónica, utilizadas con estructuras de matrices, y la estructura y sistemas de depósito, mediante el uso de mecanismos y tecnologías de control de la disolución conocidos en la técnica, tales como difusión, hinchamiento, y relajación macromolecular.

35 La composición oral descrita en la presente memoria se puede formular según la tecnología de multimatrices conocida comercialmente con la marca comercial MMX®, descrita en las solicitudes de patentes internacionales WO2011/107945, WO00/76481 y WO00/76478, y la solicitud de patente de EE.UU. pendiente junto con la presente de n° de serie 13/602.875 presentada el 4 de septiembre de 2012, cuyas descripciones son relevantes para la tecnología de multimatrices.

40 Los compuestos lipófilos adecuados, tal como se describen en la presente memoria, se pueden seleccionar de alcoholes de cadena larga saturados, insaturados e hidrogenados, ácidos grasos saturados, insaturados e hidrogenados, sales de los mismos, ésteres y amidas, mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos, derivados polietoxilados de los mismos, ceras, ceramidas, colesterol, derivados de colesterol y mezclas de los mismos que tienen un punto de fusión inferior a 90 °C, tal como de 40 a 90 °C, y además tal como de 60 a 70 °C.

45 Los compuestos anfílicos adecuados, tal como se describen en la presente memoria, se pueden seleccionar de lípidos polares de tipo I y II (lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, y mezclas de los mismos), ceramidas, éteres de glicol y alquilo (tal como por ejemplo, dietilenglicol monometil éter), sulfato de alquilo y sales de sulfosuccinato, y mezclas de los mismos. Los compuestos hidrófilos adecuados, tal como se describen en la presente memoria, se pueden elegir de compuestos que forman hidrogeles (es decir, compuestos que forman un hidrogel al ponerlos en contacto con disolventes acuosos), tales como los seleccionados de polímeros y copolímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido metacrílico, polímeros de alquilo vinilo, alquilo celulosa, hidroxialquilo celulosa, carboxialquilo celulosa, celulosa modificadas y/o plurisustituidas, polisacáridos, dextrinas, pectinas, almidones, almidones complejos y derivados de almidón, ácido alginico, caucho sintético, caucho natural, polialcoholes y

mezclas de los mismos. Los hidrogeles son compuestos que cuando pasan del estado seco al hidratado experimentan la denominada "relajación molecular", concretamente un incremento notable de masa y peso tras la coordinación de un gran número de moléculas de agua por parte de los grupos polares terminales presentes en las cadenas poliméricas de los propios excipientes.

5 Un recubrimiento gastrorresistente adecuado, tal como se describe en la presente memoria, se puede elegir de polímeros de ácido acrílico, polímeros de ácido metacrílico, copolímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido metacrílico, derivados de celulosa (tal como, por ejemplo, acetato-ftalato de celulosa) polímeros basados en hidroxibutirato, goma laca y mezclas de los mismos. Tales recubrimientos gastrorresistentes de la invención se pueden combinar además con plastificantes, opacificantes, colorantes y mezclas de los mismos.

10 La administración de una composición de liberación controlada, tal como se describe en la presente memoria, realmente permite liberar el colorante contenido en la composición exactamente comenzando desde el segmento gastrointestinal destinado a ser sometido al estudio endoscópico, tal como en las regiones intestinales e incluso además en las regiones colónicas.

15 La composición, tal como se describe en la presente memoria, se formula en formas elegidas de comprimidos, cápsulas, gránulos, microgránulos, y miniesferas, tal como en forma de un comprimido revestido, adicionalmente en forma de comprimidos gastroprotegidos.

La forma de cápsula descrita en la presente memoria puede contener a su vez gránulos, microgránulos y/o miniesferas.

20 Por ejemplo, la composición descrita en la presente memoria se puede formular en forma de comprimidos gastrorresistentes o en forma de una cápsula que contiene gránulos gastrorresistentes, microgránulos gastrorresistentes y/o miniesferas gastrorresistentes.

Además, la composición descrita en la presente memoria se puede formular en una forma de doble capa, tal como un comprimido de doble capa.

25 Tal como se describe en la presente memoria, en caso de colonoscopia, se pueden proporcionar dos o más dosis unitarias de las composiciones descritas en la presente memoria para la administración oral de dos o más dosis unitarias de las composiciones descritas en la presente memoria, tal como un comprimido de liberación controlada, para prevenir que el colorante se disperse en zonas del tracto digestivo que no se pretende someter a colonoscopia, tal como, por ejemplo, el estómago, duodeno y yeyuno.

30 Para la preparación de composiciones de liberación controlada, se pueden formular uno o más colorantes junto con sustancias capaces de conferir propiedades de disolución progresiva, masiva, controlada o prolongada a la formulación. Además, la formulación se reviste con sustancias capaces de disolverse únicamente tras alcanzar un pH específico, en general de pH 5 a pH 7, cuyo pH es típico de la sección destinada a ser sometida al estudio endoscópico intestinal.

35 Tras alcanzar la sección intestinal de interés, caracterizada por un valor de pH específico al que comienza a disolverse el recubrimiento gastroprotector, la disolución del colorante se puede controlar desde el punto de vista de la velocidad para asegurar que ocurra dentro del tiempo requerido por el tránsito intestinal, tal como el tiempo para alcanzar el colon, en general de 4 a 24 horas.

40 Tal como se describe en la presente memoria, el/los colorante(s) se mezcla(n) o granula(n) primero con el material capaz de formar una matriz lipófila, tal como en presencia de una o más sustancias anfífilas con propiedades tensioactivas, y por último esta matriz en polvo, en cualquier grado de agregación, se inserta en una estructura dominante formada por polímeros o copolímeros de tipo hidrófilo, también conocidos como hidrogeles, en estado anhidro o con cierto valor de humedad residual.

45 De manera alternativa, todavía según una aplicación típica de esta tecnología, el/los colorante(s) se debería(n) mezclar o granular primero con el material capaz de formar una matriz lipófila, y tras la granulación esta estructura de matriz, en cualquier grado de agregación, se inserta en una estructura dominante formada por polímeros o copolímeros de tipo hidrófilo en estado anhidro o con cierto valor de humedad residual en presencia, por ejemplo, de una o más sustancias anfífilas con propiedades tensioactivas. Posteriormente, la mezcla final se somete a compresión.

50 Se puede aplicar por último una película de recubrimiento gastroprotector, capaz de impedir la disolución de la composición en un medio intensamente ácido, en la superficie de las composiciones.

55 Tras el hinchamiento, tal composición revestida de una multimatriz se puede proteger del contacto con los ácidos gástricos e intestinales hasta que alcance un medio con un pH adecuado, tal como más de 5 o 7, en el que se solubiliza el recubrimiento gastroprotector y en el que comienza el programa de disolución, que conducirá a que se distribuya progresivamente el colorante insertado en la formulación de manera simultánea con el progreso del tránsito en la cavidad digestiva.

El diagnóstico endoscópico descrito en la presente memoria se dirige al diagnóstico de patologías inflamatorias, ulcerosas, pre-neoplásicas, displásicas y/o neoplásicas, y/o alteraciones del tracto gastrointestinal, tal como del colon, y además de la parte derecha del colon.

5 Por ejemplo, el estudio de diagnóstico endoscópico descrito en la presente memoria se puede dirigir al diagnóstico de formas cancerosas, formas precancerosas, cánceres de intervalo, adenomas, carcinomas, lesiones serradas, displasias, pólipos, pseudopólipos, pre-pólipos, lesiones hiperplásicas y diferentes patologías inflamatorias y/o lesiones del tracto gastrointestinal, tal como del colon, y además de la parte derecha del colon.

10 El diagnóstico endoscópico de la parte derecha del colon también se puede dirigir al diagnóstico de adenomas del colon derecho, pólipos del colon derecho, adenomas serrados y lesiones serradas del lado derecho o cánceres de intervalo.

Un cáncer de intervalo se refiere a las lesiones capaces de transformarse en cánceres (tumores) en el tiempo entre dos endoscopias de colon consecutivas (colonoscopias). Dicho tiempo corresponde en general a un periodo de 2-5 años.

15 La composición oral descrita en la presente memoria se puede dirigir a incrementar y mejorar el diagnóstico de las lesiones de pequeño tamaño y las lesiones planas que en su mayoría no se detectan durante la colonoscopia con luz blanca. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "pequeño tamaño" es un tamaño igual o menor de 10 mm, tal como igual o menor de 5 mm. Por ejemplo, los pólipos, los adenomas y las lesiones serradas del colon derecho de un tamaño menor de 5 mm de diámetro se consideran de "pequeño tamaño".

20 El tamaño se determina como el diámetro de la lesión estimado o medido usando pinzas normales para cuerpos extraños.

Estas lesiones del colon derecho se consideran, de hecho, difíciles de observar y detectar en este campo, debido a la conformación anatómica de los tejidos mucosos del colon y a la posibilidad de tener una superficie mucosa sucia, que haría la detección de la lesión muy difícil en la práctica de la colonoscopia estándar con luz blanca.

25 Además, las lesiones menores del colon son las más difíciles de seleccionar, debido a la posibilidad de confundirlas con los pliegues colónicos, así como la posibilidad de tener una superficie mucosa sucia que oculte tales lesiones menores, lo que hace, por tanto, que las lesiones menores sean difíciles de detectar.

30 Tal como se describe en la presente memoria, el diagnóstico endoscópico también se puede dirigir al diagnóstico de las patologías y/o lesiones mencionadas anteriormente en un ser humano que padece previamente al menos otra patología inflamatoria como, por ejemplo, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

35 En ese caso, se indica que dicho ser humano es un "paciente con más riesgo". En este tipo de pacientes, de hecho, el riesgo de patologías y/o lesiones posteriores de la mucosa intestinal y colónica es mucho mayor del normal, ya que la mucosa está afectada por procesos inflamatorios crónicos que a largo plazo pueden estar asociados a una proliferación celular incontrolada y al desarrollo neoplásico. En particular, el riesgo se incrementa significativamente a nivel colónico cuando, por ejemplo, el carcinoma de colon y/o la displasia de colon y/o las neoplasias intraepiteliales pueden surgir más probablemente en pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn de larga duración.

40 Una primera ventaja de la composición oral descrita en la presente memoria es proporcionar una calidad de tinción y eficacia de tinción mejoradas en el área a investigar mediante el estudio de diagnóstico endoscópico, tal como las regiones del colon (colon ascendente, descendente, rectosigmoide y transversal), y además la parte derecha del colon.

45 Esta calidad de tinción mejorada está relacionada con varios factores diferentes. En primer lugar, el colorante se suministra de manera bastante homogénea a lo largo de toda la longitud del intestino según el sistema de administración multimatriz y el calendario específico de administración del colorante que asegura una disponibilidad de larga duración y anatómicamente coherente de la sustancia colorante. En segundo lugar y ante todo, la presente descripción permite por primera vez un cierto intervalo de tiempo entre el contacto del colorante con la mucosa colónica y el procedimiento endoscópico. Este intervalo de tiempo es relevante, porque permite una absorción adecuada del colorante en la mucosa que se tiñe de manera consistente gracias a la incorporación de la sustancia azul en las células. La absorción selectiva del colorante se considera el mecanismo crucial de acción de los colorantes vitales como el azul de metileno.

50 De hecho, esta absorción y el consiguiente contraste mejorado se obtienen mínimamente cuando el colorante se pulveriza durante los procedimientos endoscópicos. La absorción se maximiza cuando existe un cierto intervalo entre la administración del colorante y el procedimiento endoscópico.

55 El tercer factor que conduce a una tinción mejorada está relacionado estrictamente con la anatomía colónica. De hecho, el colon derecho tiene una luz mayor, y una superficie mucosa mayor en comparación con otros segmentos

colónicos.

5 Según estos hechos y debido a la cuestión de la gravedad (durante el procedimiento endoscópico los pacientes se hallan tumbados en posición supina), cuando el colorante se pulveriza en el momento del procedimiento endoscópico, el colorante tiende a distribuirse de un modo desigual, por ejemplo, en la parte más baja de la mucosa (debido a la gravedad).

10 A diferencia de esta situación, en las condiciones de una administración oral selectiva del colorante con un mecanismo MMX, al menos 5 horas antes del procedimiento, la disponibilidad de una dosis significativa del colorante y la presencia de material acuoso abundante (la disolución de prep. intestinal), en conjunto con los movimientos peristálticos del colon derecho, optimiza la difusión del colorante y el contacto del colorante con los diferentes segmentos de mucosa del colon derecho.

15 Una vez que la mucosa colónica se tiñe de manera consistente y persistente con azul de metileno, la ventaja del diagnóstico resultante es una capacidad incrementada de detectar anomalías de la mucosa según diferentes acciones relacionadas específicamente con el colorante. En primer lugar y ante todo, las áreas de mucosa con cambios inflamatorios o neoplásicos tienden a disminuir la absorción del colorante, lo que da como resultado áreas sin teñir que se distinguen fácilmente (durante los procedimientos endoscópicos) de la mucosa normal, que exhibe un patrón de tinción homogéneo.

20 Otra ventaja de la composición oral descrita en la presente memoria es proporcionar una detección mejorada de las lesiones patológicas y/o no patológicas en el área a investigar mediante el diagnóstico endoscópico, tales como las regiones del colon en todos sus segmentos anatómicos (ascendente, descendente, rectosigmoide y colon transversal). Por ejemplo, la parte derecha del colon puede ser el área teñida con más exactitud.

25 La composición oral descrita en la presente memoria permite, gracias a una absorción diferente del colorante en los espacios intercelulares e intracelulares, un contraste que mejora la eficacia del colorante en la percepción de la estructura del tejido mucoso profundo, con las criptas y los conductos glandulares, por lo que mejora la definición exacta de las lesiones y/o los bordes de las lesiones que el endoscopista tiene que identificar y extraer. Se asegura una definición mejorada de la estructura y organización del tejido mucoso de las lesiones, que permite la detección temprana de las lesiones.

30 La mejor definición de las lesiones proporcionada por la composición oral y el calendario de administración descritos en la presente memoria facilita una especificidad y sensibilidad incrementadas de la detección de las lesiones, por lo que reduce la existencia de falsos negativos y falsos positivos y permite identificar y detectar más correctamente las áreas patológicas o malignas. En otras palabras, la composición sólida oral específica descrita en la presente memoria y el calendario de administración de la composición sólida definido en la presente memoria proporcionan un contraste mejorado del colorante en las estructuras del tejido mucoso.

35 En particular, la composición sólida oral y el calendario de administración descritos en la presente memoria posibilitan la detección muy temprana de las displasias de colon y los carcinomas de colon, en particular los que resultan de una colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn previas.

Una ventaja adicional de la composición sólida oral y el calendario de administración descritos en la presente memoria es proporcionar una biodisponibilidad local maximizada del colorante y un efecto biológico optimizado del mismo.

40 De hecho, se debería indicar que el colorante de acuerdo con la descripción de la presente memoria se deja liberar localmente con una diseminación homogénea exactamente en el lugar sometido al diagnóstico endoscópico. Por ejemplo, tal como se describe en la presente memoria, el colorante se libera en el colon, lo que incluye además la parte derecha del colon.

45 Gracias a la composición sólida oral específica y al calendario de administración definido descritos en la presente memoria, el colorante administrado de manera oral se libera localmente y además se absorbe completamente en el tracto intestinal, tal como en el colon y además en la parte derecha del colon. De esa manera, que se describe en la presente memoria, se evita cualquier liberación o absorción tempranas indeseadas en tractos anatómicos tales como el estómago o el intestino delgado, que no son de interés en el diagnóstico endoscópico.

50 La absorción localizada del colorante en la mucosa intestinal permite que el colorante penetre en las células en las que queda retenido, lo que conduce a un efecto mejorado de tinción, un contraste incrementado y una mejor detección, y el diagnóstico relacionado.

55 La absorción mejorada del colorante es de especial relevancia cuando se usa azul de metileno como colorante para el diagnóstico endoscópico. Eso ocurre porque el azul de metileno es un "colorante vital" capaz de ser captado por las células de una manera diferente que por el espacio extracelular. Además, la administración oral de la composición definida en la presente memoria según el calendario de administración descrito en la presente memoria puede conducir a la detección de un mayor número de lesiones de la categoría de menor tamaño, por lo que mejora el diagnóstico endoscópico.

La composición sólida descrita en la presente memoria, administrada de manera oral tal como se describe en la presente memoria, puede teñir además de manera ventajosa exhaustivamente las mucosas colónicas, reduciendo la subjetividad de la colonoscopia debido al endoscopista o cirujano implicado en el diagnóstico endoscópico, y por lo tanto mejora la eficacia del propio estudio de diagnóstico.

- 5 La composición oral descrita en la presente memoria puede reducir además el tiempo implicado en el diagnóstico endoscópico evitando los tiempos muertos implicados en la pulverización del colorante y después en el lavado de las mucosas a examinar.

Los siguientes ejemplos también aclaran la composición oral y el calendario de administración descrito en la presente memoria, sin implicar ninguna limitación con respecto a ellos.

10 **Ejemplos**

Ejemplo 1: comprimido revestido de liberación controlada para endoscopia (colon) (Ejemplo de Referencia)

Descripción	UDM	Cant. por comprimido
Componentes		
Índigo carmín	mg	50,0
Lecitina	mg	5,0
Ácido esteárico	mg	10,0
Manitol	mg	100,0
Lactosa	mg	50,0
Hidroxietil celulosa	mg	25,0
Glicolato sódico de almidón	mg	6,0
Sílice coloidal hidratada	mg	3,0
Estearato magnésico	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

- 15 El proceso aplicado prevé mezclar el colorante con el tensioactivo de lecitina, ácido esteárico, manitol y la mitad de la cantidad requerida de estearato magnésico. Después de compactar la mezcla, seguido de granulación, se añade celulosa, glicolato sódico de almidón, sílice coloidal y el estearato magnésico restante y, después de mezclar adicionalmente, se lleva a cabo la compresión final para obtener comprimidos de 250 mg. El comprimido se reviste después con una mezcla de copolímeros metacrílicos de tipo A y B, para prolongar la resistencia a la disolución in vitro hasta un pH ≥ 7 , característico del medio ileocecal y del colon.

ES 2 721 916 T3

Ejemplo 2: comprimido revestido de liberación controlada para endoscopia (colon)

Descripción	UDM	Cant. por comprimido
Componentes		
Azul de metileno	mg	50,0
Lecitina	mg	5,0
Ácido esteárico	mg	10,0
Manitol	mg	100,0
Fosfato sódico dibásico	mg	25,0
Hidroxipropil metilcelulosa	mg	35,0
Glicolato sódico de almidón	mg	6,0
Sílice coloidal hidratada	mg	2,0
Estearato magnésico	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

5 El proceso de preparación prevé mezclar el colorante con lecitina, ácido esteárico y fosfato sódico dibásico, la compactación del mismo en obleas seguido de granulación en seco, mezclar con los componentes restantes del núcleo y la compresión final hasta el peso de 235 mg/comprimido. El recubrimiento usa derivados metacrílicos como base y un disolvente de alcohol para facilitar la fase de aplicación.

Los comprimidos así obtenidos se sometieron a un ensayo de disolución in vitro, que reveló una buena resistencia al medio ácido y una transferencia progresiva del colorante en el medio neutro que tenía un pH de 7,2.

Ejemplo 3: comprimido revestido de liberación controlada para endoscopia (colon)

Descripción	UDM	Cant. por comprimido
Componentes		
Azul de metileno	mg	200,0
Lecitina	mg	5,0
Ácido esteárico	mg	14,0

ES 2 721 916 T3

Descripción	UDM	Cant. por comprimido
Componentes		
Metilhidroxipropil celulosa	mg	180,0
Manitol	mg	140,0
Celulosa microcristalina	mg	140,0
talco	mg	10,0
Sílice coloidal hidratada	mg	5,0
Estearato magnésico	mg	6,0
Recubrimiento		
Copolímero de ácido metacrílico de tipo A (Eudragit L)	mg	16,0
Copolímero de ácido metacrílico de tipo B (Eudragit S)	mg	16,0
Citrato de trietilo	mg	6,4
talco	mg	15,6
Dióxido de titanio	mg	6,0

- 5 La composición se obtiene por medio de mezcla avanzada y granulación del colorante, la lecitina como componente anfifílico, el ácido esteárico como componente de la matriz lipófila, manitol y parte del estearato magnésico. Después de cribar los gránulos obtenidos preliminarmente, se añaden los componentes restantes y en particular celulosa, capaz de producir la estructura de matriz hidrófila. La forma farmacéutica final, obtenida comprimiendo la mezcla de polvos y gránulos, y que pesa alrededor de 720 mg, se somete a recubrimiento con una mezcla de copolímeros de derivados metacrílicos de tipo A y B, sostenidos con un plastificante, es decir, citrato de trietilo, con un pigmento colorante, es decir, dióxido de titanio, y con un agente anti-adherente, tal como talco, mediante el uso de alcohol etílico como disolvente.
- 10 El comprimido así obtenido resiste a la disolución in vitro en tampones con un pH < 2, y permite una liberación progresiva de las sustancias colorantes en tampones con un pH > 7 como se detalla a continuación:
- % de disolución después de 2 horas en un medio de disolución de pH 1: 0% (espec. ≥10%)
 - % de disolución después de 4 horas en un medio de disolución de pH 7,2: 27%
 - % de disolución después de 8 horas en un medio de disolución de pH 7,2: 84% (espec. >80%). Los mismos comprimidos de este Ejemplo 3 se han usado para un ensayo FC de Fase I, en el que se han comparado dosis individuales de 200 y 400 mg, y en el que se han registrado los siguientes valores medios de los principales parámetros FC: para la dosis de 200 mg
- 15
- t_{lag} medio ≥ 3 horas
 - t_{max} medio (horas) 16,10 ± 4,01
- 20
- biodisponibilidad en comparación con la dosis inyectada (F_{abs} %): 139,19 ± 52,0
 - C_{max} media (ng/ml) 1662,2 ± 501,93
 - excreción urinaria (% medio de la dosis)= 39,67 ± 19,19

ES 2 721 916 T3

- $t_{1/2}$ medio (horas) $20,19 \pm 4,68$,

mientras para la dosis de 400 mg, los parámetros principales registrados han sido:

- t_{lag} medio ≥ 3 horas
- t_{max} medio (horas) $17,67 \pm 3,60$
- 5 • C_{max} media (ng/ml) $1635,67 \pm 729,57$
- excreción urinaria (% medio de la dosis) = $22,99 \pm 14,92$
- $t_{1/2}$ medio (horas) $17,25 \pm 7,43$,

Ejemplo 4: comprimido revestido de liberación controlada para endoscopia (colon) (Ejemplo de Referencia)

Descripción	UDM	Cant. por comprimido
Comprimido		
Índigo carmín	mg	100,0
Lauril sulfato sódico	mg	3,0
Ácido esteárico	mg	12,0
Lactosa	mg	130,0
Celulosa microcristalina	mg	80,0
Glicolato sódico de almidón	mg	10,0
Sílice coloidal hidratada	mg	12,0
Estearato magnésico	mg	3,0
Recubrimiento		
Copolímero de ácido metacrílico de tipo A	mg	10,0
Copolímero de ácido metacrílico de tipo B	mg	10,0
Citrato de trietilo	mg	8,0
Talco	mg	6,0
Dióxido de titanio	mg	3,8

- 10 El proceso prevé 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 de una compactación previa de ciertos componentes de la capa 2, exactamente el colorante, lecitina, ácido esteárico, la celulosa microcristalina y manitol con la mitad del estearato magnésico, con los coformulantes restantes.

- 15 El comprimido, que pesa alrededor de 250 mg, tiene dos capas distintas coloreadas de manera diferente formuladas para liberar de manera diferencial el colorante en el sector gástrico y en el sector intestinal posterior.

ES 2 721 916 T3

Ejemplo 5: comprimido revestido de liberación controlada para endoscopia (colon)

Descripción	UDM	Cant. por comprimido
Comprimido		
Azul de metileno	mg	25,0
Lecitina	mg	3,0
Ácido esteárico	mg	10,0
Metilhidroxipropil celulosa	mg	90,0
Manitol	mg	121,0
Celulosa microcristalina	mg	60,0
talco	mg	3,0
Sílice coloidal hidratada	mg	5,0
Estearato magnésico	mg	3,0
Recubrimiento		
Copolímero de ácido metacrílico de tipo A (Eudragit L)	mg	8,0
Copolímero de ácido metacrílico de tipo B (Eudragit S)	mg	8,0
Citrato de trietilo	mg	3,2
talco	mg	7,8
Dióxido de titanio	mg	3,0

- 5 La composición se obtiene por medio de la mezcla ordenada del colorante, la lecitina como componente anfifílico, el ácido esteárico como componente de la matriz lipófila; después, se añadieron los componentes restantes y en particular las celulosas, capaces de producir la estructura de matriz hidrófila hasta la finalización de la fórmula. La forma farmacéutica final, obtenida comprimiendo la mezcla de polvos y gránulos, que pesa individualmente alrededor de 320 mg, se somete a recubrimiento con una mezcla de copolímeros de derivados metacrílicos de tipo A y B, sostenidos con un plastificante, citrato de trietilo, con un pigmento colorante, dióxido de titanio, y con un agente anti-adherente, tal como talco, mediante el uso de alcohol etílico o agua o mezclas de los mismos como disolvente.
- 10 El comprimido así obtenido reveló in vitro una falta de disolución sustancial (<10%) a pH 1 durante 2 horas y una disolución progresiva en un medio intestinal simulado con un pH 7,2 con una liberación de:
- alrededor del 10% después de 1 hora (con un límite de especificación ≤30%)
 - alrededor del 44% después de 4 horas y
 - más del 90% en la octava hora (con un límite de especificación ≥80%).
- 15 Los comprimidos se han usado también para determinar en voluntarios humanos, sometidos a un procedimiento de lavado intestinal habitual por medio de la administración de 4 litros de una disolución de preparación intestinal que contenía PEG (comercialmente conocida como Selg® Esse 1000), las características FC de 2 dosis de Azul de Metileno administrado en forma de dosis divididas individualmente que contenían 25 mg del colorante.
- 20 Se han usado los mismos comprimidos para un ensayo FC de Fase I, en el que se han comparado dosis individuales de 100 y 200 mg y en el que se han registrado los siguientes valores medios de los principales

parámetros FC:

para la dosis de 100 mg

- t_{lag} medio ≥ 3 horas
- t_{max} medio (horas) 12,0 (valores individuales 9-16)
- 5 • C_{max} media (ng/ml) $573,60 \pm 175,83$
- excreción urinaria acumulativa (% medio de la dosis) en 0-60 horas = $28,02 \pm 11,71$
- $t_{1/2}$ medio (horas) $13,87 \pm 5,09$

mientras para la dosis de 200 mg, los parámetros principales registrados han sido:

- t_{lag} medio ≥ 3 horas
- 10 • t_{max} medio (horas) 16,0 (valores individuales 10-24)
- C_{max} media (ng/ml) $1149,12 \pm 261,95$
- excreción urinaria acumulativa (% medio de la dosis) en 0-60 horas = $38,67 \pm 15,8$
- $t_{1/2}$ medio (horas) $15,08 \pm 5,85$,

15 Para optimizar la manera de administrar los comprimidos en función de los resultados de la tinción mucosa, se ha llevado a cabo un ensayo clínico con los comprimidos descritos anteriormente, mediante el uso como parámetro discriminatorio de un sistema de puntuación (PTT) creado y compuesto en un principio por un número entre 0 y 20, calculado como la suma de cada puntuación de tinción individual que oscila de 0 a 5 (en el que 0 es sin tinción en absoluto, 1 es "trazas", es decir, trazas escasas de colorante en la mucosa colónica, 2 "detectable", es decir, relacionado con una tinción de al menos un 25% del área, 3 es "aceptable", es decir, relacionado con una tinción de al menos un 50% del área, 4 es "bueno", es decir, relacionado con una tinción de al menos un 75% del área, 5 es "teñido en exceso", es decir, relacionado con una tinción en exceso que no posibilita que un endoscopista observe la superficie mucosa con la debida exactitud en un 100% del área), medida en los 4 segmentos del tracto colónico e indicada como colon derecho o ascendente, colon transversal, colon descendente y rectosigmoide; este sistema de puntuación se usó para seleccionar el calendario de administración más fiable del colorante con el objetivo de optimizar la administración de los comprimidos y las posibilidades de detección de lesiones durante el procedimiento de colonoscopia.

25 Por tanto, mediante el uso de los comprimidos formulados como se describe, se han cambiado los calendarios de administración en grupos pequeños de pacientes y se ha determinado el índice de tinción correspondiente. Debido a que la importancia de la tinción de la mucosa colónica es que se debería obtener un aspecto bien teñido en todos los segmentos colónicos, no solamente centrado en una única sección colónica, se ha tenido en cuenta un parámetro adicional: el NAT o Número de Área Teñida con una puntuación de tinción ≥ 2 . Con la aplicación de estos dos parámetros (PTT y NAT), se ha llevado a cabo la determinación del calendario de administración de los comprimidos para obtener las mejores condiciones para que el endoscopista mejore la detección de todas las lesiones en la mucosa colónica.

35 En la siguiente tabla, se informa de los diferentes calendarios de administración de las dos dosis ensayadas con la puntuación de tinción medida correspondiente:

A) para la dosis de 150 mg,

- con el calendario de administración A que incluye 2 comprimidos (comp.) antes de ingerir la prep. intestinal, 2 comp. después del primer litro (L), 2 comp. después del segundo L y la puntuación media de la tinción fue $6,8 \pm 4,0$ y los segmentos colónicos teñidos medios (NAT) fueron 1,3.
- 40 • con el calendario de administración B que incluye 6 comprimidos (comp.) antes de ingerir la prep. intestinal, la puntuación media de la tinción fue $2,3 \pm 2,4$ y los segmentos colónicos teñidos medios (NAT) fueron 0,4
- con el calendario de administración C que incluye 6 comprimidos (comp.) al final de la prep. intestinal, la puntuación media de la tinción fue $8,1 \pm 3,6$ y los segmentos colónicos teñidos medios (NAT) fueron 1,5.

45 B) para la dosis de 200 mg,

- con el calendario de administración D que incluye 4 comprimidos (comp.) antes de ingerir la prep. intestinal, 2 comp. después del primer L, 2 comp. después del segundo L, la puntuación media de la tinción fue $7,0 \pm$

5,0 y los segmentos colónicos teñidos medios (NAT) fueron 1,3.

- con el calendario de administración E que incluye 8 comprimidos (comp.) al final de la disolución de preparación intestinal, la puntuación media de la tinción fue $9,8 \pm 4,4$ y los segmentos colónicos teñidos medios (NAT) fueron 2,3.
- 5 • con el calendario de administración F que incluye 2 comprimidos (comp.) antes de ingerir la prep. intestinal, 2 comp. después del primer L, 2 comp. después del segundo L y 2 comp. al final de la preparación intestinal, la puntuación media de la tinción fue $9,3 \pm 4,1$ y los segmentos colónicos teñidos medios (NAT) fueron 2,2.
- 10 • con el calendario de administración G que incluye 2 comprimidos (comp.) antes de ingerir la prep. intestinal, 2 comp. después del primer L, 2 comp. después del segundo L y 2 comp. al final de la preparación intestinal, la puntuación media de la tinción fue $10,5 \pm 7,8$ y los segmentos colónicos teñidos medios (NAT) fueron 1,5.
- 15 • con el calendario de administración H que incluye 4 comp. después del tercer L, y 4 comp. al final de la preparación intestinal, la puntuación media de la tinción (PTT) fue $10,0 \pm 3,2$ y los segmentos colónicos teñidos medios (NAT) fueron 2,1.
- con el calendario de administración I que incluye 4 comp. después del segundo L y 4 comp. después del tercer L de preparación intestinal, la puntuación media de la tinción (PTT) fue $11,4 \pm 3,8$ y los segmentos colónicos teñidos medios (NAT) fueron 2,8.
- 20 • con el calendario de administración J que incluye 2 comprimidos (comp.) después del segundo L, 3 comp. después del tercer L y 3 comp. al final de la preparación intestinal, la puntuación media de la tinción (PTT) fue $11,6 \pm 3,5$ y los segmentos colónicos teñidos (NAT) fueron 2,6.

Mediante el uso de los mismos comprimidos descritos en el Ejemplo 5, con una dosis total de 200 mg de azul de metileno y un calendario de administración de 2 comp. después del segundo L, 3 después del tercer L y 3 al final de la preparación intestinal, se han llevado a cabo dos ensayos clínicos de Fase II: A) en 96 pacientes en los que se completó el cribado y la vigilancia del cáncer, y B) 52 pacientes adicionales que pertenecen a una población de riesgo elevado, es decir, los pacientes con colitis ulcerosa de larga duración.

A) El ensayo de cribado y vigilancia del cáncer tuvo el objetivo de estudiar la tasa de detección de pólipos y adenomas en pacientes que se sometieron a una colonoscopia completa tras la tinción de la mucosa colónica obtenida con comprimidos de azul de metileno MMX®. Por lo tanto, el criterio de valoración primario fue estudiar la tasa de detección de pólipos y la tasa de detección de adenomas tras la tinción de la mucosa colónica.

Se ha(n) establecido otro(s) criterio(s) de valoración secundario(s), exactamente:

- clasificar los pólipos y adenomas detectados tras la tinción de la mucosa colónica
- estudiar la tasa de detección de lesiones serradas.
- estudiar la eficacia de la tinción de la mucosa de los comprimidos de azul de metileno MMX®
- 35 • también se estudió la calidad del lavado intestinal según la escala de preparación intestinal de Boston (BBPS) validada.
- recoger datos sobre la seguridad y la tolerabilidad de los comprimidos de azul de metileno MMX® tras la administración de una única dosis de 200 mg.

Los sujetos comenzaron la ingestión de los comprimidos por la tarde del día anterior a la colonoscopia, y tenían que beber al menos 250 mL de preparación cada 15 min, de forma que la ingestión de la preparación intestinal se pudiera completar después de 4 h.

VARIABLES DE ENSAYO MEDIDAS:

- Frecuencia de pacientes con pólipos.
- Frecuencia de pacientes con adenomas.
- 45 • Número de adenomas en el colon derecho para cada paciente.
- Número de lesiones serradas detectadas para cada paciente.
- Puntuación de tinción de la mucosa para cada área; puntuación total de la tinción.

ES 2 721 916 T3

- Puntuación de preparación intestinal de Boston de la calidad de la preparación de lavado intestinal.
 - Tiempo para alcanzar el ciego.
 - Tiempo de retirada desde el ciego a la salida;
 - eventos adversos,
- 5 • signos vitales (tensión arterial, frecuencia cardiaca, saturación en sangre periférica), peso corporal. Los resultados obtenidos se resumen a continuación.

1) Anormalidades de la mucosa (pólipos, adenomas y lesiones serradas) en cada región colónica por paciente (A) y en número total (B)

Región colónica		Comprimidos de azul de metileno MMX®				
	Número de pólipos		Número de adenomas		Número de lesiones serradas	
(A)						
Todas las regiones	1,8±2,9	1,0 (0-20)	0,9±1,7	0 (0-14)	0,7±1,8	0 (0-10)
Colon derecho	0,6±1,2	0 (0-9)	0,4±1,1	0 (0-8)	0,1±0,4	0 (0-2)
Ciego	0,2±0,5	0 (0-3)	0,2±0,4	0 (0-3)	0±0,2	0 (0-2)
Colon ascendiente	0,3±0,6	0 (0-3)	0,2±0,6	0 (0-3)	0,1±0,3	0 (0-2)
Ángulo hepático	0,2±0,6	0 (0-5)	0,1±0,5	0 (0-4)	0±0,1	0 (0-1)
Colon transversal	0,1±0,4	0 (0-2)	0,1±0,3	0 (0-1)	0±0,2	0 (0-1)
Ángulo esplénico	0,1±0,3	0 (0-2)	0,1±0,3	0 (0-2)	0±0	0 (0-0)
Colon descendente	0,1±0,3	0 (0-1)	0,1±0,2	0 (0-1)	0±0,2	0 (0-1)
Sigmoide	0,4±0,8	0 (0-4)	0,1±0,4	0 (0-2)	0,2±0,6	0 (0-3)
Recto	0,5±1,6	0 (0-10)	0,1±0,6	0 (0-5)	0,4±1,3	0 (0-9)
(B)						
Todas las regiones		61 (63,5)		45 (46,9)		26 (27,1)
Colon derecho		32 (33,3)		24 (25,0)		9 (9,4)
Ciego		14 (14,6)		13 (13,5)		2 (2,1)
Colon ascendiente		16 (16,7)		10 (10,4)		5 (5,2)
Ángulo hepático		9 (9,4)		7 (7,3)		2 (2,1)
Colon transversal		12 (12,5)		8 (8,3)		4 (4,2)
Ángulo esplénico		6 (6,3)		5 (5,2)		0 (0,0)
Colon descendente		7 (7,3)		4 (4,2)		3 (3,1)
Sigmoide		21 (21,9)		12 (12,5)		8 (8,3)

(B)			
Recto	19 (19,8)	9 (9,4)	12 (12,5)

5 El histopatólogo clasificó todos los hallazgos endoscópicos. Las lesiones detectadas fueron predominantemente adenomas tubulares de bajo grado, lesiones serradas hiperplásicas, adenomas serrados de bajo grado, adenomas tubulovelloso de bajo grado, pero también adenomas de alto grado con carcinoma in situ, lo que incluye lesiones tubulovelloso, vellosas y tubulares. La eficacia de la tinción de la mucosa con comprimidos de azul de metileno MMX® fue de media "aceptable", con un 50% de la mucosa teñida en las 4 regiones colónicas examinadas. La calidad del lavado intestinal fue de media "buena" según la puntuación BBPS total.

Conclusiones:

10 La tasa de detección de pólipos y la tasa de detección de adenomas/paciente en todo el colon fueron de media $1,8 \pm 2,9$ pólipos detectados y $0,9 \pm 1,7$ adenomas detectados. La tasa de detección de pólipos osciló de 0 a 20 pólipos por sujeto y fue mayor en el recto, con un máximo de 10 pólipos, y en el colon derecho, con un máximo de 9 lesiones. La tasa de detección de adenomas osciló de 0 a 14 adenomas por sujeto y fue mayor en el recto, con un máximo de 5 adenomas. En el colon derecho, la tasa de detección máxima fue de 8 adenomas detectados. Las lesiones serradas oscilaron de 0 a 10, con la prevalencia más alta en el recto, con un máximo de 9 lesiones.

15 Como se resume en la siguiente tabla, se detectaron pólipos con una frecuencia del 64%, adenomas con una frecuencia del 47% y lesiones serradas con una frecuencia del 27,1% (9% de los sujetos en el colon derecho, considerado al mismo nivel de gravedad que los adenomas).

Número de pacientes con pólipos (%)	Número de pacientes con adenomas (%)	Número de pacientes con lesiones serradas (%)
61 (63,5)	45 (46,9%)	26 (27,1)

20 Hubo una buena coherencia entre las puntuaciones de los patrones de las criptas y la clasificación histológica. La región afectada con más frecuencia con pólipos fue sigmoide y recto (21,9% y 19,8%, respectivamente), y con lesiones serradas con más frecuencia en el recto (12,5%). Considerando las 3 áreas del colon derecho, transversal y descendente, el colon transversal es el que tuvo la tasa de detección más baja, seguido del colon derecho y el descendente.

25 El análisis también se llevó a cabo subdividiendo las neoplasias intraepiteliales por tamaño. Se resume la tasa de detección por el tamaño de la lesión en la siguiente tabla. Se informa el número de pólipos, adenomas y lesiones serradas detectadas < 5 mm; media (\pm DE) y mediana (intervalo).

Tamaño de la lesión	Comprimidos de azul de metileno MMX®		
	Número de pólipos	Número de adenomas	Número de lesiones
≤5 mm	$1,3 \pm 2,3$	$0,5 \pm 1,1$	$0,6 \pm 1,7$

30 Las lesiones menores (≤ 5 mm) tuvieron una frecuencia predominante, y ello es notable puesto que en la colonoscopia con luz blanca convencional tales lesiones menores son las más difíciles de detectar. Los pólipos ≤ 5 mm tuvieron un número máximo de 15 anomalías detectadas. El número máximo de adenomas detectados ≤ 5 mm fue 9 y 10 para las lesiones serradas ≤ 5 mm.

La proporción de sujetos con pólipos detectados por tamaño, con adenomas detectados y con lesiones serradas detectadas, también se presentan en la siguiente tabla resumen. Se informa la proporción de sujetos con pólipos, adenomas y lesiones serradas detectadas por región colónica; número (%) de sujetos.

35

		Comprimidos de azul de metileno MMX®		
Población	Tamaño de la lesión	Sujeto con al menos un pólipo n(%)	Sujetos con al menos un adenoma n(%)	Sujetos con al menos una lesión serrada n(%)
FAS (N=96)	≤5 mm	50 (52,1)	30 (31,3)	23 (24,0)
	6-9 mm	12 (12,5)	10 (10,4)	3 (3,1)
	≥10 mm	24 (25,0)	22 (22,9)	3 (3,1)

Conclusiones:

5 Se investigó y se puso a prueba la eficacia de los comprimidos de liberación modificada de azul de metileno MMX® de 25 mg en la detección de las lesiones mucosas en todas las secciones colónicas, especialmente con las lesiones <5 mm. Se ha descubierto que una gran proporción de pacientes, en comparación con los datos de la bibliografía, están afectados por la presencia de pólipos y adenomas, especialmente en la sección sigmoide-recto y también en el colon derecho.

10 B) Se investigó la eficacia de los comprimidos de liberación modificada de azul de metileno MMX® de 25 mg en pacientes con colitis ulcerosa con un diagnóstico de ≥8 años y un índice de actividad de colitis <8. Se eligió esta población debido a que los pacientes con colitis ulcerosa de larga duración tienen un riesgo significativamente mayor hacia el desarrollo de cánceres colorrectales asociados a colitis.

15 La tasa de detección de neoplasias intraepiteliales fue del 16% (8 de 50 sujetos que pertenecían a la población PP), con un total de 10 neoplasias intraepiteliales detectadas en los 8 sujetos. Las neoplasias intraepiteliales se hallaron con más frecuencia en el segmento recto-sigmoide (RES), seguido del colon descendente (CD) y el colon transverso (CT) a la misma frecuencia, y finalmente por el colon ascendente (CA). El número de neoplasias intraepiteliales/sujeto fue $0,2 \pm 0,5$.

Como se resume más adelante, los hallazgos positivos falsos representaron un 8% (4 de 50 sujetos), mientras los hallazgos negativos falsos fueron un 6% (3 de 50). El método tuvo una sensibilidad mayor del 50% (exactamente un 57,1 %) y una especificidad mayor del 90% (exactamente un 90,7%).

20 Los resultados del estudio son coherentes con el mayor rango de los datos de la bibliografía obtenidos con la tecnología de cromo-endoscopia con espray del colorante en vez de la administración oral del colorante durante la preparación intestinal, tal como se describe en la presente memoria. La tecnología de espray de colorante fue capaz de reducir drásticamente el tiempo de examen en comparación con las biopsias aleatorias: en el ensayo citado de 25 cromo-endoscopia con espray, se detectaron neoplasias intraepiteliales con una tasa del 15,48% en la misma población, con una disolución del 0,1% de azul de metileno pulverizada mediante el uso de un catéter.

Tasa de detección de neoplasias intraepiteliales, y hallazgos positivos y negativos verdaderos y falsos en la población de análisis (N=52).

Proporción de sujetos con neoplasias intraepiteliales	Hallazgos de positivos verdaderos	Hallazgos de positivos falsos	Hallazgos de negativos verdaderos	Hallazgos de negativos falsos
8 (15,4)	4 (7,7)	4 (7,7)	41 (78,8)	3 (5,8)

30 Se confirmó que la eficacia de la tinción de la mucosa de los comprimidos de azul de metileno MMX® fue de media "aceptable" con un 50% de la mucosa teñida en las 4 regiones colónicas examinadas, y el segmento colónico mejor teñido fue el colon ascendente, la región en la que es más difícil hallar las lesiones displásicas. La mayoría de sujetos tuvieron NAT en las 4 regiones. La calidad del lavado intestinal fue de media "buena" según la puntuación BBPS total.

35 Más adelante se proporcionan dos imágenes de una endoscopia de colon para aclarar mejor la invención. La imagen 1 muestra el contraste que mejora la eficacia del colorante según la presente invención en la percepción de la estructura del tejido mucoso profundo, con los focos de las glándulas bien definidos y oscurecidos en una alteración de un pre-pólipo de la mucosa colónica.

5 La imagen 2 muestra la línea azul semicontinua que define exactamente los bordes de la lesión plana colónica que el endoscopista tiene que extirpar, que permite una mejor resolución de la intervención y extracción de la lesión. La definición del tejido se incrementa absolutamente debido al colorante administrado de manera oral tal como se describe en la presente memoria. Con las técnicas de pulverización convencionales, no se puede obtener el mismo rendimiento debido al poco tiempo disponible entre la pulverización y la observación (segundos o un par de minutos).

REIVINDICACIONES

1. Una composición sólida que contiene al menos un colorante junto con al menos un excipiente fisiológicamente aceptable que comprende:
 - 5 a) una matriz que comprende compuestos lipófilos con un punto de fusión por debajo de 90 °C, y opcionalmente compuestos anfífilos, en la que dicho al menos un colorante está incorporado al menos parcialmente,
 - b) una matriz externa que comprende compuestos hidrófilos, en la que la matriz lipófila, y opcionalmente la matriz anfífilica están dispersas;
 - c) opcionalmente otros excipientes fisiológicamente aceptables;
 - 10 d) un recubrimiento gastrorresistente opcional

para el uso en el estudio endoscópico, caracterizada porque se administran de manera oral cuatro, seis u ocho dosis unitarias de la misma a un ser humano, en la que se administra una cantidad total de 100 a 200 mg de dicho al menos un colorante a dicho ser humano en las 48 horas antes del estudio endoscópico;

en la que ocho dosis unitarias de la misma, que contienen cada una 25 mg en peso de dicho al menos un colorante, o
 - 15 en la que cuatro dosis unitarias de la misma, que contienen cada una 50 mg en peso de dicho al menos un colorante, o

en la que seis dosis unitarias de la misma, que contienen cada una 25 mg en peso de dicho al menos un colorante, o

en la que cuatro dosis unitarias de la misma, que contienen cada una 25 mg en peso de dicho al menos un colorante se administran a dicho ser humano antes del estudio endoscópico; y
 - 20 en la que dicho al menos un colorante es azul de metileno.
2. La composición sólida para el uso según la reivindicación 1, en la que las dosis unitarias se administran a dicho ser humano en las 24 horas antes del estudio endoscópico.
 3. La composición sólida para el uso según la reivindicación 1 o 2, en la que dicho azul de metileno es azul de metileno anhidro o hidratado.
 - 25 4. La composición sólida para el uso según la reivindicación 1 o 2, en la que las dosis unitarias de la misma se formulan como comprimidos, preferentemente comprimidos revestidos, más preferentemente comprimidos revestidos gastroprotegidos.
 5. La composición sólida para el uso según la reivindicación 1 o 2, en la que las dosis unitarias de la misma, que contienen cada una 25 mg en peso de dicho al menos un colorante, se administran a dicho ser humano antes del estudio endoscópico en un orden fraccionado al comienzo y/o durante y/o al final de la administración de la preparación de lavado intestinal.
 - 30 6. La composición sólida para el uso según la reivindicación 5, en la que la preparación de lavado intestinal consiste en un volumen de 2 o más litros de una disolución que contiene sales basadas en PEG o de una disolución basada en laxantes, o de una disolución basada en laxantes.
 - 35 7. La composición sólida para el uso según la reivindicación 4, en la que los comprimidos se los autoadministra el propio paciente en un orden muy preciso al comienzo, durante y al final de la ingestión de la preparación de lavado intestinal.
 8. La composición sólida para el uso según la reivindicación 1 o 2, en la que se administran de manera oral ocho dosis unitarias de la composición según la invención que contienen cada una 25 mg en peso de dicho al menos un colorante a un ser humano según un calendario fraccionado, en el que se administra una cantidad total de 200 mg de dicho al menos un colorante a dicho ser humano antes del estudio endoscópico en:
 - 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 1^{er} litro de disolución de lavado;
 - 3 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 2^o litro de disolución de lavado;
 - 3 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 3^{er} litro de disolución de lavado; y
 - 45 - 2 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 4^o (y último) litro de disolución de lavado.
 9. La composición sólida para el uso según la reivindicación 1 o 2, en la que se administran de manera oral ocho dosis unitarias de la composición según la invención que contienen cada una 25 mg en peso de dicho al menos un

colorante a un ser humano según un calendario fraccionado, en el que se administra una cantidad total de 200 mg de dicho al menos un colorante a dicho ser humano antes del estudio endoscópico en:

- 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 1^{er} litro de disolución de lavado;
 - 2 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 2^o litro de disolución de lavado;
 - 5 - 3 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 3^{er} litro de disolución de lavado; y
 - 3 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 4^o (y último) litro de disolución de lavado.
10. La composición sólida para el uso según la reivindicación 1 o 2, en la que se administran de manera oral ocho dosis unitarias de la composición según la invención que contienen cada una 25 mg en peso de dicho al menos un colorante a un ser humano según un calendario fraccionado, en el que se administra una cantidad total de 200 mg de dicho al menos un colorante a dicho ser humano antes del estudio endoscópico en:
- 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 1^{er} litro de disolución de lavado;
 - 4 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 2^o litro de disolución de lavado;
 - 4 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 3^{er} litro de disolución de lavado; y
 - 0 composiciones orales sólidas tras la ingestión del 4^o (y último) litro de disolución de lavado.
- 15 11. La composición sólida para el uso según la reivindicación 1 o 2, en la que la disolución de lavado es una disolución salina y/o disolución de poliglicol, preferiblemente una disolución acuosa de polietilen glicol.
12. La composición sólida para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para el estudio endoscópico de patologías inflamatorias, ulcerosas, preneoplásicas, displásicas y/o neoplásicas y/o lesiones del tracto gastrointestinal, preferiblemente del colon.
- 20 13. La composición sólida de la reivindicación 12, usada para mejorar la detección de lesiones de la mucosa intestinal, el estudio de formas cancerosas, formas precancerosas, cánceres de intervalo, adenomas, carcinomas, lesiones serradas, neoplasias intraepiteliales, displasias, pólipos, pseudopólipos, pre-pólipos o diferentes patologías inflamatorias y/o lesiones con forma sésil, plana, pedunculada.
- 25 14. La composición sólida de la reivindicación 12, usada para el estudio de adenomas del colon derecho, pólipos del colon derecho y/o cánceres de intervalo.
15. La composición sólida de la reivindicación 12, usada para el estudio de lesiones de pequeño tamaño, preferiblemente de lesiones que tienen un tamaño igual o menor de 5 mm.
16. La composición sólida de la reivindicación 15, en la que dichas lesiones pequeñas se seleccionan de pólipos, adenomas y lesiones serradas.
- 30 17. La composición sólida de la reivindicación 12, usada para mejorar la detección de lesiones de la mucosa intestinal para el estudio temprano en un ser humano que padece previamente otra patología inflamatoria como, por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.
18. La composición sólida de la reivindicación 12, usada para mejorar la detección de lesiones de la mucosa intestinal de la parte derecha del colon.
- 35 19. La composición sólida de la reivindicación 1 o 2, capaz de generar tras la administración oral a sujetos humanos un perfil farmacocinético con un t_{lag} medio ≥ 3 horas.
20. La composición sólida de la reivindicación 1 o 2, capaz de generar tras la administración oral a un ser humano un perfil farmacocinético con un t_{max} medio de $16,0 \pm 6$ horas.
- 40 21. La composición sólida de la reivindicación 1 o 2, capaz de generar tras la administración oral a un ser humano un perfil farmacocinético con una C_{max} media de $1149,12 \pm 261,95$ ng/ml.
22. La composición sólida de la reivindicación 1 o 2, capaz de generar tras la administración oral a un ser humano un perfil farmacocinético con una excreción urinaria acumulativa media en 60 horas de $38,67 \pm 15,8$ % de la dosis.
23. La composición sólida de la reivindicación 1 o 2, capaz de generar tras la administración oral a un ser humano un perfil farmacocinético con un $t_{1/2}$ medio de $15,08 \pm 5,85$ horas.
- 45 24. La composición sólida de la reivindicación 1 o 2, capaz de generar tras la administración oral a un ser humano un resultado de detección de neoplasias intraepiteliales con una especificidad mayor del 80%.

25. La composición sólida de la reivindicación 1 o 2, capaz de generar tras la administración oral a un ser humano un resultado de detección de neoplasias intraepiteliales con una sensibilidad mayor del 50%.

FIG. 1

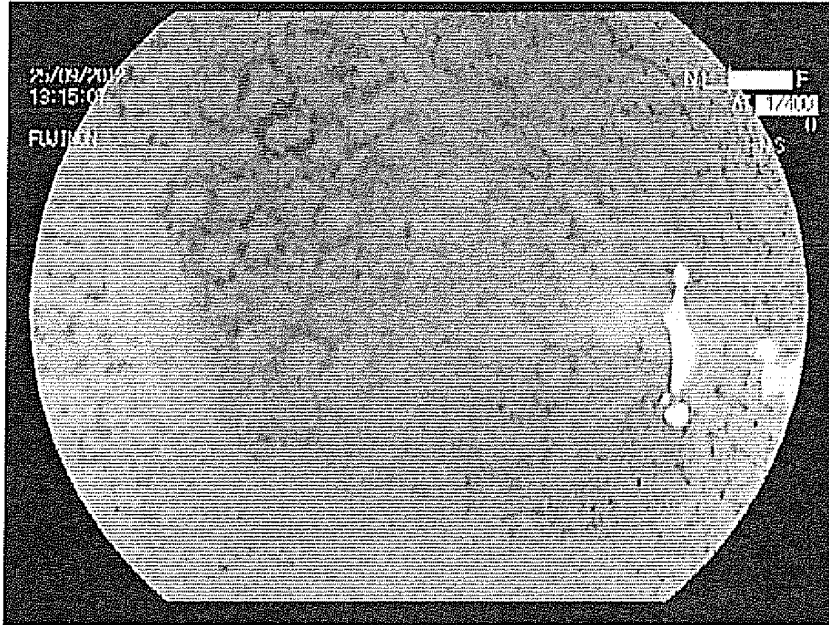


FIG. 2

