(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112891563 A
(43)申请公布日 2021.06.04

(21)申请号 202110120798.3

(22)申请日 2013.09.26

(30)优先权数据
12189206.1 2012.10.19 EP
61/715,981 2012.10.19 US

(62)分案原申请数据
201380053741.X 2013.09.26

(71)申请人 科斯莫科技有限公司
地址 爱尔兰都柏林

(72)发明人 卢吉·摩洛 亚历山德罗·雷皮奇

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 牛利民 艾娟

(51)Int.Cl.
A61K 49/00(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61K 9/28(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)

权利要求书3页 说明书23页 附图1页

(54)发明名称

用在内窥镜诊断中的含染料的固体口服组合物

(57)摘要

本申请涉及用在内窥镜诊断中的含染料的固体口服组合物。本文描述了用在诊断性内窥镜检查、优选结肠内窥镜检查中的染料的固体口服组合物。提供包含至少一种染料和至少一种生理上可接受的赋形剂的固体组合物，其包含：a)包含熔点低于90℃的亲脂性化合物和任选地两亲化合物的基质，其中该至少一种染料被至少部分地并入；b)包含亲水性化合物的外部基质，其中分散有亲脂性基质和任选地两亲基质；c)任选地其他生理上可接受的赋形剂；d)任选地抗胃酸包衣，该固体组合物用在内窥镜评估中，其特征为对人体口服施用其的四、六或八个单位剂量，其中在内窥镜评估前48h内对该人体施用总量为100至200mg的该至少一种染料；且其中该至少一种染料为亚甲蓝。



CN 112891563 A

1.固体组合物,包含至少一种染料以及至少一种生理上可接受的赋形剂,所述固体组合物包含:

a)包含熔点低于90℃的亲脂性化合物以及任选地两亲化合物的基质,其中所述至少一种染料被至少部分地并入;

b)包含亲水性化合物的外部基质,其中分散有亲脂性基质以及任选地两亲基质;

c)任选地其他生理上可接受的赋形剂;

d)任选地抗胃酸包衣,

所述固体组合物用于在内窥镜评估中使用,其特征为对人体口服施用其的四个、六个或八个单位剂量,其中,在内窥镜评估前48小时内对所述人体施用总量为100至200mg的所述至少一种染料;

其中在内窥镜评估前对所述人体施用其的八个单位剂量,每个单位剂量含有以重量计25mg的所述至少一种染料;或者其中在内窥镜评估前对所述人体施用其的四个单位剂量,每个单位剂量含有以重量计50mg的所述至少一种染料;或者其中在内窥镜评估前对所述人体施用其的六个单位剂量,每个单位剂量含有以重量计25mg的所述至少一种染料;或者其中在内窥镜评估前对所述人体施用其的四个单位剂量,每个单位剂量含有以重量计25mg的所述至少一种染料;并且

其中所述至少一种染料为亚甲蓝。

2.根据权利要求1所述的用于使用的固体组合物,其中在所述内窥镜评估前24小时内对所述人体施用所述单位剂量。

3.根据权利要求1或2所述的用于使用的固体组合物,其中所述亚甲蓝为无水亚甲蓝或亚甲蓝水合物。

4.根据权利要求1或2所述的用于使用的固体组合物,其中将其单位剂量配制成片剂,优选地包衣片剂,更优选地抗胃酸包衣片剂。

5.根据权利要求1或2所述的用于使用的固体组合物,其中在内窥镜评估前,在清肠制剂施用开始和/或期间和/或结束时以分次顺序对所述人体施用其多个单位剂量,每个单位剂量含有以重量计25mg的所述至少一种染料。

6.根据权利要求5所述的用于使用的固体组合物,其中所述清肠制剂由2升或更多升的体积的包含基于PEG的盐的溶液或基于轻泻剂的溶液组成。

7.根据权利要求4所述的用于使用的固体组合物,其中所述片剂由患者自身,在饮用清肠制剂的开始、期间及结束时,以充分精确的次序自我施用至所述患者。

8.根据权利要求1或2所述的用于使用的固体组合物,其中根据分次时间表对人体口服施用八个单位剂量的根据本发明的组合物,每个单位剂量含有以重量计25mg的所述至少一种染料,在所述分次时间表中,在内窥镜评估前,对所述人体如下施用总量为200mg的所述至少一种染料:

-在摄取第1升的清洁液后0单位剂量固体口服组合物;

-在摄取第2升的清洁液后3单位剂量固体口服组合物;

-在摄取第3升的清洁液后3单位剂量固体口服组合物;及

-在摄取第4(和最后)升的清洁液后2单位剂量固体口服组合物。

9.根据权利要求1或2所述的用于使用的固体组合物,其中根据分次时间表对人体口服

施用八个单位剂量的根据本发明的组合物,每个单位剂量含有以重量计25mg的所述至少一种染料,在所述分次时间表中,在内窥镜评估前,对所述人体如下施用总量为200mg的所述至少一种染料:

-在摄取第1升的清洁液后0单位剂量固体口服组合物;

-在摄取第2升的清洁液后2单位剂量固体口服组合物;

-在摄取第3升的清洁液后3单位剂量固体口服组合物;及

-在摄取第4(和最后)升的清洁液后3单位剂量固体口服组合物。

10.根据权利要求1或2所述的用于使用的固体组合物,其中根据分次时间表对人体口服施用八个单位剂量的根据本发明的组合物,每个单位剂量含有以重量计25mg的所述至少一种染料,在所述分次时间表中,在内窥镜评估前,对所述人体如下施用总量为200mg的所述至少一种染料:

-在摄取第1升的清洁液后0单位剂量固体口服组合物;

-在摄取第2升的清洁液后4单位剂量固体口服组合物;

-在摄取第3升的清洁液后4单位剂量固体口服组合物;及

-在摄取第4(和最后)升的清洁液后0单位剂量固体口服组合物。

11.根据权利要求1或2所述的用于使用的固体组合物,其中所述清洁液为盐水和/或聚二醇溶液,优选地聚乙二醇的水溶液。

12.根据前述权利要求中的任一项所述的用于使用的固体组合物,用于胃肠道优选地结肠的发炎、溃疡、癌前期、发育异常和/或肿瘤病理和/或病变的内窥镜评估。

13.根据权利要求12所述的固体组合物,用于在以下的评估中增强肠粘膜病变检测:癌类型、癌前期类型、间隔癌、腺瘤、上皮细胞发育而来的癌、锯齿状病变、上皮内瘤变、发育异常、息肉、假息肉、前息肉或不同的炎性病理和/或固着性、平坦性、有茎形病变。

14.根据权利要求12所述的固体组合物,用于评估右结肠腺瘤、右结肠息肉和/或间隔癌。

15.根据权利要求12所述的固体组合物,用于评估小型病变,优选地尺寸等于或小于5mm的病变。

16.根据权利要求15所述的固体组合物,其中所述小型病变选自息肉、腺瘤和锯齿状病变。

17.根据权利要求12所述的固体组合物,用于在之前曾罹患其他炎性病理,例如炎性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎或克隆氏病的人体中增强用于早期评估的肠粘膜病变的检测。

18.根据权利要求12所述的固体组合物,用于增强结肠右部的肠粘膜病变的检测。

19.根据权利要求1或2所述的固体组合物,在对人类受试者口服施用后能够产生平均t_{lag}≥3小时的药物动力学性质。

20.根据权利要求1或2所述的固体组合物,在对人体口服施用后能够产生平均t_{max}为16.0±6小时的药物动力学性质。

21.根据权利要求1或2所述的固体组合物,在对人体口服施用后能够产生平均C_{max}为1149.12±261.95ng/ml的药物动力学性质。

22.根据权利要求1或2所述的固体组合物,在对人体口服施用后能够产生60小时内平均尿液累计排泄为剂量的38.67±15.8%的药物动力学性质。

23.根据权利要求1或2所述的固体组合物，在对人体口服施用后能够产生平均$t_{1/2}$为15.08±5.85小时的药物动力学性质。

24.根据权利要求1或2所述的固体组合物，在对人体口服施用后能够产生具有高于80％的特异性的上皮内瘤变检测结果。

25.根据权利要求1或2所述的固体组合物，在对人体口服施用后能够产生具有高于50％的灵敏度的上皮内瘤变检测结果。

用在内窥镜诊断中的含染料的固体口服组合物

[0001] 本申请是申请日为2013年09月26日，申请号为201380053741.X，发明名称为“用在内窥镜诊断中的含染料的固体口服组合物”的申请的分案申请。

[0002] 描述

[0003] 内窥镜检查是用于肠胃道的发炎、溃疡、及肿瘤病理的诊断的极重要的诊断技术。

[0004] 实际上，内窥镜检查允许从腔内观察覆盖肠胃腔的粘膜的保持及发展状态、以及其表面散布、变形和/或新生物的存在、和/或溃疡。

[0005] 越来越强大及精密的内窥镜探头已大为改进此技术。所使用的材料的进展也已改进在照明技术及分辨力方面的性能。

[0006] 近来，已有常规诊断-治疗方面涉及影像放大及活体染料的改进，用于局部地显现能增强常规技术的分辨诊断力的对比色。在诊断性内窥镜检查步骤中染料的使用被称为“色素内窥镜检查(chromoendoscopy)”，特别地可用于辨识显示变性特征的可疑区域。

[0007] 染色的使用通常地被采用于内窥镜分析的第二部分、在收回内窥镜探头的步骤期间、及在准确地清洁待检查的粘膜区域之后。目前，通过使用直接插入内视镜探头的作业管道的导管或毛细管喷洒特定体积的含染料的溶液将染料涂布于粘膜。

[0008] 染料在细胞表面上的扩散或被活体细胞吸收的程度明显地将具有正常生活力的细胞与处于高级复制阶段中的那些细胞诸如肿瘤细胞区别开。

[0009] 通常使用的染料主要地但非排他性地为以下：亚甲蓝、刚果红、靛胭脂、和/或甲苯胺蓝。

[0010] 亚甲蓝与甲苯胺蓝被整个肠胃道粘膜均匀地吸收，但是该吸收在发炎环境中被降低，特别地随着炎症(即，发炎)恶化。由于此特性，这两种染料也可用于确定发炎进程是否缓解，也可用于区别假息肉与真的息肉。事实上，发炎或恶性/癌前期结肠上皮呈现减少的细胞质及杯状细胞，在数量上减少或不存在。与当结肠粘膜不受病理过程影响时的更均匀染色模式形成对比，这些改变造成亚甲蓝的减少的吸取以及蓝色或粉红色光点(未染色)的或异质地染色(斑染)的粘膜的内窥镜表现。与此概念不同，靛胭脂不被细胞吸收，而作为增加粘膜结构的可见度及增强正常与异常结肠形态的细节的对比剂而起作用。靛胭脂因此在长期发炎形式中获得应用，且可用以强调可能含有肿瘤形式的平坦型病变，其用不使用对比色的常规白光内窥镜检查是难以检测到的。

[0011] 在染色程序中，将观察到由于涉及涂布染料的挑战，其使用出现若干难以解决的实际问题。首先，实行内窥镜检查的机构的药房应能制备具有通常地从0.1％至1％的范围的染料浓度的溶液；其次应将染料均匀地分配(使用专属喷洒导管)以均匀地覆盖评估的受试者的粘膜表面。

[0012] 此外，在数分钟后将经由洗涤及抽吸操作移除过量的喷洒的染料。在结肠内窥镜检查期间，在染色喷洒程序的每次重复之后过量的染料的移除需要额外的时间。因此该程序对护理师及医师来说都是费时的并使内窥镜检查步骤的时间表效率难以最大化。该步骤足够地罕见从而有依赖操作者的倾向，需要专属学习曲线以获得能评估得到的特定染色模式及其重要性的恰当的专业水平。

[0013] 对这些精确条件的同时存在的要求促成执行色素内窥镜检查程序的难度。这些难度造成该程序仅由在肠胃病学专科医院及疗养院中的少数内窥镜单位进行。

[0014] 此外,已造成其他的问题。在粘膜壁上溶液的常规的局部喷洒可能无法显示潜在但仍太小而无法检测到的形式,且可能无法显示消化系统的变性过程。

[0015] 而且,局部喷洒溶液会造成染料的短的表现时间。具体地,在染料的喷洒与观察之间的时间通常地仅数秒或几分钟,已知该时间段对于允许染料的一致吸收太短而无法提供良好的对比显色以及达到好的染色效果。这些问题可以使内窥镜师如例如在活组织检查中难以干涉以得到良好的检测及评估。

[0016] 此外,每一位实行该程序的内窥镜师的经验是略微主观的,这在内窥镜及相关的诊断评估的执行中额外地产生问题。就实际难度而言,由操作者的经验及方便性所造成的主观性会不当地导致结果的巨大变化性。并且内窥镜师的经验起到重要的作用:相较于经验较少的内窥镜师,较有经验的内窥镜师在根据目前的色素内窥镜检查喷洒染料时可能指出可疑区域,进一步加重了测试结果的主观性。所使用的设备以及特定患者对诊断评估实践的接受性也会造成在测试结果中的显著变化性。

[0017] 因此产生了提供进一步改进在诊断性内窥镜检查中染料的使用的简易性及安全性的需求。为了改进在评估处理区域上的效果,希望改进施用手段以提供均匀且完全的染料分布。

[0018] 由以上明显可知,希望获得将增加内窥镜评估的客观性的改进以允许改进的诊断评估。

[0019] 特别地,在结肠内窥镜检查(结肠镜检查)的情况下,对提供改进的粘膜染色及改善诊断性内窥镜评估的效果的需要仍存在。

[0020] 现已意外地发现,含有至少一种染料以及至少一种生理上可接受的赋形剂的特定固体组合物,在内窥镜检查之前根据规定的分次时间表口服施用,可提供改进的粘膜染色。并且,由于增加内窥镜检查的客观性,本文公开的固体组合物还能提供在内窥镜诊断中改进的检测特征。

[0021] 因此,本文公开了一种包含至少一种染料以及至少一种生理上可接受的赋形剂的固体组合物,所述固体组合物包含:

[0022] a)包含熔点低于90℃的亲脂性化合物、及任选地两亲化合物(amphiphilic compound)的基质,其中所述至少一种染料被至少部分地并入;

[0023] b)包含亲水性化合物的外部基质,其中分散有亲脂性基质、以及任选地两亲基质;

[0024] c)任选地其他生理上可接受的赋形剂;

[0025] d)任选地抗胃酸包衣,

[0026] 所述固体组合物用在内窥镜诊断中,其特征为根据分次时间表对人体口服施用两个或更多个单位剂量的该固体组合物,在所述分次时间表中,在内窥镜诊断前48小时内对人体施用总量从100至400mg的所述至少一种染料。例如在内窥镜诊断前24小时内对人体施用所述至少一种染料。

[0027] 在替代方案中,基质由熔点低于90℃的亲脂性化合物、及任选地两亲化合物组成,至少一种染料被至少部分地并入该基质中,且该外部基质由亲水性化合物组成,其中分散有亲脂性基质、及任选地两亲基质。

[0028] 在内窥镜检查前48小时内，诸如在内窥镜检查前24小时内施用所述两个或更多个单位剂量，例如四个、六个或八个单位剂量。

[0029] 根据本公开内容可用的染料可以例如选自刚果红、靛胭脂、亚甲蓝、甲苯胺蓝、或其混合物；例如染料为亚甲蓝。

[0030] 根据本文的公开内容，亚甲蓝可为无水或水合形式，诸如三水合物形式。

[0031] 然而，根据本公开内容，也可使用其他的生物相容性染料物质，只要其具有不表现出对其口服系统性施用的障碍的毒性性质。

[0032] 本申请提供了以下内容：

[0033] 项目1.一种固体组合物，包含至少一种染料以及至少一种生理上可接受的赋形剂，所述固体组合物包含：

[0034] a)包含熔点低于90℃的亲脂性化合物、以及任选地两亲化合物的基质，其中所述至少一种染料被至少部分地并入；

[0035] b)包含亲水性化合物的外部基质，其中分散有亲脂性基质、以及任选地两亲基质；

[0036] c)任选地其他生理上可接受的赋形剂；

[0037] d)任选地抗胃酸包衣，

[0038] 所述固体组合物用于在内窥镜诊断中使用，其特征为根据分次时间表对人体口服施用其的多于两个单位剂量，在所述分次时间表中，在内窥镜诊断前48小时内对所述人体施用总量为50至500mg、优选地100至400mg的所述至少一种染料。

[0039] 项目2.根据项目1所述的固体组合物，其中考虑活性成分而将所述总剂量分成含有等量的染料的多于两个单位剂量。

[0040] 项目3.根据项目1所述的固体组合物，其中所述单位剂量为四个、六个、八个、或多个单位剂量。

[0041] 项目4.根据项目1所述的用于使用的固体组合物，其中所述至少一种染料选自亚甲蓝、刚果红、靛胭脂、甲苯胺蓝或其混合物。

[0042] 项目5.根据项目4所述的用于使用的固体组合物，其中所述至少一种染料为亚甲蓝。

[0043] 项目6.根据项目4所述的用于使用的固体组合物，其中所述亚甲蓝为无水亚甲蓝或亚甲蓝水合物，优选地亚甲蓝三水合物或亚甲蓝五水合物。

[0044] 项目7.根据项目1所述的用于使用的固体组合物，其中对所述人体施用总量为50至500mg、优选地100至400mg、更优选地100至250mg、仍然更优选地200mg的所述至少一种染料。

[0045] 项目8.根据项目1所述的用于使用的固体组合物，其中以单一剂量施用对所述人体施用总量为约100mg或约200mg的所述至少一种染料。

[0046] 项目9.根据项目2所述的用于使用的固体组合物，其中所述单位剂量分别地含有以重量计20至100mg的所述至少一种染料。

[0047] 项目10.根据项目2所述的用于使用的固体组合物，其中所述单位剂量含有以重量计约25mg或50mg的所述至少一种染料。

[0048] 项目11.根据项目2所述的用于使用的固体组合物，其中所述单位剂量含有以重量计约200mg的所述至少一种染料。

[0049] 项目12.根据项目1所述的用于使用的固体组合物,其中在内窥镜诊断前48小时内对所述人体施用其的八个单位剂量,每个所述单位剂量含有以重量计约25mg的所述至少一种染料。

[0050] 项目13.根据项目1所述的用于使用的固体组合物,其中在内窥镜诊断前48小时内对所述人体施用其的四个单位剂量,每个所述单位剂量含有以重量计约50mg的所述至少一种染料。

[0051] 项目14.根据项目1所述的用于使用的固体组合物,其中在内窥镜诊断前48小时内对所述人体施用其的六个单位剂量,每个所述单位剂量含有以重量计约25mg的所述至少一种染料。

[0052] 项目15.根据项目1所述的用于使用的固体组合物,其中在内窥镜诊断前48小时内对所述人体施用其的四个单位剂量,每个所述单位剂量含有以重量计约25mg的所述至少一种染料。

[0053] 项目16.根据项目1所述的用于使用的固体组合物,其中将其单位剂量配制成片剂,优选地包衣片剂,更优选地抗胃酸包衣片剂。

[0054] 项目17.根据项目1所述的用于使用的固体组合物,其中在内窥镜诊断前48小时内,在清肠制剂施用开始和/或期间和/或结束时以分次顺序对所述人体施用其多个单位剂量,每个所述单位剂量含有以重量计约25mg的所述至少一种染料。

[0055] 项目18.根据项目17所述的用于使用的固体组合物,其中该清肠制剂由2升或更多升的体积的包含基于PEG的盐的溶液或基于轻泻剂的溶液、或基于轻泻剂的溶液组成。

[0056] 项目19.根据项目17所述的用于使用的固体组合物,其中所述多个单位剂量由患者自身,在饮用清肠制剂的开始、期间及结束时,以充分精确的次序自我施用至所述患者。

[0057] 项目20.根据项目17所述的用于使用的固体组合物,其中所述多个单位剂量由患者自己,在清肠液施用的第二部分期间,以充分精确的次序自我施用给所述患者,优选地在饮用第二、第三及第四升的清肠制剂期间,每250ml的溶液服用1片,且更优选地在第二及第三升的清肠制剂期间服用5片并在第四升的清肠溶液期间和结束时服用3片。

[0058] 项目21.根据项目19所述的用于使用的固体组合物,其中将清肠准备程序分成两个清肠准备的步骤,优选地在结肠镜检查之前的两天内施用,优选地部分在结肠镜检查前一天并且部分在结肠镜检查当日,且仅在结肠镜检查前一天进行的清肠准备步骤期间和/或结束时,将含所述染料的所述多个单位剂量对患者施用。

[0059] 项目22.根据项目19所述的用于使用的固体组合物,其将如下分次施用:在分段清肠准备的当日,优选地在结肠镜检查前一天的清肠准备期间6单位剂量,以及结肠镜检查当日饮用清肠制剂之前和/或期间和/或结束时2单位剂量二者。

[0060] 项目23.根据项目17所述的用于使用的固体组合物,其中根据分次时间表对人体口服施用八个单位剂量的根据本发明的组合物,每个单位剂量含以重量计约25mg的所述至少一种染料,在所述分次时间表中,在内窥镜诊断前48小时内,对所述人体如下施用总量为约200mg的所述至少一种染料:

[0061] -在摄取第1升的清洁液后0单位剂量固体口服组合物;

[0062] -在摄取第2升的清洁液后2单位剂量固体口服组合物;

[0063] -在摄取第3升的清洁液后3单位剂量固体口服组合物;及

[0064] -在摄取第4(和最后)升的清洁液后3单位剂量固体口服组合物。

[0065] 项目24.根据项目1所述的用于使用的固体组合物,其中根据分次时间表对人体口服施用八个单位剂量的根据本发明的组合物,每个单位剂量含有以重量计约25mg的所述至少一种染料,在所述分次时间表中,在所述内窥镜诊断前48小时内,对所述人体如下施用总量为约200mg的所述至少一种染料:

[0066] -在摄取第1升的清洁液后0单位剂量固体口服组合物;

[0067] -在摄取第2升的清洁液后4单位剂量固体口服组合物;

[0068] -在摄取第3升的清洁液后4单位剂量固体口服组合物;及

[0069] -在摄取第4(和最后)升的清洁液后0单位剂量固体口服组合物。

[0070] 项目25.根据项目1所述的用于使用的固体组合物,其中所述清洁液为盐水和/或聚二醇溶液,优选地聚乙二醇的水溶液。

[0071] 项目26.根据前述项目中的任一项所述的用于使用的固体组合物,其中在内窥镜诊断前24小时内对所述人体施用所述至少一种染料。

[0072] 项目27.根据前述项目中的任一项所述的固体组合物,其中所述单位剂量为片剂。

[0073] 项目28.根据前述项目中的任一项所述的用于使用的固体组合物,用于胃肠道优选结肠的发炎、溃疡、癌前期、发育异常、和/或肿瘤病理和/或病变的内窥镜诊断。

[0074] 项目29.根据项目28所述的固体组合物,用于在以下诊断中增强肠粘膜病变检测:癌类型、癌前期类型、间隔癌、腺瘤、上皮细胞发育而来的癌、锯齿状病变、上皮内瘤变、发育异常、息肉、假息肉、前息肉、或不同的炎性病理和/或固着性、平坦性、有茎形病变。

[0075] 项目30.根据项目28所述的固体组合物,用于诊断右结肠腺瘤、右结肠息肉和/或间隔癌。

[0076] 项目31.根据项目28所述的固体组合物,用于诊断小型病变。

[0077] 项目32.根据项目31所述的固体组合物,其中所述小型病变为尺寸等于或小于5mm的病变。

[0078] 项目33.根据项目31所述的固体组合物,其中所述小型病变选自息肉、腺瘤和锯齿状病变。

[0079] 项目34.根据项目19所述的固体组合物,用于在之前曾罹患其他炎性病理,例如炎性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎、或克隆氏病的人体中增强用于早期诊断的肠粘膜病变的检测。

[0080] 项目35.根据项目19所述的固体组合物,用于增强结肠右部的肠粘膜病变的检测。

[0081] 项目36.根据项目1所述的固体组合物,在对人类受试者口服施用后能够产生平均t_{lag}≥3小时的药物动力学性质。

[0082] 项目37.根据项目1所述的固体组合物,在对人体口服施用后能够产生平均t_{max}为16.0±6小时的药物动力学性质。

[0083] 项目38.根据项目1所述的固体组合物,在对人体口服施用后能够产生平均C_{max}为1149.12±261.95ng/ml的药物动力学性质。

[0084] 项目39.根据项目1所述的固体组合物,在对人体口服施用后能够产生60小时内平均尿液累计排泄为剂量的38.67±15.8%的药物动力学性质。

[0085] 项目40.根据项目1所述的固体组合物,在对人体口服施用后能够产生平均$t_{1/2}$为

15.08±5.85小时的药物动力学性质。

[0086] 项目41.根据项目1所述的固体组合物,在对人体口服施用后能够产生具有高于80%的特异性的上皮内瘤变检测结果。

[0087] 项目42.根据项目1所述的固体组合物,在对人体口服施用后能够产生具有高于50%的灵敏度的上皮内瘤变检测结果。

附图说明

[0088] 以下报告两张结肠内窥镜检查的图像以更好地阐明本发明。

[0089] 图1中的图像显示了根据本发明的染料在感知深粘膜组织结构方面的对比增强效果,良好地界定腺体的焦点并暗化结肠粘膜的前息肉(pre-polyp)改变。

[0090] 图2中的图像显示半连续蓝线准确地界定了内窥镜师必须取出的结肠平坦病变的边缘,允许病变干预以及摘取的更好的分辨。组织界定由于如本文公开的口服施用染料而被绝对地增强。常规喷洒技术由于喷洒与观察之间可得的时间极短(数秒或几分钟),无法获得相同的表现。

[0091] 根据本公开内容的“分次时间表”意思是,将在内窥镜检查之前待口服施用的染料总量分成两个或更多个单位剂量以获得预先规定的施用时间表。剂量分次可降低由于不需要的异常肠活动而损失染色的可能性。并且剂量分次能利于蓝色染色基质的分散。

[0092] 如本文所公开的内窥镜诊断涉及胃肠道,诸如结肠(结肠内窥镜检查或结肠镜检查)。根据解剖学分类将结肠分成四(4)个感兴趣的区域(ROI),即(1)升结肠(AC)、(2)横结肠(TC)、(3)降结肠(DC)、及(4)直肠乙状结肠(rectosigmoid,RES)。

[0093] 如本文所公开的,所述至少一种染料的总剂量为例如从50至500mg,诸如从100至400mg,诸如从100至250mg,并且此外诸如200mg。

[0094] 如本文所公开的,组合物的单位剂量含有例如以重量计从20至200mg的至少一种染料。例如所述单位剂量含有以重量计约25mg或约50mg,诸如25mg或50mg的所述至少一种染料。

[0095] 根据本文公开的实施方案,在内窥镜诊断之前48小时的时间段内对所述人体施用八个单位剂量的组合物,每单位剂量含有以重量计约25mg,诸如25mg的所述至少一种染料。

[0096] 根据本文公开的另一个实施方案,在内窥镜诊断之前48小时的时间段内对所述人体施用六个单位剂量的组合物,每单位剂量含有以重量计约25mg,诸如25mg的所述至少一种染料。

[0097] 根据本文公开的仍然另一个实施方案,在内窥镜诊断之前48小时的时间段内对所述人体施用四个单位剂量的本发明的组合物,每单位剂量含有以重量计约25mg,诸如25mg的所述至少一种染料。

[0098] 根据本文公开的进一步的实施方案,在内窥镜诊断之前48小时的时间段内对所述人体施用四个单位剂量的组合物,每单位剂量含有以重量计约50mg,诸如50mg的所述至少一种染料。

[0099] 根据本文公开的仍然进一步的实施方案,在内窥镜诊断之前48小时的时间段内施用两个单位剂量的本发明的组合物,每单位剂量含有以重量计约200mg,诸如200mg的所述至少一种染料。

[0100] 如本文所公开的，为了便于内窥镜师经由内窥镜观察粘膜，在内窥镜诊断之前可通过施用清肠液以在数量上移除粪便及黏液残渣而使所述人体经受清肠准备。此清肠操作通常地在内窥镜诊断之前48小时的时间段内进行，诸如在内窥镜诊断之前24小时的时间段内，或者如所发现对于在傍晚进行结肠镜检查实际的，也在同一天。

[0101] 清结肠准备可通过在前一天连续地饮用分次体积的清洁液来施用，或者以所谓的“分段(split)”形式，将清洁液体积分成两部分，一部分在结肠镜检查前一天施用并且一部分在随后要进行结肠镜检查的当日的早晨施用。

[0102] 清肠液被用于在内窥镜诊断前清洁及清洗肠道及粘膜。清肠液为例如盐水和/或聚乙二醇(PEG)水溶液，诸如聚乙二醇水溶液。作为进一步的实例，所述水溶液除了水之外含有以重量计50％至95％的聚乙二醇，有时在该溶液内还包括盐和香料，诸如钠盐、钾盐、抗坏血酸、及其混合物。例如可使用硫酸钠、无水硫酸钠、氯化钠、抗坏血酸钠、碳酸氢钠、抗坏血酸的钠盐、硫酸钾、氯化钾及其混合物。作为进一步的实例，清肠液是以诸如Moviprep®或Golytely®、Nulytely®、或Halflytely®、或Movicol®、或Macro-P®、或Colirei®、或Isocolan®或Selg1000®的名称出售的商业上可得的产品的水溶液。

[0103] 然而，如本文所公开的，也可使用其他的清肠液或制品，只要其具有不表现出对口服系统性施用的障碍的毒性性质。例如，仅含盐或除PEG以外的其他少量化学轻泻剂的清肠液可以商标Phospho-Lax®或Picoprep®或Suprep®而在市面上可得。还可使用不同的清肠准备程序。

[0104] 如本文所公开的，清洁液可以4升的总量被施用，其可被分成一个或更多个单位剂量，例如四个单位剂量，每个约1升。

[0105] 如本文所公开的，固体组合物因此可在内窥镜诊断之前与每个单位剂量的所述清肠液的摄取一起和/或在每个单位剂量的所述清肠液的摄取之后施用。然后若需要则也可另外施用水。

[0106] 如本文所公开的，根据分次时间表对人体口服施用四个单位剂量的组合物，每个单位剂量含有以重量计约25mg，诸如25mg的所述至少一种染料，在所述分次时间表中在内窥镜诊断之前48小时的时间段内，对所述人体如下施用总量约100mg，诸如100mg的所述至少一种染料：

[0107] -在摄取第1升的清肠液后1单位剂量固体口服组合物；

[0108] -在摄取第2升的清肠液后1单位剂量固体口服组合物；

[0109] -在摄取第3升的清肠液后1单位剂量固体口服组合物；及

[0110] -在摄取第4(和最后)升的清肠液后1单位剂量固体口服组合物。

[0111] 如本文所公开的，根据分次时间表对人体口服施用八个单位剂量的组合物，每个单位剂量含有以重量计约25mg，诸如25mg的所述至少一种染料，在所述分次时间表中，在内窥镜诊断之前48小时的时间段内，对所述人体如下施用总量约200mg，诸如200mg的所述至少一种染料：

[0112] -在摄取第1升的清肠液后2单位剂量固体口服组合物；

[0113] -在摄取第2升的清肠液后2单位剂量固体口服组合物；

[0114] -在摄取第3升的清肠液后2单位剂量固体口服组合物；及

[0115] -在摄取第4(和最后)升的清肠液后2单位剂量固体口服组合物。

[0116] 例如,根据分次时间表对人体口服施用八个单位剂量的如本文所公开的组合物,每个单位剂量含有以重量计约25mg,诸如25mg的所述至少一种染料,在所述分次时间表中,在内窥镜诊断之前48小时的时间段内,对所述人体如下施用总量约200mg,诸如200mg的所述至少一种染料:

[0117] -在摄取第1升的清肠液后0单位剂量固体口服组合物;

[0118] -在摄取第2升的清肠液后2单位剂量固体口服组合物;

[0119] -在摄取第3升的清肠液后3单位剂量固体口服组合物;以及

[0120] -在摄取第4(和最后)升的清肠液后3单位剂量固体口服组合物。

[0121] 作为进一步的实例,根据分次时间表对人体口服施用八个单位剂量的如本文所公开的组合物,每个单位剂量含有以重量计约25mg,诸如25mg的所述至少一种染料,在所述分次时间表中,在内窥镜诊断之前48小时的时间段内,对所述人体如下施用总量约200mg,诸如200mg的所述至少一种染料:

[0122] -在摄取第1升的清肠液后0单位剂量固体口服组合物;

[0123] -在摄取第2升的清肠液后4单位剂量固体口服组合物;

[0124] -在摄取第3升的清肠液后4单位剂量固体口服组合物;以及

[0125] -在摄取第4升的清肠液后0单位剂量固体口服组合物。

[0126] 作为仍然进一步的实例,根据分次时间表对人体口服施用八个单位剂量的如本文公开的组合物,每个单位剂量含有以重量计约25mg,诸如25mg的所述至少一种染料,在所述分次时间表中,在内窥镜诊断之前48小时的时间段内,对所述人体如下施用总量约200mg,诸如200mg的所述至少一种染料:

[0127] -在摄取第1升的清肠液后0单位剂量固体口服组合物;

[0128] -在摄取第2升的清肠液后3单位剂量固体口服组合物;

[0129] -在摄取第3升的清肠液后3单位剂量固体口服组合物;以及

[0130] -在摄取第4升的清肠液后2单位剂量固体口服组合物。

[0131] 如本文进一步公开的,根据分次时间表对人体口服施用四个单位剂量的如本文公开的组合物,每个单位剂量含有以重量计约25mg,诸如25mg的所述至少一种染料,在所述分次时间表中,在内窥镜诊断之前48小时的时间段内,对所述人体如下施用总量约100mg,诸如100mg的所述至少一种染料:

[0132] -在摄取第1升的清肠液后0单位剂量固体口服组合物;

[0133] -在摄取第2升的清肠液后1单位剂量固体口服组合物;

[0134] -在摄取第3升的清肠液后1单位剂量固体口服组合物;以及

[0135] -一在摄取第4(和最后)升的清肠液后2单位剂量固体口服组合物。

[0136] 如本文进一步公开的,根据分次时间表对人体口服施用两个单位剂量的如本文所公开的组合物,每个单位剂量含有以重量计约200mg,诸如200mg的所述至少一种染料,在所述分次时间表中在内窥镜诊断之前48小时的时间段内,对所述人体如下施用总量约400mg,诸如400mg的所述至少一种染料:

[0137] -在摄取第1升的清肠液后0单位剂量固体口服组合物;

[0138] -在摄取第2升的清肠液后1单位剂量固体口服组合物;

[0139] -在摄取第3升的清肠液后1单位剂量固体口服组合物;以及

[0140] -在摄取第4(和最后)升的清肠液后0单位剂量固体口服组合物。

[0141] 如本文仍然进一步公开的,根据分次时间表对人体口服施用六个单位剂量的组合物,每个单位剂量含有以重量计约25mg,诸如25mg的所述至少一种染料,在所述分次时间表中,在内视镜诊断之前48小时的时间段内,对所述人体如下施用总量约150mg,诸如150mg的所述至少一种染料:

[0142] -在摄取第1升的清肠液之前,在清肠准备开始时2单位剂量固体口服组合物;

[0143] -在摄取第1升的清肠液后2单位剂量固体口服组合物;

[0144] -在摄取第2升的清肠液后2单位剂量固体口服组合物;

[0145] -在摄取第3升的清肠液后0单位剂量固体口服组合物;以及

[0146] -在摄取第4(和最后)升的清肠液后0单位剂量固体口服组合物。

[0147] 作为仍然另一个进一步的实例,也可应用"分段"清肠程序进行以上施用时间表。在如此情形下,将片剂施用在2日的清肠准备期间分段,维持在此所描述的相关时间表。依照本文所公开的进一步的实例,分段准备的实例详述于下:

[0148] 根据分次时间表对人体口服施用八个单位剂量的本文公开的组合物,每个单位剂量含有以重量计约25mg,诸如25mg的所述至少一种染料,在所述分次时间表中,在内窥镜诊断之前24小时的时间段内,在分段准备程序中对所述人体施用总量约200mg,诸如200mg的所述至少一种染料,其中:

[0149] -在结肠内窥镜检查前一天摄取第1升的清肠液后3单位剂量固体口服组合物;

[0150] -在结肠内窥镜检查前一天摄取第2升的清肠液后3单位剂量固体口服组合物;

[0151] -在结肠内窥镜检查当日摄取第3升的清肠液后2单位剂量固体口服组合物;以及

[0152] -在结肠内窥镜检查当日摄取第4升的清肠液后0单位剂量固体口服组合物。

[0153] 可选地,作为进一步的实例,根据分次时间表对人体口服施用八个单位剂量的本文公开的组合物,每个单位剂量含有以重量计约25mg,诸如25mg的所述至少一种染料,在所述分次时间表中,在内窥镜诊断前24小时的时间段内,在分段准备程序中对所述人体施用总量约200mg,诸如200mg的所述至少一种染料,其中:

[0154] -在结肠内窥镜检查前一天摄取第1升的清肠液后0单位剂量固体口服组合物;

[0155] -在结肠内窥镜检查前一天摄取第2升的清肠液期间6单位剂量固体口服组合物;

[0156] -在结肠内窥镜检查当日摄取第3升的清肠液后2单位剂量固体口服组合物;以及

[0157] -在结肠内窥镜检查当日摄取第4升的清肠液后0单位剂量固体口服组合物。

[0158] 本文公开的固体组合物可为控制释放组合物。本文公开的组合物的表述"控制释放"被用于表示能够以选择性位置-时间的方式,即在感兴趣的区域渐进式释放染料的组合物。因此,此表述包含"长期的、持续的、延长的、延迟的或调节的"释放定义。

[0159] 适于配制本文公开的控制释放组合物的技术可选自利用基质结构及储备结构作为系统的结肠特异性释放技术,使用所属技术领域已知的溶解控制机制和技术,诸如扩散、溶胀、及大分子弛豫(macromolecular relaxation)。

[0160] 本文公开的口服组合物可根据市售已知的商标名为MMX®的多基质技术配制,其描述于国际专利申请WO2011/107945、WO00/76481和WO00/76478号,以及于2012年9月4日提交的正在审查的美国专利申请案序号13/602,875,通过参考将其关于多基质技术的公开

内容特别地并入本文。

[0161] 如本文所公开的合适的亲脂性化合物可选自熔点低于90℃(诸如40℃至90℃,又诸如60℃至70℃)的饱和、不饱和和氢化的长链醇类、饱和和不饱和和氢化的脂肪酸类、其盐、酯类和酰胺类、脂肪酸的单甘油酯、二甘油酯和三甘油酯、其多乙氧化衍生物、蜡、神经酰胺类、胆固醇、胆固醇衍生物及其混合物。

[0162] 如本文所公开的合适的两亲化合物可选自第I和II型极性脂质类(卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、及其混合物)、神经酰胺类、二醇烷基醚(诸如例如,二乙二醇单甲醚)、烷基硫酸酯和磺基琥珀酸盐、及其混合物。

[0163] 如本文所公开的合适的亲水性化合物可选自形成水凝胶的化合物(即与水性溶剂接触后形成水凝胶的化合物),诸如选自以下的那些:丙烯酸的聚合物和共聚物、甲基丙烯酸的共聚物、烷基乙烯基聚合物、烷基纤维素、羟烷基纤维素、羧烷基纤维素、改性和/或多取代纤维素、多糖类、糊精类、果胶类、淀粉类、复合淀粉和淀粉衍生物、海藻酸、合成橡胶、天然橡胶、多元醇类及其混合物。

[0164] 水凝胶为当由干燥状态变成水合状态时经历所谓的“分子弛豫”的化合物,即随着存在于赋形剂自身的聚合链中的极性末端基团被大量水分子配位,在质量和重量上明显地增加。

[0165] 如本文所公开的合适的抗胃酸包衣可选自丙烯酸的聚合物、甲基丙烯酸的聚合物、丙烯酸的共聚物、甲基丙烯酸的共聚物、纤维素衍生物(诸如例如邻苯二甲酸乙酸纤维素)、基于羟基丁酸酯的聚合物、虫胶及其混合物。本发明的此类抗胃酸包衣也可与增塑剂、遮光剂、染料、及其混合物组合。

[0166] 如本文所公开的控制释放组合物的施用,实际上允许从意图经受内窥镜评估的胃肠区段开始精确地释放在组合物中包含的染料,所述意图经受内窥镜评估的胃肠区段诸如在肠区域中以及甚至还诸如在结肠区域中。

[0167] 如本文所公开的组合物被配制成选自片剂、胶囊、颗粒剂、微粒剂、及丸剂的形式,诸如包衣片剂的形式,又诸如抗胃酸片剂的形式。

[0168] 本文公开的胶囊形式可转而含有颗粒剂、微粒剂和/或丸剂。

[0169] 例如,本文所述的组合物可被配制成抗胃酸片剂的形式或含抗胃酸颗粒剂、抗胃酸微粒剂及/或抗胃酸丸剂的胶囊的形式。

[0170] 此外,本文公开的组合物可被配制成双层形式,诸如双层片剂。

[0171] 如本文所公开的,在结肠镜检查的情况下,可提供两个或更多个单位剂量的本文公开的组合物用于口服施用两个或更多个单位剂量的本文描述的组合物,诸如控制释放片剂,以防止染料被分散至不意图经受结肠镜检查的消化道区域,诸如例如胃、十二指肠和空肠。

[0172] 对于控制释放组合物的制备,可将一种或更多种染料连同能够对制剂赋予渐进的或大量的(massive)或受控的或长期的溶解性质的物质一起配制。另外,将制剂用仅在达到特定的pH、通常地为pH 5至pH 7之后才能溶解的物质包衣,该pH为意图经受肠内窥镜检查评估的区段所特有的。

[0173] 在到达以特定pH值为特征的感兴趣的肠区段后,在该特定pH值,抗胃酸包衣开始溶解,可在速度方面控制染料的溶解以确保其在肠传输所需要的时间内发生,诸如到达结

肠的时间，通常地进行4至24小时。

[0174] 如本文所公开的，一种或更多种染料首先与能形成亲脂性基质的材料混合或粒化，诸如在一种或更多种具有表面活性剂性质的两亲物质的存在下，并且最后将处于任何聚集程度的该粉末基质插入由无水状态或具有一些残留水分值的也被称为水凝胶的亲水型的聚合物或共聚物所形成的主要结构中。

[0175] 可选地，仍根据该技术的典型应用，一种或更多种染料应首先与能够形成亲脂性基质的材料混合或粒化，且在粒化后在例如具有表面活性剂性质的一种或更多种两亲物质的存在下，将处于任何聚集程度的该基质结构插入由无水状态或具有一些残留水分值的亲水型聚合物或共聚物所形成的主要结构中。接着，使最后的混合物经受压制。

[0176] 最后可将能防止组合物在强酸环境中溶解的抗胃酸包衣膜涂布于组合物的表面。

[0177] 吞咽后，此类多基质包衣的组合物可被保护而不与胃酸和肠酸接触，直到到达具有合适的pH诸如大于5或7的pH的环境，在此处抗胃酸包衣被溶解，并且在此处开始溶解程序，该溶解程序将导致随着在消化腔内传输的过程的同时插入制剂的染料被渐进地分布。

[0178] 本文公开的内窥镜诊断的目标为胃肠道、诸如结肠以及又诸如结肠的右部的发炎、溃疡、癌前期、发育异常和/或肿瘤病理和/或变化的诊断。

[0179] 例如，本文公开的内窥镜诊断评估的目标可为胃肠道、诸如结肠以及又诸如结肠右部的癌类型、癌前期类型、间隔癌(interval cancer)、腺瘤、癌、锯齿状病变、发育异常、息肉、假息肉、前息肉增生性病变以及不同的炎性病理和/或病变的诊断。

[0180] 结肠右部的内窥镜诊断的目标也可为右结肠腺瘤、右结肠息肉、锯齿状腺瘤、以及右锯齿状病变或间隔癌的诊断。

[0181] 间隔癌涉及在两次连续的结肠内窥镜检查(结肠镜检查)之间的时间内能够变成癌症(肿瘤)的病变。此时间通常地相当于2-5年的时间段。

[0182] 本文公开的口服组合物的目标可为增加以及改进在白光结肠镜检查期间最易错失的那些小型病变和平坦性病变的诊断。如在本文中所使用的，术语“小型”为等于或小于10mm的尺寸，诸如等于或小于5mm。例如，直径小于5mm的尺寸的右结肠的息肉、腺瘤和锯齿状病变被视为“小型”。

[0183] 尺寸被确定为通过使用标准异物钳(foreign body forcep)来估计或测量的病变的直径。

[0184] 因为结肠粘膜组织的解剖构造以及具有不洁粘膜表面的可能性，这些右结肠病变事实上在该领域被视为难以看见以及检测，这会使得在标准白光结肠镜检查实践中检测病变非常困难。

[0185] 并且，因为与结肠皱襞混淆的可能性，以及具有隐藏此类较小病变的不洁粘膜表面的可能性，所以要挑出较小的结肠病变更困难，这使得那些较小的病变难以被检测。

[0186] 如本文所公开的，内窥镜诊断的目标也可为在过去曾罹患至少另一种炎性病理例如炎性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎、或克隆氏症的人体中的以上提到的病理和/或病变的诊断。

[0187] 在那种情况下，所述人体被指示为“高风险患者”。事实上，这种类型的患者中肠和结肠粘膜的后续病理和/或病变的风险远高于正常人，因为粘膜受慢性发炎过程影响，从长远上来看所述慢性发炎过程可与不受控制的细胞增殖及肿瘤发展有关。具体地，在罹患长

期溃疡性结肠炎和克隆氏病的患者中在结肠水平上的风险显著地增加,其中例如更可能出现结肠癌和/或结肠发育异常和/或上皮内瘤变。

[0188] 本文公开的口服组合物的第一优点为提供了在待通过内窥镜诊断评估来调查的区域,诸如结肠区域(升结肠、降结肠、直肠乙状结肠、和横结肠)以及甚至又诸如结肠右部中,改进的染色质量及染色效果。

[0189] 该改进的染色质量与许多不同的因素有关。首先,根据多基质递送系统以及特定的染料施用时间表,染料被相当均匀地递送遍及肠的整个长度,其确保染色物质的长期持续和解剖学上一致的可用性。其次且最主要的,本文的公开内容首次允许在染料与结肠粘膜接触和内窥镜检查程序之间有某一间隔时间。该间隔时间相当重要,因为蓝色物质被并入至细胞,而允许在粘膜中适当吸收染料而变得被一致地染色。选择性染料吸收被视为如亚甲蓝的活体染料的关键作用机制。

[0190] 事实上,当在内窥镜检查程序期间喷洒染料时,最低限度地获得该吸收以及随之发生的增强的对比。当在染料递送与内窥镜检查程序之间持续特定间隔时,吸收最大化。

[0191] 导致改进的染色的第三因素严格地与结肠解剖学有关。事实上,相较于其他结肠区段,右结肠具有较大的管腔以及较大的粘膜表面。

[0192] 根据这些事实以及因为当在内窥镜检查程序期间喷洒染料时的重力问题(在内窥镜检查程序期间,患者以仰卧位躺下),染料趋于以斑点模式分布,例如在粘膜的最下部分(因为重力)。

[0193] 与该状况不同,在以MMX机制的靶向的口服递送染料的情况中,在程序前至少5小时,显著剂量的染料的可用性以及充足的水性材料(肠准备溶液)的存在,与右结肠的蠕动一起,使染料的扩散以及染料与右结肠的不同粘膜区段接触最佳化。

[0194] 一旦结肠粘膜被亚甲蓝一致且持续地染色,造成的诊断优点为根据与染料特异性有关的不同作用而检测粘膜异常的提高的能力。首先且最重要的,具有发炎或肿瘤变化的粘膜区域趋于减少染料的摄取因此导致未染色的区域,该未染色的区域(在内窥镜检查程序期间)易于与呈现均匀染色模式的正常粘膜区别开。

[0195] 本文公开的口服组合物的另一优点为提供在待通过内窥镜检查诊断来调查的区域中的病理和/或非病理病变的改进的检测,所述区域诸如在其全部解剖学区段(升结肠、降结肠、直肠乙状结肠与横结肠)中的结肠区域。例如,结肠的右部可以是更准确地被染色的区域。

[0196] 本文公开的口服组合物由于在细胞间和细胞内空间中染料的不同摄取而允许在感知具有隐窝和管腺的深粘膜组织结构中染料的对比增强的效果,因此改进了内窥镜师必须识别并取出的病变和/或病变边缘的精确界定。确保了粘膜组织结构及病变组织的改进的界定,允许病变的早期检测。

[0197] 由本文公开的口服组合物以及施用时间表所提供的更好的病变界定促进病变检测的增加的特异性以及灵敏度,因此减少了假阴性以及假阳性的发生,并且允许更正确地识别并检测病理或恶性区域。换言之,本文公开的特定口服固体组合物以及本文界定的固体组合物的施用时间表提供了在粘膜组织结构上的改进的染料对比。

[0198] 具体地,本文公开的口服固体组合物以及施用时间表使能够非常早期地检测结肠发育异常以及结肠癌,特别是由过去的溃疡性结肠炎或克隆氏病所造成的那些。

[0199] 本文公开的口服固体组合物以及施用时间表的进一步的优点是提供了染料的最大的局部生物利用度及其最佳化的生物效果。

[0200] 事实上，应注意根据本文的公开内容，允许染料局部地释放，并在经受内窥镜诊断的位置中准确地均匀散布。例如如本文所公开的，在结肠中释放染料，也包括结肠右部。

[0201] 由于本文公开的特定口服固体组合物以及规定的施用时间表，口服施用的染料被局部地释放而且在肠道中被完全地吸收，诸如在结肠中以及又诸如在结肠右部中被完全地吸收。以本文公开的方式，在内窥镜诊断中避免了在不感兴趣的解剖学管道诸如胃或小肠中的任何不期望的早期释放或早期吸收。

[0202] 染料在肠粘膜上的局部吸收允许染料渗透至其中染料被保留的细胞中，导致改进的染色效果、增加的对比以及更好的检测和相关诊断。

[0203] 当使用亚甲蓝作为用于内窥镜诊断的染料时，染料的改进的吸收尤其重要。这是因为亚甲蓝为能够以与细胞外空间不同的方式被细胞摄取的“活体染料”。

[0204] 此外，将本文限定的组合物根据本文公开的施用时间表口服施用可导致更大量的较小尺寸范畴的病变的检测，从而改进内窥镜诊断。

[0205] 如本文公开地口服施用本文公开的固体组合物，可有利地将结肠粘膜更彻底地染色，降低由参与内窥镜诊断的内窥镜师或操作员所造成的结肠镜检查主观性，并且因而改进诊断评估自身的效果。

[0206] 本文公开的口服组合物也可通过避免涉及喷洒染料以及然后将其从待检查的粘膜洗掉的死时间(dead time)来缩短内窥镜诊断所涉及的时间。

[0207] 以下的实施例也阐明了本文公开的口服组合物以及施用时间表，而不带来任何相关限制。

实施例

[0208] 实施例1：用于内窥镜检查(结肠)的控制释放的包衣片剂

[0209]

说明	UOM	每片剂的量
成分		
靛胭脂	mg	50.0
卵磷脂	mg	5.0
硬脂酸	mg	10.0
甘露醇	mg	100.0
乳糖	mg	50.0
羟乙基纤维素	mg	25.0
羧甲基淀粉钠(sodium starch glycolate)	mg	6.0
胶体水合二氧化硅	mg	3.0

	硬脂酸镁	mg	2.0
	包衣		
	甲基丙烯酸共聚物 A 型(Eudragit L)	mg	6.0
[0210]	甲基丙烯酸共聚物 B 型(Eudragit S)	mg	6.0
	柠檬酸三乙酯	mg	1.2
	滑石	mg	5.8
	二氧化钛	mg	3.0

[0211] 所使用的过程提供将染料与卵磷脂表面活性剂、硬脂酸、甘露醇以及所需量的一半的硬脂酸镁混合。在紧压混合物后粒化，然后添加纤维素、羧甲基淀粉钠、胶体二氧化硅以及其余的硬脂酸镁，且在进一步混合后，然后进行最后压制以获得250mg的片剂。然后将该片剂用A和B型甲基丙烯酸共聚物的混合物包衣，以延长体外直至pH≥7的抗溶解性，pH≥7是回盲肠以及结肠环境特有的。

[0212] 实施例2：用于内窥镜检查(结肠)的控制释放的包衣片剂

说明	UOM	每片剂的量
成分		
亚甲蓝	mg	50.0
卵磷脂	mg	5.0
硬脂酸	mg	10.0
甘露醇	mg	100.0
[0213] 磷酸氢二钠	mg	25.0
羟丙基甲基纤维素	mg	35.0
羧甲基淀粉钠	mg	6.0
胶体水合二氧化硅	mg	2.0
硬脂酸镁	mg	2.0
包衣		
甲基丙烯酸共聚物 A 型(Eudragit L)	mg	6.0

[0214]

甲基丙烯酸共聚物 B 型(Eudragit S)	mg	6.0
柠檬酸三乙酯	mg	1.2
滑石	mg	5.8
二氧化钛	mg	3.0

[0215] 制备过程提供将染料与卵磷脂、硬脂酸以及磷酸氢二钠混合，将其紧压成薄片然后干燥粒化，与核心的其余成分混合并最终压制成为235mg/片剂的重量。包衣使用甲基丙烯酸衍生物作为基料以及醇溶剂以利于应用状态(phase)。

[0216] 使如此获得的片剂经受体外溶解测试，揭示了良好的酸环境抗性以及在pH 7.2的中性环境中染料的渐进式转移。

[0217] 实施例3：用于内窥镜检查(结肠)的控制释放的包衣片剂

[0218]

说明	UOM	每片剂的量
成分		
亚甲蓝	mg	200.0
卵磷脂	mg	5.0
硬脂酸	mg	14.0
甲基羟丙基纤维素	mg	180.0
甘露醇	mg	140.0
微晶纤维素	mg	140.0
滑石	mg	10.0
胶体水合二氧化硅	mg	5.0
硬脂酸镁	mg	6.0
包衣		
甲基丙烯酸共聚物 A 型(Eudragit L)	mg	16.0
甲基丙烯酸共聚物 B 型(Eudragit S)	mg	16.0
柠檬酸三乙酯	mg	6.4
滑石	mg	15.6
二氧化钛	mg	6.0

[0219]

[0220] 通过染料、作为两亲成分的卵磷脂、作为亲脂性基质的成分的硬脂酸、甘露醇和部分硬脂酸镁的提前混合和粒化而获得组合物。在预先筛选所获得的颗粒之后，添加其余成分以及特别地能够生成亲水性基质结构的纤维素。将通过压制粉末和颗粒的混合物而获得

并且重约720mg的最终药物形式经受用A型和B型的甲基丙烯酸衍生物的共聚物的混合物包衣，其由增塑剂即柠檬酸三乙酯、染料颜料即二氧化钛、以及防粘剂诸如滑石支撑，使用乙醇作为溶剂。

[0221] 因此获得的片剂在pH<2的缓冲液中体外抗溶解并且在pH>7的缓冲液中允许染料物质的渐进式释放，如以下所详述：

[0222] -在pH 1的溶解介质中2小时后的溶解％：0％(规格为≤10％)

[0223] -在pH 7.2的溶解介质中4小时后的溶解％：27％

[0224] -在pH 7.2的溶解介质中8小时后的溶解％：84％(规格为>80％)

[0225] 将该实施例3的相同片剂用于药物动力学(PK)第I阶段试验，其中比较200和400mg单一剂量并记录以下的主要PK参数的平均值：对于200mg剂量

[0226] -平均t_{lag}≥3小时

[0227] -平均t_{max}(小时)：16.10±4.01

[0228] -与注射的剂量相比的生物利用度(F_{abs}％)：139.19±52.0

[0229] -平均C_{max}(ng/ml)：1662.2±501.93

[0230] -尿液排泄(剂量的平均％)：39.67±19.19

[0231] -平均$t_{1/2}$(小时)：20.19±4.68

[0232] 而对于400mg剂量所记录的主要参数为：

[0233] -平均t_{lag}≥3小时

[0234] -平均t_{max}(小时)：17.67±3.60

[0235] -平均C_{max}(ng/ml)：1635.67±729.57

[0236] -尿液排泄(剂量的平均％)：22.99±14.92

[0237] -平均$t_{1/2}$(小时)：17.25±7.43

[0238] 实施例4：用于内窥镜检查(结肠)的控制释放的包衣片剂

[0239]

说明	UOM	每片剂的量
片剂		
靛胭脂	mg	100.0
月桂基硫酸钠	mg	3.0
硬脂酸	mg	12.0
乳糖	mg	130.0
微晶纤维素	mg	80.0
羧甲基淀粉钠	mg	10.0
胶体水合二氧化硅	mg	12.0
硬脂酸镁	mg	3.0
包衣		
甲基丙烯酸共聚物 A 型	mg	10.0
甲基丙烯酸共聚物 B 型	mg	10.0
柠檬酸三乙酯	mg	8.0
滑石	mg	6.0
二氧化钛	mg	3.8

[0240] 过程提供将层1的各成分混合并将其压制,然后压制从预先紧压层2的一些成分连同其余助剂(co-formulant)得到的粉末和颗粒的混合物,所述层2的一些成分精确而言为染料、卵磷脂、硬脂酸、微晶纤维素和甘露醇连同一半的硬脂酸镁。

[0241] 重约250mg的片剂具有不同地着色的分开的两个层,被配制用于在胃区段以及后续段肠区段两者中差异地释放染料。

[0242] 实施例5:用于内窥镜检查(结肠)的控制释放的包衣片剂

[0243]

说明	UOM	每片剂的量
亚甲蓝	mg	25.0

[0244]

卵磷脂	mg	3.0
硬脂酸	mg	10.0
甲基羟丙基纤维素	mg	90.0
甘露醇	mg	121.0
微晶纤维素	mg	60.0
滑石	mg	3.0
胶体水合二氧化硅	mg	5.0
硬脂酸镁	mg	3.0
包衣		
甲基丙烯酸共聚物 A 型(Eudragit L)	mg	8.0
甲基丙烯酸共聚物 B 型(Eudragit S)	mg	8.0
柠檬酸三乙酯	mg	3.2
滑石	mg	7.8
二氧化钛	mg	3.0

[0245] 通过依次混合染料、作为两亲成分的卵磷脂、作为亲脂性基质成分的硬脂酸而获得组合物;然后添加其余成分以及特别地能够生成亲水性基质结构的纤维素直到制剂的完成。使通过压制粉末和颗粒的混合物获得且单重约320mg的最终药物形式经受用A和B型甲基丙烯酸衍生物的共聚物的混合物包衣,其由增塑剂柠檬酸三乙酯、染料颜料二氧化钛、以及防粘剂诸如滑石支撑,使用乙醇或水或其混合物作为溶剂。

[0246] 如此获得的片剂体外显示在pH 1下2小时基本上不溶解(<10%)并且在具有pH 7.2的模拟肠介质中渐进式溶解,具有如下释放:

[0247] -1小时后约10%(以规格限度≤30%)

[0248] -4小时后约44%,以及

[0249] -在8小时时超过90%(以规格限度≥80%)。

[0250] 该片剂还被用来确定在人类志愿者中作为单独含25mg的染料的分份剂量施用的2剂量的亚甲蓝的PK特征,所述人类志愿者通过施用4升的含PEG的肠准备溶液(商业上称为Selg®Esse 1000)来经受标准清肠程序。

[0251] 相同的片剂已被用于第I阶段PK试验,其中比较100mg和200mg单一剂量,并记录以下的主要PK参数的平均值:

[0252] 对于100mg剂量为:

[0253] -平均t_{lag}≥3小时

[0254] -平均t_{max}(小时):12.0(个别值9-16)

[0255] -平均C_{max}(ng/ml):573.60±175.83

[0256] -在0-60小时中的尿液累计排泄(剂量的平均%):28.02±11.71

[0257] -平均$t_{1/2}$(小时):13.87±5.09

[0258] 而对于200mg剂量记录的主要参数为:

[0259] -平均t_{lag}≥3小时

[0260] -平均t_{max}(小时):16.0(个别值10-24)

[0261] -平均C_{max}(ng/ml):1149.12±261.95

[0262] -在0-60小时中的尿液累计排泄(剂量的平均%):38.67±15.8

[0263] -平均$t_{1/2}$(小时):15.08±5.85

[0264] 为了随粘膜染色结果的变化而最佳化使用片剂的方式,用以上所述片剂进行临床

试验，使用原创的且包括在0和20之间的数字的评分系统(TSC)作为区别参数，所述数字被计算为在示为右结肠或升结肠、横结肠、降结肠、与直肠乙状结肠的结肠道的4个区段中测量的范围为0至5的每个个别染色分数的和(其中0为完全未染色，1为“微量”，即在结肠粘膜中差的染色痕量，2为“可检测”，即相应于至少25％的区域的染色，3为“可接受”，即相应于至少50％的区域的染色，4为“良好”，即相应于至少75％的区域的染色，5为“过度染色”，即相应于过度染色而使内窥镜师在100％的区域中无法以应有的准确度观察粘膜表面)；以使片剂施用及内窥镜检查程序期间的病变检测的可能性最佳化为目标，使用该评分系统来选择最可靠的染料的施用时间表。

[0265] 因此使用如所述配制的片剂，对少量患者改变施用时间表并确定对应的染色得分。由于结肠粘膜染色的重要性在于，良好染色的外观应扩展至所有的结肠区段而不局限于单一结肠区域，所以考虑了另外的参数：具有染色得分≥2的NSA或染色区域数目(Number of Stained Area)。利用这两个参数(TSC和NSA)的应用进行片剂施用时间表的确定，以获得对内窥镜师来说增强结肠粘膜中的所有病变的检测的最佳的条件。

[0266] 在下表中报告两种测试剂量的不同施用时间表以及对应的测量的染色得分：

[0267] A)对于150mg剂量

[0268] -使用施用时间表A，时间表A包括在饮用清肠制剂之前2片(tbs)，第1升(L)之后2片，第2升之后2片；且平均染色得分为6.8±4.0以及平均染色结肠区段(NSA)为1.3。

[0269] -使用施用时间表B，时间表B包括在饮用清肠制剂之前6片(tbs)；平均染色得分为2.3±2.4以及平均染色结肠区段(NSA)为0.4。

[0270] -使用施用时间表C，时间表C包括在清肠准备结束时6片(tbs)；平均染色得分为8.1±3.6以及平均染色结肠区段(NSA)为1.5。

[0271] B)对于200mg剂量

[0272] -使用施用时间表D，包括在饮用清肠制剂之前4片(tbs)，第1升之后2片，第2升之后2片，平均染色得分为7.0±5.0以及平均染色结肠区段(NSA)为1.3。

[0273] -使用施用时间表E，时间表E包括在清肠准备溶液结束时8片(tbs)；平均染色得分为9.8±4.4以及平均染色结肠区段(NSA)为2.3。

[0274] -使用施用时间表F，时间表F包括在饮用清肠制剂之前2片(tbs)，第1升之后2片，第2升之后2片，及在清肠准备结束时2片；平均染色得分为9.3±4.1以及平均染色结肠区段(NSA)为2.2。

[0275] -使用施用时间表G，时间表G包括在饮用清肠制剂之前2片(tbs)，第1升之后2片，第2升之后2片，及在清肠准备结束时2片；平均染色分数(TSC)为10.5±7.8以及平均染色结肠区段(NSA)为1.5。

[0276] -使用施用时间表H，时间表H包括在第3升之后4片，及在清肠准备结束时4片；平均染色得分(TSC)为10.0±3.2以及平均染色结肠区段(NSA)为2.1。

[0277] -使用施用时间表I，时间表I包括在清肠准备的第2升之后4片，及第3升之后4片；平均染色得分(TSC)为11.4±3.8以及平均染色结肠区段(NSA)为2.8。

[0278] -使用施用时间表J，时间表J包括在第2升之后2片，第3升之后3片，及在清肠准备结束时3片；平均染色得分(TSC)为11.6±3.5以及平均染色结肠区段(NSA)为2.6。

[0279] 使用在实施例5中所描述的相同片剂，以200mg的总剂量的亚甲蓝以及在第2升之

后2片，第3升之后3片，及在清肠准备结束时3片的施用时间表，进行两次第II阶段临床试验：A)96位完成癌症筛选与监护的患者，及B)另外的52位属于高风险群体的患者，即患有长期溃疡性结肠炎的患者。

[0280] A)癌症筛选与监护试验的目标为在进行全结肠镜检查的患者中在用亚甲蓝MMX®片剂获得结肠粘膜染色之后评估息肉以及腺瘤检测率。因此，主要终点为在结肠粘膜染色后评估息肉检测率以及腺瘤检测率。

[0281] 精确而言，其他的次要终点设定为：

[0282] -将在结肠粘膜染色后检测到的息肉和腺瘤分类

[0283] -评估锯齿状病变检测率

[0284] -评估亚甲蓝MMX®片剂的粘膜染色效果

[0285] -还根据被认可的波士顿肠道准备量表(Boston Bowel Preparation Scale，BBPS)评估清肠质量

[0286] -收集关于亚甲蓝MMX®片剂在200mg的单剂量的施用后的安全性及耐受度的数据

[0287] 受试者在结肠镜检查当日的前一天的下午开始片剂摄取且必须每15分钟饮用至少250ml的制剂，以使得在4小时后可完成清肠制剂摄取。测量的试验变量：

[0288] -具有息肉的患者的频率。

[0289] -具有腺瘤的患者的频率。

[0290] -对于每个患者在右结肠中的腺瘤数目。

[0291] -对于每个患者所检测到的锯齿状病变的数目。

[0292] -每个区域的粘膜染色得分；总染色得分。

[0293] -清肠准备质量的波士顿肠道准备得分。

[0294] -到达盲肠的时间。

[0295] -从盲肠排出至出口的时间。

[0296] -负面事件。

[0297] -生命迹象(血压、心率、在外周血液中的饱和度)、体重。

[0298] 所得结果归纳如下。

[0299] 1)在每位病患的每个结肠区域中的粘膜异常(息肉、腺瘤以及锯齿状病变)(A)及总数(B)

[0300]

结肠区域	亚甲蓝 MMX®片剂					
	息肉数目		腺瘤数目		锯齿状病变数目	
(A)						
所有区域	1.8±2.9	1.0 (0-20)	0.9±1.7	0 (0-14)	0.7±1.8	0 (0-10)
右结肠	0.6±1.2	0 (0-9)	0.4±1.1	0 (0-8)	0.1±0.4	0 (0-2)
盲肠	0.2±0.5	0 (0-3)	0.2±0.4	0 (0-3)	0±0.2	0 (0-2)
升结肠	0.3±0.6	0 (0-3)	0.2±0.6	0 (0-3)	0.1±0.3	0 (0-2)
肝曲	0.2±0.6	0 (0-5)	0.1±0.5	0 (0-4)	0±0.1	0 (0-1)
横结肠	0.1±0.4	0 (0-2)	0.1±0.3	0 (0-1)	0±0.2	0 (0-1)
脾曲	0.1±0.3	0 (0-2)	0.1±0.3	0 (0-2)	0±0	0 (0-0)
降结肠	0.1±0.3	0 (0-1)	0.1±0.2	0 (0-1)	0±0.2	0 (0-1)
乙状结肠	0.4±0.8	0 (0-4)	0.1±0.4	0 (0-2)	0.2±0.6	0 (0-3)
直肠	0.5±1.6	0 (0-10)	0.1±0.6	0 (0-5)	0.4±1.3	0 (0-9)

[0301]

(B)			
所有区域	61 (63.5)	45 (46.9)	26 (27.1)
右结肠	32 (33.3)	24 (25.0)	9 (9.4)
盲肠	14 (14.6)	13 (13.5)	2 (2.1)
升结肠	16 (16.7)	10 (10.4)	5 (5.2)
肝曲	9 (9.4)	7 (7.3)	2 (2.1)
横结肠	12 (12.5)	8 (8.3)	4 (4.2)
脾曲	6 (6.3)	5 (5.2)	0 (0.0)
降结肠	7 (7.3)	4 (4.2)	3 (3.1)
乙状结肠	21 (21.9)	12 (12.5)	8 (8.3)
直肠	19 (19.8)	9 (9.4)	12 (12.5)

[0302] 将所有的内窥镜检查的发现结果由组织病理师分类。检测到的病变主要地为低级别管状腺瘤、增生性锯齿状病变、低级别锯齿状腺瘤、低级别管状-绒毛腺瘤，以及具有原位癌的高级别腺瘤，包括管状-绒毛、绒毛和管状病变。亚甲蓝MMX®片剂的粘膜染色效果平均为“可接受”，在所有4处检查的结肠区域中有50％的粘膜被染色。根据总的BBPS得分，清肠质量平均为“良好”。

[0303] 结论：

[0304] 全结肠中的息肉检测率以及腺瘤检测率/患者平均为1.8±2.9个检测出的息肉以及0.9±1.7个检测出的腺瘤。息肉检测率范围为每位受试者0至20个息肉并且在直肠中和右结肠中较高，在直肠中具有10个息肉的最大值，在右结肠中具有9个病变的最大值。腺瘤检测率的范围为每位受试者0至14个腺瘤并且在直肠中较高，具有5个腺瘤的最大值。在右结肠中，最大检测率为8个检测出的腺瘤。锯齿状病变范围为0至10个，在直肠中具有最高患病率，具有9个病变的最大值。

[0305] 如在下表中所归纳的，检测到息肉的频率为64％，腺瘤的频率为47％以及锯齿状病变的频率为27.1％(9％的受试者在右结肠中，被认为与腺瘤在相同的严重性水平)。

[0306]

具有息肉的患者数目(％)	具有腺瘤的患者数目(％)	具有锯齿状病变的患者数目(％)
61(63.5)	45(46.9)	26(27.1)

[0307] 在腺管开口(pit pattern)得分和组织学分类之间有良好的一致性。

[0308] 最常受息肉影响的区域为乙状结肠和直肠(分别地为21.9％和19.8％)并且最常受锯齿状病变影响的为直肠(12.5％)。考虑右结肠、横结肠以及降结肠3个区域，横结肠具有最低的检测率，其次为右结肠和降结肠。

[0309] 还通过按尺寸细分上皮内瘤变来进行分析。通过病变尺寸的检测率归纳于下表中。报告了<5mm的检测到的息肉、腺瘤以及锯齿状病变的数目；平均值(±SD)以及中位数(范围)。

[0310]

病变尺寸	亚甲蓝 MMX®片剂					
	息肉数目		腺瘤数目		锯齿状病变数目	
≤5 mm	1.3±2.3		0.5±1.1		0.6±1.7	

[0311] 较小的病变(≤5mm)在频率上是主要的，并且这是惊人的，因为常规的白光结肠镜检查最难以检测到此类较小的病变。息肉≤5mm具有15处检测到的异常的最大数目。检测到的腺瘤≤5mm的最大数目为9个以及锯齿状病变≤5mm的最大数目为10个。

[0312] 在以下总结表中也呈现了检测到具有息肉、具有腺瘤、以及具有锯齿状病变的受试者按尺寸的比例。报告了检测到具有息肉、腺瘤以及锯齿状病变的受试者按结肠区域的比例；受试者的数目(％)。

[0313]

群体	病变尺寸	亚甲蓝 MMX®片剂		
		具有至少一个息肉的受试者 n(%)	具有至少一个腺瘤的受试者 n(%)	具有至少一个锯齿状病变的受试者 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)

[0314] 结论：

[0315] 调查并证明了亚甲蓝MMX®25mg的改进的释放片剂在检测所有的结肠区域中的粘膜病变中的效果，特别是病变<5mm。与文献中的数据相比，已发现高比例的患者受息肉以及腺瘤的存在的影响，特别地在乙状结肠-直肠区中以及在右结肠中。

[0316] B)在诊断患有溃疡性结肠炎≥8年且结肠炎活性指数<8的患者中调查亚甲蓝MMX®25mg改进的释放片剂的效果。选择该群体因为罹患长期溃疡性结肠炎的患者对于发展结肠炎有关的结肠直肠癌有显著地较高的风险。

[0317] 上皮内瘤变检测率为16％(属于PP群体的50位受试者中有8位)，在8位受试者中检测到总共10个上皮内瘤变。上皮内瘤变最常在直肠-乙状结肠区段(RES)中被发现，其次为以相同频率的降结肠(DC)及横结肠(TC)，最后为升结肠(AC)。上皮内瘤变/受试者的数目为0.2±0.5。

[0318] 如以下所归纳的，假阳性结果为8％(50位受试者中有4位)，而假阴性结果为6％(50位中有3位)。该方法具有大于50％(精确地57.1％)的灵敏度以及大于90％(精确地90.7％)的特异性。

[0319] 研究结果与用色素内窥镜检查技术所得到的文献数据的较高范围一致，所述色素内窥镜检查技术在清肠准备期间应用染料喷洒而非如本文公开的将染料口服施用。与随机活组织检查相比，该染料喷洒技术能显著地缩短检查时间：在所引用的喷洒色素内窥镜试验中，使用导管喷洒0.1％亚甲蓝溶液，在同一群体中以15.48％的比率检测到上皮内瘤变。

[0320] 上皮内瘤变检测率以及真假阳性和阴性结果分析群体(N＝52)。

[0321]

有上皮内瘤变的受试者比例	真阳性结果	假阳性结果	真阴性结果	假阴性结果
8 (15.4)	4 (7.7)	4 (7.7)	41 (78.8)	3 (5.8)

[0322] 亚甲蓝MMX®片剂的粘膜染色效果被证实平均为“可接受”，在所有4处检查结肠区域中有50％的粘膜被染色，染色最佳的结肠区段结果为升结肠，其为更难发现发育异常病变的区域。大部分受试者在所有4个区域均有NSA。根据总的BBPS得分，清肠质量平均为“良好”。

[0323] 以下报告两张结肠内窥镜检查的图像以更好地阐明本发明。

[0324] 图1中的图像显示了根据本发明的染料在感知深粘膜组织结构方面的对比增强效果，良好地界定腺体的焦点并暗化结肠粘膜的前息肉改变。

[0325] 图2中的图像显示半连续蓝线准确地界定了内窥镜师必须取出的结肠平坦病变的边缘，允许病变干预以及摘取的更好的分辨。组织界定由于如本文公开的口服施用染料而被绝对地增强。常规喷洒技术由于喷洒与观察之间可得的时间极短(数秒或几分钟)，无法获得相同的表现。


25/09/2012
13:15:07
FUJINON
N
F
AT 17400
0
NS

图1


25/09/2012
13:13:26
FUJINON
N
F
AT 17400
0
NS

图2