

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 659**

51 Int. Cl.:

B65D 51/00 (2006.01)

A61J 1/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2012** **E 12759479 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016** **EP 2758319**

54 Título: **Envasado de medios de contraste**

30 Prioridad:

21.09.2011 EP 11182144

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

28.09.2016

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE AS (100.0%)
Nycoveien 1-2 P.O. Box 4220 Nydalen
0401 Oslo, NO**

72 Inventor/es:

**JACHWITZ, BENTE y
GLØGÅRD, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 584 659 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

Envasado de medios de contraste

La presente invención se refiere a material de envasado para medios de contraste, y más específicamente a envases que comprenden recipientes llenados con medios de contraste y cerrados con un medio de cierre. En particular, la invención se refiere a material de envases que comprende medios de cierre que proporcionan una estabilidad aumentada a los medios de contraste con que se llenan los mismos. La invención se refiere además a métodos para mejorar la estabilidad de tales medios de contraste durante el almacenamiento, y en particular a métodos que incluyen llenar un recipiente con el medio de contraste y cerrar el recipiente con un medio de cierre que proporciona una estabilidad aumentada al medio de contraste durante el almacenamiento.

Toda captación de imágenes diagnósticas se basa en la obtención de diferentes niveles de señal desde diferentes estructuras dentro del cuerpo. Así, en la captación de imágenes de rayos X por ejemplo, para que una estructura del cuerpo dada sea visible en la imagen, la atenuación de los rayos X por parte de esa estructura debe diferir de la de los tejidos circundantes. La diferencia en señal entre la estructura del cuerpo y sus alrededores se denomina frecuentemente contraste, y se ha dedicado mucho esfuerzo a medios para aumentar el contraste en la captación de imágenes diagnósticas, dado que cuanto mayor es el contraste entre una estructura del cuerpo y sus alrededores, más alta es la calidad de las imágenes y mayor es su valor para el médico que realiza la diagnosis. La calidad diagnóstica de las imágenes es fuertemente dependiente del nivel de ruido inherente en el procedimiento de captación de imágenes, y puede verse por tanto que la relación del nivel de contraste al nivel de ruido representa un factor de calidad diagnóstica eficaz para las imágenes diagnósticas. Conseguir una mejora en tal factor de calidad diagnóstica ha sido desde hace mucho tiempo y aún sigue siendo un objetivo importante.

En técnicas tales como rayos X, una estrategia para mejorar el factor de calidad diagnóstica ha sido introducir materiales aumentadores del contraste formulados como medios de contraste en la región del cuerpo de la que se captan imágenes. Así, para rayos X, ejemplos tempranos de agentes de contraste fueron sales inorgánicas de bario insolubles que aumentaban la atenuación de los rayos X en las zonas del cuerpo en las que se distribuían. Durante los últimos 50 años, el campo de los agentes de contraste de rayos X ha estado dominado por compuestos que contienen yodo soluble. La seguridad clínica de los medios de contraste de rayos X yodados ha sido mejorada continuamente a lo largo de las últimas décadas mediante el desarrollo de nuevos agentes; desde monómeros iónicos (IsopaqueTM) hasta monómeros no iónicos (p.ej. OmnipaqueTM) y dímeros no iónicos (p.ej. VisipaqueTM). La utilidad de los medios de contraste está gobernada en gran medida por su toxicidad, por su eficacia diagnóstica, por los efectos adversos que puedan tener sobre el sujeto al que se administra el medio de contraste, pero también por la facilidad de producción, almacenamiento y administración. A la toxicidad y efectos biológicos adversos de un medio de contraste contribuyen los componentes del medio de formulación, es decir, de la composición diagnóstica, p.ej. el disolvente o vehículo, así como el propio agente de contraste y sus componentes tales como iones para los agentes de contraste iónicos, y también por sus metabolitos.

La fabricación de medios de contraste de rayos X no iónicos implica la producción del fármaco químico, el ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés), es decir, el agente de contraste, seguido de la formulación hasta el fármaco producto, denotado en la presente memoria como medio de contraste de rayos X. En la preparación de un medio de contraste de rayos X, el agente de contraste se mezcla con aditivos, tales como sales, opcionalmente después de su dispersión en un vehículo fisiológicamente tolerable. El agente de contraste, tal como un compuesto yodado no iónico, p.ej. un monómero no iónico o dímero no iónico, tiene que ser completamente disuelto en el vehículo cuando se incluyen los aditivos y se prepara la composición. Un procedimiento bien conocido para preparar medios de contraste de rayos X incluye calentar el agente de contraste en el vehículo, tal como agua para inyección, para asegurar la completa disolución. Por ejemplo, para el medio de contraste Visipaque el procedimiento incluye la disolución del agente de contraste iodixanol en agua para inyección y un calentamiento hasta aproximadamente 98 °C. Calentar a esta temperatura durante un periodo de tiempo adecuado asegura que el agente de contraste se disuelve completamente.

Los medios de contraste de rayos X yodados tienen en común que son disoluciones altamente concentradas, y conseguir una solubilidad suficiente es un desafío. Además, los diferentes agentes de contraste de rayos X tienen diferente solubilidad, dando como resultado diferentes desafíos en la producción secundaria. Por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO 2009/008734 del solicitante describe una nueva clase de compuestos y su uso como agentes de contraste de rayos X. Los compuestos son dímeros que contienen dos grupos fenilo yodados enlazados. El puente que enlaza los dos grupos fenilo yodados es una cadena de alquileo C3 a C8 lineal sustituida opcionalmente por uno a seis grupos -OH o -OCH₃. El solicitante ha encontrado que el Compuesto I, ioforminol, que es un agente de contraste de rayos X dimérico específico, que cae dentro de la fórmula I de la solicitud de patente internacional WO2009/008734, tiene propiedades favorables.

Compuesto I: 5-[formil-[3-[formil-[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-2,4,6-triyodofenil]amino]-2-hidroxiopropil]amino]-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodobenceno-1,3-dicarboxamida.

La disolución para inyección de Ioforninol está altamente supersaturada. Una disolución en la que la concentración del soluto (Ingrediente Farmacéutico Activo, API) excede la concentración de soluto de equilibrio a una temperatura

dada se dice que está supersaturada. Esto es posible porque el soluto no precipita inmediatamente cuando la disolución se enfría por debajo de la temperatura de saturación. Tales disoluciones se denotan como supersaturadas. La temperatura de saturación es la temperatura donde todo el API sólido (amorfo y cristalino) se disuelve por completo aparentemente. Según disminuye la solubilidad del loforminol al disminuir la temperatura, la supersaturación aumenta. Una nucleación, y por tanto precipitación, en la disolución para inyección en condiciones de almacenamiento es sumamente indeseable. Para obtener un producto comercialmente aceptable, con una vida útil aceptable, el fármaco producto necesita permanecer limpio de cristalización durante un mínimo de dos años a 30°C. Se han buscado maneras de mejorar la estabilidad física de la disolución, es decir, impedir la nucleación durante un cierto tiempo en condiciones de almacenamiento.

Las disoluciones supersaturadas son termodinámicamente inestables, y son propensas a nuclearse y por lo tanto a precipitar en el almacenamiento. Hasta ahora se ha creído que el comienzo de la precipitación depende principalmente del grado de supersaturación, la presencia de los cristales del soluto y partículas extrañas tales como polvo u otras impurezas, es decir, la pureza, y la temperatura de almacenamiento de la disolución. El comienzo de la precipitación puede ser retrasado p.ej. mediante un tratamiento apropiado de la disolución, tal como mediante el procedimiento de producción secundaria descrito en la solicitud de patente internacional WO2011/117236 del solicitante, usando regulación de la temperatura y del pH.

El solicitante ha encontrado ahora que un factor que puede afectar a la cristalización y por tanto a la estabilidad física de una disolución supersaturada son las propiedades superficiales del material al que la disolución está expuesta, tal como el material de envasado.

La patente de EE.UU. 7.344.766, de Novo Nordisk A/S, está dirigida al envasado de productos farmacéuticos, y más específicamente presenta un tapón hecho de un elastómero termoplástico para el uso en recipientes médicos. La patente presenta una combinación de dos componentes de tapón que dan como resultado una fuga reducida de sustancias de una disolución dentro de un recipiente cerrado con el tapón. Los dos componentes son un caucho basado en butilo y un polímero, tal como un polímero termoplástico, p.ej., en una cantidad de 70-90 % en peso del caucho basado en butilo y 10-30 % en peso del polímero termoplástico. La patente sugiere además que se pueden añadir cargas convencionales, tales como negro de humo, arcilla, talco y carbón blanco.

La presente invención proporciona una solución al problema de estabilidad de medios de contraste que comprenden una disolución supersaturada, de tal modo que la precipitación es reducida o evitada.

En un primer aspecto la invención proporciona un agente de contraste de rayos X en un recipiente, de acuerdo con la reivindicación 1 adjunta.

En una realización preferida la disolución supersaturada comprende el agente de contraste loforminol.

La disolución de loforminol es una disolución supersaturada, y la disolución es un medio de contraste. Los términos disolución supersaturada, composición diagnóstica de rayos X y medio de contraste de rayos X serán usados de manera intercambiable en este documento, y tienen el mismo significado. Cerrándose el recipiente con un medio de cierre que comprende negro de humo, se ha encontrado que la estabilidad física del medio de contraste, tal como la disolución de loforminol, es aumentada considerablemente.

El negro de humo [C.A.S. No. 1333-86-4] es carbono elemental virtualmente puro en la forma de partículas coloidales. Su apariencia física es de gránulos o polvo negro, finamente dividido. El negro de humo se ha usado como agente reforzante en neumáticos, pero su uso se ha expandido también para incluir pigmentación, estabilización al ultravioleta y como agente conductor en diversos productos. Los negros de humo proporcionan pigmentación, conductividad y protección frente al UV para varias aplicaciones de revestimiento. Los negros de humo mejoran las formulaciones y dan una amplia flexibilidad en el cumplimiento de requisitos de color específicos. En el caucho, el negro de humo se añade tanto como carga como agente de resistencia o de refuerzo. El negro de humo puede ser definido de manera general como agregados de partículas muy finas de carbono que poseen una estructura molecular compleja amorfa cuasi grafitica. Las propiedades tienen un gran efecto sobre propiedades prácticas tales como negrura y dispersibilidad. Los negros de humo se clasifican y se les asigna un número de grado en base a medidas de área de superficie y estructura.

La actividad superficial del negro de humo es influenciada por la orientación del plano grafitico, así como el número y tipo de grupos laterales orgánicos. A nivel molecular, el negro de humo está compuesto de planos de capas de grafito amorfo creados a partir de la condensación de anillos aromáticos. La superficie del negro de humo contiene numerosos tipos de grupos funcionales orgánicos tales como fenoles, hidroxilos, lactonas, ácidos carboxílicos y quinonas, que contribuyen al nivel de actividad superficial. La influencia del negro de humo sobre el caucho puede ser descrita mejor en términos de propiedades de procesamiento y vulcanización. Al elegir negro(s) de humo para una formulación de elastómero, el grado del negro de humo y el grado de carga deben ser tenidos en consideración. Los efectos generales del negro de humo sobre cualquier propiedad del caucho dada pueden ser resumidos según el área de superficie (tamaño de partícula), estructura y nivel de carga. Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que la compleja estructura superficial y los diversos grupos funcionales presentes en la superficie de los agregados en partículas del negro de humo pueden impedir que las moléculas encuentren la orientación requerida para el

crecimiento cristalino, y por tanto aumentar la estabilidad física de disoluciones supersaturadas.

El solicitante ha encontrado ahora, sorprendentemente, que la inclusión de negro de humo en el material de los medios de cierre que están en contacto con disoluciones supersaturadas afecta a la estabilidad de las disoluciones positivamente, en comparación con tapones que no contienen negro de humo. Así, se ha encontrado que la estabilidad física de una disolución supersaturada, tal como una disolución de Ioforninol, es aumentada sustancialmente cuando se llena con ella un recipiente y se cierra con medios de cierre que comprenden negro de humo. Los medios de cierre de la invención tienen el efecto de que la formación y crecimiento de partículas es evitado en la disolución supersaturada y la disolución se mantiene estable, sin precipitación, en un tiempo considerablemente más largo que disoluciones con las que se llenan recipientes cerrados con medios de cierre que no comprenden negros de humo.

En una realización el recipiente del envase se selecciona del grupo de botellas, viales y jeringas. El recipiente puede ser de vidrio o plástico, tal como de plástico opaco o transparente, incluyendo plástico que comprende polipropileno, polímeros de ciclo-olefinas (COP) y copolímeros de olefinas cíclicas (COC). El recipiente tiene una boca. En una realización preferida el recipiente está hecho de plástico, en lugar de vidrio.

Los medios de cierre del envase se seleccionan del grupo de tapones, tapones de émbolo, tapas, sellos, capuchas, topes y corchos, y combinaciones de los mismos. Una parte del medio de cierre está hecha de un elastómero, y al menos parte de este está en contacto físico con el contenido del recipiente, es decir, con el medio de contraste con que se llena el recipiente. Preferiblemente el medio de cierre es un tapón o un tapón de émbolo, y tal tapón está hecho de un elastómero.

En la realización en donde el medio de cierre es un tapón, el tapón está insertado de manera retirable en la boca del recipiente. Existen diferentes tipos y formas de tapones. Dos formas principales son los llamados tapones de inyección y los tapones de liofilizador. Cualesquiera formas de tapón, convenientes para envasado farmacéutico, que se ajusten a viales (el diámetro de la boca es ≤ 20 mm) o botellas (el diámetro de la boca es > 20 mm) están cubiertas por esta invención. El tapón debe proporcionar buenas propiedades sellantes y propiedades autosellantes, estabilidad química, buenas propiedades de esterilización a alta temperatura, y un comportamiento fuerte a prueba de agua y de humedad. El envase puede comprender partes adicionales, tales como partes adicionales para cerrar el recipiente. Por ejemplo, puede estar superpuesta al tapón una capucha, es decir, el tapón tiene un sobresello. En una realización, dicha capucha puede comprender una parte retirable que puede ser retirada para obtener acceso a dicho tapón. Tal parte retirable puede tener un miembro engranable para operación por parte de un usuario para retirar la parte retirable. Tal miembro engranable puede comprender p.ej. un anillo espaciado hacia arriba de la parte retirable. Dicha capucha puede comprender además una pared que se extiende generalmente alrededor de la periferia del miembro engranable para protegerlo de una operación o enredamiento accidentales. Dicha pared tiene preferiblemente al menos una abertura a través de la misma. La capucha comprende preferiblemente además al menos una proyección, que actúa como pivote con dicho miembro engranable. La capucha está provista preferiblemente de un miembro que se engrana con dicho tapón cuando dicho envase se cierra para proteger una región definida de dicho tapón de la contaminación.

En otra realización, el envase es una jeringa, o llamada también cartucho, y en esta realización el recipiente es el tubo de la jeringa. Un émbolo, o pistón, es movable dentro del tubo de la jeringa para expeler el medio de contraste a través de una punta de la misma. El medio de cierre que comprende negro de humo es un tapón de émbolo. Por tanto, el émbolo de la jeringa tiene un tapón de émbolo, es decir, un elastómero en el extremo del émbolo, que está en contacto con el medio de contraste contenido en el tubo, y este tapón de émbolo comprende negro de humo. Preferiblemente, la jeringa es una jeringa de un solo uso o una jeringa llenada previamente. El émbolo proporciona tanto fuerza de deslizamiento como sellabilidad.

El medio de contraste con que se llena el recipiente de la invención puede estar en una concentración lista para el uso o puede ser una forma concentrada para dilución antes de la administración. Puede ser deseable completar la tonicidad de la disolución mediante la adición de cationes del plasma para reducir la contribución a la toxicidad que deriva de los efectos de desequilibrio que siguen a la inyección de bolo. En particular, la adición de iones sodio, calcio, potasio y magnesio para proporcionar un medio de contraste isotónico con la sangre para todas las concentraciones de yodo es deseable y obtenible. Los cationes del plasma pueden ser proporcionados en la forma de sales con contraiones fisiológicamente tolerables, p.ej., cloruro, sulfato, fosfato, hidrogenocarbonato, etc., usándose preferiblemente aniones del plasma.

Los medios de cierre disponibles en el mercado, tales como tapones, están disponibles en diferentes materiales. Los medios de cierre usados en la invención deben cumplir con las farmacopeas principales, tales como las farmacopeas de EE.UU. y UE. Los medios de cierre se pueden preparar a partir de formulaciones estándar o se pueden preparar de forma personalizada. No se han identificado en el mercado tapones "disponibles para la venta" que sean negros y que comprendan negro de humo, pero han sido hechos disponibles en los principales proveedores de tapones de caucho bajo pedido. Como la producción de medios de cierre que contienen negro de humo implica la generación de polvo negro finamente dividido, tales medios de cierre no serían generalmente la primera elección del proveedor. Los tapones disponibles para la venta, tales como tapones de caucho grises o rojos, serían habitualmente suficientes y serían los ofrecidos por los proveedores. Los tapones útiles según la invención

pueden estar disponibles en los principales proveedores, tal como en West Pharmaceutical Systems, Helvoet Pharma, Stelmi o Daikyo Seiko, bajo pedido.

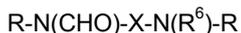
Para la sorpresa de los inventores, que ensayaron una gama de medios de cierre de diferentes materiales, incluyendo tapones para viales y botellas y tapones de émbolo para jeringas, los medios de cierre que contenían negro de humo proporcionaron una estabilidad física significativamente aumentada a los medios de contraste. Componentes bien conocidos usados en los materiales de tapones elastoméricos son clorobutilo y bromobutilo. El medio de cierre del envase de la invención comprende preferiblemente tal caucho basado en halobutilo como componente principal. Como alternativa, o además, el material del medio de cierre puede incluir otros elastómeros tales como polímeros termoplásticos tales como los seleccionados de poliisopreno, caucho de estireno butadieno, polipropileno y polietileno.

Por tanto, el negro de humo es un aditivo para los componentes principales del material del medio de cierre. El color del material del medio de cierre se puede usar como un indicador de cuánto negro de humo comprende el material del medio de cierre. Cuanto más negro de humo, más oscuro es el color del material del medio de cierre. Un tapón de color gris típico comprende aproximadamente 0,13% de negro de humo en peso. Una adición de una mezcla de dióxido de titanio y negro de humo a un elastómero puede dar un color gris, mientras que el dióxido de titanio solo da un color blanco. Se ha encontrado que los tapones de caucho con un color negro proporcionan un grado más alto de estabilidad al medio de contraste en el recipiente cerrado con el medio de cierre que los tapones de un color más claro. En una realización preferida, el medio de cierre de la invención es negro. Por tanto, está presente suficiente negro de humo para colorearlo de negro y proporcionar las propiedades que otros aditivos de color, tales como dióxido de titanio, no proporcionan. Se asume que el material del medio de cierre usado en la invención debe comprender 0,1-5,0% de negros de humo en peso, particularmente para medios de cierre que comprenden un caucho basado en halobutilo. Más preferiblemente el material comprende 0,3-2,5% de negros de humo en peso. En una realización, el material comprende aproximadamente 1% de negros de humo en peso. Para otros materiales basados en caucho distintos al material de caucho basado en butilo, se puede usar un contenido más alto de negro de humo, por ejemplo medios de cierre de la invención que comprenden un caucho basado en estireno pueden tener un contenido de negro de humo hasta 21%. Tales otras bases de caucho se pueden usar en medios de cierre debido a la compatibilidad mejorada entre el material del recipiente y los materiales de los medios de cierre. La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, EE.UU.) establece un límite superior para el uso de negros de humo, y los niveles no deben exceder de 2,5% en peso del polímero, a condición de que la preparación sea por el procedimiento de impacto. Pueden estar presentes otros ingredientes en la formulación del material del medio de cierre además del elastómero y los negros de humo, tales como cargas, plastificantes, antioxidantes y colores.

En una realización preferida el medio de cierre comprende caucho de clorobutilo o bromobutilo, y lo más preferiblemente clorobutilo. En una realización, el envase de la invención se cierra con un medio de cierre de un material seleccionado del grupo de Negro de Humo PH701/45 art. No. 1071 y Negro de Humo PH701/45 art. No. 4412. Algunos tapones comprenden un revestimiento, tal como un laminado, p.ej. FluroTec®, y tales tapones se pueden usar en el envase de la invención, a condición de que incluyan negro de humo en el elastómero.

En otra realización, la disolución supersaturada usada en la invención es un medio de contraste de baja osmolaridad (LOCM). Preferiblemente el agente de contraste del medio de contraste es un compuesto monomérico yodado no iónico o un compuesto dimérico yodado no iónico, es decir, un compuesto que comprende grupos fenilo triyodados simples o un compuesto que comprende dos grupos fenilo triyodados enlazados. Sin embargo, también están incluidos compuestos triméricos, tetaméricos y pentaméricos. Compuestos monoméricos y diméricos relevantes son proporcionados por la solicitud de patente internacional del solicitante WO2010/079201. Se describen compuestos monoméricos particularmente relevantes en la solicitud de patente internacional WO97/00240 y en particular el compuesto BP257 del ejemplo 2, y adicionalmente los compuestos disponibles en el mercado iopamidol, iomeprol, ioversol, iopromida, ioversol, iobitridol, iopentol y iohexol. Los más particularmente preferidos son los compuestos iopamidol e iohexol.

Compuestos diméricos particularmente relevantes son compuestos de fórmula (I) de dos grupos fenilo triyodados enlazados, denotados como compuestos diméricos no iónicos,



Fórmula (I)

y sales o isómeros ópticamente activos de los mismos,

en donde

X denota un resto alquileo lineal o ramificado C₃ a C₈ opcionalmente con uno o dos restos CH₂ reemplazados por átomos de oxígeno, átomos de azufre o grupos NR⁴ y en donde el resto alquileo opcionalmente está sustituido por hasta seis grupos -OR⁴;

R⁴ denota un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁ a C₄;

R⁶ denota un átomo de hidrógeno o una función acilo, tal como un grupo formilo; y

cada R es independientemente el mismo o diferente y denota un grupo fenilo triyodado, preferiblemente un grupo fenilo 2,4,6-triyodado, sustituido además por dos grupos R⁵ en donde cada R⁵ es el mismo o diferente y denota un átomo de hidrógeno o un resto hidrófilo no iónico, a condición de que al menos un grupo R⁵ en el compuesto de fórmula (II) es un resto hidrófilo. Se bosquejan grupos y compuestos preferidos en las solicitudes de patente internacionales WO2010/079201 y WO2009/008734.

En la realización en donde la disolución supersaturada comprende otro agente de contraste distinto al Ioforninol, el recipiente usado es preferiblemente una jeringa, en donde el tapón de émbolo comprende negro de humo. Lo más preferiblemente, la jeringa es una jeringa llenada previamente, llenada con una disolución supersaturada de un medio de contraste.

El tamaño superficial del medio de cierre al que el medio de contraste está expuesto, esto es, con el que está en contacto físico, puede afectar a la precipitación, pero no se ha encontrado una relación directa. Otros parámetros como la forma del medio de cierre y la composición del material de cierre parecen más importantes.

El medio de contraste de rayos X puede ser administrado por inyección o infusión, p.ej. por administración intravascular. Si el recipiente del envase es una botella y el medio de cierre es un tapón, el tapón puede ser perforado por una aguja hipodérmica, una punta de infusión o similar para extraer el contenido. Alternativamente, puede ser retirado el tapón entero, para permitir el vertido o la inserción de una púa o pajita para cargar un autoinyector. En una realización, la composición diagnóstica de rayos X se administra como una inyección intravascular rápida, en otra realización se administra como una infusión estable.

En un segundo aspecto la invención proporciona un método para mejorar la estabilidad de una disolución supersaturada de un agente de contraste de rayos X, de acuerdo con la reivindicación 11 adjunta.

Como para el primer aspecto, el agente de contraste de rayos X es un compuesto monomérico yodado no iónico o un compuesto dimérico yodado no iónico, y es lo más preferiblemente ioforninol. Y, como para el primer aspecto, el recipiente del envase se selecciona del grupo de botellas, viales y jeringas. Las botellas pueden ser de vidrio o plástico, tal como de plástico opaco o transparente. Los medios de cierre del envase se seleccionan del grupo de tapones, tapones de émbolo, tapas, sellos, capuchas, topes y corchos. Preferiblemente el medio de cierre es un tapón o un tapón de émbolo.

En una realización, el método de la invención incluye además una etapa de esterilización. Preferiblemente tal esterilización incluye tratamiento con calor después del llenado. Es muy difícil conseguir una atmósfera exenta de partículas durante el llenado de los recipientes. Los recipientes también pueden contener partículas finas, a pesar de lavar los recipientes. Un tratamiento con calor final, p.ej. esterilización con vapor, de los recipientes llenados y sellados a una temperatura adecuada, por encima de la temperatura de saturación del agente de contraste, es crítico con respecto a disolver partículas extrañas llevadas a los recipientes por el polvo y para desactivar las partículas extrañas insolubles presentes en la disolución.

Este aspecto incluye los mismos rasgos y recursos que el primer aspecto de la invención.

Se ha visto que con el método de la invención, cerrando el recipiente con un medio de cierre que comprende negro de humo, la estabilidad física del medio de contraste es aumentada, y el medio de contraste puede ser almacenado durante un tiempo más largo. Se han ensayado diversos medios de cierre. Así, botellas y jeringas que comprendían una disolución supersaturada de ioforninol se han cerrado con diversos tapones y tapones de émbolo respectivamente, a diferentes temperaturas, y se han almacenado. Con el envase y el método de la invención los resultados muestran claramente que las disoluciones en recipientes cerrados con tapones que contenían negro de humo proporcionaron una estabilidad física más larga. Los recipientes llenados fueron almacenados a 25, 40 y 50 °C. Para las disoluciones cerradas con tapones que no contenían negro de humo la precipitación se inició mucho antes que para los tapones que contenían negro de humo. Para tapones revestidos con FluroTec® la precipitación se inició ya después de 2-3 semanas, incluso a las temperaturas más bajas. Para los tapones de negro de humo no hubo, en el almacenamiento a 25 y 40 °C, ninguna botella cerrada con un tapón de tipo negro de humo que tuviera ningún signo de precipitación incluso después de 24 semanas (5 meses). Con el envase y método de la invención se cree que la disolución supersaturada puede ser almacenada 3 años, o al menos 2,5 años, o al menos 2 años sin ningún signo de precipitación.

La invención se ilustra con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Ensayo de estabilidad de una disolución de Ioforninol a diferentes temperaturas y con diferentes medios de cierre.

Se diseñó un estudio experimental para averiguar cómo afectaba el material de envasado principal a la estabilidad física de Ioforninol 320 mg/ml.

5 Se incluyeron en el estudio diferentes viales y botellas (vidrio, polipropileno, plástico transparente) llenadas con una formulación de Ioforninol 320 mg/ml con diferentes tapones. Las muestras (viales, PLUSPAK™ y botellas de plástico transparente) con diferentes tapones (cierres) se almacenaron a 25, 40 y 50 °C. Los tapones estaban hechos de caucho de bromobutilo y clorobutilo, siendo algunos negros, que comprendían negro de humo (tapón negro), comprendiendo algunos otro material rojo-marrón y gris, y algunos estaban revestidos con FluroTec®. Para cada estudio se ensayaron 20 o 30 envases idénticos. Los recipientes se revisaron semanalmente durante 6 meses. A partir de 6 meses, los recipientes se revisaron mensualmente y a partir de 12 meses los recipientes se revisaron cada tres meses.

10 Se proporciona un extracto de los resultados en la tabla 1 a continuación. Los resultados después de 15 meses de almacenamiento a 40 °C y 50 °C muestran claramente diferencias en cristalización ente las muestras dependiendo de los materiales usados en los tapones. Se encontró que la disolución de Ioforninol 320 mg/ml en todos los viales que usaban tapones de negro de humo (negros) fue más estable (ninguno o pocos recipientes con cristales observados) que los viales que usaban por ejemplo tapones revestidos con FluroTec®.

15 Los resultados para las botellas de vidrio y plástico transparente muestran que el material de los tapones afecta claramente a la estabilidad física de Ioforninol 320 mg/ml. A 50 °C los resultados oscilan de un inicio de la precipitación después de 2 semanas con aprox. 80 % de las muestras precipitadas donde se usaron tapones revestidos con FluroTec®, a ninguno o sólo 1-3 recipientes con precipitación para las muestras donde se usaron tapones de negro de humo.

PP: Polipropileno

20 COP: Polímero de ciclo-olefina

COC: Copolímero de olefina cíclica

Tabla 1:

Nº	Recipiente	Cierre			Primer signo de precipitación, a °C	Resultados después de 15 meses (nº de unidades con precipitación de x número de muestras)
		Tipo de caucho de butilo	Laminación	Color		
1	Vidrio	Cloro	No	Gris	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 7 meses	8 de 20
					50°C: 9 semanas	> 20 de 30
2	Vidrio	Cloro	No	Gris	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 10 meses	7 de 20
					50°C: 12 semanas	> 20 de 30
3	Vidrio	Bromo	Sí	Gris	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 22 semanas	> 14 de 20
					50°C: 6 semanas	> 20 de 30
4	Vidrio	Cloro	No	Rojo-Marr	25°C: ---	0 de 20
					40°C: ---	0 de 20
					50°C: 10 semanas	> 13 de 30
5	Vidrio	Cloro	No	Gris	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 8 meses	7 de 20
					50°C: 11 semanas	> 14 de 30
6	Vidrio	Cloro	No	Negro	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 15 meses	5 de 20
					50°C: 15 semanas	> 15 de 30
7	Vidrio	Cloro	Sí	Gris	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 12 semanas	> 15 de 20
					50°C: 2 semanas	30 de 30
8	Vidrio	Bromo	No	Gris	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 24 semanas	> 15 de 20
					50°C: 5 semanas	30 de 30
9	PP	Cloro	No	Gris	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 8 meses	9 de 20
					50°C: 9 semanas	> 20 de 30
10	PP	Cloro	No	Gris	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 22 semanas	> 15 de 20
					50°C: 8 semanas	30 de 30

ES 2 584 659 T3

Nº	Recipiente	Cierre			Primer signo de precipitación, a °C	Resultados después de 15 meses (nº de unidades con precipitación de x número de muestras)
		Tipo de caucho de butilo	Laminación	Color		
11	PP	Cloro	No	Negro	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 15 meses	1 de 20
					50°C: 15 semanas	1 de 30 ¹
12	COP	Cloro	No	Gris	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 8 meses	> 11 de 20
					50°C: 7 semanas	> 25 de 30
13	COP	Cloro	No	Gris	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 27 semanas	> 12 de 20
					50°C: 7 semanas	> 20 de 30
14	COP	Cloro	No	Negro	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 11 meses	2 de 20 ¹
					50°C: 15 meses	1 de 20
15	COC	Cloro	No	Gris	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 27 semanas	17 de 20
					50°C: 10 semanas	> 20 de 30
16	COC	Cloro	No	Gris	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 22 semanas	> 15 de 20
					50°C: 6 semanas	>25 de 30
17	COC	Cloro	No	Negro	25°C: ---	0 de 20
					40°C: 11 meses	2 de 20
					50°C: 10 semanas	3 de 20 ²

1 esta muestra se considera precipitación aleatoria y no tendencia de número creciente de unidades con precipitación

2 nuevas unidades con precipitación se observaron primero después de 19 semanas

REIVINDICACIONES

1. Una disolución supersaturada estabilizada de un agente de contraste de rayos X en un recipiente cerrado con un medio de cierre, caracterizada por que dicho medio de cierre comprende negro de humo,
5 en donde dicho medio de cierre que comprende negro de humo proporciona estabilidad física aumentada a la disolución.
2. Una disolución supersaturada estabilizada de un agente de contraste de rayos X de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la disolución supersaturada comprende el agente de contraste loforminol.
3. Una disolución supersaturada estabilizada de un agente de contraste de rayos X de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el recipiente se selecciona del grupo de botellas, viales y jeringas.
- 10 4. Una disolución supersaturada estabilizada de un agente de contraste de rayos X de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el medio de cierre se selecciona del grupo de tapones, tapones de émbolo, tapas, sellos, capuchas, topes y corchos.
5. Una disolución supersaturada estabilizada de un agente de contraste de rayos X de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el medio de cierre está coloreado de negro por el negro de humo.
- 15 6. Una disolución supersaturada estabilizada de un agente de contraste de rayos X de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el material del medio de cierre comprende hasta 21% de negros de humo.
7. Una disolución supersaturada estabilizada de un agente de contraste de rayos X de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el material del medio de cierre comprende 0,1-5,0% de negros de humo.
- 20 8. Una disolución supersaturada estabilizada de un agente de contraste de rayos X de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el medio de cierre comprende un caucho basado en halobutilo.
9. Una disolución supersaturada estabilizada de un agente de contraste de rayos X de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el medio de cierre comprende un caucho basado en estireno.
10. Una disolución supersaturada estabilizada de un agente de contraste de rayos X de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el medio de cierre es un tapón y el envase comprende además una capucha superpuesta al tapón.
- 25 11. Un método para estabilizar una disolución supersaturada de un agente de contraste de rayos X, en donde el método incluye llenar con la disolución un recipiente, y se caracteriza por cerrar el recipiente con un medio de cierre que comprende negro de humo y en donde dicho medio de cierre que comprende negro de humo proporciona estabilidad física aumentada a la disolución.
- 30 12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, que usa un envase de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
13. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, que incluye además una etapa de esterilización.