

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 154**

51 Int. Cl.:

A61K 49/04 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2014 PCT/IB2014/003029**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15082998**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2014 E 14837037 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 3076947**

54 Título: **Medios de contraste que contienen formulaciones de enmascaramiento del sabor**

30 Prioridad:

04.12.2013 US 201361911950 P

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

25.09.2018

73 Titular/es:

**HOVIONE SCIENTIA LIMITED (100.0%)
Loughbeg
Ringaskiddy, Co.Cork, IE**

72 Inventor/es:

**SMITH, COURTNEY ROUSE;
TEMTEM, MARCIO y
WINTERS, CONRAD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 683 154 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

Medios de contraste que contienen formulaciones de enmascaramiento del sabor

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

5 La divulgación proporciona formulaciones de partículas sólidas orales que comprenden un agente de formación de imágenes yodado y al menos un agente de enmascaramiento del sabor que muestra propiedades bioadhesivas mejoradas, y también son útiles para la formación de imágenes del tracto gastrointestinal. La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier objeto que caiga fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos.

10 Descripción de la técnica relacionada

El sulfato de bario y los medios de contraste yodados son ejemplos de agentes de contraste utilizados para mejorar la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) o el diagnóstico por imágenes radiográficas (radiografías) convencionales. En aplicaciones de radiografía gastrointestinal, los agentes de contraste deben proporcionar un recubrimiento homogéneo de la mucosa gastrointestinal, sin interactuar con las secreciones intestinales y sin absorción. Debido a la baja solubilidad en agua, el sulfato de bario se usa generalmente para visualizar el esófago, el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso. Pero el sulfato de bario tiene un sabor generalmente desagradable que depende de la composición exacta de la solución de sulfato de bario que ingiere el paciente. Además, la presencia del sulfato de bario hace que la bebida produzca una leve sensación de ardor ácido. El consumo de la solución de sulfato de bario a menudo se considera la peor parte de una exploración de radiografía por parte de los pacientes.

Los agentes de contraste yodados, como el iohexol y el iopamidol, son materiales solubles en agua que se usan principalmente por vía intravenosa (por ejemplo, para mejorar la visualización de los vasos sanguíneos y los ganglios linfáticos). Debido a su solubilidad en agua, los agentes de contraste yodados no se han usado en general en las aplicaciones de radiografía gastrointestinal superior.

25 La patente NL 9202136 se refiere a una preparación para uso oral que comprende un medio radiopaco seleccionado del grupo que consiste en ácidos aromáticos que contienen yodo poco solubles en agua y una base farmacéuticamente aceptable, estando presente la base en al menos la cantidad estequiométrica con respecto al ácido. La preparación está en forma sólida, preferiblemente en polvo, y debe ingerirse después de haberse disuelto en una cantidad adecuada de agua

30 La patente US 2005/180920 se refiere a una composición cristalina de sal no tóxica farmacológicamente aceptable de ácido diatrizoico y una mezcla de bebidas no endulcoradas y baja en calorías que proporciona un medio de contraste gastrointestinal administrable por vía oral que da como resultado una tasa de contraste suficiente y más rápida en pacientes poco obedientes sometidos a exámenes de tomografía axial computarizada para la concentración y la posterior evaluación por imágenes del apéndice. La sal no tóxica del medio ácido diatrizoico puede consistir en diatrizoato de meglumina o diatrizoato de sodio y la mezcla de bebidas bajas en calorías y no endulcoradas.

35 La patente US 2006/251577 se refiere a una composición de agente de contraste que se concentra en el apéndice para permitir su visualización directa utilizando la tomografía axial computarizada, una modalidad de diagnóstico médica por imágenes. La composición comprende diatrizoato de meglumina, diatrizoato de sodio, simeticona, famotidina y aspartamo en cantidades predeterminadas que se administran por vía oral a un paciente para evaluaciones clínicas de apendicitis. Los métodos de uso incluyen la administración oral de dosis individuales de la composición aproximadamente 50 minutos antes de la visualización del apéndice usando tomografía axial computarizada.

Sumario de la invención

45 En un aspecto amplio, la divulgación proporciona formulaciones que comprenden un agente de formación de imágenes yodado y al menos un agente de enmascaramiento del sabor. Estas formulaciones son adecuadas para su administración oral y tienen propiedades bioadhesivas optimizadas así como otras características tales como tiempo de tránsito, cohesión, tamaño de partícula, superficie específica, viscosidad y sabor/palatabilidad, haciéndolos particularmente útiles para las aplicaciones de radiografía gastrointestinal.

50 Por lo tanto, un aspecto de la presente invención proporciona formulaciones orales que comprenden un agente de formación de imágenes yodado y al menos un agente de enmascaramiento del sabor, en el que el agente de formación de imágenes yodado se encapsula en partículas en el agente de enmascaramiento del sabor, en el que el agente de formación de imágenes yodado es un agente orgánico soluble en agua o un compuesto polimérico que contiene uno o más de los sustituyentes de yodo, y en el que el agente de enmascaramiento del sabor se selecciona entre uno o más polímeros, tensioactivos y azúcar.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones orales como se describe en este documento preparadas mediante un método que comprende:

- 5 (a) alimentar una boquilla con una mezcla fundida que comprende uno o más agentes de formación de imágenes yodados y uno o más agentes de enmascaramiento del sabor;
 (b) atomizar dicha mezcla fundida en gotitas; y
 (c) enfriar dichas gotitas a partículas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona formulaciones orales como se describen en este documento preparadas mediante un método que comprende:

- 10 (a) mezclar uno o más de los agentes yodados y uno o más agentes de enmascaramiento del sabor en un disolvente o mezcla de disolventes para obtener una solución o una suspensión;
 (b) alimentar y atomizar dicha solución o suspensión en una cámara de secado para obtener gotitas; y
 (c) secar dichas gotas a partículas.

15 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona métodos para obtener imágenes del tracto gastrointestinal en un paciente, que comprende administrar al paciente las formulaciones orales de la presente invención. La descripción también proporciona el uso de formulaciones orales de la divulgación para obtener imágenes del tracto gastrointestinal.

Breve descripción de los dibujos

Las formulaciones de encapsulación se ajustan al alcance reivindicado; las formulaciones de dispersión son para referencia.

- 20 La **Figura 1** ilustra la configuración experimental de coagulación por pulverización ejemplificada para el secador por pulverización a escala de laboratorio en modo de circuito abierto.
 La **Figura 2** ilustra la configuración experimental de secado por pulverización ejemplificada para un secador por pulverización a escala piloto (con paso de secado secundario).
 25 La **Figura 3** muestra imágenes de microscopía de luz polarizada (PLM) de la encapsulación de iopamidol preparado mediante coagulación por pulverización utilizando Precirol® ATO5.
 La **Figura 4** muestra la imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM) de la encapsulación de iopamidol preparada mediante coagulación por pulverización usando Precirol® ATO5.
 La **Figura 5** y **Figura 6** muestran imágenes de PLM y SEM, respectivamente, de dispersiones de iopamidol preparadas mediante secado por pulverización usando Eudragit L-100 (poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo)).
 30 La **Figura 7** muestra imágenes de SEM de dispersiones de iopamidol preparadas mediante secado por pulverización con succinato de acetato de hipromelosa (HPMCAS).
 La **Figura 8** muestra imágenes de SEM de dispersiones de iohexol preparadas mediante secado por pulverización usando Eudragit L-100 (poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo)).
 35 La **Figura 9** muestra imágenes de SEM de dispersiones de iohexol preparadas mediante secado por pulverización usando HPMCAS.
 La **Figura 10** y **Figura 11** muestran imágenes de PLM y SEM, respectivamente, de iopamidol microencapsulado preparado mediante secado por pulverización usando HPMCAS.
 La **Figura 12** muestra imágenes de SEM de iopamidol microencapsulado preparado mediante secado por pulverización usando Eudragit L-100.
 40 La **Figura 13** muestra imágenes de SEM de iohexol microencapsulado preparado mediante secado por pulverización usando HPMCAS.
 La **Figura 14** muestra los valores de cohesión de los materiales de la divulgación medidos en el reómetro de polvo de FT4 a 300 mg de yodo/ml.
 45 La **Figura 15** muestra imágenes de SEM de microencapsulación de iopamidol mediante secado por pulverización con boquilla ultrasónica utilizando HPMCAS.

Descripción detallada de la invención

En vista de la presente divulgación, los métodos y materiales activos descritos en el presente documento pueden ser configurados por el experto en la materia para satisfacer la necesidad deseada. En general, los métodos y materiales divulgados proporcionan mejoras en las aplicaciones de formación de imágenes, particularmente en las aplicaciones de formación de imágenes gastrointestinales. Por ejemplo, en cierto aspecto, las formulaciones orales de la descripción tienen características optimizadas tales como tiempo de tránsito, cohesión, bioadhesión, tamaño de partícula, superficie específica, viscosidad, presión osmótica y sabor/palatabilidad. En ciertas realizaciones, las formulaciones de la divulgación también tienen una eficacia de encapsulación mejorada. En otras realizaciones, las formulaciones de la divulgación son iso-osmóticas o hipo-osmóticas.

Las formulaciones orales de la divulgación comprenden un agente de formación de imágenes yodado y al menos un agente de enmascaramiento del sabor, en el que el agente de formación de imágenes yodado y el agente de enmascaramiento del sabor se formulan en partículas sólidas.

Un experto en la técnica reconocerá que un agente de formación de imágenes yodado soluble en agua se puede detectar *in vivo* después de su administración. En una realización, el agente de formación de imágenes yodado es un compuesto orgánico o polimérico que contiene uno o más de los sustituyentes de yodo. Los agentes de formación de imágenes yodados particularmente útiles incluyen iopamidol (1-N,3-N-bis (1,3-dihidroxiopropan-2-il)-5-
 5 [(2S)-2-hidroxiopropanamido]-2,4,6-triyodobenceno-1,3-dicarboxamida, también conocida como Iopamiro, Isovue, Iopamiron y Niopam), iohexol (1-N,3-N-bis (2,3-dihidroxiopropil)-5-[N-(2,3-dihidroxiopropil) acetamido]-2,4,6-triyodobenceno-1,3-dicarboxamida, también conocido como Omnipaque), o iodixanol (5-[N-[3-(N-{3,5-bis [(2,3-dihidroxiopropil) carbamoil]-2,4,6-triyodofenil] acetamido)-2-hidroxiopropil] acetamido]-1-N,3-N-bis (2,3-dihidroxiopropil)-
 10 2,4,6-triyodobenceno-1,3-dicarboxamida, también conocido como Visipaque). Como apreciará el experto en la materia, se pueden usar otros agentes de formación de imágenes yodados. En cierta realización, el agente de formación de imágenes yodado de la divulgación es iopamidol o iohexol. En otras realizaciones, el agente de formación de imágenes yodado de la divulgación es iopamidol. En otra realización, el agente de formación de imágenes yodado de la divulgación es iohexol.

Los agentes de formación de imágenes yodados pueden proporcionarse en diversos contenidos, dependiendo, por ejemplo, de las propiedades finales deseadas de las formulaciones orales. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, un agente de formación de imágenes yodado como se describe en el presente documento está presente desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 90 % en peso de la formulación oral. En ciertas realizaciones, un agente de formación de imágenes yodado como se describe en el presente documento está presente desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 85 % en peso, o desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 80 % en peso, o desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 75 % en peso, o desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 70 % en peso, o desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 60 % en peso, o desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 90 % en peso, o desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 85 % en peso, o desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 80 % en peso, o desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 75 % en peso, o desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 70 % en peso, o desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 60 % en peso, o desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 50 % en peso, o desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 50 % en peso, o desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 50 % en peso, o desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 50 % en peso, o desde aproximadamente el 20 hasta aproximadamente el 50 % en peso, o desde aproximadamente el 30 hasta aproximadamente el 50 % en peso, o desde aproximadamente el 40 hasta aproximadamente el 50 % en peso, o desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 45 % en peso, o desde aproximadamente el 20 hasta aproximadamente el 45 % en peso, o desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 40 % en peso, o desde aproximadamente el 20 hasta aproximadamente el 40 % en peso, o hasta el 10 % en peso, o hasta aproximadamente el 20 % en peso, o hasta aproximadamente el 30 % en peso, o hasta aproximadamente el 40 % en peso, o hasta aproximadamente el 50 % en peso. En una realización, un agente de formación de imágenes yodado está presente desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 75 % en peso basado en la formulación oral. En otra realización, un agente de formación de imágenes yodado está presente desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 90 % en peso basado en la formulación oral. En otra realización, un agente de formación de imágenes yodado está presente hasta aproximadamente el 50 % en peso basado en la formulación oral.

El agente de enmascaramiento del sabor puede variarse dependiendo de las formulaciones deseadas. De acuerdo con la invención, el agente de enmascaramiento del sabor se selecciona entre uno o más polímeros, tensioactivos y azúcar. En algunas realizaciones, las formulaciones orales de la divulgación pueden comprender adicionalmente uno o más excipientes. Los excipientes adecuados se pueden seleccionar del grupo que consiste en tensioactivos, lípidos o ceras, ácidos grasos, azúcares, agentes aromatizantes y polímeros. Los excipientes pueden variarse dependiendo de las formulaciones deseadas.

La selección de agentes de enmascaramiento del sabor adecuados y/o excipientes adecuados y la cantidad que se usará para la formulación oral de la presente divulgación está dentro de la experiencia de la persona experta en la técnica que use ensayos y experimentación de rutina.

Los tensioactivos, lípidos o ceras, y ácidos grasos adecuados para su uso en las formulaciones orales de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, aceite de ricino hidrogenado, derivados de polioxietileno de aceite de ricino, éster de monoácido graso de polioxietilensorbitán, éteres alquílicos de polioxietileno, polioxietileno alquil-aril-éter, éster de ácido graso de polietilenglicol, monoéster de ácido graso de alquilenglicol, éster de ácido graso de sacarosa, monoéster de ácido graso de sorbitán, tricinooleato de polioxietilenglicerol, aceite de ricino polioxílico 35 (Cremophor®), oxiestearato de polioxietilenglicerol, mono éster de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300, dioleato de PEG-300, monolaurato de propilenglicol, succinato de D-alfa-tocoferol-polietilenglicol 1000, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, dilaurato de sacarosa, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, estearato de sorbitán, behenato de glicerilo (Compritrol®), aceite de palma hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, lanolina, mono-, di- y trialquilglicéridos, estearato de polietilenglicol y diestearato de polietilenglicol, macrogolglicéridos lauricos (por ejemplo, Gelucire®), palmitoestearato de glicerilo (Precirol®), alcohol cetílico, diisoestearato de poliglicerilo, estearato de glicerilo, ácido palmítico, alcohol estearílico, ácido esteárico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido

fumárico, ácido láctico y ácido maleico, lanolina, cera amarilla, cera de Carnuba, cera de parafina, cera microcristalina, poloxámeros, polisorbatos, lauril sulfato de sodio o una combinación de los mismos.

Los azúcares y saborizantes útiles en las formulaciones orales de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, aspartamo, azúcar comprimible, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, dextrosa, lactosa, manitol, glucosa, sacarosa, maltosa, sacarina sódica, sorbitol, fosfato tribásico de calcio, sulfato cálcico, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, xilitol y sabores tales como plátano, uva, vainilla, cereza, aceite de eucalipto, mentol, naranja, aceite de menta, frambuesa, fresa y sandía.

Se pueden incluir uno o más polímeros en las formulaciones orales. Los polímeros proporcionan resistencia bioadhesiva y pueden contribuir a otras propiedades de la formulación oral. Una persona experta en la técnica sabrá que los polímeros contribuyen a la resistencia bioadhesiva, la viscosidad y las características de aplicación de las formulaciones orales. Una persona experta en la técnica apreciará por lo tanto que la elección del polímero tendrá un efecto sobre la elección de otros ingredientes tales como otros excipientes. Un experto en la técnica determinará la selección apropiada del polímero y la cantidad que se usará usando ensayos y experimentación de rutina.

Los polímeros adecuados para su uso en las formulaciones orales de la divulgación incluyen, pero sin limitación, N-vinil lactama, copolímero de N-vinil lactama, éster de celulosa, éter de celulosa, óxido de polialquileno, poliacrilato, polimetacrilato, poli (ácido metacrílico), poli (metacrilato de metilo), poli(acrilamida, alcohol polivinílico, polímero de acetato de vinilo, oligosacárido, polisacárido, homopolímero de N-vinilpirrolidona, copolímero de N-vinilpirrolidona, copolímero de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo, copolímero de N-vinilpirrolidona y propionato de vinilo, copolímero de injerto de polietilenglicol/polivinilcaprolactama/acetato de polivinilo (por ejemplo, Soluplus®), polivinilpirrolidona, hidroxialquilcelulosas, hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de celulosa, succinato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo HPMCAS), óxido de polietileno, óxido de polipropileno, copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno, copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo (por ejemplo, Eudragit® L 100), copolímero de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli (acrilato de hidroxialquilo), ácido poliacrílico reticulado (por ejemplo, Carbopol®), poli (metacrilato de hidroxialquilo), copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico, acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado, carragenano, galactomanano o goma de xantano, o una combinación de los mismos.

Las formulaciones orales descritas en este documento pueden proporcionarse en una variedad de tamaños de partícula diferentes, dependiendo, por ejemplo, de los métodos usados para prepararlas y del uso final deseado. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, una formulación oral como se describe en el presente documento tiene un tamaño de partícula dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 μm , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 μm , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 μm , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 μm , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 μm , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 μm , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 400 μm , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 μm , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 μm , o de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 μm , o de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 μm , o de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 μm , o de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 μm , o de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 μm , o de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 μm , o de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 μm , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 μm , o de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 μm , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 μm , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μm , o de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 μm , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 μm , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 μm , o de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 μm , o de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 μm , o de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 μm , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 μm , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 μm , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 μm , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 μm , o de aproximadamente 2 a aproximadamente 40 μm , o de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 μm , o de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 μm , o de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 μm . En diversas realizaciones, una formulación oral como se describe en este documento tiene un tamaño de partícula de hasta aproximadamente 5 μm , o hasta aproximadamente 10 μm , o hasta aproximadamente 20 μm , o hasta aproximadamente 40 μm , o hasta aproximadamente 50 μm , o hasta aproximadamente 75 μm , o hasta aproximadamente 100 μm o hasta aproximadamente 150 μm , o hasta aproximadamente 200 μm , o hasta aproximadamente 250 μm , o hasta aproximadamente 300 μm , o hasta aproximadamente 400 μm , o hasta aproximadamente 500 μm de diámetro. En realizaciones particulares, la formulación oral como se describe en este documento tiene un tamaño de partícula dentro del intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 μm de diámetro. En otras realizaciones particulares, una formulación oral como se describe en el presente documento tiene un tamaño de partícula dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 μm de diámetro. En otras realizaciones, una formulación oral como se describe en el presente documento tiene un tamaño de partícula dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 μm de diámetro. En realizaciones particulares, una formulación oral como se describe en el presente documento tiene un tamaño de partícula dentro del intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 μm . En otras realizaciones particulares, una formulación oral como se describe en el presente documento tiene un tamaño de partícula dentro del intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 μm . En otras realizaciones, una formulación oral como se describe en el presente documento tiene un tamaño

de partícula dentro del intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 μm . El experto en la materia puede, a la vista de los métodos descritos en el presente documento, proporcionar un tamaño de partícula deseado para una formulación oral.

De forma similar, las partículas de la formulación oral descritas en este documento pueden proporcionarse con una variedad de superficies específicas diferentes, dependiendo, por ejemplo, de los métodos usados para prepararlas y del uso final deseado. Las superficies específicas se miden utilizando el método de superficie específica de Brunauer-Emmett-Teller (BET). En ciertas realizaciones, las formulaciones orales como se describen en el presente documento tienen una superficie específica dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 400 m^2/g , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 m^2/g , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 400 m^2/g , o de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 m^2/g , o de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 m^2/g , o de aproximadamente 70 a aproximadamente 400 m^2/g , o de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 m^2/g , o de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 m^2/g , o de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 m^2/g , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 m^2/g , o de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 m^2/g , o de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 m^2/g , o de aproximadamente 70 a aproximadamente 300 m^2/g , o de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 m^2/g , o de aproximadamente 200 a aproximadamente 300 m^2/g , o de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 m^2/g , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 m^2/g , o de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 m^2/g , o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 m^2/g , o de aproximadamente 70 a aproximadamente 200 m^2/g , o de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 m^2/g . En otras realizaciones, una formulación oral como se describe en el presente documento tiene una superficie específica dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 m^2/g , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 m^2/g , o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 m^2/g , o de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 m^2/g , o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 9 m^2/g , o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8 m^2/g , o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 m^2/g , o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 m^2/g , o de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 9 m^2/g , o de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 8 m^2/g , o de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 7 m^2/g , o de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 5 m^2/g , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 9 m^2/g , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 m^2/g , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 m^2/g , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 m^2/g , o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 7 m^2/g , o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5 m^2/g , o de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 m^2/g , o de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 m^2/g , o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 m^2/g , o de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 4 m^2/g , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 m^2/g , o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4 m^2/g , o de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 m^2/g , o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 m^2/g , o de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 3 m^2/g , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 m^2/g , o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 m^2/g , o de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 m^2/g , o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 m^2/g , o de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 2,5 m^2/g , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 m^2/g , o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 m^2/g , o de hasta aproximadamente 1 m^2/g , o de hasta aproximadamente 2 m^2/g , o de hasta aproximadamente 3 m^2/g , o de hasta aproximadamente 4 m^2/g , o de hasta aproximadamente 5 m^2/g , o de hasta aproximadamente 10 m^2/g , o de hasta aproximadamente 50 m^2/g , o de hasta aproximadamente 100 m^2/g , o de hasta aproximadamente 200 m^2/g , o de hasta aproximadamente 300 m^2/g . En una realización, una formulación oral como se describe en el presente documento tiene una superficie específica de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 m^2/g . En otra realización, una formulación oral como se describe en este documento tiene una superficie específica de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 m^2/g . En otra realización, una formulación oral como se describe en el presente documento tiene una superficie específica de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 m^2/g . El experto en la materia puede, a la vista de los métodos descritos en el presente documento, proporcionar una superficie específica deseada para las formulaciones orales.

Las partículas de formulación oral descritas en este documento pueden tener diversas cohesiones de partícula a partícula y fuerzas bioadhesivas máximas, dependiendo, por ejemplo, de los métodos usados para fabricar las partículas y el uso final deseado. Las cohesiones de partícula a partícula y las fuerzas bioadhesivas máximas se miden utilizando un método reológico. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, una formulación oral como se describe en el presente documento tiene una cohesión de partícula a partícula y una fuerza bioadhesiva máxima dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 kPa, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 400 kPa, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 kPa, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 kPa, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 kPa, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 kPa, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 kPa, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 kPa, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 kPa, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 kPa, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 kPa. En diversas realizaciones, una formulación oral como se describe en el presente documento tiene una cohesión de partícula a partícula y una fuerza bioadhesiva máxima de al menos aproximadamente 5 kPa, o al menos aproximadamente 10 kPa, o al menos aproximadamente 50 kPa, o al menos aproximadamente 100 kPa, o al menos aproximadamente 150 kPa, o al menos aproximadamente 200 kPa, o al menos aproximadamente 250 kPa, o al menos aproximadamente 300 kPa, o al menos aproximadamente 400 kPa, o de aproximadamente 500 kPa. En realizaciones particulares, la formulación oral como se describe en este documento tiene una cohesión de partícula a partícula y una fuerza bioadhesiva

- máxima dentro del intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 kPa. En otras realizaciones particulares, una formulación oral como se describe en este documento tiene una cohesión de partícula a partícula y una fuerza bioadhesiva máxima dentro del intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 kPa. En otras realizaciones, una formulación oral como se describe en este documento tiene una cohesión de partícula a partícula y una fuerza bioadhesiva máxima dentro del intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 kPa. El experto en la materia puede, a la vista de los métodos descritos en el presente documento, proporcionar una cohesión de partícula a partícula y una fuerza bioadhesiva máxima deseadas a una formulación oral.
- 5 En una realización ejemplar, un agente de formación de imágenes yodado es iopamidol o iohexol, y al menos un agente de enmascaramiento del sabor se selecciona entre un agente tensioactivo y un polímero.
- 10 En otra realización ejemplar, un agente de formación de imágenes yodado es iopamidol, y al menos un agente de enmascaramiento del sabor se selecciona entre un tensioactivo y polímero.
- En otra realización ejemplar, un agente de formación de imágenes yodado es iohexol, y al menos un agente de enmascaramiento del sabor se selecciona entre un agente tensioactivo y un polímero.
- 15 En una realización ejemplar, un agente de formación de imágenes yodado es iopamidol o iohexol, y al menos un agente de enmascaramiento del sabor se selecciona entre succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) y palmitoestearato de glicerilo.
- En otra realización ejemplar, un agente de formación de imágenes yodado es iopamidol, y al menos un agente de enmascaramiento del sabor se selecciona entre succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) y palmitoestearato de glicerilo.
- 20 En otra realización ejemplar, un agente de formación de imágenes yodado es iohexol, y al menos un agente de enmascaramiento del sabor se selecciona entre succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) y palmitoestearato de glicerilo. En un aspecto, la divulgación proporciona métodos para preparar formulaciones orales de la divulgación, el método que comprende:
- 25 (a) alimentar una boquilla con una mezcla fundida que comprende uno o más agentes de formación de imágenes yodados y uno o más agentes de enmascaramiento del sabor;
- (b) atomizar dicha mezcla fundida en gotitas; y
- (c) enfriar dichas gotitas a partículas.
- En una realización, el método de la divulgación comprende la fusión de uno o más de los agentes de formación de imágenes yodados que comprenden opcionalmente uno o más de los excipientes antes de la etapa (a) para obtener una mezcla fundida. La temperatura de la mezcla fundida se determina en base a las propiedades fisicoquímicas de la mezcla (por ejemplo, temperatura de fusión). Las temperaturas de fusión típicas pueden variar entre 20 y 250 °C. Se pueden emplear fuerzas mecánicas adicionales, tales como cizalla, para facilitar el entrelazamiento de los componentes, así como para disminuir su viscosidad.
- 30 En una realización, la atomización ocurre en una boquilla. La alimentación de la mezcla fundida a la boquilla se realiza a través de una línea calentada para asegurar temperaturas constantes. La boquilla también se calienta para controlar la temperatura de la mezcla fundida durante la atomización. Los tipos de boquillas adecuadas para usar en la divulgación incluyen boquillas giratorias, boquillas de presión, boquillas de fluidos y boquillas ultrasónicas. Un experto en la técnica determinará la selección apropiada del sistema de formación de gotitas utilizando ensayos y experimentación de rutina.
- 35 El enfriamiento controlado se puede promover por una corriente de gas o líquido. En una realización, la corriente de gas o líquido está a una temperatura inicial de entre aproximadamente -40 y aproximadamente 100 °C. La temperatura del gas de entrada determina la velocidad de enfriamiento de las gotas fundidas y, por lo tanto, debe ajustarse dependiendo del sistema probado. Un experto en la técnica reconocerá que la temperatura debería seleccionarse para permitir que las gotitas se solidifiquen en menos de aproximadamente 20 segundos.
- 40 En una realización, la corriente de gas o líquido es una corriente paralela o a contracorriente con respecto a la dirección de pulverización del fundido. En otra realización, la corriente de gas o líquido es una corriente de gas. El gas adecuado para usar puede ser nitrógeno, aire, dióxido de carbono o mezclas de los mismos. En otra realización, la corriente de gas o líquido es una corriente de gas combinada con una corriente de líquido. El líquido adecuado para su uso puede ser dióxido de carbono líquido o nitrógeno líquido.
- 45 En otro aspecto, la divulgación proporciona métodos para preparar formulaciones orales de la divulgación, el método que comprende:
- 50 (a) mezclar uno o más de los agentes yodados y uno o más agentes de enmascaramiento del sabor en un disolvente o mezcla de disolventes para obtener una solución o una suspensión;
- 55 (b) alimentar y atomizar dicha solución o suspensión en una cámara de secado para obtener gotitas; y
- (c) secar dichas gotas a partículas.

El secado se puede promover por un flujo de gas. En una realización, el secado se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 300 °C. Un experto en la técnica reconocerá que la temperatura debería seleccionarse para permitir que las gotitas se sequen, proporcionando las partículas deseadas.

5 En una realización, la alimentación es a una boquilla. Los tipos de boquillas adecuados para su uso en la divulgación incluyen, pero no están limitados a, boquillas giratorias, boquillas de presión, boquillas de fluido y boquillas ultrasónicas. Un experto en la técnica determinará la selección apropiada del sistema de formación de gotitas utilizando ensayos y experimentación de rutina.

10 El secado controlado se puede promover por una corriente de gas o líquido. En una realización, la corriente de gas o líquido está a una temperatura inicial de entre aproximadamente 25 y aproximadamente 100 °C. La temperatura del gas de entrada determina la velocidad de secado de las gotas fundidas y, por lo tanto, debe ajustarse según el sistema probado. Un experto en la técnica reconocerá que la temperatura debería seleccionarse para permitir que las gotitas se solidifiquen en menos de aproximadamente 20 segundos. El gas adecuado para usar puede ser nitrógeno, aire, dióxido de carbono o mezclas de los mismos.

15 En una realización, la corriente de gas o líquido es una corriente paralela o a contracorriente con respecto a la dirección de pulverización del fundido. En otra realización, la corriente de gas es nitrógeno caliente.

20 Un aspecto de la divulgación proporciona el uso de las formulaciones orales como se describe en este documento para la obtención de imágenes del tracto gastrointestinal. Un experto en la técnica reconocerá que la formación de imágenes del tracto gastrointestinal incluye tanto imágenes del tracto gastrointestinal completo como imágenes de uno o más de los órganos individuales que forman el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, una realización proporciona imágenes de todo el tracto gastrointestinal. Otra realización proporciona la formación de imágenes de uno o más órganos individuales del tracto gastrointestinal. En una realización particular, la divulgación proporciona formulaciones orales para obtener imágenes del tracto gastrointestinal superior. En una realización, el tracto gastrointestinal superior incluye el esófago, el estómago y el duodeno. En otra realización, se obtienen imágenes del esófago y el estómago. En otra realización más, solo se forma una imagen del estómago. En otra realización particular, la divulgación proporciona formulaciones orales para obtener imágenes del tracto gastrointestinal inferior. Un experto en la técnica determinará la dosificación apropiada y el tiempo de administración para lograr el efecto deseado.

Definiciones

Los siguientes términos y expresiones utilizados tienen los significados indicados.

30 A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprender" e "incluir" y sus variaciones (por ejemplo, "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye") implicará la inclusión de un componente, característica, elemento o paso o grupo de componentes, características, elementos o pasos, pero no la exclusión de ningún otro número o paso o grupo de números o pasos.

35 Tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Los intervalos se pueden expresar en esta memoria desde "aproximadamente" un valor particular, y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular.

40 Todos los porcentajes, relaciones y proporciones en este documento son en peso, a menos que se especifique lo contrario. Un porcentaje en peso (% en peso, también como % en p) de un componente, a menos que se indique específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente (por ejemplo, en base a la cantidad total de la formulación). Todos los valores en % en moles se basan en los moles de los compuestos activos.

45 El término "tracto gastrointestinal" como se usa en el presente documento, se refiere a una serie de órganos huecos unidos en un tubo desde la boca hasta el ano. Los órganos huecos que componen el tracto gastrointestinal son la boca, el esófago, el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso (que incluye el recto) y el ano. El término "tracto gastrointestinal superior" como se usa en el presente documento, se refiere a la boca, el esófago, el estómago y, opcionalmente, el duodeno. El término "tracto gastrointestinal inferior" como se usa en el presente documento, se refiere al intestino delgado, el intestino grueso y el ano.

50 El término "polímero" como se usa en este documento, es sinónimo de "copolímero", "heteropolímero" y "copolímero alterno" y significa una molécula grande (macromolécula) compuesta de una serie repetitiva de una o más especies monoméricas alternas. Estas subunidades normalmente están conectadas por enlaces químicos covalentes.

Ejemplos

Los métodos de la divulgación se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Las formulaciones de encapsulación se ajustan al alcance reivindicado; las formulaciones de dispersión son para referencia.

Ejemplo 1: Métodos generales**Eficiencia de encapsulación de Precirol®**

- Para evaluar la eficacia de la morfología y la microencapsulación, todos los sólidos producidos se analizaron mediante microscopía electrónica de barrido con espectrometría de rayos X por dispersión de energía (SEM-EDS).
 5 Esta técnica permite la detección de átomos específicos en la superficie de los polvos (0,2-10 µm de profundidad). Al calcular el porcentaje de masa de yodo detectado en la superficie de los materiales (de la masa total de yodo, oxígeno y carbono detectados), y comparando los valores detectados en una mezcla física estándar del agente de contraste y el excipiente, es posible estimar la eficacia de la encapsulación. En los siguientes ejemplos, una eficacia de encapsulación del 0 % en p/p significa que los niveles de yodo detectados son los esperados en la mezcla física,
 10 y una eficacia de encapsulación del 100 % en p/p significa que no se detecta yodo. Los valores negativos de la eficacia de encapsulación significan que se detecta más agente de contraste que el esperado en una mezcla física en la superficie de las partículas. El contenido de yodo molecular de iopamidol e iohexol constituye el 49 % en p/p y el 46 % en p/p del peso molecular total, respectivamente.

Análisis de la superficie específica de Brunauer-Emmett-Teller

- 15 Al equilibrar cada uno de los polvos producidos a diferentes presiones de nitrógeno, se puede estimar la cantidad de gas que se adsorbe en la superficie de las partículas (teoría de Langmuir). La superficie específica total disponible en los materiales se calcula aproximando la pendiente y el punto de intersección con el eje y de la línea de tendencia extraída de los diferentes puntos de equilibrio.

Presión osmótica

- 20 El análisis de la presión osmótica mide la fuerza impulsora de una solución para desplazar las moléculas de agua a través de una membrana del medio de un lado al otro. Considerando que la membrana es el epitelio esofágico, la alta osmolalidad significa la pérdida de agua de los tejidos circundantes al tracto gastrointestinal.

- Las muestras se diluyeron a 300 mg de yodo/ml (mg l/ml) para realizar la medición de la presión osmótica en un osmómetro. En los casos en que la muestra no produjo una fase acuosa para cargar la celda de muestreo, se realizaron diluciones para obtener 15 mg l/ml. Se midió la osmolalidad de los polvos producidos mediante microencapsulación usando coagulación por pulverización y secado por pulverización y se compararon con los de los agentes de contraste puros.
 25

Reología del polvo

- 30 La cohesión del polvo se midió al evaluar la reología de los materiales producidos. Se usó un reómetro de polvo, de Freeman, modelo FT4 para realizar pruebas de esfuerzo de cizallamiento. El coeficiente de cohesión para los polvos se estima dibujando los círculos de Mohr a lo largo de la curva obtenida a partir de los puntos experimentales de tensión normal frente a esfuerzo de cizallamiento. Las mediciones se realizaron con polvos hinchados en agua en una concentración de 300 mg l/ml (dosis normal utilizada en imágenes de seguimiento GI).

Preparación del fundido/solución/suspensión

- 35 Dependiendo del sistema, fueron posibles tres preparaciones: (1) el ingrediente farmacéutico activo (IFA) se suspendió en una masa fundida de excipientes; (2) el IFA se suspendió en una solución donde los excipientes se habían disuelto previamente; y (3) tanto el IFA como el polímero se disolvieron en un sistema disolvente común. La preparación (1) se usó para ayudar a las actividades de coagulación por pulverización mientras que las preparaciones (2) y/o (3) se usaron para ayudar al secado por pulverización.

- 40 Preparación (1): Se prepararon fundidos en un vaso de precipitados calentado, con control de la temperatura usando un sistema de recirculación de fluido térmico. Se insertó un agitador magnético en el vaso de precipitados para ayudar al proceso y obtener una suspensión homogénea. Se llevó a cabo el siguiente procedimiento:

- (a) el excipiente (Precirol® o Gelucire®) se pesó y se transfirió al vaso de precipitados;
 (b) la temperatura se aumentó hasta 80 °C; y
 45 (c) después de la fusión completa del excipiente, el agente de contraste se suspendió en la masa fundida, bajo agitación.

Preparación (2): Se prepararon suspensiones de secado por pulverización en un matraz de vidrio, usando un agitador magnético para obtener una suspensión homogénea. El procedimiento fue el siguiente:

- (a) el disolvente del proceso se pesó en el matraz limpio, tarado, etiquetado y de tamaño adecuado.
 50 (b) el polímero/excipiente se pesó y se transfirió al matraz bajo agitación;
 (c) después de la disolución completa del polímero, el agente de contraste se pesó y se transfirió al matraz, bajo agitación; y
 (d) la solución se agitó hasta obtener una suspensión homogénea del agente de contraste.

Preparación (3): Las soluciones de secado por pulverización se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- (a) el disolvente del proceso se pesó en el matraz limpio, tarado, etiquetado y de tamaño adecuado.
- (b) el polímero se pesó y se transfirió al matraz bajo agitación;
- 5 (c) después de la disolución completa del polímero, el agente de contraste se pesó y se transfirió al matraz, bajo agitación; y
- (d) la solución se agitó hasta la disolución completa de los sólidos.

Ejemplo 2: Procedimiento de coagulación por pulverización

10 Se utilizó un secador por pulverización a escala de laboratorio, equipado con una boquilla de dos fluidos con un orificio de 1,2 mm ensamblado, para realizar las pruebas de coagulación por pulverización de Precirol®. El sistema de recirculación de fluido térmico se ensambló para mantener la temperatura del vaso de precipitados y calentar la línea de alimentación hasta la punta de la boquilla. La unidad de coagulación por pulverización se hizo funcionar en modo de ciclo abierto, es decir, sin recirculación del gas de coagulación. Un esquema simplificado del equipo de coagulación por pulverización se muestra en la Figura 1.

15 El flujo de nitrógeno refrigerante se ajustó a 0,45 m³/min (aproximadamente 30 kg/h). Antes de iniciar el experimento, la unidad se estabilizó con gas, ajustando la temperatura de entrada, T_{entrada}, a la estimada para el experimento.

Después de la estabilización, la masa fundida se alimentó al secador por pulverización para iniciar el experimento. La alimentación de la masa fundida se realizó presurizando el vaso de precipitados. La presión de alimentación, P_{alimentación}, se ajustó a aproximadamente 7 bar (700 kPa).

20 Después de la atomización en la boquilla, las gotitas de masa fundida se enfriaron y se solidificaron en la cámara de secado, mediante nitrógeno en paralelo. Después de abandonar la cámara, la corriente que contiene el producto enfriado entra en el ciclón donde las partículas sólidas se separan del gas y se recogen en un matraz de vidrio. Al final del experimento, la alimentación se detuvo, manteniendo el flujo de gas para realizar un apagado controlado de la unidad.

25 El producto recogido del ciclón se pesó y el rendimiento se calculó como porcentaje másico del producto solidificado en relación con los sólidos iniciales totales.

Ejemplo 3: Procedimiento de secado por pulverización

30 La misma unidad de escala de laboratorio, equipada con una boquilla de dos fluidos y un orificio de 0,8 mm para las dispersiones secadas por pulverización o un orificio de 1,2 mm para la microencapsulación de suspensiones, se utilizó para realizar las pruebas de secado por pulverización. La unidad de secado por pulverización se hizo funcionar en modo de ciclo abierto, es decir, sin recirculación del gas de secado. Un esquema simplificado del equipo de secado por pulverización se muestra en la Figura 2.

35 El flujo de nitrógeno de secado se ajustó a 0,45 m³/min (aproximadamente 30 kg/h). Antes de iniciar el experimento, el secador por pulverización se estabilizó con gas de secado, ajustando la temperatura de entrada, T_{entrada}, a la temperatura estimada para el experimento; y a continuación ii) se estabilizó con el disolvente correspondiente, ajustando el flujo de alimentación, F_{alimentación}, a la cantidad correspondiente de disolvente que se espera pulverizar en el experimento. Durante la estabilización con el disolvente, T_{entrada} se ajustó para alcanzar el valor de temperatura de salida objetivo, T_{salida}, de la prueba.

40 Después de la estabilización de las temperaturas, la solución/suspensión se alimentó al secador por pulverización para iniciar el experimento. La alimentación del disolvente de estabilización y de la solución se realizó mediante el uso de una bomba peristáltica, controlando la velocidad de flujo de alimentación, F_{alimentación}.

45 Después de la atomización en la boquilla, las gotitas de solución/suspensión se secaron en la cámara de secado, mediante el nitrógeno caliente en paralelo. Después de abandonar la cámara de secado, la corriente que contiene el producto seco ingresa al ciclón donde las partículas sólidas se separan del gas y se recogen en un matraz de vidrio. Al final de la prueba, la alimentación se conmutó a disolvente de estabilización para enjuagar la línea de alimentación y para realizar un apagado controlado de la unidad.

El producto recogido del ciclón se pesó y el rendimiento se calculó como porcentaje másico del producto húmedo en relación con los sólidos totales en la solución/suspensión alimentada al secador por pulverización.

También se realizó una microencapsulación mediante secado por pulverización usando una boquilla ultrasónica.

50 Ejemplo 4: Procedimiento de secado secundario

Los materiales recogidos después del secado por pulverización se secaron secundariamente para reducir el contenido de disolventes residuales por debajo de los límites convencionales (etanol: 5000, metanol: 3000 ppm, acetona: 5000 ppm). El secado secundario de cada lote se realizó durante 24 horas, bajo vacío con barrido de

nitrógeno, a 60 °C.

Ejemplo 5: Encapsulación de lopamidol mediante coagulación por pulverización

La Tabla 1 describe las condiciones de coagulación por pulverización, el rendimiento del proceso respectivo y las propiedades de las preparaciones que contienen lopamidol usando Precirol®.

5

Tabla 1.

Ensayo		1	2	3
Parámetros de la solución de alimentación				
Sólidos totales	g	40,0	40,0	40,0
lopamidol	g	0	8,0	16,0
Precirol® AT05	g	40,0	32,0	24,0
Relación IFA/polímero		Placebo	20:80	40:60
Parámetros de coagulación por pulverización				
Boquilla	mm	1,2	1,2	1,2
T_alimentación	°C	80,0	80,0	80,0
T_entrada	°C	23,6	24,8	50,0
T_salida	°C	24,6	-	38,9
P_alimentación	bar	Máx	Máx	Máx
F_atomiz	ml/min	9,7	15,0	25,0
R_atomiz	-	-	-	-
F_coagul	m ³ /min	0,45	0,45	0,45
Rendimiento y producción del proceso				
Rendimiento	g	20,6	16,4	-
Rendimiento (base húmeda)	%	51,5	41,0	- ^{a)}
Resultados del proceso				
Yodo por SEM-EDS (material enmascarado/mezcla física)	% en p/p	-	2,67/9,8	11,38/19,6
Encapsulación	%	-	72,7	22,5
Superficie específica total	m ² /g	0,35 ± 0,02	0,53 ± 0,04	1,06 ± 0,03
Osmolalidad ^{c)}	mOsm/l	-	<LOD	-
^{a)} Solo se consideró una cantidad de material suficiente para el muestreo. La carga del IFA se probó sin ^{b)} Cálculo: $((\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA})/100) - \% \text{ de yodo detectado})/(\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA}/100)$ ^{c)} Valores medidos a una concentración de 15 mg l/ml.				

Se observó la obstrucción de la boquilla en el ensayo 3. Se aumentó la T_entrada para disminuir la diferencia de temperatura cerca de la boquilla y evitar la obstrucción, aunque sin éxito. Al final de cada prueba, una cantidad significativa de material permaneció en el vaso de precipitados dando como resultado el bajo rendimiento. Como saben los expertos en la técnica, el rendimiento podría aumentarse fácilmente aumentando el tamaño del lote y/o minimizando la cantidad de material que queda en los vasos y/o añadiendo un mecanismo de recogida más eficiente al aparato.

10

Los resultados de Microscopía de Luz Polarizada (PLM) se ilustran en la Figura 3, que muestra que las partículas son esféricas y tienen un tamaño de entre 2 µm y 50 µm. Los resultados de la microscopía electrónica de barrido

(SEM) se muestran en la Figura 4. Las imágenes de SEM muestran partículas irregulares, con algunos grupos formados. Sin estar ligado a una teoría particular, se cree que la pérdida de integridad podría deberse al haz de electrones y/o a la preparación de la muestra antes del análisis y/o al resultado de los bajos puntos de fusión de los ingredientes.

- 5 La eficacia de encapsulación fue del 72,7 % y 22,5 % para las muestras que contenían el 20 y el 40 % de agente de contraste, respectivamente. Este resultado sugiere que la microencapsulación de iopamidol a través de la coagulación por pulverización proporciona una buena eficacia de encapsulación, particularmente con bajas relaciones de yopamidol/excipiente.

- 10 Los materiales producidos mediante coagulación por pulverización mostraron una superficie específica baja como resultado de grandes tamaños de partículas. Consulte la Tabla 1, entrada de Superficie específica total. Además, la disminución en la eficacia de encapsulación para una carga de iopamidol más alta sugiere que más partículas de iopamidol, que tienen aproximadamente 3 µm de diámetro, no están encapsuladas, lo que da lugar a una superficie específica más alta.

- 15 La muestra que contenía un 20 % en p/p de iopamidol también se analizó para determinar la presión osmótica. La presión osmótica disminuyó para el material encapsulado en comparación con los agentes de formación de imágenes yodados en bruto.

Ejemplo 6: Dispersiones de lopamidol mediante secado por pulverización

- 20 La Tabla 2 describe las condiciones de secado por pulverización, el rendimiento del proceso respectivo y las propiedades de las preparaciones que contienen lopamidol usando Eudragit® L-100 (poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de metílico)).

Tabla 2.

Ensayo		1	2	3	4
Parámetros de la solución de alimentación					
Sólidos totales	g	10,0	10,0	10,0	10,0
Iopamidol	g	0	2,0	4,0	5,0
Eudragit L-100	g	10,0	8,0	6,0	5,0
Metanol	g	190,0	190,0	190,0	190,0
C_alimentación	% en p/p	5,0	5,0	5,0	5,0
Relación agente/polímero		Placebo	20:80	40:60	50:50
Parámetros de secado por pulverización					
Boquilla	mm	0,8	0,8	0,8	0,8
T_entrada	°C	134,0 ± 0,2	135,1 ± 0,1	135,3 ± 0,3	136,8 ± 0,4
T_salida	°C	79,8 ± 0,48	80,3 ± 0,8	79,4 ± 0,6	79,5 ± 0,3
F_alimentación	g/min	8,0	8,0	8,0	8,0
F_atomiz	ml/min	12,0	12,0	12,0	12,0
R_atomiz	-	1,5	1,5	1,5	1,5
F_secado	m ³ /min	0,45	0,45	0,45	0,45
Rendimiento y producción del proceso					

(continuación)

Ensayo		1	2	3	4
Rendimiento	g	8,1	8,2	8,0	7,9
Rendimiento (base húmeda)	% en p/p	81,0	82,0	80,0	79,0
Resultados del proceso					
Yodo por SEM-EDS (material enmascarado/mezcla física)	% en p/p	-	12,45/9,8	24,60/19,6	40,90/24,5
Encapsulación	%	-	-27,1	-25,5	-67,0
Superficie específica total	m ² /g	3,46 ± 0,07	3,31 ± 0,09	2,59 ± 0,06	2,73 ± 0,08
Osmolalidad ^{b)}	mOsm/l	-	-	-	-
^{a)} Cálculo: ((% de yodo en la molécula × % de IFA)/100) - % de yodo detectado)/(% de yodo en la molécula × % de IFA/100). Los valores negativos significan que se detectó más yodo de lo esperado. ^{b)} Valores medidos a una concentración de 15 mg l/ml.					

5 Los resultados de las imágenes de PLM se ilustran en la Figura 5, que muestra que las partículas tienen un tamaño de entre 2 µm y 10 µm. Los resultados de las imágenes de SEM se presentan en la Figura 6 y muestran partículas irregulares. Además, no se observó degradación.

Ejemplo 7: Dispersiones de iopamidol a través de secado por pulverización

La Tabla 3 describe las condiciones de secado por pulverización, rendimiento del procedimiento respectivo y propiedades para las preparaciones que contienen iopamidol usando HPMCAS (succinato de acetato de hipromelosa, también como succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, también como HPMC-AS).

10

Tabla 3.

Ensayo		1	2	3
Parámetros de la solución de alimentación				
Sólidos totales	g	10,0	10,0	10,0
IOPAMIDOL	g	2,0	4,0	5,0
HPMCAS	g	8,0	6,0	5,0
Metanol	g	190,0	190,0	190,0
C_alimentación	% en p/p	5,0	5,0	5,0
Relación agente/polímero		20:80	40:60	50:50
Parámetros de secado por pulverización				
Boquilla	mm	0,8	0,8	0,8
T_entrada	°C	136,0 ± 0,8	138,1 ± 0,1	137,9 ± 0,2
T_salida	°C	78,6 ± 0,9	80,4 ± 0,2	79,3 ± 0,6
F_alimentación	g/min	8,0	8,0	8,0
F_atomiz	ml/min	12,0	12,0	12,0

(continuación)

Ensayo		1	2	3
R_atomiz	-	1,5	1,5	1,5
F_secado	m ³ /min	0,45	0,45	0,45
Rendimiento y producción del proceso				
Rendimiento	g	8,3	7,9	6,4
Rendimiento (base húmeda)	% en p/p	83,0	79,0	64,0
Resultados del proceso				
Yodo por SEM-EDS (material enmascarado/mezcla física)	% en p/p	20,00/9,8	33,33/19,6	37,80/24,5
Eficiencia de encapsulación	%	-104,1	-70,1	-54,3
Superficie específica total	m ² /g	2,89 ± 0,11	2,55 ± 0,08	2,18 ± 0,08
Osmolalidad ^{b)}	mOsm/l	-	-	-
^{a)} Cálculo: $((\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA})/100) - \% \text{ de yodo detectado})/(\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA}/100)$. Los valores negativos significan que se detectó más yodo de lo esperado. ^{b)} Valores medidos a una concentración de 15 mg l/ml.				

Los resultados de las imágenes de SEM se presentan en la Figura 7 y muestran partículas irregulares con tamaños de partículas de aproximadamente 10 µm.

5 **Ejemplo 8: Dispersiones de iohexol a través de secado por pulverización**

La Tabla 4 describe las condiciones de secado por pulverización, el rendimiento del proceso respectivo y las propiedades de las preparaciones que contienen iohexol usando Eudragit L-100. La Figura 8 muestra resultados de las imágenes de SEM.

Tabla 4.

Ensayo		1	2	3
Parámetros de la solución de alimentación				
Solidos totales	g	20,0	20,0	20,0
IOHEXOL	g	4,0	8,0	10,0
Eudragit L-100	g	16,0	12,0	10,0
Metanol	g	180,0	180,0	180,0
C_alimentación	% en p/p	10,0	10,0	10,0
Relación agente/polímero		20:80	40:60	50:50
Parámetros de secado por pulverización				
Boquilla	mm	0,8	0,8	0,8
T_entrada	°C	136,2 ± 0,7	140,0 ± 0,0	138,1 ± 0,1
T_salida	°C	80,9 ± 0,3	80,0 ± 0,7	80,0 ± 0,4
F_alimentación	g/min	6,5	6,5	6,5

(continuación)

Ensayo		1	2	3
F_atomiz	ml/min	6,5	6,5	6,5
R_atomiz	-	1,0	1,0	1,0
F_secado	m ³ /min	0,45	0,45	0,45
Rendimiento y producción del proceso				
Rendimiento	g	8,8	10,4	17,0
Rendimiento (base húmeda)	% en p/p	44,0	52,0	85,0
Resultados del proceso				
Yodo por SEM-EDS (material enmascarado/mezcla física)	% en p/p	18,79/9,3	63,39/18,5	69,48/23,2
Eficiencia de encapsulación	%	-102,6	-241,8	-199,8
Superficie específica total	m ² /g	1,69 ± 0,03	1,91 ± 0,07	1,96 ± 0,08
Osmolalidad ^{b)}	mOsm/l	-	-	-
^{a)} Cálculo: $((\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA})/100) - \% \text{ de yodo detectado})/(\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA}/100)$. Los valores negativos significan que se detectó más yodo de lo esperado. ^{b)} Valores medidos a una concentración de 15 mg l/ml.				

Ejemplo 9: Dispersiones de iohexol a través de secado por pulverización

La Tabla 5 describe las condiciones de secado por pulverización, el rendimiento del proceso respectivo y las propiedades de las preparaciones que contienen iohexol usando HPMCAS.

5

Tabla 5.

Ensayo		1	2	3
Parámetros de la solución de alimentación				
Sólidos totales	g	24,0	20,0	20,0
IOHEXOL	g	8,0	8,0	10,0
HPMCAS	g	16,0	12,0	10,0
Metanol	g	180,0	180,0	180,0
C_alimentación	% en p/p	11,8	10,0	10,0
Relación agente/polímero		33:67	40:60	50:50
Parámetros de secado por pulverización				
Boquilla	mm	0,8	0,8	0,8
T_entrada	°C	138,7 ± 0,4	139,8 ± 0,2	140,0 ± 0,1
T_salida	°C	78,6 ± 0,3	79,9 ± 0,1	79,6 ± 0,8
F_alimentación	g/min	6,5	6,5	6,5
F_atomiz	ml/min	12,0	12,0	12,0
R_atomiz	-	1,8	1,8	1,8

(continuación)

Ensayo		1	2	3
F_secado	m ³ /min	0,45	0,45	0,45
Rendimiento y producción del proceso				
Rendimiento	g	20,6	16,8	15,5
Rendimiento (base húmeda)	% en p/p	85,8	84,0	77,5
Resultados del proceso				
Yodo por SEM-EDS (material enmascarado/mezcla física)	% en p/p	26,27/9,3	54,37/18,5	45,35/23,2
Eficiencia de encapsulación	%	-71,7	-193,2	-95,6
Superficie específica total	m ² /g	1,32 ± 0,03	1,50 ± 0,04	1,70 ± 0,06
Osmolalidad ^{b)}	mOsm/l	-	-	-
^{a)} Cálculo: $((\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA})/100) - \% \text{ de yodo detectado})/(\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA}/100)$. Los valores negativos significan que se detectó más yodo de lo esperado. ^{b)} Valores medidos a una concentración de 15 mg l/ml.				

Se observaron partículas esféricas con hasta 50 µm de diámetro en todos los ensayos, y los resultados se muestran en la Figura 9.

5 Ejemplo 10: Encapsulación de lopamidol mediante secado por pulverización

La Tabla 6 describe las condiciones de secado por pulverización, el rendimiento del proceso respectivo y las propiedades de las preparaciones que contienen iopamidol usando HPMCAS. Las condiciones de reacción se modificaron para mantener iopamidol suspendido de forma homogénea durante el experimento.

Tabla 6.

Ensayo		1	2	3
Parámetros de la solución de alimentación				
Sólidos totales	g	20,0	20,0	20,0
Iopamidol	g	4,0	8,0	10,0
HPMCAS	g	16,0	12,0	10,0
Acetona	g	180,0	180,0	180,0
C_alimentación	% en p/p	10,0	10,0	10,0
Relación agente/polímero		20:80	40:60	50:50
Parámetros de secado por pulverización				
Boquilla	mm	1,2	1,2	1,2
T_entrada	°C	126,0 ± 0,1	125,9 ± 0,1	135,0 ± 0,1
T_salida	°C	79,0 ± 1,1	79,4 ± 0,6	82,0 ± 0,3
F_alimentación	g/min	6,5	6,5	6,5
F_atomiz	ml/min	25,0	12,5	12,5

(continuación)

Ensayo		1	2	3
R_atomiz	-	3,9	1,9	1,9
F_secado	m ³ /min	0,45	0,45	0,45
Rendimiento y producción del proceso				
Rendimiento	g	12,4	11,1	12,4
Rendimiento (base húmeda)	% en p/p	62,0	55,0	62,0
Resultados del proceso				
Yodo por SEM-EDS (material enmascarado/mezcla física)	% en p/p	3,15/9,8	12,69/19,6	18,02/24,5
Eficiencia de encapsulación	%	67,8	41,4	26,4
Superficie específica total	m ² /g	2,11 ± 0,07	1,86 ± 0,07	0,81 ± 0,05
Osmolalidad ^{b)}	mOsm/l	-	11	7
Cohesión ^{c)}	kPa	2,93	3,42	3,96
^{a)} Cálculo: $((\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA})/100) - \% \text{ de yodo detectado})/(\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA}/100)$. ^{b)} Valores medidos a una concentración de 15 mg l/ml. ^{c)} Mediciones realizadas con polvos hinchados en agua en una concentración de 300 mg l/ml				

5 Los resultados de las imágenes de PLM se ilustran en la Figura 10, que muestra que las partículas tienen un tamaño entre 2 µm y 20 µm para los ensayos 1 y 2, y de hasta 150 µm para el ensayo 3. Los resultados de las imágenes de SEM se presentan en la Figura 11 y muestran partículas irregulares.

Ejemplo 11: Encapsulación de lopamidol mediante secado por pulverización

La Tabla 7 describe las condiciones de secado por pulverización, el rendimiento del proceso respectivo y las propiedades de las preparaciones que contienen iopamidol usando Eudragit L-100.

Tabla 7.

Ensayo		1	2	3
Parámetros de la solución de alimentación				
Sólidos totales	g	20,0	20,0	20,0
Iopamidol	g	4,0	8,0	10,0
Eudragit L-100	g	16,0	12,0	10,0
Etanol		180,0	180,0	180,0
C_alimentación	% en p/p	10,0	10,0	10,0
Relación agente/polímero		20:80	40:60	50:50
Parámetros de secado por pulverización				
Boquilla	mm	1,2	1,2	1,2
T_entrada	°C	143,0 ± 0,1	130,0 ± 0,1	130,0 ± 0,0
T_salida	°C	80,2 ± 1,0	81,0 ± 1,5	81,0 ± 0,6

10

(continuación)

Ensayo		1	2	3
F_alimentación	g/min	6,5	6,5	6,5
F_atomiz	ml/min	7,5	7,5	7,5
R_atomiz	-	1,2	1,2	1,2
F_secado	m ³ /min	0,45	0,45	0,45
Rendimiento y producción del proceso				
Rendimiento	g	18,0	12,6	12,8
Rendimiento (base húmeda)	% en p/p	90,0	63,0	64,0
Resultados del proceso				
Yodo por SEM-EDS (material enmascarado/mezcla física)	% en p/p	6,32/9,8	8,42/19,6	28,57/24,5
Encapsulación	%	35,5	57,0	-16,6
Superficie específica total	m ² /g	2,61 ± 0,14	2,16 ± 0,08	2,18 ± 0,07
Osmolalidad ^{b)}	mOsm/l	<LOD	<LOD	<LOD
Cohesión ^{c)}	kPa	1,53	2,80	3,24
^{a)} Cálculo: $((\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA})/100) - \% \text{ de yodo detectado})/(\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA}/100)$. Los valores negativos significan que se detectó más yodo de lo esperado. ^{b)} Valores medidos a una concentración de 15 mg l/ml. ^{c)} Mediciones realizadas con polvos hinchados en agua en una concentración de 300 mg l/ml				

Los resultados de las imágenes de SEM se muestran en la Figura 12.

Ejemplo 12: Encapsulación de Iohexol mediante secado por pulverización

- 5 La Tabla 8 describe las condiciones de secado por pulverización, el rendimiento del proceso respectivo y las propiedades de las preparaciones que contienen Iohexol usando HPMCAS.

Tabla 8.

Ensayo		1	2	3
Parámetros de la solución de alimentación				
Sólidos totales	g	20,0	20,0	20,0
Iohexol	g	4,0	8,0	10,0
HPMCAS	g	16,0	12,0	10,0
Acetona	g	180,0	180,0	180,0
C_alimentación	% en p/p	10,0	10,0	10,0
Relación agente/polímero		20:80	40:60	50:50
Parámetros de secado por pulverización				
Boquilla	mm	1,2	1,2	1,2
T_entrada	°C	143,3 ± 0,1	142,1 ± 0,1	143,2 ± 0,0

(continuación)

Ensayo		1	2	3
T_salida	°C	80,7 ± 1,2	80,1 ± 0,3	79,3 ± 0,2
F_alimentación	g/min	6,5	6,5	6,5
F_atomiz	ml/min	25,0	25,0	25,0
R_atomiz	-	3,8	1,2	1,2
F_secado	m ³ /min	0,45	0,45	0,45
Rendimiento y producción del proceso				
Rendimiento	g	11,9	12,8	10,3
Rendimiento (base húmeda)	% en p/p	59,0	64,0	51,5
Resultados del proceso				
Yodo por SEM-EDS (material enmascarado/mezcla física)	% en p/p	0/9,3	12,59/18,5	6,18/23,2
Eficiencia de encapsulación	%	100,0	32,1	73,4
Superficie específica total	m ² /g	1,66 ± 0,06	1,21 ± 0,04	2,24 ± 0,06
Osmolalidad ^{b)}	mOsm/l	-	<LOD	15
Cohesión ^{c)}	kPa	2,18	-	-
^{a)} Cálculo: $((\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA})/100) - \% \text{ de yodo detectado})/((\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA})/100)$ ^{b)} Valores medidos a una concentración de 15 mg l/ml. ^{c)} Mediciones realizadas con polvos hinchados en agua en una concentración de 300 mg l/ml				

5 Las imágenes de SEM muestran un tamaño de partícula de hasta 10 µm para el ensayo 1 y el ensayo 2, y más pequeñas para el ensayo 3. Se observan partículas esféricas con aproximadamente 30 µm de diámetro en todos los ensayos, disminuyendo en número para el ensayo 3 (Figura 13).

Ejemplo 13: Análisis de los resultados de los Ejemplos 9-12

Se obtuvieron altas eficiencias de encapsulación para casi todos los materiales de microencapsulados obtenidos mediante secado por pulverización. Además, todos los materiales producidos por microencapsulación a través del secado por pulverización presentaban superficies específicas similares, que eran relativamente bajas.

10 Se midieron los valores de osmolalidad para diferentes formulaciones para evaluar la mejora obtenida sobre los agentes de contraste puros. La osmolalidad (mOsmol) de iopamidol e iohexol se midió a una concentración de 300 mg l/ml y 15 mg l/ml (Tabla 9), y se comparó con la de la sangre.

Tabla 9.

	mOsmol a 300 mg l/ml	mOsmol a 15 mg l/ml
Iopamidol (crudo)	572	30
Iohexol (crudo)	413	36
sangre	285-310	ND
Ej. 9, ensayo 2 (40 % en p/p de carga)	ND	11
Ej. 10, ensayo 2 (40 % en p/p de carga)	ND	< límite de detección

(continuación)

	mOsmol a 300 mg l/ml	mOsmol a 15 mg l/ml
Ej. 11, ensayo 2 (40 % en p/p de carga)	ND	< límite de detección
Ej. 9, ensayo 3 (50 % en p/p de carga)	ND	7
Ej. 9, ensayo 3 (50 % en p/p de carga)	ND	< límite de detección
Ej. 11, ensayo 3 (carga del 50 % en p/p)	ND	15
ND: no determinado		

5 Los materiales microencapsulados de la divulgación producidos por los métodos de secado por pulverización redujeron la presión osmótica en más del 50 %. Además, varios materiales de la divulgación tenían una presión osmótica por debajo del límite de detección del equipo.

La cohesión de microencapsulados hinchados en agua a 300 mg l/ml (dosis convencional utilizada en la formación de imágenes de seguimiento GI) se evaluó usando un reómetro de polvo (FT4 de Freeman). Los resultados se ilustran en la Figura 14. Sin estar ligados a una teoría particular, se cree que el aumento de la cohesión con el contenido del IFA se correlaciona con la concentración total de IFA, que se estableció en 300 mg l/ml.

10 Ejemplo 14: Encapsulación de lopamidol mediante secado por pulverización con boquilla ultrasónica

Para evaluar la influencia del tamaño de la gota en la eficacia de la microencapsulación, se repitieron los ensayos de secado por pulverización usando una boquilla ultrasónica. La Tabla 10 describe las condiciones de secado por pulverización, el rendimiento del proceso respectivo y las propiedades de las preparaciones que contienen iopamidol usando HPMCAS. La Figura 14 muestra resultados de las imágenes de SEM.

15

Tabla 10.

Ensayo		1	2	3
Parámetros de la solución de alimentación				
Sólidos totales	g	60,0	40,0	40,0
Iopamidol	g	12,0	16,0	20,0
HPMCAS	g	48,0	24,0	20,0
Acetona	g	1140,0	760,0	760,0
C _{alimentación} (polímero en solución)	% en p/p	5,0	5,0	5,0
Relación agente/polímero		20:80	40:60	50:50
Parámetros de secado por pulverización				
Boquilla	(Tipo)	ultrasónico	ultrasónico	ultrasónico
T _{entrada}	°C	100,1 ± 0,1	79,0 ± 0,1	82,2 ± 0,2
T _{salida}	°C	74,6 ± 0,2	60,1 ± 0,2	59,8 ± 0,1
F _{alimentación}	g/min	5,0	5,0	5,0
Potencia _{atomiz}	la	5,5 ± 0,5	3,0 ± 0,5	3,0 ± 0,5
F _{secado}	m ³ /min	0,45	0,45	0,45
Rendimiento y producción del proceso				
Rendimiento	g	26,6	23,8	27,6

(continuación)

Ensayo		1	2	3
Rendimiento (base húmeda)	% en p/p	44,3	59,5	69,0
Resultados del proceso				
Yodo por SEM-EDS (material enmascarado/mezcla física)	% en p/p	5,23/9,8	11,34/19,6	17,93/24,5
Eficiencia de encapsulación	%	46,6	42,1	26,8
a) Cálculo: $((\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA})/100) - \% \text{ de yodo detectado})/(\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA}/100)$.				

Ejemplo 15: encapsulación de lopamidol mediante secado por pulverización con boquilla ultrasónica

La Tabla 11 describe las condiciones de secado por pulverización, el rendimiento del proceso respectivo y las propiedades de las preparaciones que contienen iopamidol usando Eudragit L-100. Las imágenes de SEM mostraron partículas con un diámetro de hasta aproximadamente 100 µm. Además, las imágenes de SEM también mostraron que la mayor parte del IFA estaba atrapado dentro de la capa de las partículas.

Tabla 11.

Ensayo		1	2	3
Parámetros de la solución de alimentación				
Sólidos totales	g	40,0	40,0	40,0
XR01	g	8,0	16,0	20,0
Eudragit L-100	g	32,0	24,0	20,0
Etanol	g	760,0	760,0	760,0
C_alimentación (polímero en solución)	% en p/p	5,0	5,0	5,0
Relación agente/polímero		20:80	40:60	50:50
Parámetros de secado por pulverización				
Boquilla	(Tipo)	ultrasónico	ultrasónico	ultrasónico
T_entrada	°C	116,0 ± 0,1	118,1 ± 0,2	117,0 ± 0,2
T_salida	°C	79,9 ± 0,1	79,8 ± 0,3	79,7 ± 0,1
F_alimentación	g/min	5,0	5,0	5,0
Potencia_atomiz	la	3,0 ± 0,5	3,0 ± 0,5	2,6 ± 0,5
F_secado	m ³ /min	0,45	0,45	0,45
Rendimiento y producción del proceso				
Rendimiento	g	28,8	23,9	27,9
Rendimiento (base húmeda)	% en p/p	72,0	59,8	69,8
Resultados del proceso				
Yodo por SEM-EDS (material enmascarado/mezcla física)	% en p/p	5,85/9,8	13,70/19,6	18,30/24,5
Eficiencia de encapsulación ^{a)}	%	40,3	30,1	25,3
a) Cálculo: $((\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA})/100) - \% \text{ de yodo detectado})/(\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA}/100)$.				

5

Ejemplo 16: Microencapsulación de lopamidol mediante secado por pulverización con boquilla ultrasónica

La Tabla 12 describe las condiciones de secado por pulverización, el rendimiento del proceso respectivo y las propiedades de las preparaciones que contienen iopamidol usando HPMCAS. La Figura 14 muestra resultados de las imágenes de SEM.

5

Tabla 12.

Ensayo		1	2	3
Parámetros de la solución de alimentación				
Sólidos totales	g	40,0	40,0	40,0
XR02	g	8,0	16,0	20,0
HPMCAS	g	32,0	24,0	20,0
Acetona	g	760,0	760,0	760,0
C_alimentación (polímero en solución)	% en p/p	5,0	5,0	5,0
Relación agente/polímero		20:80	40:60	50:50
Parámetros de secado por pulverización				
Boquilla	(Tipo)	ultrasónico	ultrasónico	ultrasónico
T_entrada	°C	80,0 ± 0,1	80,0 ± 0,1	80,0 ± 0,2
T_salida	°C	59,8 ± 0,1	59,8 ± 0,1	59,8 ± 0,1
F_alimentación	g/min	5,0	5,0	5,0
Potencia_atomiz	la	3,0 ± 0,5	3,0 ± 0,5	3,0 ± 0,5
F_secado	m ³ /min	0,45	0,45	0,45
Rendimiento y producción del proceso				
Rendimiento	g	26,9	26,0	27,1
Rendimiento (base húmeda)	% en p/p	67,3	65,0	67,8
Resultados del proceso				
Yodo por SEM-EDS (material enmascarado/mezcla física)	% en p/p	9,47/9,3	14,89/18,5	17,41/23,2
Eficiencia de encapsulación ^{a)}	%	-2,1	19,7	24,9
^{a)} Cálculo: $((\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA})/100) - \% \text{ de yodo detectado})/((\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA})/100)$. Los valores negativos significan que se detectó más yodo de lo esperado.				

Ejemplo 17: Encapsulación de lopamidol mediante secado por pulverización con boquilla ultrasónica

El sistema disolvente utilizado para solubilizar Eudragit L-100 mientras se mantenía loexol (XR02) en suspensión era acetona con el 3,0 % en p/p de agua desionizada. La Tabla 13 describe las condiciones de secado por pulverización, el rendimiento del proceso respectivo y las propiedades de las preparaciones que contienen iohexol usando Eudragit L-100.

10

15

Tabla 13.

Ensayo		1	2	3
Parámetros de la solución de alimentación				
Sólidos totales	g	40,0	40,0	40,0
XR02	g	8,0	16,0	20,0
Eudragit L-100	g	32,0	24,0	20,0
Acetona (con el 3 % en p/p de agua)	g	760,0	760,0	760,0
C_alimentación (polímero en solución)	% en p/p	5,0	5,0	5,0
Relación agente/polímero		20:80	40:60	50:50
Parámetros de secado por pulverización				
Boquilla	(Tipo)	ultrasónico	ultrasónico	ultrasónico
T_entrada	°C	80,0 ± 0,1	80,1 ± 0,1	80,0 ± 0,1
T_salida	°C	60,0 ± 0,1	59,9 ± 0,1	59,9 ± 0,1
F_alimentación	g/min	5,0	5,0	5,0
Potencia_atomiz	la	3,0 ± 0,5	3,0 ± 0,5	3,0 ± 0,5
F_secado	m ³ /min	0,45	0,45	0,45
Rendimiento y producción del proceso				
Rendimiento	g	31,9	32,7	30,5
Rendimiento (base húmeda)	% en p/p	79,8	81,8	76,3
Resultados del proceso				
Yodo por SEM-EDS (material enmascarado/Físico)	% en p/p	6,06/9,3	15,5/18,5	19,05/23,2
Eficiencia de encapsulación ^{a)}	%	34,6	16,3	17,8
^{a)} Cálculo: $((\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA})/100) - \% \text{ de yodo detectado})/(\% \text{ de yodo en la molécula} \times \% \text{ de IFA}/100)$.				

REIVINDICACIONES

1. Una formulación oral que comprende un agente de formación de imágenes yodado y al menos un agente de enmascaramiento del sabor, en el que el agente de formación de imágenes yodado está encapsulado en el agente de enmascaramiento del sabor en partículas, en el que el agente de formación de imágenes yodado es un compuesto orgánico o polimérico soluble en agua que contiene uno o más de sustituyentes de yodo, y en el que el agente de enmascaramiento del sabor se selecciona entre uno o más polímeros, tensioactivos y azúcares.
2. Una formulación oral de la reivindicación 1, en la que el agente de formación de imágenes es iopamidol, iohexol o iodixanol.
3. Una formulación oral de la reivindicación 1 o 2, en la que el agente de formación de imágenes está presente hasta en un 90 % en peso.
4. Una formulación oral de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una o más de las siguientes características:
- (i) en la que uno o más de los agentes de enmascaramiento del sabor se seleccionan entre succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) y palmitoestearato de glicerilo;
 - (ii) en la que el agente de enmascaramiento del sabor es succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa;
 - (iii) en la que el agente de enmascaramiento del sabor es poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo).
5. Una formulación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende adicionalmente uno o más excipientes, en la que el excipiente se selecciona del grupo que consiste en polímeros, tensioactivos, lípidos o ceras, ácidos grasos, azúcares y agentes aromatizantes.
6. Una formulación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que las partículas tienen al menos una de las siguientes características:
- (i) un tamaño de partícula en el intervalo de entre 1 y 500 μm de diámetro;
 - (ii) una superficie específica entre 0,5 y 100 m^2/g medida usando el método de superficie específica Brunauer-Emmett-Teller (BET);
 - (iii) una cohesión de partícula a partícula y una fuerza de bioadhesión máxima de hasta 500 kPa medida con un reómetro para polvo.
7. Una formulación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la formulación es isoosmótica o hipoosmótica.
8. Un procedimiento de preparación de una formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo el procedimiento:
- (a) alimentar una boquilla con una mezcla fundida que comprende uno o más agentes de formación de imágenes yodados y uno o más agentes de enmascaramiento del sabor;
 - (b) atomizar dicha mezcla fundida en gotitas; y
 - (c) enfriar dichas gotitas a partículas.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, que comprende además fundir uno o más de los agentes de formación de imágenes yodados que comprenden opcionalmente uno o más de los excipientes antes de la etapa (a), para obtener la mezcla fundida; en el que opcionalmente la fusión se realiza a una temperatura de entre 20 y 250 $^{\circ}\text{C}$.
10. El procedimiento de la reivindicación 8 o 9, en el que el enfriamiento se promueve mediante una corriente de gas o líquido, opcionalmente en el que la corriente de gas o líquido es una cualquiera de las siguientes:
- (i) dicha corriente de gas o líquido está a una temperatura inicial de entre 40 y 100 $^{\circ}\text{C}$;
 - (ii) dicha corriente de gas o líquido es una corriente paralela o a contracorriente con respecto a la dirección de pulverización del fundido;
 - (iii) dicha corriente de gas o líquido es una corriente de gas que comprende nitrógeno, aire, dióxido de carbono o mezclas de los mismos;
 - (iv) dicha corriente de gas o líquido es una corriente de gas combinada con una corriente de líquido que comprende dióxido de carbono líquido o nitrógeno líquido.
11. Un procedimiento de preparación de una formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, comprendiendo el procedimiento:
- (a) mezclar uno o más de los agentes yodados y uno o más de los agentes de enmascaramiento del sabor en un disolvente o mezcla de disolventes para obtener una solución o una suspensión;
 - (b) alimentar y atomizar dicha solución o suspensión en una cámara de secado para obtener gotitas; opcionalmente la alimentación es a una boquilla y
 - (c) secar dichas gotas a partículas.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el secado se promueve mediante una corriente de gas o líquido, opcionalmente, el secado se realiza a una temperatura de entre 20 y 300 °C.
13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 8, 9, 11 o 12, en el que la boquilla es de configuración giratoria, de presión, de fluido o ultrasónica.
- 5 14. El procedimiento de la reivindicación 12, que comprende adicionalmente una o más de las siguientes características:
- (i) en el que la corriente de gas o líquido es en paralelo con respecto a la dirección de pulverización del fundido;
 - (ii) en el que la corriente de gas comprende nitrógeno, aire, dióxido de carbono o mezclas de los mismos;
 - (iii) en el que la corriente de gas es nitrógeno caliente.
- 10 15. Un procedimiento de obtención de imágenes del tracto gastrointestinal de un paciente, que comprende administrar al paciente una formulación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, opcionalmente el tracto gastrointestinal es el tracto gastrointestinal superior.

Figura 1

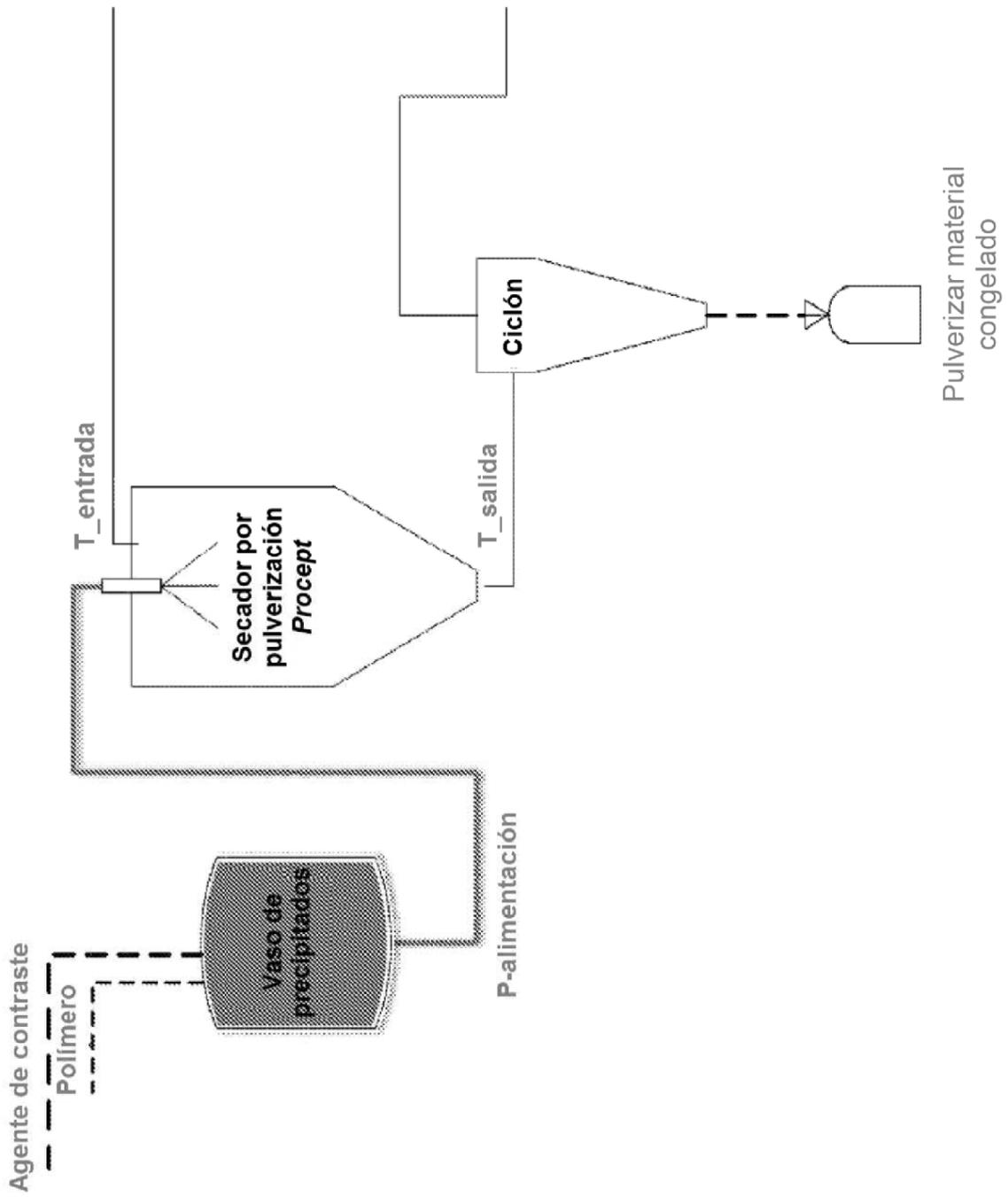


Figura 2

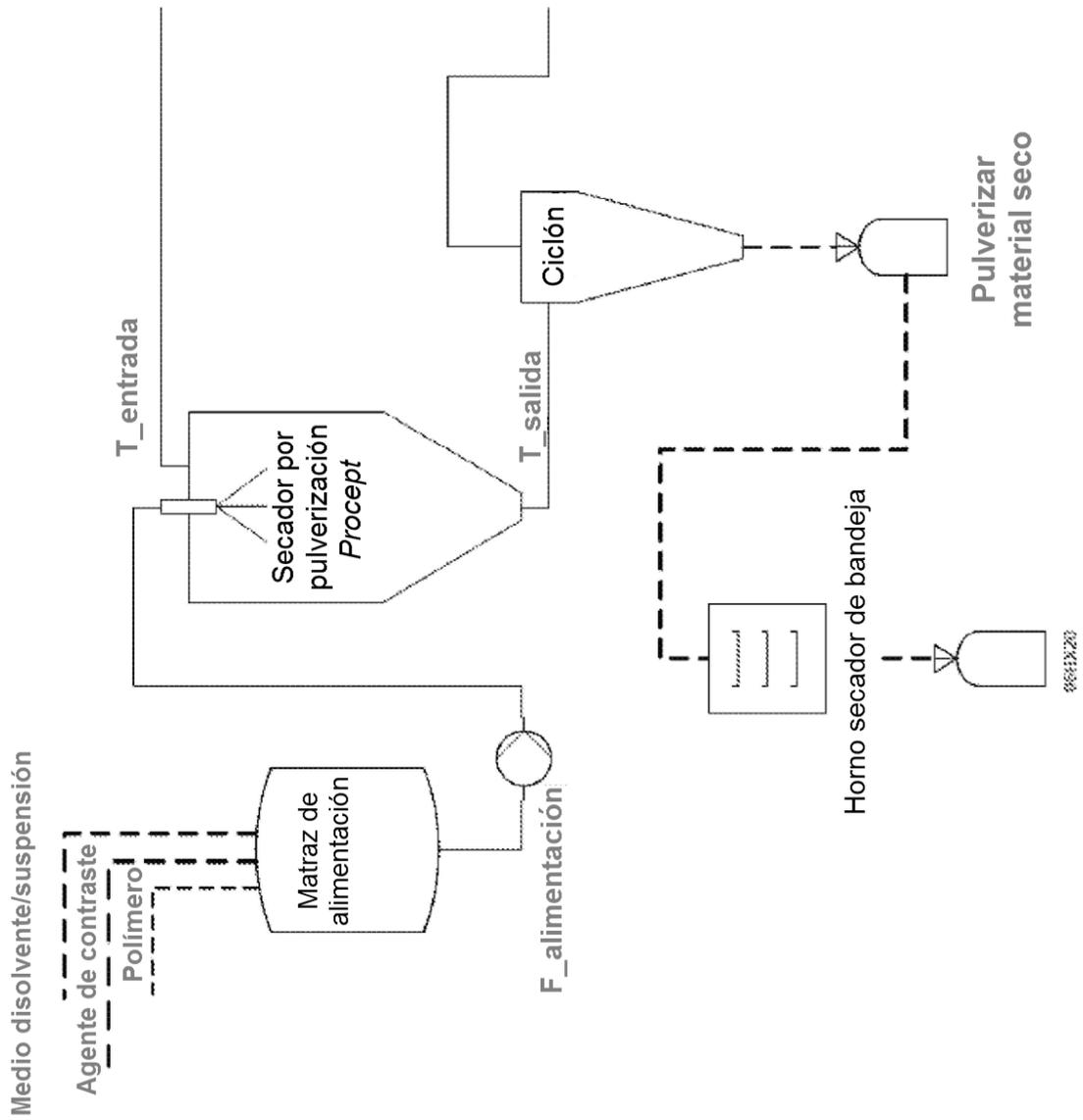
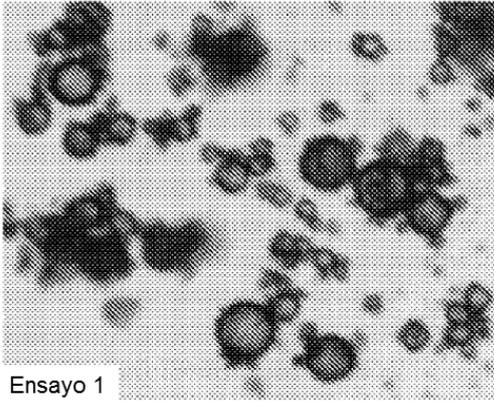
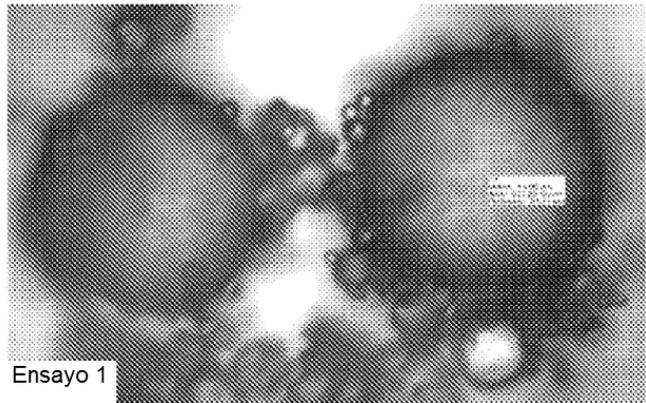


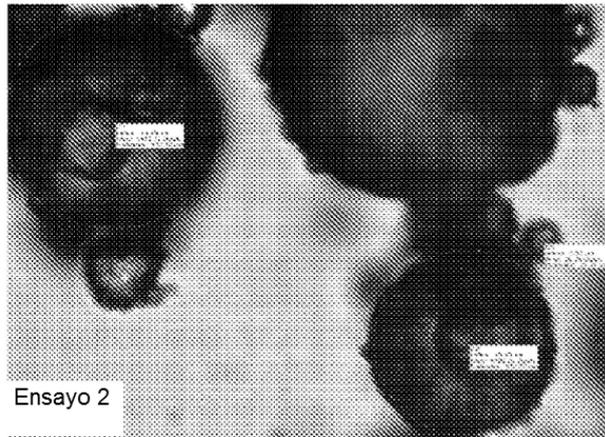
Figura 3



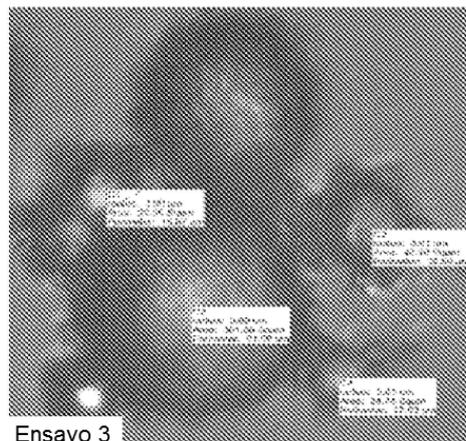
Ensayo 1



Ensayo 1



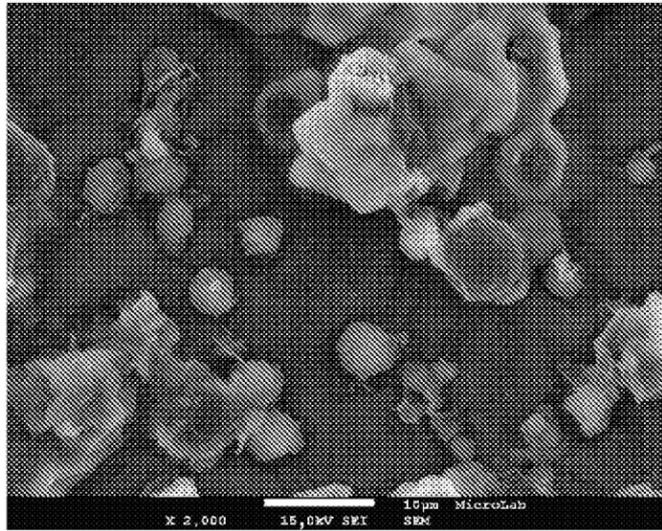
Ensayo 2



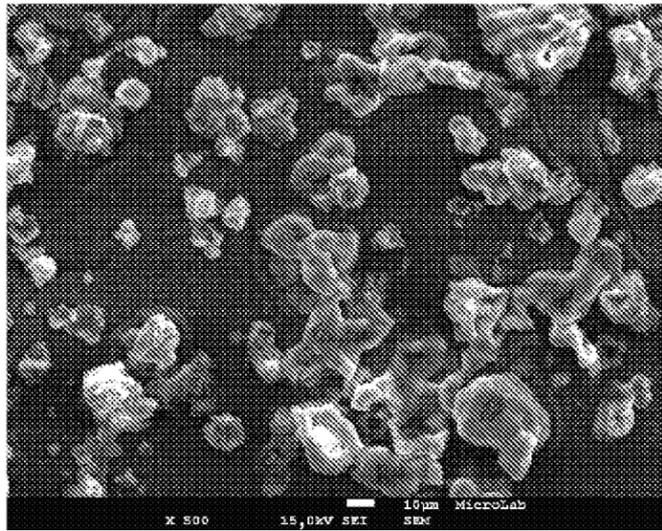
Ensayo 3

Figura 4

Ensayo 1



Ensayo 2



Ensayo 3

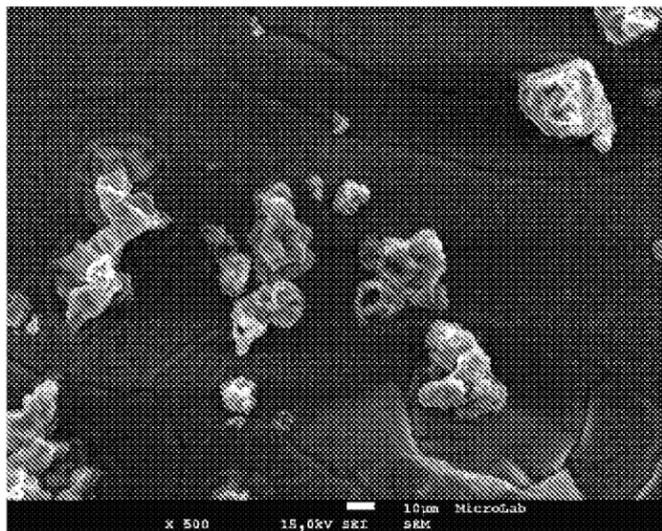


Figura 5

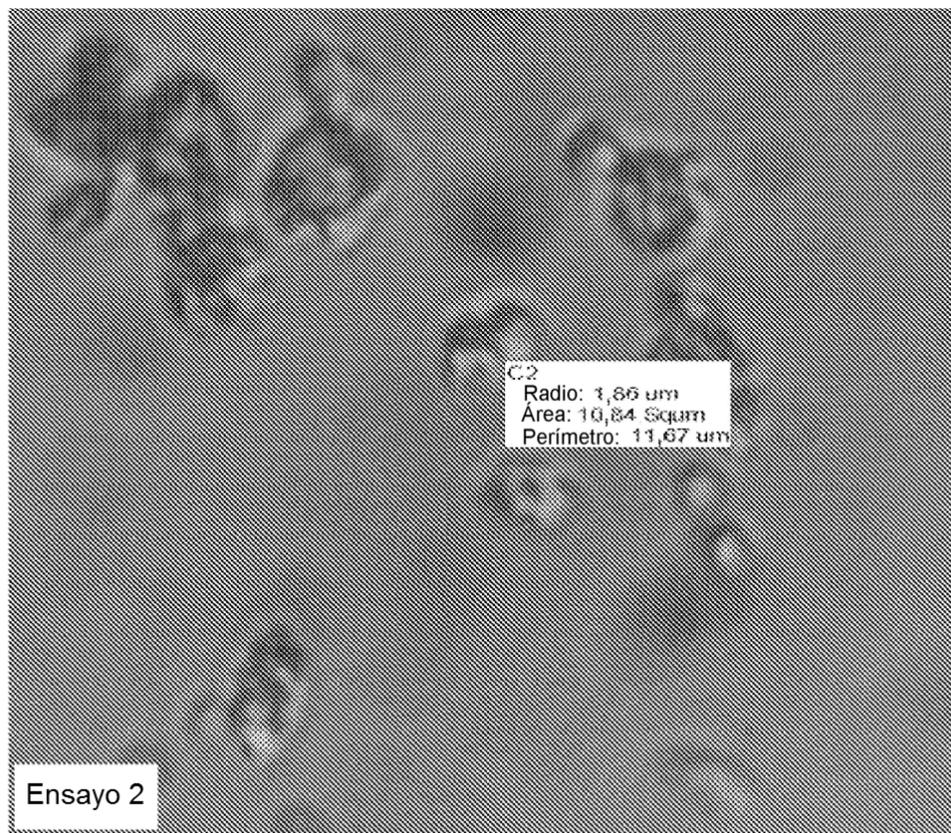
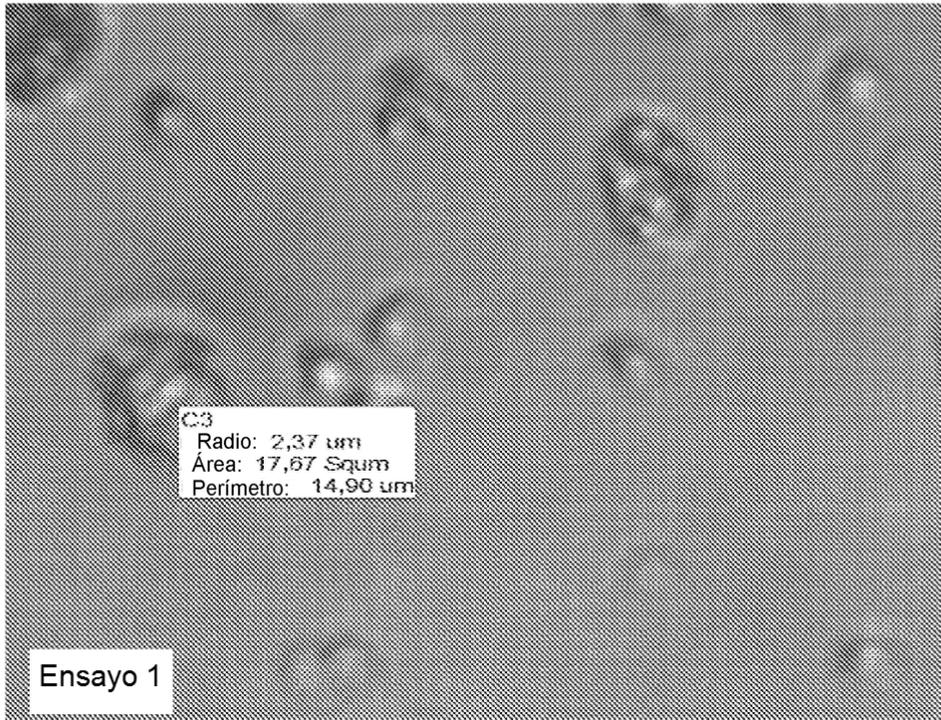


Figura 5 continuación

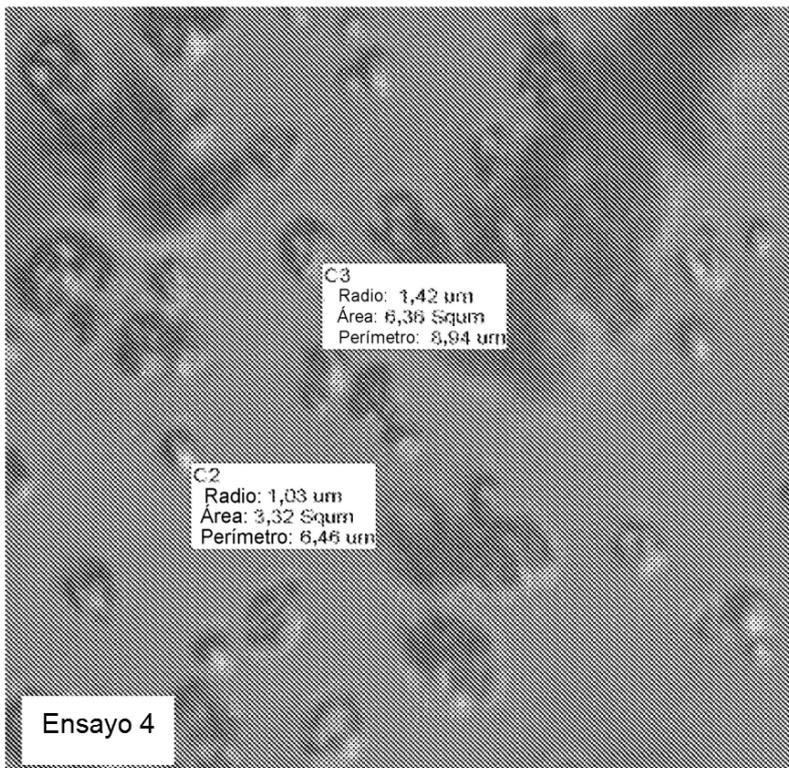
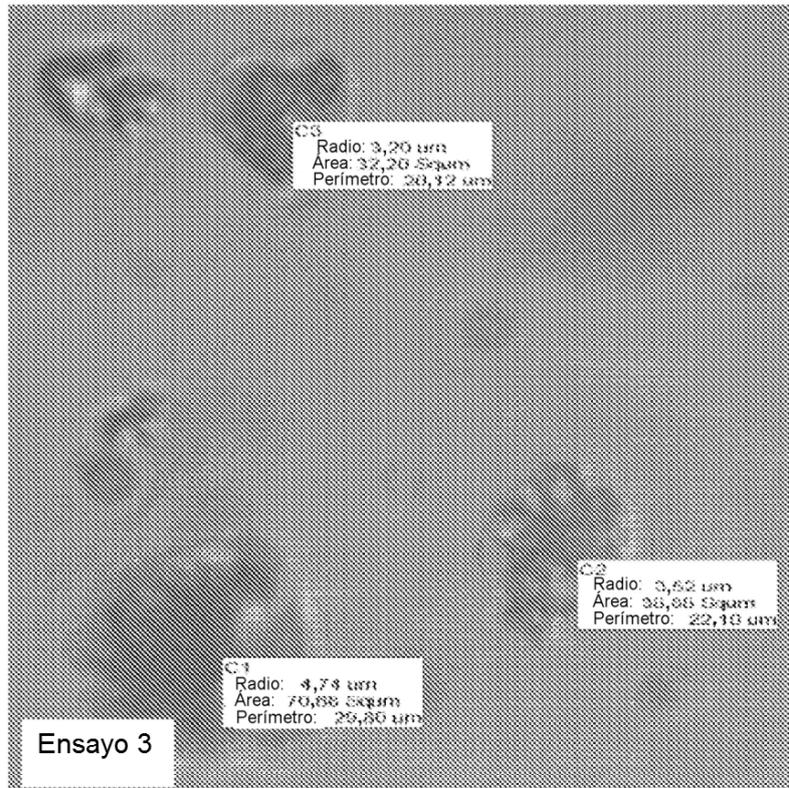


Figura 6

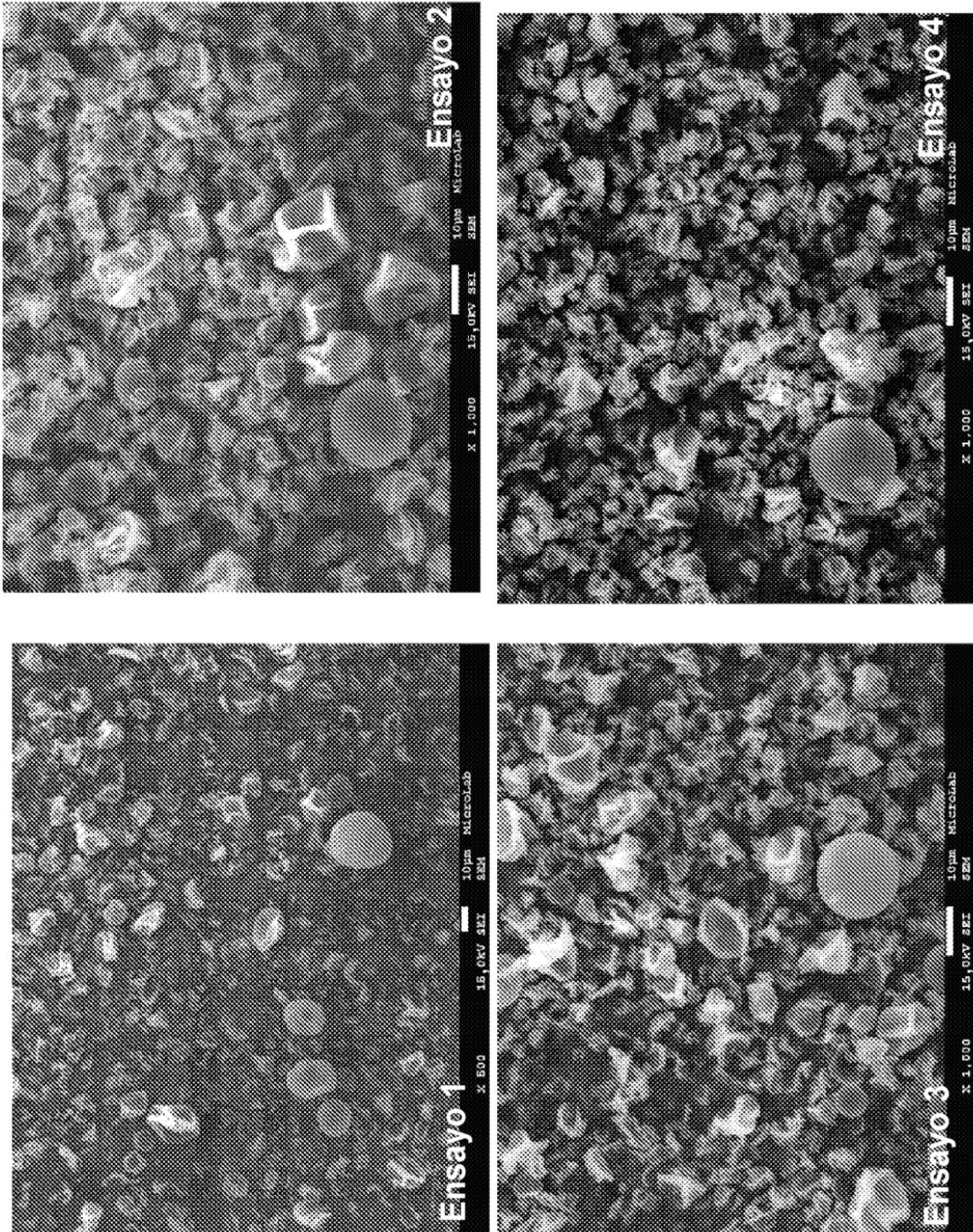
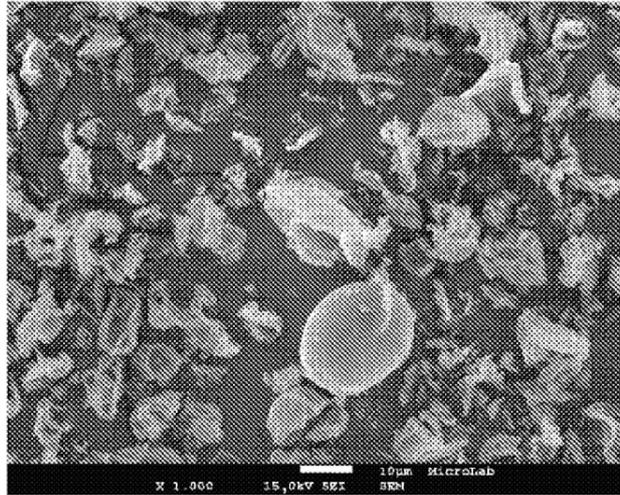
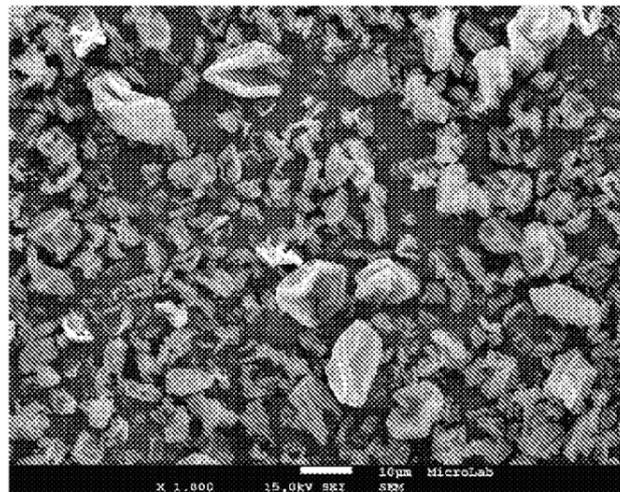


Figura 7

Ensayo 1



Ensayo 2



Ensayo 3

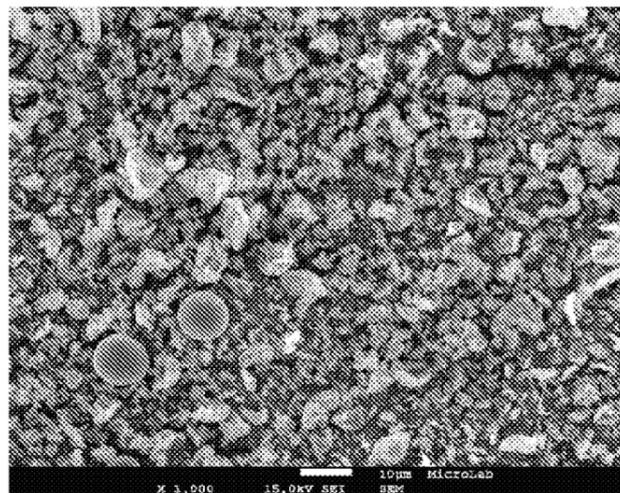
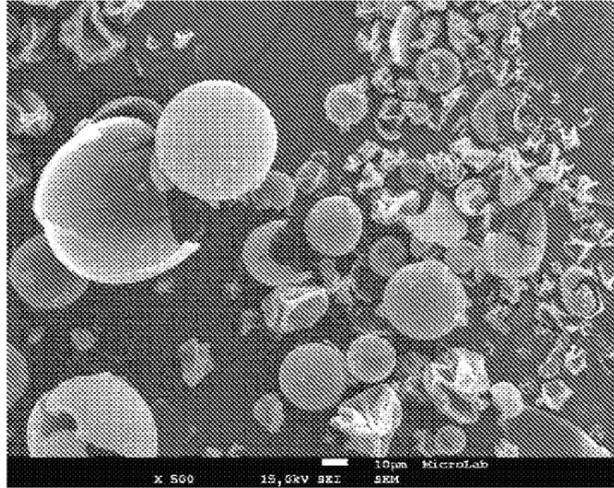
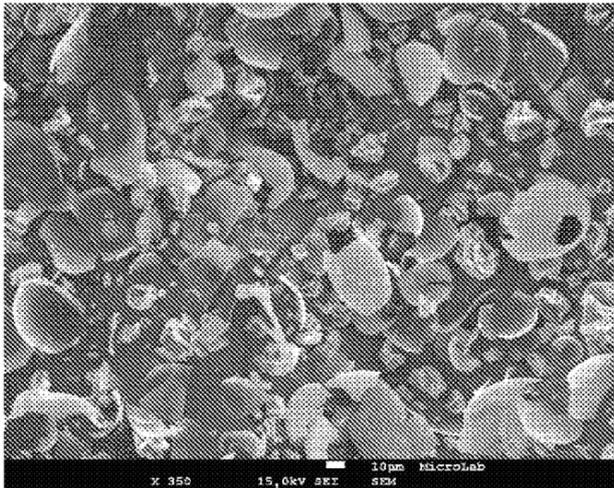


Figura 8

Ensayo 1



Ensayo 2



Ensayo 3

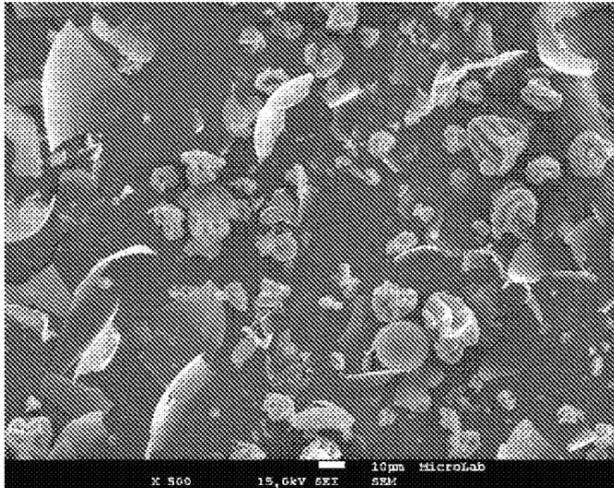
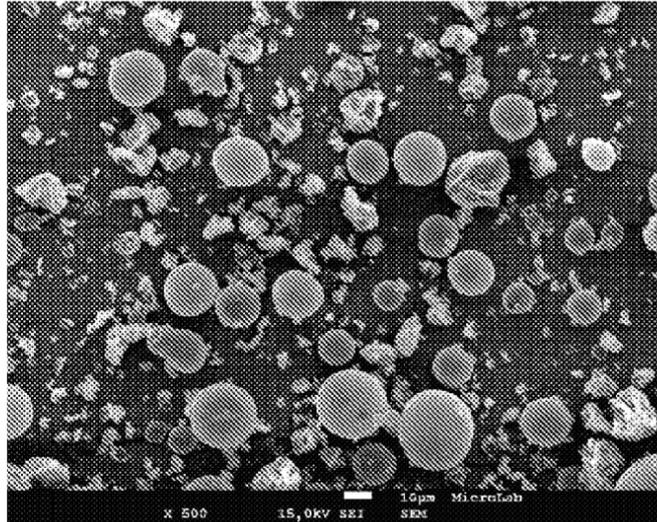
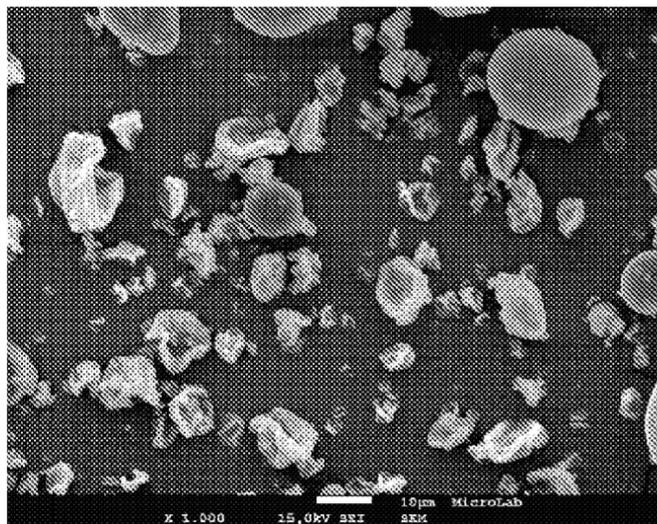


Figura 9

Ensayo 1



Ensayo 2



Ensayo 3

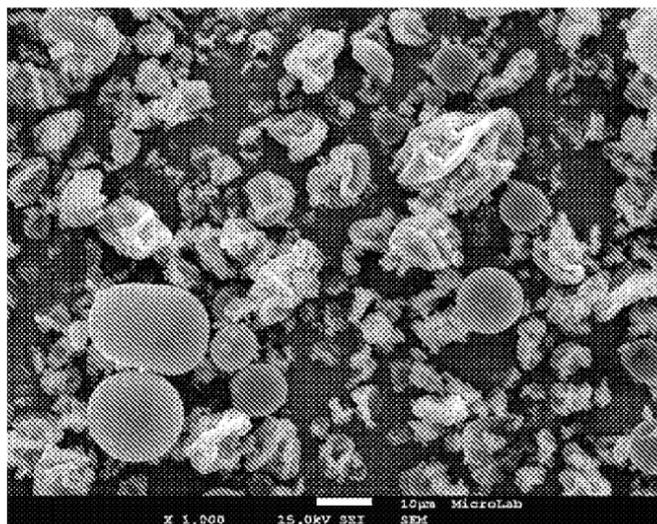


Figura 10

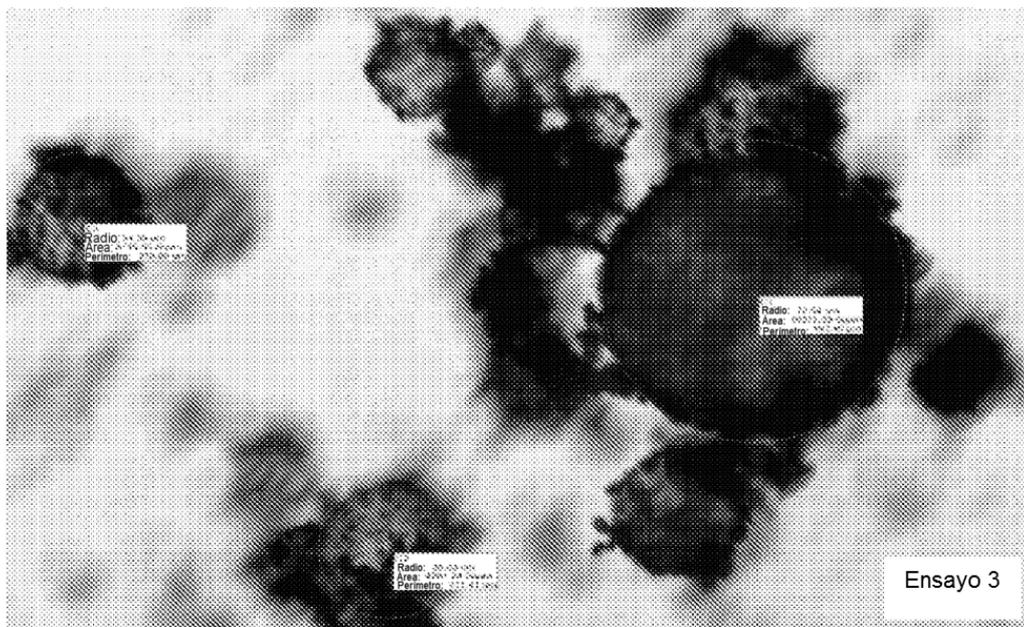
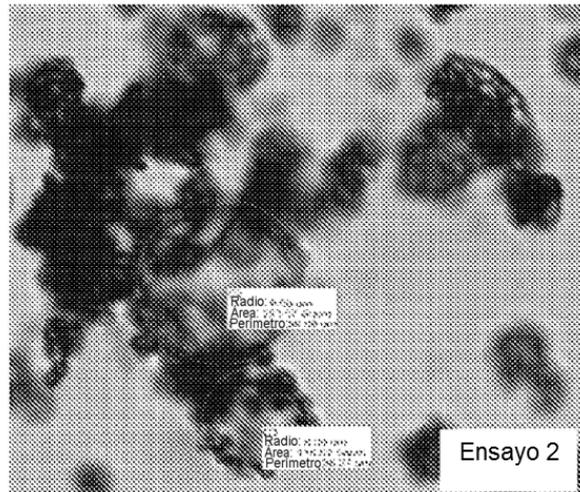
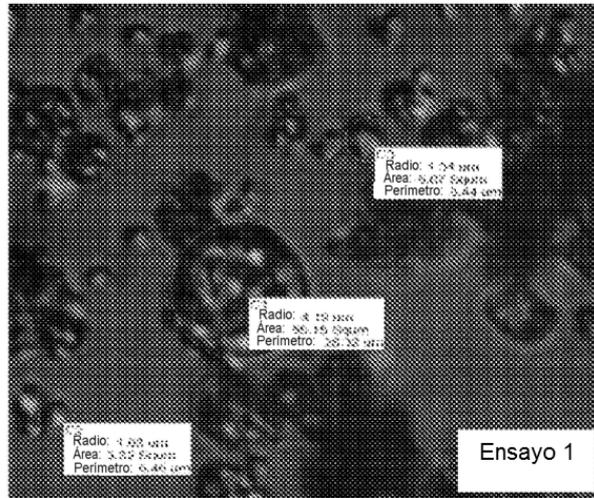
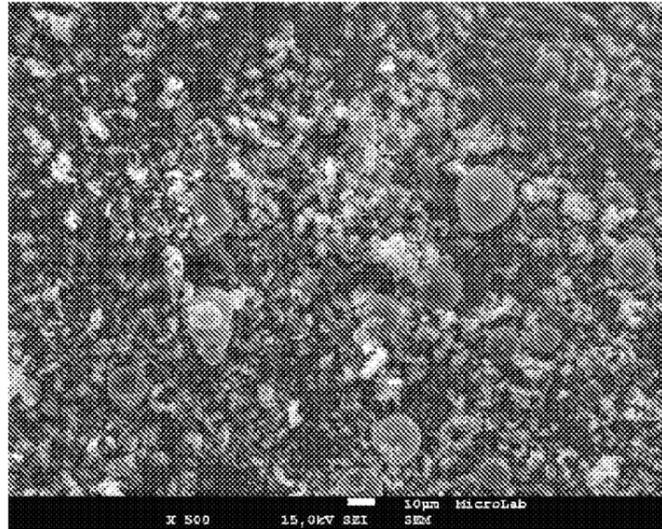
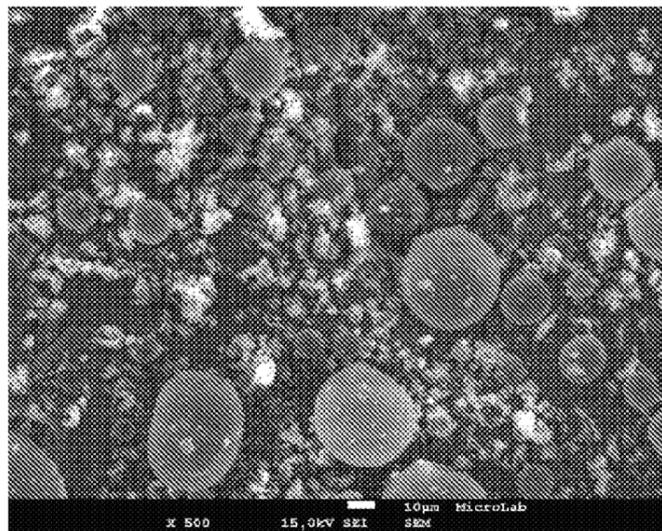


Figura 11

Ensayo 1



Ensayo 2



Ensayo 3

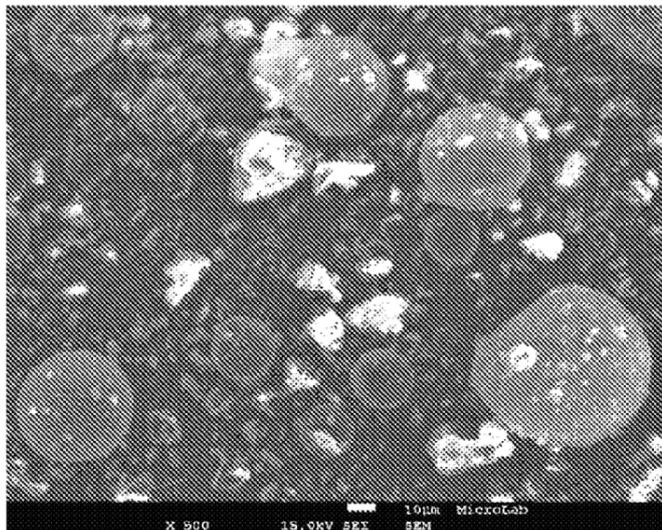
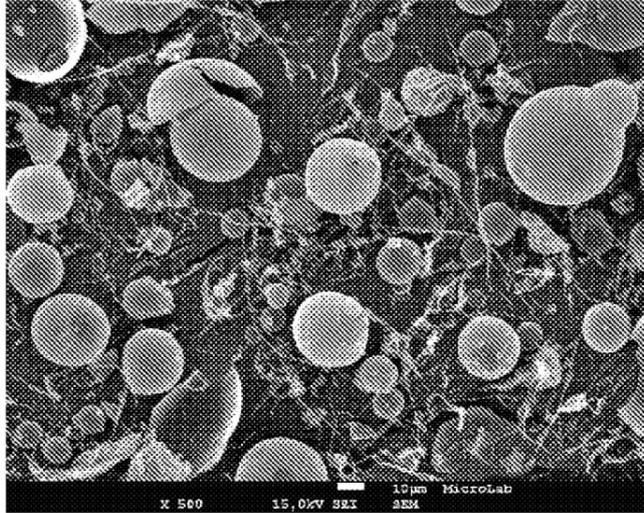
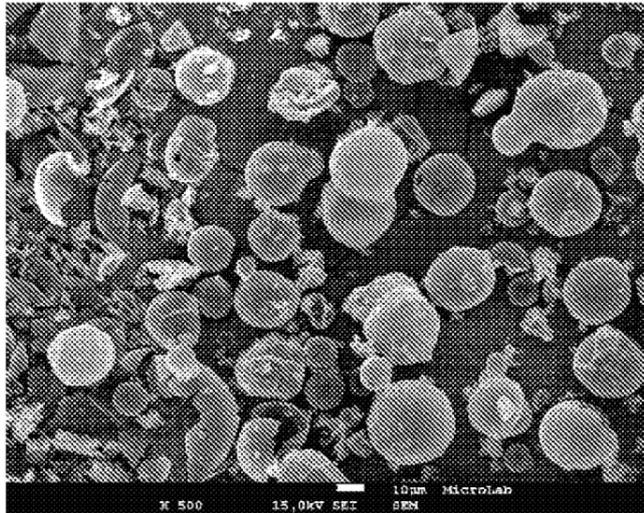


Figura 12

Ensayo 1



Ensayo 2



Ensayo 3

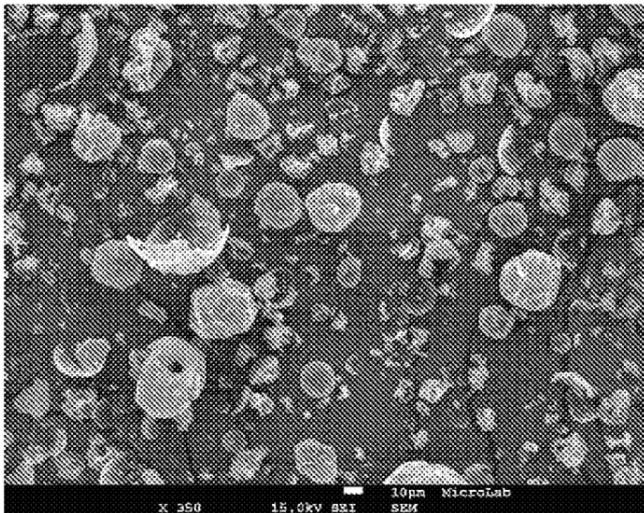
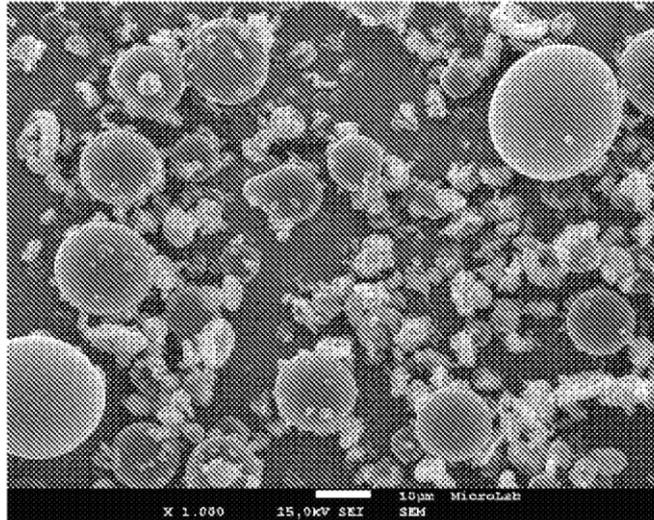
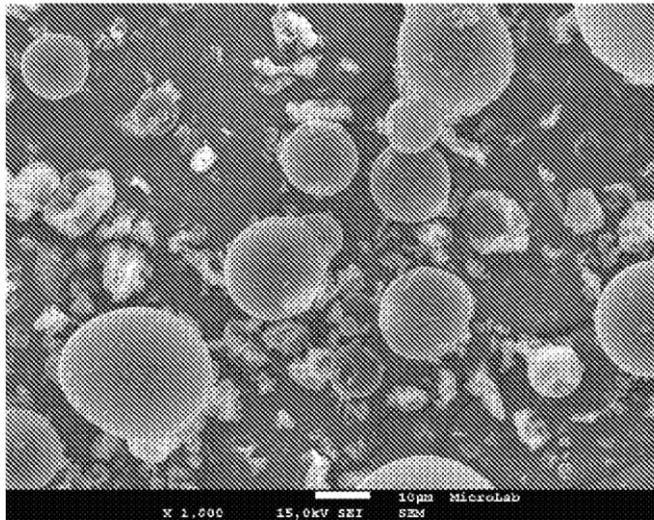


Figura 13

Ensayo 1



Ensayo 2



Ensayo 3

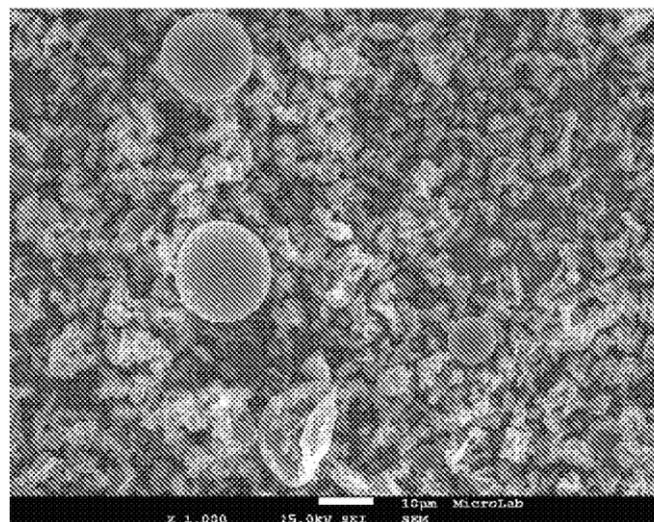


Figura 14

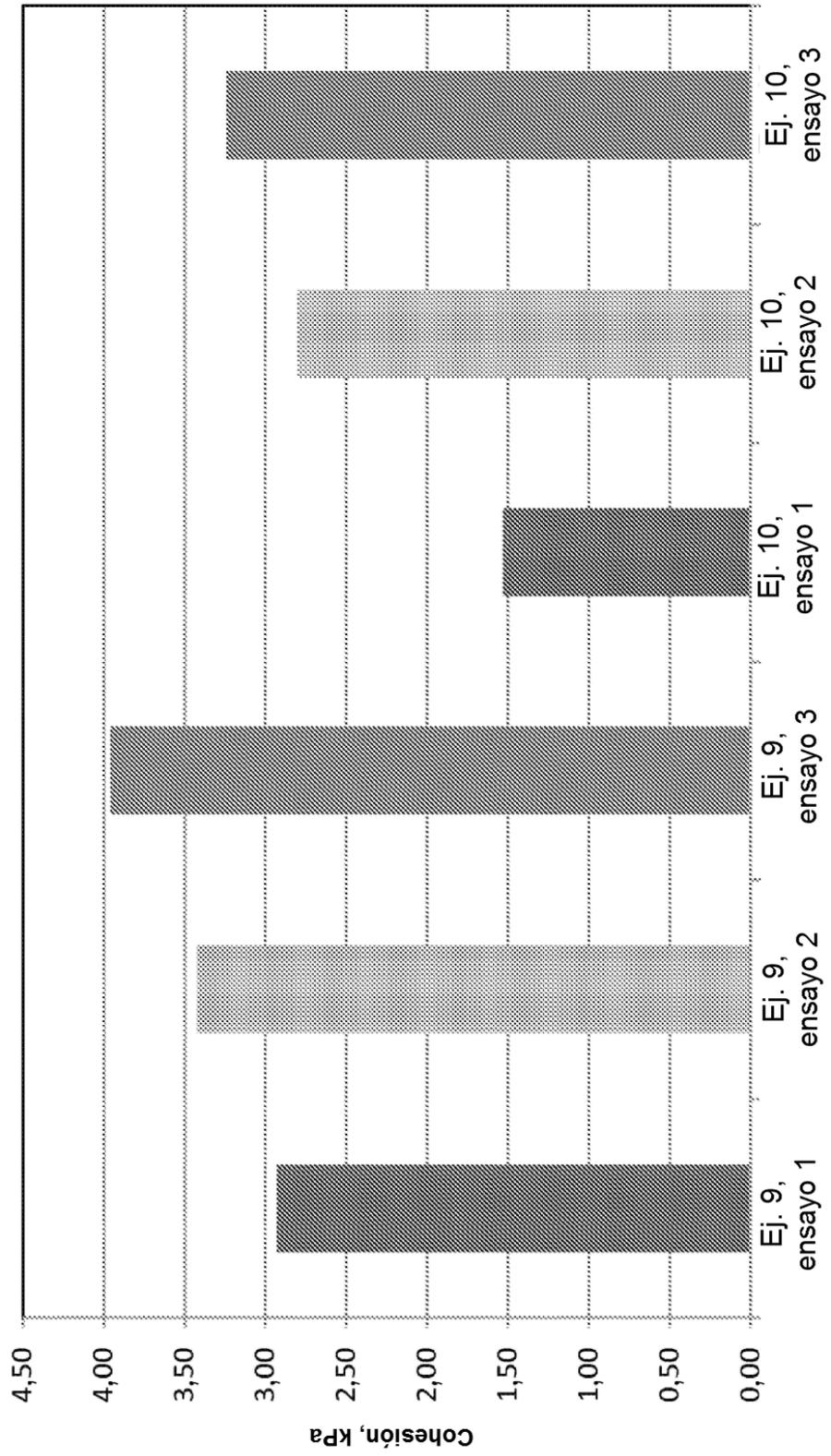
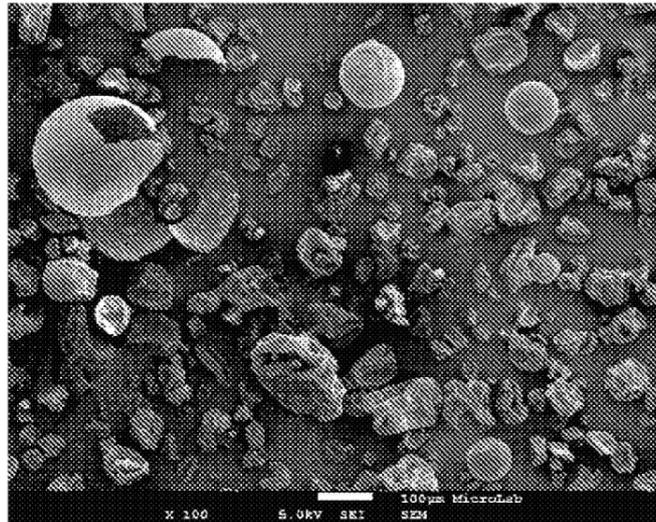
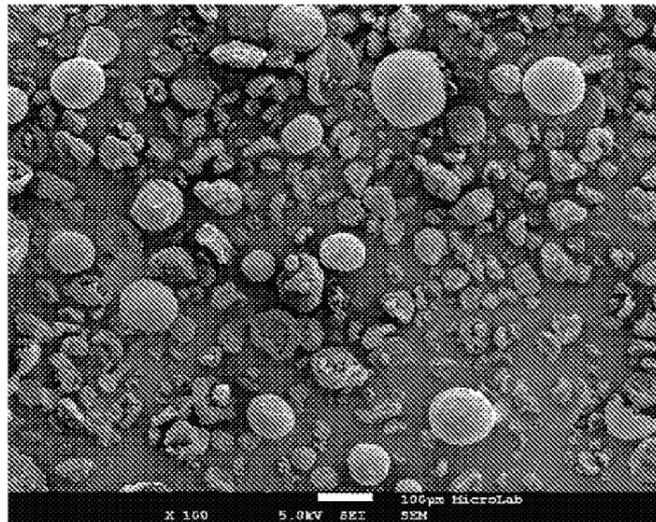


Figura 15

Ensayo 1



Ensayo 2



Ensayo 3

