

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 897 624**

(51) Int. Cl.:

A61K 49/04 (2006.01)
A61K 49/08 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61B 6/00 (2006.01)
A61B 6/03 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2014** **PCT/US2014/030295**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14145509**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014** **E 14764088 (2)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.08.2021** **EP 2968619**

(54) Título: **Material de contraste entérico para TC basado en átomos de z baya**

(30) Prioridad:

15.03.2013 US 201361790734 P
15.03.2013 US 201361798392 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.03.2022

(73) Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
CALIFORNIA (100.0%)**
1111 Franklin Street, 5th Floor
Oakland, CA 94607-5200, US

(72) Inventor/es:

YEH, BENJAMIN, M.;
FU, YANJUN y
DESAI, TEJAL

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 897 624 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

Material de contraste entérico para TC basado en átomos de z baja

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 61/790,734 presentada el 15 de marzo de 2013 y la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 61/798,392 presentada el 15 de marzo de 2013.

10 10 Antecedentes de la invención

La tomografía computarizada (TC) supera a todas las demás pruebas de diagnóstico para la evaluación de muchos escenarios clínicos comunes, incluida la clasificación de traumatismos urgentes, la evaluación del dolor abdominal y la evaluación del intestino inflamatorio o isquémico. El desarrollo de material de contraste para la tomografía computarizada revolucionó las imágenes médicas, particularmente en el abdomen y la pelvis, donde los órganos viscerales muestran una anatomía entrelazada. A pesar del valor probado de los materiales de contraste para la TC, no se ha introducido ningún agente clínico sustancialmente mejorado en los últimos 20 años. Todos los materiales de contraste para TC comerciales se basan en yodo (intravascular o entérico) o bario (solo entérico).

20 Una limitación fundamental de los materiales de contraste de TC clínicos actuales es su incapacidad para distinguirse entre sí o de otras estructuras radiodensas tales como esquirlas, calcificaciones, líneas de grapas quirúrgicas o implantes. Incluso con TC de Energía Dual (DECT) o TC de energía múltiple, ahora una tecnología clínica cada vez más extendida que permite la descomposición de material de vóxeles con imágenes en función de las diferencias en la atenuación de rayos X causada por diferentes materiales cuando se obtienen imágenes con espectros de rayos X bajos y altos, los materiales de contraste a base de yodo y bario no se pueden diferenciar fácilmente entre sí porque tienen diferencias similares en la atenuación de rayos X cuando se obtienen imágenes con espectros de rayos X bajos y altos. Para la mayoría de los escáneres DECT, los espectros de rayos X bajos y altos se obtienen con configuraciones de potencial de tubo de 80 kVp y 140 kVp, respectivamente. La diferencia en la atenuación de los rayos X para un material individual en las imágenes de TC cuando se obtienen imágenes a 80 y 140 kVp puede denominarse su relación numérica de TC de 80: 140 kVp. Las relaciones de 80: 140 kVp de TC de yodo y bario son prácticamente idénticas, lo que impide una separación precisa de los materiales de contraste donde la atenuación de los rayos X se basa principalmente en yodo y bario. Esta limitación provoca confusión clínica y retrasos. Por ejemplo, una tomografía computarizada realizada con bario oral y contraste de yodo intravenoso que muestra una fuga de contraste al peritoneo puede ser ambigua en cuanto a si la fuga se debe a hemorragia (yodo), perforación intestinal (bario) o lesión del tracto urinario (yodo excretado), cada uno de los cuales es una emergencia clínica, pero requiere un manejo dramáticamente diferente. Para resolver tal ambigüedad, las exploraciones a menudo deben repetirse a expensas del tiempo perdido y la oportunidad terapéutica. Las tomografías computarizadas repetidas también dan como resultado una dosis de radiación adicional. El aumento de la preocupación del público por la dosis de radiación de TC dio lugar a una cumbre de los NIH de 2011 centrada en la reducción de la dosis de TC. Se están desarrollando escáneres de TC capaces de generar imágenes espectrales o de energía múltiple, pero incluso con una capacidad mejorada, es poco probable que estas nuevas tecnologías de TC puedan diferenciar fácilmente el material de contraste yodado del bario.

45 El alto valor del contraste de TC entérico es indiscutible para la detección de masas y acumulaciones de líquido extraentérico en una amplia gama de enfermedades. Los tumores, abscesos y hematomas que se asemejan al intestino son escollos diagnósticos bien conocidos en la interpretación de la TC. A pesar del valor del contraste entérico, el material de contraste entérico brillante paradójicamente oculta los hallazgos de la TC con contraste intravenoso para algunas de las enfermedades más devastadoras, que incluyen 1) Traumatismo en el que la fuga del material de contraste puede ser ambigua por ser una hemorragia vascular frente al origen del lumen intestinal; 2) 50 Isquemia e infarto intestinales en los que la falta de realce de la pared intestinal puede estar oscurecida por material de contraste entérico intraluminal brillante; 3) Inflamación intestinal donde el hiperrealce de la pared intestinal por medio de contraste intravenoso es la característica más confiable de la enfermedad activa; 4) Hemorragia entérica en la que la extravasación de contraste yodado en el intestino o los tumores que realzan está enmascarada por la presencia de contraste entérico; y 5) Angiogramas por TC donde el contraste entérico limita las reformaciones tridimensionales.

60 Otras limitaciones del material de contraste de TC entérico actual incluyen toxicidad y otras complicaciones. Los agentes a base de bario pueden causar peritonitis grave y potencialmente mortal o agravar las infecciones en los sitios de fuga y pueden convertir una obstrucción intestinal parcial en una obstrucción intestinal completa. Los agentes yodados pueden causar neumonitis grave, incluso mortal, cuando se aspiran inadvertidamente y también pueden provocar reacciones de tipo alérgico potencialmente mortales, y esta preocupación limita su uso en hasta el 1 % de los pacientes con reacciones previas conocidas. Es probable que esto esté relacionado en parte con la hiperosmolalidad de estos agentes. Además, varios de estos agentes son de color parduzco o de mal sabor. Algunos pacientes (hasta 1-3 %) tienen reacciones al material de contraste yodado.

65

El desarrollo de un material de contraste entérico clínico seguro que pueda usarse simultáneamente con, pero diferenciarse de, agentes yodados y de bario transformaría inmediatamente de forma espectacular la formación de imágenes DECT de pacientes traumatizados y millones de pacientes para un amplio espectro de enfermedades. Se pueden inyectar e interrogar simultáneamente varios compartimentos corporales para un solo DECT o examen de TC de energía múltiple para proporcionar imágenes anatómicas perfectamente coregistradas de alta resolución oportuna de cada sistema para un diagnóstico rápido y seguro y transformará la capacidad de los médicos para evaluar con urgencia y precisión lesión multiorgánica por traumatismo, tumores invasivos, complicaciones quirúrgicas y enfermedad inflamatoria.

5 Los materiales no yodados probados para su uso con imágenes de TC incluyen una amplia gama de elementos de alto número atómico (Z): tungsteno, tantalio, bismuto, los lantánidos como gadolinio y oro, entre otros [Yu S, Watson A Medios de contraste de rayos X a base de metal. *Chem Rev.* 1999; 99 (9): 2353-2378; y Mongan J, Rathnayake S, Fu Y, Wang R, Jones EF, Gao DW, Yeh BM. Diferenciación *in vivo* de medios de contraste complementarios en TC de energía dual. *Radiología.* 2012; 265 (1): 267-272]. Los materiales basados en elementos de bajo número atómico 10 aún no han recibido atención o interés de investigación para aplicaciones de realce de contraste TC o DECT. El documento GB1174366 describe un medio de contraste de rayos X que comprende ferrita de magnesio que tiene un tamaño de partícula de 1 a 50 micrómetros para el examen de diagnóstico del tracto gastrointestinal.

15 Con respecto a la calidad y utilidad de la imagen, el material de contraste entérico yodado no se puede diferenciar 20 fácilmente de los agentes yodados intravasculares mediante DECT, excepto por el contexto. El material de contraste entérico de bario no se puede diferenciar fácilmente de los agentes yodados intravasculares mediante DECT, excepto por el contexto. La extravasación de bario del intestino al tejido circundante actúa como adyuvante y exacerba sustancialmente las infecciones y los abscesos. El bario extravasado puede causar granulación tisular. El bario puede 25 flocular (cubrir la pared del intestino, a menudo en un patrón heterogéneo grueso, y por lo tanto causar artefactos en las imágenes o apariencias confusas del intestino. El bario intravasado (bario que se filtra del intestino dañado al torrente sanguíneo) puede causar micro émbolos en el pulmón, o hígado y tienen retención prolongada. Las suspensiones de bario se separan fácilmente y deben agitarse justo antes de la ingestión. Los agentes de bario dejan 30 un residuo blanco calcáreo dentro y alrededor de la boca y en la ropa.

35 Un agente de contraste oral/entérico que no interfiera con los agentes de contraste intravenosos para la obtención de imágenes por TC del realce/no realce de la pared intestinal provocaría un cambio de marco dramático en el enfoque de la obtención de imágenes por TC del abdomen y permitiría que la DECT mejorara drásticamente las imágenes abdominales. La TC de energía dual es una tecnología relativamente nueva, con prácticos escáneres DECT clínicos disponibles solo por menos de 10 años. Actualmente, la mayoría de los radiólogos administran contraste entérico para 40 tomografías computarizadas abdominopélvicas de rutina para distinguir el intestino de otras estructuras intraperitoneales (como líquido libre, colecciones loculadas, ovarios, tumores).

45 Sin embargo, este contraste entérico oscurece el realce/no realce vascular de la pared intestinal, reduciendo así la eficacia de la TC para la evaluación de la inflamación intestinal, el tumor, la isquemia y otras patologías. Además, el material de contraste extravasado puede ser ambiguo en cuanto a si proviene del intestino, de un vaso sanguíneo o de ambos. Actualmente, no se dispone de ningún material de contraste factible complementario a los materiales de contraste a base de yodo o bario.

Breve resumen de la invención

50 La presente invención resuelve estos y otros problemas proporcionando formulaciones seguras y eficaces que utilizan compuestos de bajo número atómico como materiales de contraste de TC entérico (o DECT) adecuados para uso humano. En varias realizaciones, la presente invención proporciona los beneficios del contraste entérico con TC sin los inconvenientes de los medios de contraste entérico actuales. Los beneficios del contraste oral incluyen: identificación superior de fugas entéricas, detección de colecciones extraluminales como abscesos, detección de 55 tumores y masas abdominopélvicas, evaluación del tiempo de tránsito intestinal, evaluación del punto de transición de la obstrucción intestinal, evaluación superior del engrosamiento de la pared intestinal. Las dificultades del contraste entérico incluyen: toxicidad del material de contraste yodado o de bario (ver más abajo), o cuando se administra material de contraste intravascular concurrente, oscurecimiento de hallazgos de importancia crítica para la isquemia mural intestinal o inflamación intestinal, oscurecimiento de la vasculatura abdominopelviana, prevención de tridimensionalidad, reformaciones para la angiografía por TC, ambigüedad en cuanto al origen del material de contraste extravasado y oscurecimiento de la hemorragia gastrointestinal intraluminal activa.

60 El uso de un agente de número atómico bajo tiene muchos beneficios sobre el uso de la mayoría de los agentes de número atómico más alto: 1) el coste puede ser menor; 2) la toxicidad puede ser mucho menor; y 3) muchos agentes de bajo número atómico ya se utilizan en alimentos o medicamentos de venta libre. Los agentes de bajo número atómico pueden reemplazar a los de alto número atómico para TC de rutina.

65 Los agentes entéricos para TC son generalmente más seguros que los inyectables por varias razones: 1) Se necesitan dosis y concentraciones de contraste entérico sustancialmente más bajas que los agentes intravasculares. La administración típica de agentes yodados por vía intravenosa requiere hasta 150 ml de 350 mg de yodo/ml de

contraste (dosis de 52 gramos) para una tomografía computarizada abdominal. La dosis oral típica es de 800 ml de sólo 10 mg de yodo/ml de contraste (dosis total de yodo de 8 gramos); 2) Se absorbe muy poco material de contraste a través de la pared intestinal hacia la vasculatura; 3) La viscosidad y la osmolalidad son de mínima preocupación para los materiales de contraste entéricos; 4) La toxicidad renal, que se observa con todos los agentes intravasculares, es poco probable con los agentes entéricos; 5) Es mucho menos probable que ocurran reacciones anafilactoides e inmunes con la administración entérica que con la intravascular.

Además, el agente entérico no yodado, sin bario de la invención, cuando se usa para TC clínica, ofrece la ventaja de permitir la administración simultánea de un agente entérico e intravascular u otro agente del compartimento corporal, sin embargo, los agentes pueden diferenciarse fácilmente entre sí mediante TC de energía dual o múltiple. Debido a que los agentes se administran de manera que se obtienen imágenes cuando están presentes simultáneamente en el cuerpo, en una realización, se proporciona el co-registro esencialmente completo de imágenes de regiones de contraste realizado y la información disponible para la evaluación es mayor que si cada material de contraste fuera entregado y se obtuvieran imágenes por separado y se realizaran tomografías computarizadas por separado. Además, en una realización ejemplar, la dosis de radiación es la mitad de lo que proporcionarían dos exploraciones independientes. En varias realizaciones, el medio y las formulaciones de la invención facilitan la repetición de la exploración por TC, reduciendo la ambigüedad causada por el contraste oral basado en materiales diferentes administrados previamente.

Las formulaciones y el método de la invención también proporcionan la ventaja de reducir la dosis de radiación debido a la menor necesidad de exploraciones repetidas/de seguimiento. La presente invención proporciona un método para adquirir una imagen de tomografía computarizada de rayos X de contraste realizado de un sujeto, dicho método comprende: administrar oralmente a dicho sujeto una cantidad eficaz para el diagnóstico de una formulación de medio de contraste entérico que comprende:

(a) partículas de un material seleccionado entre micropartículas y nanopartículas, dichas partículas comprenden un núcleo que consiste en un óxido de un elemento con un número atómico de 6 a 20, en el que dicho medio de contraste entérico tiene una relación de número de TC de 80: 140 kVp de aproximadamente 1.2 a aproximadamente 1.5 y en el que dichas partículas están recubiertas con un material compatible con la administración entérica de dicha formulación, dicho recubrimiento comprende un polímero que es un miembro seleccionado de un poli (óxido de alquíleno), un poli (aminoácido), un poli (éster) polímero, un polisacárido, polivinilpirrolidona, un polímero de poli (vinilo), un polímero de poli (etilen imina), un polímero de poli (acrílico), un polímero de poli (siloxano), una proteína, un dendrímero y una combinación de los mismos, dichas partículas constituyen el 30 % (p/p) al 70 % (p/p) de dicha formulación; y

(b) un vehículo farmacéuticamente aceptable en el que se dispersan dichas partículas; y adquirir dicha imagen de tomografía computarizada de rayos X de dicho sujeto, en el que dicha imagen es una imagen de una región seleccionada del abdomen y la pelvis de dicho sujeto.

La presente invención también proporciona una formulación de medio de contraste entérico, dicha formulación comprende:

(a) un medio de contraste entérico que comprende partículas de un material seleccionado entre micropartículas y nanopartículas, dichas partículas comprenden un núcleo constituido por un óxido, dichas partículas comprenden una pluralidad de átomos de un elemento con un número atómico de 6 a 20, en el que dicho medio de contraste entérico tiene una relación de número de TC de 80: 140 kVp de aproximadamente 1.2 a aproximadamente 1.5 y en el que dichas partículas están recubiertas con un material compatible con la administración entérica de dicha formulación, dicho material de recubrimiento comprende un polímero orgánico con un peso molecular inferior a 3 Kd que es un miembro seleccionado de un poli (óxido de alquíleno), un poli (aminoácido), un polímero de poli (éster), polivinilpirrolidona, un polímero de poli (vinilo), un polímero de poli (etilen imina), un polímero de poli (acrílico), un polímero de poli (siloxano), una proteína, un dendrímero y una combinación de los mismos, constituyendo dichas partículas del 30 % (p/p) al 70 % (p/p) de dicha formulación; y

(b) un vehículo farmacéuticamente aceptable en el que se dispersan dichas partículas.

En una realización ejemplar, la invención proporciona una formulación de medio de contraste que también puede administrarse en otras cavidades corporales que pueden ser naturales como la vagina o la vejiga, o creadas quirúrgicamente como neovejigas, o dispositivos médicos artificiales como tubos, catéteres, bolsas, reservorios o bombas.

En la descripción que sigue se exponen ventajas ilustrativas, objetos y realizaciones adicionales de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una micropartícula de SiO_2 recubierta de polietilenglicol. El recubrimiento se realiza mediante enlaces de siloxano.

La Fig. 2 es una micropartícula de SiO_2 recubierta de cadena larga de alquilo (C18). El recubrimiento se realiza mediante enlaces de siloxano.

La Fig. 3 muestra la descomposición de dos materiales para diferenciar el contraste entérico de sílice del contraste intravascular yodado en la TC en un conejo. En la imagen de TC convencional (imagen más a la izquierda), el material de contraste entérico y el contraste intravascular son difíciles de distinguir excepto por el contexto. Ambos materiales aparecen de color blanco, lo que indica una alta atenuación de rayos X. En la descomposición estándar de dos materiales DECT de General Electric de la tomografía computarizada de energía dual, el contraste entérico de sílice se ve tanto en el mapa de agua (parte superior central) como en el mapa de yodo (imagen superior derecha), lo que lo distingue del contraste intravascular yodado que es visto sólo en el mapa de yodo. En las imágenes de descomposición de dos materiales DECT de General Electric modificadas (fila inferior), el material de contraste de sílice aparece solo en el mapa de sílice (imagen inferior central) que también muestra los componentes de tejido blando y agua de la imagen. El mapa de yodo (abajo a la derecha) muestra el material de contraste yodado intravascular. Tenga en cuenta que el software de General Electric, en este punto, muestra el gas como una señal blanca brillante; las mejoras adicionales en este software comercial pueden evitar la asignación incorrecta de esta señal (consulte la siguiente figura).

La Fig. 4 muestra la descomposición de tres materiales para diferenciar el contraste entérico de sílice del contraste intravascular yodado en la TC en un conejo. En la imagen de TC convencional (imagen central izquierda), el material de contraste entérico y el contraste intravascular son difíciles de distinguir excepto por el contexto. Ambos materiales aparecen de color blanco, lo que indica una alta atenuación de los rayos X. En la descomposición de tres materiales de la tomografía computarizada de energía dual realizada utilizando un algoritmo de software modificado, el mapa de contraste intravascular yodado (imagen superior derecha), el mapa de contraste entérico de sílice (imagen central derecha) y el mapa de tejidos blandos (imagen inferior derecha) claramente muestran las diferentes distribuciones de los dos materiales de contraste. El realce de la pared intestinal con material de contraste intravascular se oscurece en la imagen de TC convencional, pero se ve en el mapa de contraste intravascular yodado. Los tres materiales se diferencian fácilmente y están perfectamente registrados. Debido al perfecto registro conjunto, la información disponible para la evaluación es mayor que si cada material de contraste se entregara por separado y se realizaran tomografías computarizadas por separado. Además, la dosis de radiación es la mitad de lo que producirían dos exploraciones independientes.

La Fig. 5 muestra un conejo diferente evaluado usando descomposición de tres materiales para diferenciar el contraste entérico de sílice del contraste intravascular yodado en la TC. En la imagen de TC convencional (imagen central izquierda), el material de contraste entérico y el contraste intravascular son difíciles de distinguir excepto por el contexto. Ambos materiales aparecen de color blanco, lo que indica una alta atenuación de los rayos X. En la descomposición de tres materiales de la tomografía computarizada de energía dual, el mapa de contraste intravascular yodado (imagen superior derecha), el mapa de contraste entérico de sílice (imagen central derecha) y el mapa de tejidos blandos (imagen inferior derecha) muestran claramente las diferentes distribuciones de los dos materiales de contraste. El realce de la pared intestinal con material de contraste intravascular se oscurece en la imagen de TC convencional, pero se ve en el mapa de contraste intravascular yodado. Los tres materiales se diferencian fácilmente y están perfectamente registrados conjuntamente. Debido al perfecto registro conjunto, la información disponible para la evaluación es mayor que si cada material de contraste se entregara por separado y se realizaran tomografías computarizadas por separado. Además, la dosis de radiación es la mitad de lo que producirían dos exploraciones independientes.

La Fig. 6 muestra descomposiciones de dos materiales para diferenciar el contraste entérico de Mg(OH)_2 del contraste intravascular yodado en la TC en un conejo. La TC convencional (primera columna, imagen transversal en la parte superior, imagen coronal en la parte inferior) muestra una apariencia confusa con el Mg entérico y el material de contraste yodado intravascular superpuestos entre sí. El mapa de tejido blando/magnesio muestra el material de contraste de magnesio en el intestino sin señal de interferencia del material de contraste yodado intravascular. El mapa de yodo (columna derecha) muestra un angiograma por TC de alta resolución con visualización detallada de los vasos sanguíneos, incluidas pequeñas ramas oscurecidas por el material de contraste entérico en la imagen convencional de TC. El mapa de yodo también muestra el realce de la pared intestinal por el contraste yodado que fue oscurecido por el material de contraste entérico en la imagen de TC convencional. Estas últimas pantallas son imposibles de obtener mediante TC convencional cuando se administran simultáneamente tanto contraste entérico como vascular convencional. MIP = Proyección de intensidad máxima.

La Fig. 7 es una tabulación de una lista ejemplar de compuestos de z bajo que se utilizan como materiales de contraste de TC en la invención.

La Fig. 8. Dosis alta de micropartículas de SiO_2 recubiertas de bario al 2.1 % p/v por sonda gástrica o PEG-350 (como una suspensión al 50 % p/p en un medio de 5 % p/p de PEG5000 y 3 % p/p de D-sorbitol) en ratones Swiss-Webster en un estudio sin GLP. Cada punto de datos es un promedio de 3 ratones. No se observó toxicidad obvia en ratones después de una dosis 4X en los días 1 y 2 observada durante un total de 19 días (gráfico de la izquierda), o en ratones que recibieron 2 veces la dosis diaria durante 14 días y se observó durante un total de 17 días (gráfico de la derecha). Dentro de cada cohorte, no se observaron diferencias significativas en las trayectorias de la curva de crecimiento de

los ratones que recibieron SiO_2 en comparación con los ratones de control (sulfato de bario al 2.1 % p/v). No se observó ninguna lesión grave de órganos internos en ninguno de los ratones en el momento del sacrificio.

La Fig. 9. Números de TC a diferentes potenciales de tubo de rayos X y relaciones numéricas de TC de 80: 140 kVp de materiales inertes de ejemplo. Los números de TC se midieron a potenciales de tubo de 80, 100, 120 y 140 kVp en un escáner TC clínico comercial. Las partículas fabricadas a partir de estos materiales ejemplares sirven como nuevos agentes de contraste de TC diferenciables de los agentes yodados o de bario basándose en una gran diferencia en su proporción de número de TC de 80: 140 kVp en comparación con los de los agentes yodados o de bario. En las dos últimas filas de la tabla se muestran ejemplos de agentes yodados y de bario.

La Fig. 10. Micropartículas de sílice ejemplares y su número de TC y relaciones de número de TC de 80: 140 kVp. Los números de TC se midieron a potenciales de tubo TC de 80, 100, 120 y 140 kVp en un escáner TC clínico comercial. Todas las partículas se suspendieron a concentraciones de 35 % (p/p) de SiO_2 en agua. Se utilizaron tres tipos de micropartículas de sílice: sílice cristalina (1-5 μm de diámetro, sílice estadounidense); sílice amorfa fundida (3-5 μm de diámetro); y sílice amorfa esférica (1-2 μm de diámetro). Para cada tipo de sílice, se formularon y probaron tres versiones: la versión original sin recubrimiento de sílice suspendida en agua; Versión A revestida, que es una sílice revestida de silano PEG350 suspendida en agua; y Versión B recubierta, que es una sílice recubierta de silano PEG350 suspendida en un vehículo acuoso (5 % en peso de mPEG5000 y 3 % en peso de D-sorbitol) para mejorar la suspensión de las partículas en agua (ausencia de sedimento/sobrenadante para la sílice amorfa). De particular interés, las micropartículas de sílice fundida y amorfa probadas tienen ventajas sobre la sílice cristalina probada porque el grado de sedimentación y formación de gránulos para la sílice amorfa parece marcadamente más bajo que para el tipo cristalino en este rango de tamaño de prueba de 1-5 micrómetros (tenga en cuenta que ambos tipos de sílice tienen una gravedad específica similar). La sílice amorfa es una opción preferida porque es bien sabido que la sílice cristalina está asociada con un mayor riesgo de carcinogénesis y fibrosis pulmonar que la sílice amorfa o fundida.

Además, se encontró que partículas de sílice de diámetro incluso mayor (50 micrómetros, de Spectrum Chemicals Inc), sin recubrir o recubiertas con PEG350 (o PEG2000), sedimentaban muy fácilmente después de suspenderse en agua, lo que indica que el tamaño de partícula domina la estabilidad de la suspensión independientemente del revestimiento, lo que concuerda bien con los cálculos teóricos. Un intervalo de tamaño preferido es de 1 a 5 micrómetros de diámetro, más preferiblemente de ~ 1 micrómetro de diámetro. Una formulación preferida es una suspensión de sílice homogénea y estable.

La Fig. 11. Los materiales ejemplares de bajo número atómico muestran un número de TC similar y relaciones numéricas de TC de 80: 140 kVp cuando se escanean en escáneres TC de energía dual de General Electric y Siemens. Los números de TC se midieron a potenciales de tubo de TC de 80, 100, 120 y 140 kVp en escáneres TC de energía dual clínicos comerciales. Para el instrumento de General Electric, el escáner era un 750 HD. Para el instrumento Siemens, el escáner era un Somatom Definition. El coloide de sílice (Ludox® TM-50) es 50 % p/p en agua de Aldrich Inc. La sílice amorfa recubierta es una sílice fundida de 3-5 micrómetros (Henan Hengxing Inc, China) recubierta con polietilenglicol 350 silano como una suspensión al 35 % p/p en agua destilada. La sílice esférica amorfa es de 1-2 micrómetros de American Elements Inc (Los Ángeles, CA) y se suspendió al 35 % p/p en agua destilada. El hidróxido de magnesio es "UtiliMag H" de Martin Marietta Magnesia Inc (Baltimore, MD) como una suspensión al 60 % p/p de Mg(OH)_2 en agua.

La Fig. 12 es un esquema ejemplar para micropartículas de sílice revestidas en la superficie mediante un silano aniónico para producir un revestimiento cargado negativamente.

Descripción detallada de la invención

I. Introducción

La TC espectral y de energía dual es una capacidad estándar de los escáneres modernos. La tecnología de energía dual actual permite obtener imágenes simultáneas de pacientes en dos o más potenciales de tubo diferentes (como 80 y 140 kVp). Los espectros de energía de rayos X de estos potenciales de tubo se pueden modificar aún más mediante el filtrado selectivo del haz de rayos X de kVp bajo o alto, como mediante el uso de un filtro de estaño, para lograr una mejor separación espectral. También se pueden adquirir imágenes de TC espetrales y de energía dual utilizando otros métodos, incluidos detectores de sándwich o recuento de fotones que cuantifican la atenuación de rayos X de diferentes partes de un espectro de rayos X. Los materiales en el cuerpo se diferencian en función de las diferencias en sus relaciones de números de TC de potencial de tubo alto a bajo (por ejemplo, relaciones de número de TC de 80: 140 kVp), que están relacionadas con los números atómicos de los átomos en el material. Una simulación de las relaciones de números de TC para un escáner de TC clínico muestra que el yodo y el bario exhiben relaciones de números de TC casi máximas de 80: 140 kVp para los escáneres clínicos actuales, según lo medido por la Unidad Hounsfield. Los materiales con relaciones más ampliamente diferentes se diferencian más claramente por DECT, por lo que el yodo y el bario se pueden diferenciar bastante bien del agua o de la mayoría de los tejidos blandos, que tienen relaciones de número de TC de 80: 140 kVp de aproximadamente 1.0. Los elementos ideales para incorporar en el material de contraste para permitir la diferenciación del yodo y el bario tendrían relaciones cercanas a 1.0

(corresponden a números atómicos altos, por ejemplo, entre 71 y 83, o también números atómicos bajos, por ejemplo, entre 3 y 20).

Los materiales de los que se obtienen imágenes con energía dual o TC espectral se pueden separar digitalmente mediante métodos relacionados. La más simple es la descomposición de 2 materiales, mediante la cual la señal de cada voxel se asigna proporcionalmente a uno u otro material en función de la relación de número de TC de 80: 140 kVp (baja energía a alta energía). Este método genera dos imágenes, una que representa la señal asignada a un material y la otra que representa la señal asignada al otro material. Se puede utilizar un método de descomposición de 3 materiales un poco más complejo para separar tres materiales basándose en las relaciones numéricas de TC de 80: 140 kVp (baja energía a alta energía) de tres materiales y suponiendo que la suma de las densidades proporcionales de los tres materiales es 1.0. La descomposición de múltiples materiales se puede obtener mediante la aplicación iterativa de descomposiciones de 3 o 2 materiales para resolver la contribución de la señal de TC de 3 o más materiales. Todos estos métodos también se pueden utilizar para generar imágenes de TC monocromáticas virtuales, que son imágenes extrapoladas que representan cómo se vería el objeto fotografiado en diferentes imágenes de TC monocromáticas, asumiendo que el objeto estaba compuesto en su totalidad por los materiales asumidos en el método de descomposición de material.

De los elementos de alto número atómico, el tantalio (Ta, Z = 73), el tungsteno (W, Z = 74), el bismuto (Bi, Z = 83) y el oro (Au, Z = 79) se encuentran entre los menos tóxicos. El oro es generalmente inerte, pero es demasiado caro de utilizar para material de contraste de gran volumen. Las nanopartículas o suspensiones hechas de estos elementos tienen relaciones numéricas de TC de 80: 140 kVp de entre 1.0 y 1.2, son muy adecuadas para diferenciarse del material de contraste con base yodada (1.70) y bario (1.71), y son mínimamente tóxicas y probablemente cumplan con los requisitos de seguridad necesarios para uso clínico. Dado que las relaciones numéricas de TC de 80: 140 kVp para dichos materiales de contraste son muy similares al agua y los tejidos blandos, la descomposición comercial de yodo frente a la densidad del material de tejido blando, disponible en todos los proveedores de escáneres de TC, proporciona una separación de muy buena a excelente del yodo y de estos agentes incluso sin optimización de software específica de contraste, la señal de estos agentes se ve principalmente, si no exclusivamente, en el mapa de densidad "agua/tejido blando", pero no en el mapa de yodo, en una separación de descomposición de dos materiales. Una desventaja de estos agentes con alto Z es que se han descrito previamente varios compuestos y formulaciones de cada elemento para su uso en material de contraste de rayos X o TC. Otra desventaja de los agentes con alto Z es su alto coste general y la preocupación por la seguridad del paciente.

En particular, los elementos de bajo número Z no se han descrito como átomos indicadores para TC o material de contraste de rayos X. Sin embargo, la presente invención proporciona formulaciones seguras de elementos de bajo número Z (y composiciones de estos elementos) que proporcionan materiales seguros y eficaces para agentes de contraste entéricos. En realizaciones ejemplares, estas formulaciones tienen relaciones numéricas de TC de 80: 140 kVp entre aproximadamente 1.05 y 1.3. Por lo tanto, estos materiales se diferencian fácilmente de los materiales de contraste basados en bario y yodados convencionales disponibles en el mercado utilizando una simple descomposición de dos materiales. Además, los materiales que tienen relaciones numéricas de TC de 80: 140 kVp por encima de aproximadamente 1.2 también pueden diferenciarse del agua y los tejidos blandos, así como del material de contraste a base de yodo/bario mediante el uso de descomposición de tres y varios materiales. Potencialmente, los avances adicionales en la tecnología TC permitirán una mayor capacidad para distinguir entre materiales con diferentes relaciones de absorción de rayos X en diferentes espectros de energía de rayos X.

Para la formación de imágenes de diagnóstico médico, el coeficiente de atenuación de rayos X, y por lo tanto el número de TC (una medida de la señal de TC) a una concentración fija, de un material de contraste aumenta exponencialmente con el número atómico efectivo del material [R. C. Murty, Effective atomic numbers of heterogeneous materials, *Nature*. 1965; 207, 398-399]. El número atómico efectivo de un material depende en gran medida de los átomos indicadores, que son los átomos del material que más contribuyen a la atenuación de rayos X del material en la formación de imágenes. Históricamente, solo los átomos indicadores de alto número atómico, como el yodo (Z = 53) o el bario (Z = 56), se han utilizado como átomos indicadores para materiales de contraste "positivos", que son materiales de contraste con un número de TC sustancialmente más alto que el agua o el agua blanda. tejido. No se han descrito altas concentraciones de materiales de bajo número atómico para su uso con TC como material de contraste positivo. Por primera vez, la presente invención proporciona un medio de contraste entérico eficaz y de bajo coste, y formulaciones de este medio, basadas en elementos de número Z bajo para imágenes de rayos X y TC, que incluyen TC espectral y de energía dual.

II. Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento generalmente tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Generalmente, la nomenclatura usada aquí y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, formulación farmacéutica e imágenes médicas son los bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica.

Los artículos “un” y “una” se utilizan en este documento para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento. Los agentes de contraste con yodo, bario u otros átomos con Z mayor que 52 son materiales ejemplares de “alta Z”.

5 La designación como materiales de “alta Z” o “baja Z” se basa en la comparación del número atómico del átomo indicador con el número atómico de yodo (Z = 53) y bario (Z = 56) que son los más comúnmente usados átomos indicadores en agentes de contraste clínico disponibles para imágenes de rayos X y TC actuales.

10 Una “enfermedad” es un estado de salud de un animal en el que el animal no puede mantener la homeostasis y en el que, si la enfermedad no mejora, la salud del animal continúa deteriorándose.

15 El término “vida media” o “ $t_{1/2}$ ”, como se usa en el presente documento en el contexto de la administración de un medio de contraste entérico de la invención a un paciente, se define como el tiempo requerido para que la concentración entérica de un fármaco en un paciente se reduzca a la mitad. Puede haber más de una vida media asociada con el medio de contraste dependiendo de múltiples mecanismos de eliminación, redistribución y otros mecanismos bien conocidos en la técnica. Se encuentra una explicación adicional de la “vida media” en *Pharmaceutical Biotechnology* (1997, DFA Crommelin y RD Sindelar, eds., Harwood Publishers, Amsterdam, págs. 101 - 120).

20 “Formulación de medio de contraste entérico” como se usa en este documento significa, a menos que se indique lo contrario, una formulación líquida farmacéuticamente aceptable para la administración a un sujeto, que comprende al menos un medio de contraste entérico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que suspende el medio, y que se prepara disolviendo o suspendiendo un medio de contraste entérico como se describe en este documento, por ejemplo, en forma de polvo, emulsión o puré, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, antes de su uso para la administración al sujeto. Preferiblemente, el medio de suspensión es acuoso.

25 El término “tiempo de residencia”, como se usa en el presente documento en el contexto de la administración de un medio de contraste entérico a un paciente, se define como el tiempo medio que el medio de contraste entérico permanece en el cuerpo del paciente después de la dosificación.

30 El término “soluble en agua” se refiere a fracciones que tienen algún grado detectable de solubilidad en agua (por ejemplo, > 1 g/litro en este documento). Los métodos para detectar y/o cuantificar la solubilidad en agua son bien conocidos en la técnica. Los polímeros solubles en agua ejemplares incluyen péptidos, sacáridos, poli (éteres), poli (aminas), poli (ácidos carboxílicos) y similares. Los péptidos pueden tener secuencias mixtas o estar compuestos por un solo aminoácido, por ejemplo, poli (lisina). De manera similar, los sacáridos pueden ser de secuencia mixta o estar compuestos por una única subunidad de sacárido, por ejemplo, dextrano, amilosa, quitosano y poli (ácido siálico). Un poli (éter) ejemplar es el poli (etilenglicol). La poli (etilenimina) es una poliamina ejemplar, y el poli (ácido aspártico) es un poli (ácido carboxílico) representativo.

40 “Poli (óxido de alquileno)” se refiere a un género de compuestos que tienen una cadena principal de poliéter. Las especies de poli (óxido de alquileno) de uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, especies de cadena lineal y ramificada. Además, las especies de poli (óxido de alquileno) ejemplares pueden terminar en uno o más grupos reactivos, activables o inertes. Por ejemplo, el poli (etilenglicol) es un poli (óxido de alquileno) que consta de subunidades repetidas de óxido de etileno, que pueden incluir o no fracciones reactivas, activables o inertes adicionales en cualquiera de los terminales. Las especies de poli (óxido de alquileno) útiles incluyen aquellas en las que un extremo está “protegido” por un grupo inerte, por ejemplo, monometoxi-poli (óxido de alquileno). Cuando la molécula es una especie ramificada, puede incluir múltiples grupos reactivos, activables o inertes en los terminales de las cadenas de óxido de alquileno y los grupos reactivos pueden ser iguales o diferentes. También se conocen en la técnica derivados de especies de poli (óxido de alquileno) de cadena lineal que son heterobifuncionales.

50 Como se usa en este documento, “portador farmacéuticamente aceptable” incluye cualquier material que cuando se combina con el conjugado retiene la actividad de la actividad del conjugado y no es reactivo con el sistema inmunitario del sujeto. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los portadores farmacéuticos estándar tales como una solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones tales como una emulsión de aceite/agua y varios tipos de agentes humectantes. Otros portadores también pueden incluir soluciones estériles, comprimidos que incluyen comprimidos recubiertos y cápsulas. Típicamente, dichos portadores contienen excipientes tales como almidón, leche, azúcar, ciertos tipos de arcilla, gelatina, ácido esteárico o sales del mismo, estearato de magnesio o calcio, talco, grasas o aceites vegetales, gomas, glicoles u otros excipientes conocidos. Dichos portadores también pueden incluir aditivos de sabor, textura y color u otros ingredientes. Las composiciones que comprenden dichos portadores se formulan mediante métodos convencionales bien conocidos.

60 Como se usa en este documento, “administrar” significa administración oral, administración como supositorio, contacto tópico, administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal o subcutánea, administración intratecal o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una bomba mini-osmótica, al sujeto.

65

El término “medio de contraste entérico” como se usa en este documento se entiende que significa un componente seco o no suspendido o una mezcla de componentes que comprende al menos una sustancia absorbente de rayos X y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede incluir otros componentes, por ejemplo, agentes enmascaradores del sabor, antioxidantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, etc. La “mezcla de suspensión seca” se puede disolver o suspender posteriormente en un medio de suspensión para formar la formulación de medio de contraste entérico de la invención. Términos tales como “medio de suspensión” y “excipiente farmacéuticamente aceptable”, como se usan en el presente documento, se refieren al medio en el que se suspenden los componentes del medio de contraste entérico.

5 10 Se entiende que los términos “revestimiento” y “revestido”, como se usan en este documento, incluyen revestimientos que son biocompatibles en un entorno que tiene un valor de pH ácido, neutro o básico.

15 Los términos “partícula” y “partículas” como se usan en este documento se refieren a sustancias de flujo libre de cualquier forma que sean mayores de aproximadamente 1 nm, tales como cristales, perlas (partículas lisas, redondas o esféricas), gránulos, esferas y gránulos.

20 25 El término “sabor enmascarado” como se usa en este documento se refiere a cualquier formulación o partícula, o composición farmacéutica oral que comprende un medio de contraste entérico de sabor desagradable de la invención que ha sido tratado para hacerlo apetecible y/o que no libera sustancialmente el medio de contraste entérico en la boca, sino más bien, por ejemplo, en el estómago o el tracto intestinal.

30 35 “Un sabor desagradable y/o amargo”, como se usa en este documento, significa que la mayoría de los pacientes humanos considera que el medio de contraste entérico tiene un sabor desagradable y/o amargo y/o extremadamente amargo después de la ingestión.

40 45 50 55 Los escáneres TC clínicos actuales pueden generar diferentes espectros de rayos X para la formación de imágenes. Los espectros de energía dependen principalmente de la configuración del potencial del tubo (kVp) de la máquina y, por lo general, oscilan entre 80 y 140 kVp. Estos ajustes de kVp dan como resultado que los escáneres de TC generen rayos X con un espectro de energías, siendo los rayos X de energía más alta 80 keV en un ajuste de potencial de tubo de 80 kVp y 140 keV a 140 kVp. Los espectros de rayos X se pueden modular, por ejemplo, pasando los rayos X a través de un filtro como el de aluminio, cobre o estaño. Para cualquier energía monocromática de rayos X que pase a través de un material conocido, el grado de atenuación de los rayos X se define por la ley de Beer-Lambert y es proporcional a a) la densidad de los átomos, b) la distancia a través del material que pasan los rayos X, y c) el coeficiente de atenuación de rayos X para ese átomo o material en particular a esa energía de rayos X en particular. Dado que el espectro de rayos X es relativamente constante en cualquier ajuste de kVp dado para un escáner dado, la relación de atenuación de rayos X a 80 frente a 140 kVp se puede determinar para cualquier material dado. Generalmente, el yodo y el bario tienen una relación de número de TC de 80: 140 kVp de aproximadamente 1,7 a 1,8 cuando se obtienen imágenes con un escáner de TC estándar que utiliza un filtro de aluminio o cobre, aunque se pueden obtener relaciones de número de TC de 80: 140 kVp sustancialmente más altas si se utiliza un filtro de estaño. se utiliza para la obtención de imágenes de 140 kVp (A. N. Primak, J. C. Ramirez Giraldo, X. Liu, L. Yu, and C. H. McCollough. Improved dual-energy material discrimination for dualsource CT by means of additional spectral filtration. Med. Phys. 36 (4), pp 1359-1369. Abril 2009). El agua tiene, por definición, una relación de número de TC de 80: 140 kVp de 1.0, ya que el agua se define como que tiene un número de TC de 0 unidades Hounsfield para cualquier espectro de rayos X dado en TC. Los elementos de la tabla periódica tienen relaciones numéricas de TC de 80: 140 kVp que oscilan entre aproximadamente 0.9 y 1.8. Los materiales con relaciones numéricas de TC de 80: 140 kVp más divergentes se distinguen más fácilmente en TC de energía dual o espectral. Otros métodos para obtener TC de energía dual incluyen la selección de diferentes configuraciones de potencial de tubo (por ejemplo, 100 kVp y 140 kVp) y dan resultados similares a los de TC de energía dual de 80 y 140 kVp. Los métodos alternativos para obtener TC de energía dual o múltiple son que los espectros de rayos X se pueden modificar para obtener una mayor separación de los espectros de energía (por ejemplo, mediante la aplicación de un filtro de estaño a uno de los tubos de ajuste de kVp) o se pueden utilizar otros métodos para cuantificar la cantidad de absorción de rayos X de energía diferente (por ejemplo, detectores de intercalación en los que las capas superiores de los detectores de rayos X bloquean los rayos X de baja energía, modulando así el espectro de rayos X al que se aplican las capas inferiores) están expuestos; detectores de recuento de fotones). Estos otros métodos todavía son de uso limitado para diferenciar los materiales yodados de los basados en bario, y pueden diferenciar mejor los materiales con átomos de número atómico muy diferente.

III. Modalidades

60 65 La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones y/o ejemplos de la siguiente descripción que no están cubiertos por las reivindicaciones adjuntas no se consideran parte de la presente invención.

A. Composiciones

65 En una realización ejemplar, la invención proporciona un medio de contraste entérico y una formulación del mismo que se diferencia fácilmente de otros materiales de contraste actualmente disponibles. La invención se ilustra con

- referencia a una formulación de medio de contraste entérico. Una formulación ejemplar comprende, (a) un medio de contraste entérico que comprende partículas esencialmente insolubles en agua de un material seleccionado entre micropartículas y nanopartículas. Las partículas ejemplares comprenden un material que comprende una pluralidad de átomos de un elemento con un número atómico menor que 52, por ejemplo, de 6 a 52, y preferiblemente menor que 30. En varias realizaciones, las partículas están recubiertas con un material compatible con la administración entérica de la formulación a un sujeto que necesite dicha administración.
- En un aspecto ejemplar, los elementos que componen el medio de contraste incluyen opcionalmente un elemento que tiene un número atómico de 12-39. Los elementos ejemplares de uso en el medio de contraste de la invención incluyen, Mg, Al, Si, P, Ca.
- En varias realizaciones, el elemento se selecciona por su capacidad para absorber o atenuar los rayos X.
- En una realización ejemplar, el medio de contraste se formula en un vehículo farmacéuticamente aceptable en el que se suspenden dichas partículas. En un ejemplo de realización, el elemento no es plata ($Z = 47$).
- La población de átomos en las partículas es variable y un experto en la técnica puede determinar fácilmente la composición correcta de las partículas elementales. En una realización ejemplar, la pluralidad de átomos comprende una primera subpoblación de átomos que tienen un primer número atómico y una segunda subpoblación de átomos que tienen un segundo número atómico. El primer número atómico y el segundo número atómico son números atómicos diferentes.
- Uno o más elementos con bajo Z pueden estar combinados entre sí o con otros átomos. Por ejemplo, en una realización, la invención proporciona un material que comprende además uno o más átomos seleccionados de oxígeno y azufre que forman un compuesto con dicho elemento. El medio de contraste de la invención puede incluir uno o más componentes basados en carbono (por ejemplo, ligandos). En diversas realizaciones, el medio de contraste se selecciona de un óxido, un carbonato, un borato, un hidróxido, un fosfato y una sal de un ácido orgánico del elemento.
- En varias realizaciones, el medio de contraste entérico de la invención incluye un recubrimiento que comprende un polímero soluble en agua. Como apreciarán los expertos en la técnica, los polímeros solubles en agua apropiados para su aplicación en la presente invención incluyen, sin limitación, un polí (óxido de alquíleno), un polí (aminoácido), un polímero de polí (éster), un polisacárido, una proteína, polivinilpirrolidona, un polímero de polí (vinilo), un polímero de polí (etilen imina), un polímero de polí (acrílico), un polímero de polí (siloxano), dendrímeros PAMAM y otros dendrímeros, y una combinación de los mismos, así como polímeros hidrosolubles discutidos a continuación.
- Ya sean polímeros solubles en agua o no, los polímeros incorporados en el medio de contraste de la invención pueden tener sustancialmente cualquier peso molecular. Por ejemplo, polímeros dentro del rango de peso molecular de aproximadamente 2 kd a aproximadamente 1000 kd daltóns, por ejemplo, aproximadamente 1.5 kd a aproximadamente 500 kd, por ejemplo, de aproximadamente 2 kd a aproximadamente 100 kd, por ejemplo, de aproximadamente 3 kd a aproximadamente 70 kd, son de uso en la presente invención.
- En una realización ejemplar, el recubrimiento comprende una molécula orgánica con un peso molecular de menos de aproximadamente 3 kd, menos de aproximadamente 2 kd o menos de aproximadamente 1.5 kd. En una realización ejemplar, el recubrimiento comprende una molécula orgánica con un peso molecular de menos de aproximadamente 3 kd, menos de aproximadamente 2 kd o menos de aproximadamente 1.5 kd, que es un miembro seleccionado de un ácido orgánico (o alcohol, amina) y sus derivados o análogos, un oligosacárido y una combinación de los mismos.
- En una realización ejemplar, el recubrimiento es una proteína, por ejemplo, albúmina.
- Las partículas útiles de la invención se encuentran con tamaños específicos y dentro de una gama de tamaños. En una realización ejemplar, el diámetro de las partículas de la invención es de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 500 micrómetros, por ejemplo, de 1 nm a aproximadamente 500 micrómetros, por ejemplo, de 1 micrómetro a aproximadamente 50 micrómetros que abarcan cada valor de diámetro individual y cada rango de diámetro dentro del rango más amplio en todos los criterios de valoración; en varias formas de realización, las partículas son mayores de aproximadamente 50 micrómetros. Otros tamaños de partículas útiles incluyen, por ejemplo, de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 50 micrómetros, por ejemplo, de aproximadamente 30 micrómetros a aproximadamente 50 micrómetros.
- La formulación de la invención puede tomar la forma de cualquier tipo de suspensión, coloide, emulsión o solución. Cuando la formulación de la invención es una mezcla con un vehículo, la formulación está en una forma seleccionada de una suspensión, un coloide, una emulsión, un hidrogel y una combinación de los mismos. Las formulaciones de la invención pueden incluir un solo medio de contraste entérico o dos o más medios de contraste entérico. Los medios pueden estar presentes en concentraciones similares de acuerdo con cualquier medida útil de concentración. Una realización ejemplar incluye diferentes concentraciones de uno o más elementos en el medio de contraste. Por tanto, en diversas realizaciones, desde aproximadamente el 10 % (p/p, expresado como porcentaje en peso, por ejemplo, aproximadamente 10 gramos de compuesto de agente de contraste contenido en aproximadamente 100 gramos de

- la formulación de contraste total) hasta aproximadamente el 90 % (p/p) del peso de dicha formulación son dichas partículas. En una realización ejemplar, la formulación incluye aproximadamente 30 % (p/p) a aproximadamente 50 % (p/p) de las partículas. Las formulaciones de la invención incluyen una población de partículas de la invención suspendidas en un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo incluye cualquier otro componente útil. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el vehículo comprende un medio acuoso y además comprende un aditivo para impartir una segunda propiedad a la formulación, por ejemplo, retardar la deshidratación de dicha formulación en el intestino, proporcionar sabor, estabilizar la suspensión, mejorar la fluidez de la suspensión, espesar la suspensión, proporcionar tamponamiento del pH y una combinación de los mismos.
- 10 En particular, los elementos de bajo número Z no se han descrito como átomos indicadores para TC o material de contraste de rayos X. Sin embargo, en varias realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones seguras de elementos de bajo número Z (y composiciones de estos elementos) en materiales seguros y eficaces para agentes de contraste entéricos, y las formulaciones ejemplares tienen relaciones de número de TC de 80: 140 kVp entre aproximadamente 1.05 y aproximadamente 1.4. Por lo tanto, estos materiales se diferencian fácilmente de los materiales de contraste basados en bario y yodados convencionales disponibles en el mercado utilizando una simple descomposición de dos materiales. Además, los medios de contraste ejemplares que tienen relaciones numéricas de TC de 80: 140 kVp entre aproximadamente 1.2 y aproximadamente 1.5 también pueden diferenciarse del agua y los tejidos blandos, así como del material de contraste a base de yodo/bario mediante el uso de 3 materiales y descomposición de múltiples materiales.
- 15 20 Las formulaciones de la invención son distintas tanto molecular como funcionalmente y pueden reconocerse por ambas características. Por ejemplo, en una realización, el medio de contraste entérico tiene una relación de número de TC de 80: 140 kVp menor o igual a aproximadamente 1.7. Las partículas con valores útiles ejemplares para esta relación incluyen aquellas con una relación de aproximadamente 0.9 a aproximadamente 1.7, por ejemplo, de aproximadamente 0.95 a aproximadamente 1.4, por ejemplo, de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 1.3. Esta cantidad se puede determinar fácilmente para cualquier medio de contraste de la invención por un experto en la técnica.
- 25 30 En varias realizaciones, las formulaciones de la invención se obtienen en escáneres de TC espectrales o de energía dual que utilizan diferentes filtros para la formación de imágenes de kVp bajo y alto, tales como filtros de aluminio o cobre para las imágenes de kVp bajo y filtros de estaño para la alta formación de imágenes de kVp. El uso de tales filtros selectivos permite una mayor separación espectral de los haces de formación de imágenes de rayos X de bajo y alto kVp y permite una separación superior por descomposición del material de la formulación de la invención del material de contraste convencional yodado o de bario y del agua y los tejidos blandos.
- 35 40 45 En un ejemplo de realización, la formulación de la invención incluye un segundo medio de contraste diferente del primer medio de contraste. El segundo medio de contraste puede ser soluble o insoluble en el vehículo farmacéuticamente aceptable. Cuando el segundo medio de contraste es un agente particulado, el segundo medio de contraste puede incluir diferentes átomos en el núcleo particulado, un recubrimiento diferente, tener un diámetro diferente, etc. con respecto al primer medio de contraste. El segundo medio de contraste también puede ser uno o más de un medio de contraste yodado, basado en Ba, Gd, W o Ta.
- 50 55 En una realización ejemplar, el segundo medio de contraste es un medio basado en Mg, por ejemplo, Mg(OH)₂. Dentro del alcance de la invención se encuentran formulaciones diseñadas para la administración de dosis única. Estos formatos de dosis unitarias contienen una cantidad suficiente de la formulación de la invención para proporcionar un contraste detectable en un sujeto al que se administran. En una realización ejemplar, la formulación de dosis unitaria incluye un recipiente que contiene suficiente medio de contraste para mejorar, de una manera significativa para el diagnóstico, una imagen de diagnóstico de un sujeto al que se le ha administrado la dosis unitaria. El recipiente puede ser un vial, una bolsa de infusión o cualquier otro recipiente apropiado. El medio de contraste puede estar en forma de un líquido preformulado, un concentrado o un polvo. En una realización ejemplar, el sujeto pesa aproximadamente 70 kg. En una realización ejemplar, la imagen se mide a través del abdomen del sujeto, la pelvis del sujeto o una combinación de los mismos.
- 60 65 70 Cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento se puede formular y utilizar para la administración a través de una variedad de rutas. Las vías de administración ejemplares incluyen oral, rectal, intravaginal, intravascular, intratecal, intravesicular y similares. No se han descrito altas concentraciones de materiales de bajo número atómico para su uso con TC como material de contraste positivo. En una realización ejemplar, los materiales de contraste con bajo Z en la formulación están altamente concentrados, por ejemplo, alrededor de 100 a alrededor de 900 mg/g, por ejemplo, alrededor de 150 a alrededor de 500 mg/g, por ejemplo, alrededor de 200 a alrededor de 300 mg/g) en términos de átomos del elemento atenuador de rayos X ("átomos clave" o "átomos indicadores"). En una realización ejemplar, las partículas representan desde aproximadamente el 30 % (p/p) hasta aproximadamente el 70 % (p/p), por ejemplo, desde aproximadamente el 40 % (p/p) hasta aproximadamente el 60 % (p/p) de la formulación. Las concentraciones en este documento se refieren a las de los elementos clave en el material de contraste que contribuyen a la mayor parte de la atenuación de rayos X

(absorción/dispersión), generalmente, pero no necesariamente, el elemento con el número atómico más alto dentro de la molécula. La atenuación de rayos X es una función del coeficiente de atenuación de rayos X de los átomos individuales para el espectro de rayos X multiplicado por la concentración de los átomos en la formulación de contraste.

5 Dado que los materiales con bajo Z no atenúan los rayos X utilizados para la TC médica, así como los materiales con alto Z, como yodo, bario, gadolinio u otros átomos, se necesitan concentraciones molares más altas de materiales con bajo Z para producir atenuación de rayos X de intensidad similar a la de los materiales de alto Z en TC. Por tanto, en una realización ejemplar, la invención proporciona una formulación de un agente de contraste entérico que tiene una concentración más alta del elemento con bajo Z que la de un elemento con Z alto en las formulaciones de medio de contraste entérico conocidas.

10 Los materiales de contraste para la formación de imágenes deben ser muy seguros para una amplia gama de pacientes y estados patológicos. Ya sea que los pacientes estén enfermos o relativamente sanos, todos se beneficiarían enormemente de los estudios de imágenes que tienen un riesgo bajo de lesiones y toxicidad. En una realización ejemplar, la invención proporciona un medio de contraste entérico con una LD50 > aproximadamente 5 g/kg que daría un buen margen de seguridad y sería comparable a la LD50 de los agentes de contraste de bario o yodados convencionales.

15 20 En varias realizaciones, el medio de contraste de la invención y preferiblemente su formulación exhibe estabilidad química en un amplio rango de pH (por ejemplo, de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 9). El estómago expone el contenido entérico a un pH bajo de 1.5 y la bilis y el intestino delgado pueden exponer el contenido entérico a un pH alto de hasta 9. La estabilidad fisicoquímica es un componente crítico de seguridad y ayuda a minimizar el riesgo de reacciones o eventos adversos. Pueden ocurrir reacciones adversas si ocurriera una disolución o degradación excesiva de los materiales en el tracto gastrointestinal, o si los productos de descomposición son potencialmente tóxicos.

25 30 En varias realizaciones, la invención proporciona un medio de contraste y una formulación de un medio de contraste con un t_{1/2} que es lo suficientemente largo como para permitir la finalización de un experimento de formación de imágenes con la concentración del elemento bajo en Z que permanece esencialmente sin disminuir dentro la región de interés. En varias realizaciones, la invención proporciona un medio de contraste y una formulación que tiene un tiempo de residencia in vivo que es suficientemente corto para permitir que esencialmente todos los átomos administrados con bajo Z sean eliminados del cuerpo del sujeto antes de ser alterados (metabolizados, hidrolizados, oxidados, etc.) por el cuerpo del sujeto.

35 40 En varias realizaciones, el tiempo de tránsito entérico de la formulación es menos de 12 horas en sujetos normales. En una realización ejemplar, la formulación incluye sorbitol, polietilenglicol o ambos para acelerar los tiempos de tránsito entérico.

45 50 En una realización ejemplar, la invención proporciona un medio de contraste que se disuelve lentamente de modo que la mayoría de los átomos con bajo Z administrados se eliminan a través del tracto gastrointestinal antes de ser alterados por el cuerpo del sujeto, y una porción disuelta o alterada es eliminada excretada por el tracto urinario. Una realización ejemplar es el Mg(OH)₂ que tiene una baja solubilidad de aproximadamente 12 mg por litro, y los iones de magnesio libres se excretan rápidamente por los riñones a la orina en pacientes con función renal normal.

55 60 En una realización ejemplar, la formulación de la invención evita los riesgos asociados con la dispersión/formulación homogénea actual. Por ejemplo, en los métodos actuales que utilizan formulaciones actuales, la dispersión heterogénea puede causar artefactos de imagen que podrían confundirse o enmascarar hallazgos anormales. Además, los agentes de contraste de bario tienden a flocular o recubrir la mucosa del intestino, lo que puede causar artefactos de imagen en la TC.

65 La formulación farmacéutica de la presente invención puede incluir opcionalmente excipientes y otros ingredientes tales como uno o más edulcorantes, sabores y/o modificadores de sabor adicionales para enmascarar un sabor amargo o desgradable, agentes de suspensión, deslizantes, antioxidantes, conservantes y otros excipientes según sea necesario.

La suspensión de la invención puede incluir opcionalmente uno o más antioxidantes, si es necesario, modificadores del sabor, edulcorantes, deslizantes, agentes de suspensión y conservantes.

65 Como se apreciará, los ingredientes opcionales anteriores pueden añadirse a la formulación en polvo de la invención y/o a la suspensión oral de la invención.

- 5 Los antioxidantes adecuados para su uso en la presente incluyen cualquier agente conveniente conocido en la técnica para este propósito, como metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, clorhidrato de cisteína, ácido cítrico, ácido succínico, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, prefiriéndose ácido málico, EDTA con metabisulfito de sodio o bisulfito de sodio.
- 10 Se pueden emplear antioxidantes en una cantidad que protegerá la formulación de la oxidación, como resultará evidente para un experto en la técnica.
- 15 10 Los edulcorantes para usar en las formulaciones de la invención pueden ser cualquier agente conveniente conocido en la técnica para este propósito y pueden seleccionarse de cualquier grupo edulcorante compatible, tales como edulcorantes naturales como sacarosa, fructosa, dextrosa, xilitol, sorbitol o manitol, así como edulcorantes artificiales como aspartamo, acesulfame K y sucrolosa. El xilitol y el aspartamo son edulcorantes preferidos.
- 20 15 Los sabores y modificadores del sabor o modificadores del sabor también se pueden usar para mejorar aún más el sabor y pueden ser cualquier agente conveniente conocido en la técnica para este propósito e incluyen, pero no se limitan a, sabor a naranja, sabor a albaricoque, sabor a chocolate, sabor a arce, sabor a vainilla, sabor a regaliz, sabor a vainilla naranja, crema de menta, sabor a cereza, sabor a vainilla y cereza, sabor a mezcla de bayas, sabor a maracuyá, sabor a mandarina, sabor a chicle, sabor a ponche tropical, compuesto jugoso para uva, aroma de uva, aroma de uva artificial, aroma de goma de mascar de uva, aroma de tutti-frutti y combinaciones de los mismos.
- 25 20 Los agentes de suspensión pueden ser cualquier agente conveniente conocido en la técnica para este propósito y se pueden seleccionar de goma xantana, goma guar, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxipropilmcelulosa, polivinilpirrolidona, alginatos y carboxilmetylcelulosa de sodio siendo preferido carboxilmetylcelulosa de sodio ("Na CMC"). Los agentes de suspensión se pueden emplear en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 20 % en peso de la formulación en polvo, y de aproximadamente 0 a aproximadamente 10 % en peso de la suspensión oral.
- 30 25 Los conservantes pueden ser cualquier agente conveniente conocido en la técnica para este propósito y pueden seleccionarse del grupo que consiste en cualquier compuesto compatible con fármacos activos tales como metilparabeno y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio, sorbato de potasio, prefiriéndose el metilparabeno.
- 35 30 La invención también proporciona kits para su uso en un entorno clínico y/o de investigación. Un kit ejemplar incluye: (a) un primer vial que contiene el medio de contraste entérico de la invención; y (b) instrucciones para usar y/o formular el medio de contraste entérico. En varias realizaciones, el kit comprende además un segundo vial que contiene un segundo medio de contraste; e instrucciones para administrar y/o formular el primer y segundo medio de contraste entérico en un entorno clínico o de investigación.
- 40 35 El medio de contraste contenido en el segundo vial puede ser soluble o insoluble en el vehículo farmacéuticamente aceptable. Cuando el segundo medio de contraste es un agente particulado, el segundo medio de contraste puede incluir diferentes átomos en el núcleo particulado, un recubrimiento diferente, tener un diámetro diferente, etc. con respecto al primer medio de contraste. El segundo medio de contraste también puede ser uno o más de un medio de contraste yodado, basado en Ba, Gd, W, Bi o Ta.
- 45 40 En una realización ejemplar, el segundo medio de contraste es un medio basado en Mg, por ejemplo, Mg(OH)₂.
- 50 45 Las partículas activadas útiles para formar el medio de contraste revestido de la invención se describen en este documento. La discusión se centra en preparar una partícula que se activa y posteriormente se modifica ("recubre") con un grupo modificador (por ejemplo, polímero soluble en agua) para mayor claridad de la ilustración. En particular, la discusión se centra en la preparación de azúcares modificados que incluyen una fracción de poli (etilenglicol). Los expertos apreciarán que los métodos expuestos en este documento son ampliamente aplicables a la preparación de partículas activadas y sus conjugados poliméricos, por lo tanto, la discusión no debe interpretarse como una limitación del alcance de la invención.
- 55 50 En general, la partícula y el grupo de modificación se unen entre sí mediante el uso de grupos reactivos, que típicamente se transforman mediante el proceso de enlace en un nuevo grupo funcional orgánico o especie no reactiva. Los grupos reactivos y las clases de reacciones útiles en la práctica de la presente invención son generalmente aquellos que son bien conocidos en la técnica de la química de bioconjungados. Las clases de reacciones actualmente favorecidas disponibles para activar partículas son aquellas que proceden en condiciones relativamente suaves. Estos incluyen, pero no se limitan a, sustituciones nucleofílicas (por ejemplo, reacciones de aminas y alcoholes con haluros de acilo, ésteres activos), sustituciones electrofílicas (por ejemplo, reacciones de enamina) y adiciones a enlaces múltiples carbono-carbono y carbono-heteroátomo (por ejemplo, Reacción de Michael, adición de Diels-Alder). Estas y otras reacciones útiles se analizan, por ejemplo, en Smith y March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 5^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 2001; Hermanson, BIOCONJUGATE TECHNIQUES, Academic Press, San Diego, 1996; y Feeney et al., MODIFICACIÓN DE PROTEÍNAS; Serie Advances in Chemistry, vol. 198, American Chemical Society, Washington, D.C., 1982.

Los grupos funcionales reactivos útiles que cuelgan de una partícula activada o un grupo modificador incluyen, pero no se limitan a:

- 5 (a) grupos carboxilo y diversos derivados de los mismos, incluidos, entre otros, ésteres de N-hidroxisuccinimida, ésteres de N-hidroxibenzotriazol, haluros de ácido, acil imidazoles, tioésteres, ésteres de p-nitrofenilo, ésteres de alquilo, alquenilo, alquinilo y aromáticos;
- 10 (b) grupos hidroxilo, que pueden convertirse, por ejemplo, en ésteres, éteres, aldehídos, etc.
- 15 (c) grupos haloalquilo, en los que el haluro puede desplazarse posteriormente con un grupo nucleofílico como, por ejemplo, una amina, un anión carboxilato, un anión tiol, un carbanión o un ión alcóxido, lo que da como resultado la unión covalente de un nuevo grupo en el grupo funcional del átomo de halógeno;
- 20 (d) grupos dienófilos, que son capaces de participar en reacciones de Diels-Alder como, por ejemplo, grupos maleimido;
- 25 (e) grupos aldehído o cetona, de modo que la posterior derivatización sea posible mediante la formación de derivados de carbonilo tales como, por ejemplo, iminas, hidrazonas, semicarbazonas u oximas, o mediante mecanismos tales como la adición de Grignard o la adición de alquil-litio;
- 30 (f) grupos haluro de sulfonilo para la posterior reacción con aminas, por ejemplo, para formar sulfonamidas;
- 35 (g) grupos tiol, que pueden, por ejemplo, convertirse en disulfuros o reaccionar con haluros de alquilo y acilo;
- 40 (h) grupos amina o sulfhidrilo, que pueden estar, por ejemplo, acilados, alquilados u oxidados;
- 45 (i) alquenos, que pueden sufrir, por ejemplo, cicloadiciones, acilación, adición de Michael, etc; y
- 50 (j) epóxidos, que pueden reaccionar con, por ejemplo, aminas y compuestos hidroxílicos.

Los grupos funcionales reactivos pueden protegerse de participar en la reacción mediante la presencia de un grupo protector. Los expertos en la técnica comprenden cómo proteger un grupo funcional particular de modo que no interfiera con un conjunto elegido de condiciones de reacción. Para ejemplos de grupos protectores útiles, véase, por ejemplo, Greene et al., PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Las rutas ejemplares para partículas modificadas y revestidas se muestran en la FIG. 1 y FIG. 2.

El uso de derivados reactivos de PEG (u otros polímeros o revestimientos) para unir uno o más grupos modificadores a la partícula está dentro del alcance de la presente invención. La invención no está limitada por la identidad del análogo de PEG reactivo. Muchos derivados activados de poli (etilenglicol) están disponibles comercialmente y en la bibliografía. Está dentro de las capacidades de un experto elegir, y sintetizar si es necesario, un derivado de PEG activado apropiado con el que preparar un sustrato útil en la presente invención. Véase, Abuchowski et al. Cancer Biochem. Biophys., 7: 175 - 186 (1984); Abuchowski et al., J. Biol. Chem., 252: 3582 - 3586 (1977); Jackson et al., Anal. Biochem. 165: 114 - 127 (1987); Koide et al., Biochem Biophys. Res. Commun., 111: 659-667 (1983)), tresilato (Nilsson et al., Methods Enzymol., 104: 56-69 (1984); Delgado et al., Biotechnol. Appl. Biochem., 12: 119-128 (1990)); Ésteres activos derivados de N-hidroxisuccinimida (Buckmann et al., Makromol. Chem., 182: 1379-1384 (1981); Joppich et al., Makromol. Chem., 180: 1381-1384 (1979); Abuchowski et al., Cancer Biochem. Biophys., 7: 175-186 (1984); Katreet et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84: 1487-1491 (1987); Kitamura et al., Cancer Res., 51: 4310- 4315 (1991); Bocci et al., Z. Naturforsch., 38C: 94-99 (1983), carbonatos (Zalipsky et al., POLY (ETHYLENE GLYCOL) CHEMISTRY: BIOTECHNICAL AND BIOMEDICAL APPLICATIONS, Harris, Ed., Plenum Press, Nueva York, 1992, págs. 347-370; Zalipsky et al., Biotechnol. Appl. Biochem., 15: 100-114 (1992); Veronese et al., Appl. Biochem. Biotech., 11: 141-152 (1985)), formiatos de imidazolilo (Beauchamp et al., Anal. Biochem., 131: 25-33 (1983); Berger et al., Blood, 71: 1641-1647 (1988)), 4-ditiopiridinas (Woghiren et al., Bioconjugate Chem., 4: 314-318 (1993)), isocianatos (Byun et al., ASAIO Journal, M649-M-653 (1992)) y epóxidos (patente de EE.UU. Noishiki et al., (1989). Otros grupos de enlace incluyen el enlace de uretano entre los grupos amino y el PEG activado. Ver, Veronese, et al., Appl. Biochem. Biotechnol., 11: 141 - 152 (1985).

El revestimiento de partículas de la invención puede incluir uno o más polímeros. Los sistemas de administración de fármacos poliméricos son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Dunn et al., Eds. POLYMERIC DRUGS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, ACS Symposium Series Vol. 469, American Chemical Society, Washington, D.C. 1991. Los expertos en la técnica apreciarán que sustancialmente cualquier polímero insoluble en agua conocido es aplicable al medio de contraste de la presente invención.

65 Los polímeros representativos incluyen, pero no se limitan a, polifosfazinas, poli (alcoholes vinílicos), poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, poliacrilamidas, polialquilenglicoles, óxidos de polialquieno, tereftalatos de

polialquileno, éteres polivinílicos, ésteres polivinílicos, haluros de polivinilo, polivinilpirrolidona, poliglicoluro, polisíloxanos, poliuretanos, poli (metacrilato de metilo), poli (metacrilato de etilo), poli (metacrilato de butilo), poli (metacrilato de isobutilo), poli (metacrilato de hexilo), poli (metacrilato de isodecilo), poli (metacrilato de laurilo), poli (metacrilato de fenilo), poli (acrilato de metilo), poli (acrilato de isopropilo), poli (acrilato de isobutilo), poli (acrilato de octadecilo) polietileno, polipropileno, poli (etilenglicol), poli (óxido de etileno), poli (tereftalato de etileno), poli (acetato de vinilo), cloruro de polivinilo, poliestireno, polivinilpirrolidona, plurónicos y polivinilfenol y sus copolímeros.

Los polímeros naturales modificados sintéticamente de uso en el medio de contraste de la invención incluyen, pero no se limitan a, alquil celulosas, hidroxialquil celulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa y nitrocelulosas. Los miembros preferidos de las amplias clases de polímeros naturales modificados sintéticamente incluyen, pero no se limitan a, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxibutilmetylcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, triacetato de celulosa, sal sódica de sulfato de celulosa y polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos y ácido algínico.

Estos y otros polímeros discutidos en este documento se pueden obtener fácilmente de fuentes comerciales tales como Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO.), Polysciences (Warrenton, PA.), Aldrich (Milwaukee, WI.), Fluka (Ronkonkoma, NY) y BioRad (Richmond, CA), o bien sintetizados a partir de monómeros obtenidos de estos proveedores utilizando técnicas estándar.

En varias realizaciones, la partícula se recubre con uno o más polímeros biodegradables o bioesporbibles. Los polímeros biodegradables representativos de uso en las partículas de la invención incluyen, pero no se limitan a, polilacturos, poliglicólicos y copolímeros de los mismos, poli (tereftalato de etileno), poli (ácido butírico), poli (ácido valérico), poli (lacturo-co- caprolactona), poli (lacturo-co-glicólico), polianhídridos, poliortoésteres, mezclas y copolímeros de los mismos.

Para los propósitos de la presente invención, el término "molécula bioreabsorbible" incluye una región que es capaz de ser metabolizada o degradada y reabsorbida y/o eliminada a través de las rutas excretoras normales del cuerpo. Dichos metabolitos o productos de degradación son preferiblemente sustancialmente no tóxicos para el cuerpo.

La región bioreabsorbible puede ser hidrófoba o hidrófila, siempre que la composición de copolímero en su conjunto no se convierta en soluble en agua. Por tanto, la región bioabsorbible se selecciona basándose en la preferencia de que el polímero, en su conjunto, permanezca insoluble en agua. Por consiguiente, las propiedades relativas, es decir, los tipos de grupos funcionales contenidos y las relaciones relativas de la región biorreabsorbible y la región hidrófila se seleccionan para asegurar que las composiciones biorreabsorbibles útiles permanezcan insolubles en agua.

Los polímeros reabsorbibles ejemplares incluyen, por ejemplo, copolímeros de bloque reabsorbibles producidos sintéticamente de poli (ácido α -hidroxicarboxílico)/poli (oxialquileno, (ver, Cohn et al., Patente de Estados Unidos No. 4.826.945). Estos copolímeros no son reticulados y son solubles en agua para que el cuerpo pueda excretar las composiciones de copolímero de bloques degradadas Véase, Younes et al., J Biomed. Mater. Res. 21: 1301-1316 (1987); y Cohn et al., J Biomed. Mater. Res. 22: 993-1009 (1988).

Los polímeros biorreabsorbibles actualmente preferidos incluyen uno o más componentes seleccionados de poli (ésteres), poli (hidroxiácidos), poli (lactonas), poli (amidas), poli (éster-amidas), poli (aminoácidos), poli (anhídridos), poli (ortoésteres), poli (carbonatos), poli (fosfazinas), poli (fosfoésteres), poli (tioésteres), polisacáridos y mezclas de los mismos. Más preferiblemente aún, el polímero bioreabsorbible incluye un componente poli (hidroxi) ácido. De los poli (hidroxi) ácidos, se prefieren ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido policaproico, ácido polibutírico, ácido polivalérico y copolímeros y mezclas de los mismos.

B. Métodos

La invención también proporciona métodos para utilizar las formulaciones de la invención para adquirir y mejorar imágenes de TC clínicamente significativas de un sujeto al que se administra la formulación de la invención. Por tanto, en una realización ejemplar, la invención proporciona un método para adquirir una imagen de TC con contraste mejorado de un sujeto. El método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz para el diagnóstico de dicha formulación de medio de contraste entérico de la invención; y adquirir la imagen TC del sujeto. En diversas realizaciones, el medio de contraste entérico tiene una relación numérica de TC de 80: 140 kVp menor o igual a aproximadamente 1.7 en dicha imagen en un experimento de formación de imágenes DECT.

En una realización ejemplar, la invención proporciona una imagen de TC con contraste mejorado de un sujeto a través de una región del sujeto en la que se distribuye el medio de contraste de la invención.

La imagen de la invención y las adquiridas mediante el método de la invención utilizan un medio de contraste de la invención. La imagen se toma a través de cualquier sección del cuerpo del sujeto. En un método ejemplar, la imagen es a través del abdomen y/o pelvis del sujeto.

- La invención también proporciona métodos para postprocesar las imágenes de TC para separar digitalmente la señal de TC producida por el medio de contraste de la invención de la señal de TC producida por tejidos blandos, fluidos corporales u otro medio de contraste. En varias realizaciones, la descomposición de dos materiales o la descomposición de tres materiales o imágenes monocromáticas virtuales y una combinación de las mismas se usa
- 5 para separar la señal de TC producida por el material de contraste de la invención de la señal de TC producida por otro medio de contraste o tejidos corporales. En una realización exemplar de la invención, el posprocesamiento de la imagen de descomposición del material produce nuevas imágenes de TC en las que la señal de TC del material de contraste de la invención se resalta o se resta de la señal de TC producida por el otro material de contraste o tejidos corporales. En una realización exemplar de la invención, el posprocesamiento de la imagen de descomposición del
- 10 material produce nuevas imágenes de TC en las que la señal de TC de un material de contraste distinto del contraste de la invención se resalta o se resta de la señal de TC producida por el material de contraste de la invención o tejidos corporales.
- 15 En una realización exemplar, se obtiene una imagen del agente de contraste de la invención, después de la administración a un sujeto, usando un escáner de TC espectral o de energía dual.
- En varias realizaciones, el agente de contraste de la invención se forma una imagen, después de la administración a un sujeto, usando un escáner de TC de energía dual o espectral con diferentes materiales o filtros de espesor que
- 20 modifican los espectros de energía de los haces de rayos X. Los materiales exemplares para filtrar los espectros de energía de los haces de rayos X incluyen, pero no se limitan a, aluminio, cobre o estaño.
- 25 En una realización exemplar, se obtienen imágenes del agente de contraste de la invención, después de la administración a un sujeto, usando un escáner de TC de energía dual o espectral y las imágenes se procesan posteriormente para separar digitalmente el agente de contraste de otros agentes de contraste administrados a el sujeto o del tejido blando del sujeto.
- 30 En determinadas realizaciones, se obtienen imágenes del agente de contraste de la invención, después de la administración a un sujeto, utilizando un escáner de TC de energía dual o espectral y las imágenes se procesan posteriormente para separar digitalmente el agente de contraste de otros agentes de contraste administrados al paciente. sujeto o tejido blando del sujeto usando 2 materiales; 3 materiales; o descomposición de múltiples materiales obtenida a partir de datos de TC de imágenes o espacios de proyección.
- 35 En varias realizaciones, se obtienen imágenes del agente de contraste, después de la administración a un sujeto, usando un escáner de TC de energía dual o espectral y las imágenes se procesan posteriormente para separar digitalmente el agente de contraste de otros agentes de contraste administrados al sujeto o al tejido blando del sujeto mediante imágenes monocromáticas virtuales.
- 40 La invención también proporciona una realización en la que se obtienen imágenes del agente de contraste de la invención, después de la administración a un sujeto, utilizando un escáner de TC de energía dual o espectral y las imágenes se procesan posteriormente para separar digitalmente el agente de contraste de otros agentes de contraste o del tejido blando del sujeto utilizando una combinación de imágenes o datos de TC del espacio de proyección e imágenes monocromáticas virtuales.
- 45 Una de las ventajas de los medios de contraste y las formulaciones de la invención es la compatibilidad con la administración de uno o más agentes de contraste adicionales a través de cualquier ruta deseada. En varias realizaciones, el método comprende además administrar al sujeto un segundo medio de contraste diferente del medio de contraste entérico. En varias realizaciones, el segundo medio de contraste se administra a través de una ruta seleccionada entre administración intravascular, administración entérica, administración anal y administración en una cavidad corporal diferente que es natural (por ejemplo, vagina, vejiga), creada quirúrgicamente (por ejemplo, neovejiga, bolsa ileal), o artificial (por ejemplo, un dispositivo médico como un catéter, depósito, tubo o bomba). Se puede administrar una pluralidad de materiales de contraste a diferentes compartimentos corporales. En una realización exemplar, el segundo medio de contraste es un medio a base de yodo o bario, y un tercer medio de contraste es un medio de contraste a base de tantalio o tungsteno.
- 55 En una realización exemplar, el primer y segundo agentes de contraste se pueden distinguir entre sí en un conjunto de imágenes que abarca una región en la que se distribuyen tanto el primer como el segundo medio de contraste. Un segundo medio de contraste exemplar es un medio de contraste yodado.
- 60 El segundo medio de contraste puede ser soluble o insoluble en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Cuando el segundo medio de contraste es un agente particulado, el segundo medio de contraste puede incluir diferentes átomos en el núcleo particulado, un recubrimiento diferente, ser de un diámetro diferente, etc. en relación con los primeros agentes de contraste. El segundo medio de contraste también puede ser uno o más de un medio de contraste yodado, basado en Ba, Gd, W o Ta.
- 65 En una realización exemplar, el segundo medio de contraste es un medio a base de yodo o a base de bario.

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar realizaciones ejemplares de la invención que no definen ni limitan su alcance.

Ejemplos

5

Ejemplo 1

Agentes a base de sílice

10 El desarrollo de material de contraste basado en sílice comenzó a partir de partículas de SiO_2 disponibles comercialmente que incluyen materiales de nanopartículas coloidales (tamaño de partícula de 100-200 nm), por ejemplo, formulaciones LUDOX o SYTON en concentraciones tan altas como 50 % en peso de SiO_2 (Sigma-Aldrich Inc), que tiene un número de TC de 670-520 HU a 80-140 kVp (voltaje del tubo del escáner de TC), y una relación numérica de TC distingüible de 80: 140 kVp \sim 1.3 en comparación con el contraste yodado (relación numérica TC 80: 140 kVp de -1.7). Estos materiales son altamente estables a pH 9-10 tal como se recibieron, pero se encontró que se reticulaban para convertirse en geles duros dentro de una hora (pH 5.0) o dentro de varias horas (pH 7.0) después de que el pH se cambia al rango de 2 a 7 (Véase, Iler RK. La química de la sílice: solubilidad, polimerización, coloide y propiedades superficiales y bioquímica. John Wiley & Sons, 1979, p366). El uso de un tampón de pH como tampón de carbonato 50 mM (pH 9.0) aparentemente puede prevenir la gelificación, pero es posible que no pueda eliminar de manera confiable este grave riesgo de seguridad *in vivo*. Por lo tanto, se realizaron modificaciones químicas de la superficie de estas nanopartículas/micropartículas de SiO_2 para producir las formulaciones con inercia o estabilidad química, utilizando los reactivos de recubrimiento seguros y fácilmente disponibles/sintetizables, ver FIG. 1 y FIG. 2.

Procedimiento de modificación química

25

Método A

30 Se secó Monometoxi PEG350 ("m-PEG", 8.9 g, Sigma-Aldrich) mediante destilación azeotrópica con benceno anhídrico, luego se disolvió en diclorometano anhídrico (100 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución enfriada se le añadió cloroformato de 4-nitrofenilo (10.1 g en 25 ml de diclorometano), seguido de la adición de piridina anhídria (30 ml). Despues de una reacción durante la noche a 0-5 °C, la mezcla se concentró en un evaporador de sobra (baño de agua a 40 °C) hasta aproximadamente 50 ml, y el producto se precipitó añadiendo éter anhídrico (200 ml) y luego se enfrió hasta -20 °C. durante media hora. El precipitado se filtró, se lavó con éter frío y luego se secó al vacío, dando un sólido blanco como el monocarbonato de m-PEG350 (rendimiento 11.6 g).

35

35 A una solución del monocarbonato de m-PEG350 anterior (7.5 g) en cloroformo anhídrico (50 ml), se le añadió 3-aminopropiltriethoxsilano (3.2 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, con exclusión de la humedad. Cuando se completó la reacción, la solución amarilla se evaporó hasta \sim 20 ml, luego se añadió éter anhídrico (100 ml) para producir un producto almidonado. El jarabe se redissolvió en cloroformo (15 ml) y se precipitó de nuevo con éter y se secó al vacío para producir un jarabe ligeramente amarillo (8.1 g) como el reactivo de revestimiento de m-PEG350-trietoxsilano. Su estructura fue confirmada por H-1 RMN (400 MHz, CDCl_3): 0.6, 1.7, 2.9 ppm ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.1 y 3.9 ppm (OCH_2CH_3), 3.6 ppm (PEG). De manera similar, se sintetizó y caracterizó m-PEG2000-trietoxsilano.

45

45 Se mezclaron nanopartículas de sílice (100 g de SiO_2 amorfó, precipitadas con acetona de coloide de sílice LUDOX comercial, Sigma-Aldrich, 100-200 nm) con 200 ml de N,N-dimetilformamida con agitación moderada a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de suspensión el reactivo de PEG-trietoxsilano (5.0 g, la cantidad dependiendo del área superficial específica de la partícula y por tanto del tamaño de partícula). Con agitación vigorosa, a esta suspensión se le añadió gota a gota una solución recién mezclada de amoniaco (29.1 %, 10.0 ml) en 20 ml de DMF con un embudo de goteo en 30 min. La reacción de recubrimiento continuó durante 24 horas a temperatura ambiente. Despues de reposar durante media hora, se desecharó el sobrenadante, luego se añadió acetona (\sim 200 ml) para precipitar completamente las partículas de sílice revestidas. El producto de partículas en bruto se aisló por centrifugación (1 min, 3000 rpm), luego se resuspendió en acetona para otro ciclo de lavado. Este procedimiento de purificación se repitió 3-4 veces hasta que no se detectó amoniaco mediante pruebas en papeles de pH húmedos. El precipitado ligeramente amarillo resultante se lavó adicionalmente con agua destilada durante 4-5 ciclos hasta que no se detectó reactivo de PEG-silano en el sobrenadante por UV (210 nm), cada ciclo de lavado consistió en centrifugación (1 min) y resuspensión en agua al agitar en torbellino (30 segundos). Despues de lavar con acetona y luego secar al vacío el precipitado, se obtuvieron micropartículas de sílice revestidas con PEG350 como un polvo blanco (rendimiento 80.6 g). La RMN de H-1 de una suspensión concentrada de sílice revestida (35 % p/p en D_2O) confirmó la existencia de una capa de PEG (3.6 ppm) en las partículas.

60

60 Confirmación de inercia química: se preparó una suspensión del producto de micropartículas de sílice revestidas con PEG (2 g) en 2 g de agua destilada, luego se ajustó su pH a 5.2. Nunca se observó gelificación durante 14 días. Un experimento de control en paralelo con el coloide de sílice no modificado (LUDOX-50) dio un gel duro en solo 60 minutos después de que su pH se ajustara a 5.2 desde el pH original 9 tal como se recibió. Esta eliminación de la

reactividad de reticulación confirmó el éxito del recubrimiento de PEG en esta nanopartícula. Sus propiedades se enumeran a continuación.

Formulación:

5 300-500 mg SiO₂/gramo en agua destilada o solución de sorbital al 3 % o solución de metilcelulosa al 1-2 %.

Atenuación de rayos X:

10 Igual que las formulaciones de SiO₂ sin recubrimiento a las mismas concentraciones.

Relación de número de TC de 80: 140 kVp:

15 Igual que las formulaciones de SiO₂ sin recubrimiento (~1.3).

15 Estabilidad química:

No se observó ningún efecto gelificante a pH entre 1.5 y 9.0;

20 No se encontró precipitación instantánea al agregar una solución de NaOH 1 M, como se observó para los coloides de nanopartículas de sílice sin recubrimiento debido a la existencia de abundantes grupos silanol.

Estabilidad física de la suspensión acuosa:

25 No apareció precipitación significativa durante > 3 horas a temperatura ambiente después de agitar o agitar con torbellino.

Método B

30 Se remojó sílice cristalina Min-U-Sil-5 (tamaño de partícula promedio de 1.4 micrómetros, US Silica Inc, Frederick, MD) en HCl 0.5 N durante 2 horas y luego se lavó con agua destilada mediante centrifugación hasta que el sobrenadante tenga un pH neutro y libre de cloruros. A continuación, el precipitado se lavó con acetona y se secó adicionalmente al vacío. Esta etapa es para activar los grupos silanol de la superficie y eliminar posibles impurezas solubles en agua.

35 La sílice cristalina tratada anteriormente (100 g, tamaño de partícula de aproximadamente 1.4 micrómetros) se mezcló con 300 ml de acetona con agitación vigorosa, luego se introdujo una pequeña cantidad de agua (1.0 ml). Con agitación vigorosa, se añadió la adición de reactivo PEG350-trietoxisilano (3.0 g), seguido de la adición de 3-4 gotas de solución de amoniaco (29 %), la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, 40 se añadieron a la mezcla 6.0 ml de amoniaco al 29 % y se continuó agitando durante 30 min. Una vez completada la reacción, el procedimiento de posprocesamiento se llevó a cabo de forma similar al método A descrito anteriormente.

45 De manera similar, micropartículas de sílice fundida amorfá (3-5 micrómetros, Henan, China) y micropartículas de sílice esféricas amorphas sintetizadas (1-2 micrómetros, American Elements Inc, Los Ángeles, CA) se revistieron con PEG350-silano como se describió anteriormente.

Método C

50 Introducción de revestimiento de PEG de gran peso molecular (por ejemplo, PEG2000). La sílice cristalina Min-U-Sil-5 (tamaño medio de partícula de 1.4 micrómetros, US Silica Inc, Frederick, MD) se trató previamente y se purificó como se describió anteriormente (véase el Método B).

55 Se mezcló sílice cristalina tratada y secada anteriormente (100 g, tamaño de partícula de aproximadamente 1.4 micrómetros) con 200 ml de DMF seca con agitación vigorosa. A la mezcla de suspensión se le añadió el reactivo PEG2000-trietoxisilano (12.5 g). La mezcla se calentó a 80-85 °C y luego se mantuvo a esta temperatura durante 24 horas. Después de que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se añadió gota a gota solución de amoniaco (6.0 ml, 29 % p/p) en 20 ml de DMF en 30 min, luego se continuó la reacción durante 6 horas más a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, el procedimiento de posprocesamiento se llevó a cabo de forma similar al del Método A (o Método B).

60 Esquema de modificación química similar al descrito en la Figura 1 anterior, excepto que se usa un reactivo de silanización hidrófobo de tipo C-18 disponible comercialmente diferente, a saber, octadeciltrietoxisilano (Figura 2).

65 Esquema de modificación química similar al descrito anteriormente excepto que se usa un reactivo de silanización sintetizado, hidrófilo, pero aniónico (Figura 12), destinado a introducir cargas negativas en la superficie de la partícula

de sílice para mejorar la estabilidad física de la sílice. suspensión de micropartículas. El procedimiento de revestimiento es similar al método A o B descrito anteriormente.

Es de destacar que este silano aniónico se sintetizó fácilmente a partir de productos químicos disponibles comercialmente. El aminopropiltroietoxisilano (5.5 g) se disolvió en 30 ml de THF anhídrico. A esta solución, se le añadieron secuencialmente con agitación anhídrido succínico (2.9 g) y piridina (2 ml). La reacción duró 4 horas a temperatura ambiente. Después de la evaporación rotatoria a presión reducida (baño de agua < 50 °C), el residuo se secó al vacío para producir un producto almibarado (10.5 g), cuya estructura se confirmó mediante H-1 RMN (400 MHz, D₂O): 0.6, 1.6, 3.0 ppm (SiCH₂CH₂CH₂N), 1.2 y 3.9 ppm (OCH₂CH₃), 2.5 ppm (COCH₂CH₂CO).

10 Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia)

Formulación de partículas de Mg(OH)₂ de alta concentración

15 Los medicamentos de venta libre que contienen magnesio comunes incluyen Mg(OH)₂, que es una buena opción como plataforma de material de contraste con Z bajo, pero las concentraciones de medicamentos de venta libre disponibles son demasiado bajas (en el rango de decenas de miligramos de Mg por ml) para un uso eficaz como material de contraste para TC. Por lo tanto, se necesitan formulaciones a base de Mg de alta concentración. Un ejemplo es una suspensión de Mg(OH)₂ de alta concentración, que se probó con éxito en un modelo de conejo sin observar toxicidad o molestias obvias, probablemente debido a su baja solubilidad en agua. El Mg(OH)₂ se diluyó como una suspensión homogénea de 400 HU a partir de una suspensión originalmente al 60 % en peso (es decir, 60 g de hidróxido de magnesio en 100 g de suspensión homogénea formulada que se obtuvo comercialmente y midió ~ 700 HU a 80 kVp en TC). El beneficio de las micropartículas de Mg(OH)₂ es que la disolución es lenta, por lo que la exposición sistémica al Mg es baja. Además, el Mg absorbido se excreta fácilmente por los riñones cuando hay una función renal normal, lo que minimiza el riesgo de toxicidad sistémica. Los efectos secundarios más comunes del Mg(OH)₂ entérico son diarrea y deshidratación. En particular, el magnesio intravenoso en dosis relativamente altas en forma de sulfato de magnesio (MgSO₄) se administra clínicamente para la preeclampsia y como tocolítico para ralentizar el proceso del parto y se ha demostrado que es seguro para la madre y el feto. Las dosis de MgSO₄ intravenoso son aproximadamente una dosis de carga de 6 g y luego de 1 a 2 g/hora, lo que equivale a una dosis de carga de 1.2 g de Mg y de 0.2 a 0.4 g de Mg por hora. La absorción sistémica de Mg a partir de Mg(OH)₂ probablemente sería cientos de veces menor que la que se observa con dicho tratamiento con MgSO₄ debido a la baja solubilidad en agua del Mg(OH)₂ en el rango de pH fisiológico neutro. La dosis típica esperada de Mg necesaria para el contraste oral es - 160 g de Mg (800 mL de 40 % en peso de Mg(OH)₂ con un peso específico de 1.3) La tasa de disolución esperada de Mg(OH)₂ en solución acuosa sin modificación es muy baja ya que la solubilidad de este agente es de 12 mg/litro a temperatura ambiente. Dado que el volumen del intestino es de aproximadamente 3 litros, la absorción máxima de Mg a través del intestino no alcanzaría ningún nivel significativamente preocupante, particularmente porque los iones de Mg intravasculares libres se excretan fácil y rápidamente en la orina en pacientes con función renal normal.

40 Para optimizar aún más la formulación, la disolución de Mg(OH)₂ se puede ralentizar aún más administrándolo con un tampón o antiácido (como una cantidad mínima de carbonato, sal de sodio) para neutralizar el ambiente ácido del estómago, o con un inhibidor de la bomba de protones para prevenir la generación de ácido en el estómago.

Ejemplo 3

45 Una simulación por computadora demostró que los agentes de contraste que contienen átomos con un número atómico alto (Z = 70 a 82) o bajo (Z < 25) como átomo indicador pueden, en teoría, ser complementos sobresalientes del yodo o bario (Z = 53 y 56, respectivamente) a base de agentes de contraste. En particular, los únicos materiales de contraste para TC disponibles clínicamente en la actualidad utilizan yodo o bario como átomo indicador. Los agentes de contraste con estos átomos indicadores de número atómico alto o bajo muestran relaciones de número de rayos X de TC marcadamente diferentes para configuraciones de kVp bajo y alto en comparación con el material de contraste a base de yodo o bario. Los materiales de contraste a base de yodo y bario muestran una relación numérica de TC de 80: 140 kVp ("relación 80: 140 kVp") de aproximadamente 1.75. Los agentes de número atómico alto y bajo deben mostrar relaciones de 80: 140 kVp de < 1.35. En particular, la relación 80: 140 kVp de agua es por definición 1.0. Los materiales de contraste a base de yodo y bario tienen las relaciones teóricas más altas de 80: 140 kVp de los elementos de la tabla periódica. Nota: para las tomografías computarizadas convencionales, todos los materiales de contraste tienen el mismo aspecto: todos causan una mayor atenuación de los rayos X cuando están presentes y no se pueden distinguir excepto por el contexto.

60 Los experimentos in vitro demostraron que las concentraciones de dos materiales de contraste con relaciones marcadamente diferentes de 80: 140 kVp se pueden cuantificar con mucha más precisión con DECT en comparación con agentes de contraste con relaciones similares de 80: 140 kVp entre sí cuando se crean soluciones mezcladas con diferentes concentraciones de los materiales de contraste emparejados. En otras palabras, las concentraciones de agentes a base de yodo y bario, que son materiales de contraste con relaciones muy similares de 80: 140 kVp, no se pudieron cuantificar con mucha precisión cuando ambos materiales se obtienen en la misma TC. Sin embargo, las concentraciones de materiales de contraste a base de yodo y tungsteno podrían cuantificarse en soluciones mixtas

con solo un 4 % de error. Es de destacar que, para las TC convencionales, dos materiales de contraste diferentes no se pueden distinguir/cuantificar cuando se mezclan.

5 Los experimentos in vivo en un modelo de rata mostraron que los agentes de contraste intravasculares inyectados en serie (basados en tungsteno y luego en yodo) pueden distinguirse mediante DECT en diferentes partes del lecho vascular (una en la arteria y otra la fase de realce venosa/de acumulación de sangre) en la TC y, por lo tanto, permite obtener exploraciones de TC multifásicas con una única exploración DECT, mejorando así el valor diagnóstico y reduciendo simultáneamente la dosis de radiación al sujeto (para la TC convencional, los exámenes multifásicos requieren múltiples adquisiciones de TC programadas para cuando el material de contraste intravasculares se encuentra predominantemente en el sistema arterial y luego nuevamente en el sistema venoso).

10 15 20 Se demostró en un modelo de conejo que los agentes de contraste complementarios emparejados con relaciones marcadamente diferentes de 80: 140 kVp, un material de contraste en el intestino y otro intravascular, se podían distinguir fácilmente por DECT de modo que el realce de la pared intestinal por material de contraste se podría visualizar a pesar de la presencia de material de contraste complementario denso en el lumen del intestino. Es de destacar: para la TC convencional donde hay material de contraste tanto entérico como intravascular, la extensión del realce de la pared intestinal por el material de contraste intravascular no puede visualizarse cuando hay material de contraste entérico denso. También se demostró que 3 o más agentes de contraste diferentes (por ejemplo, yodo, gadolinio, a base de tungsteno) se pueden diferenciar en DECT, como cuando el a base de yodo está en los vasos sanguíneos, el de base de gadolinio está en la vejiga, y a base de tungsteno está en el intestino).

25 30 35 40 También es de destacar que, para el modelo anterior, se demostró que el material de contraste entérico se podía fabricar a partir de suspensiones/coloides concentrados de materiales de bajo número atómico, incluyendo hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio y sílice (dióxido de silicio). Este es un hallazgo muy novedoso. Todos los materiales de contraste de rayos X clínicos y preclínicos publicados/disponibles utilizan átomos de número atómico moderado a alto (yodo, bario, oro, tantalio, bismuto, tungsteno, torio y otros). La razón por la cual los agentes de bajo número atómico no se habían desarrollado/descrito anteriormente puede deberse a las diferencias entre la radiografía simple, para la cual se desarrolló históricamente el material de contraste, y la TC. La TC tiene una sensibilidad mucho mayor (10x o más) para detectar material de contraste. Como tal, la atenuación de rayos X de nivel relativamente bajo causada por agentes de bajo número atómico no se muestra bien en la radiografía de película simple y, por lo tanto, no se consideró en el pasado. Las concentraciones más bajas de agentes de alto número atómico bloquean/atenúan los rayos X mucho más fácilmente que los agentes de bajo número atómico. Además, no es obvio para los investigadores en el campo, incluidos la mayoría de los químicos, cómo hacer suspensiones/coloides estables inusualmente concentrados de estos agentes de número atómico más bajo en comparación con hacer suspensiones/coloides relativamente menos concentrados de los agentes de número atómico más alto. El uso de densidades físicas muy altas o concentraciones de agentes de bajo número atómico para su uso como material de contraste de TC no se describió previamente. El beneficio de usar agentes de bajo número atómico es que muchos de estos agentes son extremadamente baratos y se sabe que tienen una toxicidad muy baja para uso entérico (la leche de magnesio es un medicamento de venta libre con una toxicidad mínima. La sílice es de muy baja toxicidad, especialmente si se utilizan partículas redondeadas/ovoides/amorfas y en solución (puede producirse silicosis si se utilizan partículas en forma de varilla como en forma de polvo y se inhalan).

45 50 Se demostró en un modelo de trauma abdominal de conejo DECT que el material de contraste complementario de TC emparejado, con uno en el intestino y uno intravascular, puede aumentar notablemente la sensibilidad y especificidad para determinar si el material de contraste extravasado proviene de una fuga intestinal contra una fuga vascular contra ambos. Los radiólogos residentes de primer año en formación mostraron imágenes DECT de estos conejos que superaron a radiólogos de traumatología abdominal con experiencia en la facultad que solo tenían imágenes de TC convencionales para la precisión en el diagnóstico de la fuente del material de contraste extravasado. Además, los radiólogos docentes experimentados mostraron un rendimiento mejorado cuando se les mostraron las imágenes DECT en comparación con cuando solo se mostraron imágenes de TC convencionales. También se demostró que el realce de la pared intestinal con material de contraste yodado intravascular podría determinarse para el intestino que contiene material de contraste entérico de bajo número atómico, pero no para el intestino que contiene contraste entérico a base de yodo o bario.

REIVINDICACIONES

1. Un método para adquirir una imagen de tomografía computarizada de rayos X con contraste mejorado de un sujeto, dicho método comprende:
- 5 administrar oralmente a dicho sujeto una cantidad eficaz para el diagnóstico de una formulación de medio de contraste entérico que comprende:
- 10 (a) partículas de un material seleccionado entre micropartículas y nanopartículas, dichas partículas comprenden un núcleo que consiste en un óxido de un elemento con un número atómico de 6 a 20, en el que dicho medio de contraste entérico tiene una relación de número de TC de 80:140 kVp de aproximadamente 1.2 a aproximadamente 1.5 y en el que dichas partículas están recubiertas con un material compatible con la administración entérica de dicha formulación, dicho recubrimiento comprende un polímero que es un miembro seleccionado de un poli (óxido de alquíleno), un poli (aminoácido), un poli (éster) polímero, un polisacárido, polivinilpirrolidona, un polímero de poli (vinilo), un polímero de poli (etilen imina), un polímero de poli (acrílico), un polímero de poli (siloxano), una proteína, un dendrímero y una combinación de los mismos, dichas partículas constituyen del 30 % (p/p) al 70 % (p/p) de dicha formulación; y
- 15 (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable en el que se dispersan dichas partículas; y adquirir dicha imagen de tomografía computarizada de rayos X de dicho sujeto, en el que dicha imagen es una imagen de una región seleccionada del abdomen y la pelvis de dicho sujeto.
- 20 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho método comprende además administrar a dicho sujeto un segundo medio de contraste diferente de dicho medio de contraste entérico, y dicho segundo medio de contraste se administra a través de una vía seleccionada entre administración oral, administración intratecal, administración intravesicular, administración entérica, administración anal y administración intravascular.
- 25 3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho segundo medio de contraste es un miembro seleccionado de un medio de contraste yodado, un medio de contraste basado en Ba-, Gd-W-, Bi-, y Ta.
- 30 4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en el que dicho medio de contraste entérico y dicho segundo medio de contraste se distinguen entre sí en dicha imagen.
- 35 5. Una formulación de medio de contraste entérico, dicha formulación comprende:
- 40 (a) un medio de contraste entérico que comprende partículas de un material seleccionado entre micropartículas y nanopartículas, dichas partículas comprenden un núcleo que consiste en un óxido de un elemento con un número atómico de 6 a 20, en el que dicho medio de contraste entérico tiene una relación de número TC de 80:140 kVp de aproximadamente 1.2 a aproximadamente 1.5 y en la que dichas partículas están recubiertas con un material compatible con la administración entérica de dicha formulación, dicho material de recubrimiento comprende un polímero orgánico con un peso molecular inferior a 3 Kd que es un miembro seleccionado de un poli (óxido de alquíleno), un poli (aminoácido), un polímero de poli (éster), polivinilpirrolidona, un polímero de poli (vinilo), un polímero de poli (etilen imina), un polímero de poli (acrílico), un polímero de poli (siloxano), una proteína, un dendrímero y una combinación de los mismos, dichas partículas constituyen el 30 % (p/p) al 70 % (p/p) de dicha formulación; y
- 45 (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable en el que se dispersan dichas partículas.
- 50 6. La formulación de medio de contraste entérico de la reivindicación 1, en la que dicha pluralidad de átomos comprende una primera subpoblación de átomos que tienen un primer número atómico y una segunda subpoblación de átomos que tienen un segundo número atómico, en la que dicho primer número atómico y dicho segundo número atómico son diferentes números atómicos.
- 55 7. El medio de contraste entérico de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en el que dicha partícula es esencialmente insoluble en agua o ligeramente soluble en agua.
- 60 8. El medio de contraste entérico de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que dicho elemento tiene un número atómico de 12 a 20.
- 65 9. El medio de contraste entérico de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que dicho elemento se selecciona entre: Mg, Al, Si, P y Ca.
10. El medio de contraste entérico de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que dicha formulación está en una forma seleccionada entre: una suspensión, un coloide, una emulsión, un hidrogel y una combinación de los mismos.
11. El medio de contraste entérico de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en el que el tamaño de dichas partículas es de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 500 micrómetros.

12. El medio de contraste entérico de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en el que el tamaño de dichas partículas es inferior a aproximadamente 200 nm.

5 13. El medio de contraste entérico de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en el que el tamaño de dichas partículas es de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 5 micrómetros.

14. La formulación de medio de contraste entérico de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en la que el tamaño de dichas partículas es de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 50 micrómetros.

10 15. La formulación de medio de contraste entérico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en la que el tamaño de dichas partículas es superior a aproximadamente 50 micrómetros.

15 16. La formulación de medio de contraste entérico de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 15, en la que dicho vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un medio acuoso, que además comprende un aditivo para retardar la deshidratación de dicha formulación en el intestino, un agente aromatizante, un agente espesante, un agente de suspensión, un agente de flujo, un tampón de pH y una combinación de los mismos.

20 17. El medio de contraste entérico de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 16, en el que dicha formulación es una formulación de dosis unitaria.

18. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 17, en la que dicha formulación comprende además un segundo medio de contraste entérico diferente del primer medio de contraste.

25 19. Un kit que comprende:

(a) un primer vial que contiene el medio de contraste entérico de la reivindicación 5;

(b) un segundo vial que contiene un segundo medio de contraste; y

30 (c) instrucciones para formular dicho medio de contraste entérico, dicho segundo medio de contraste o una combinación de los mismos.

୪୩

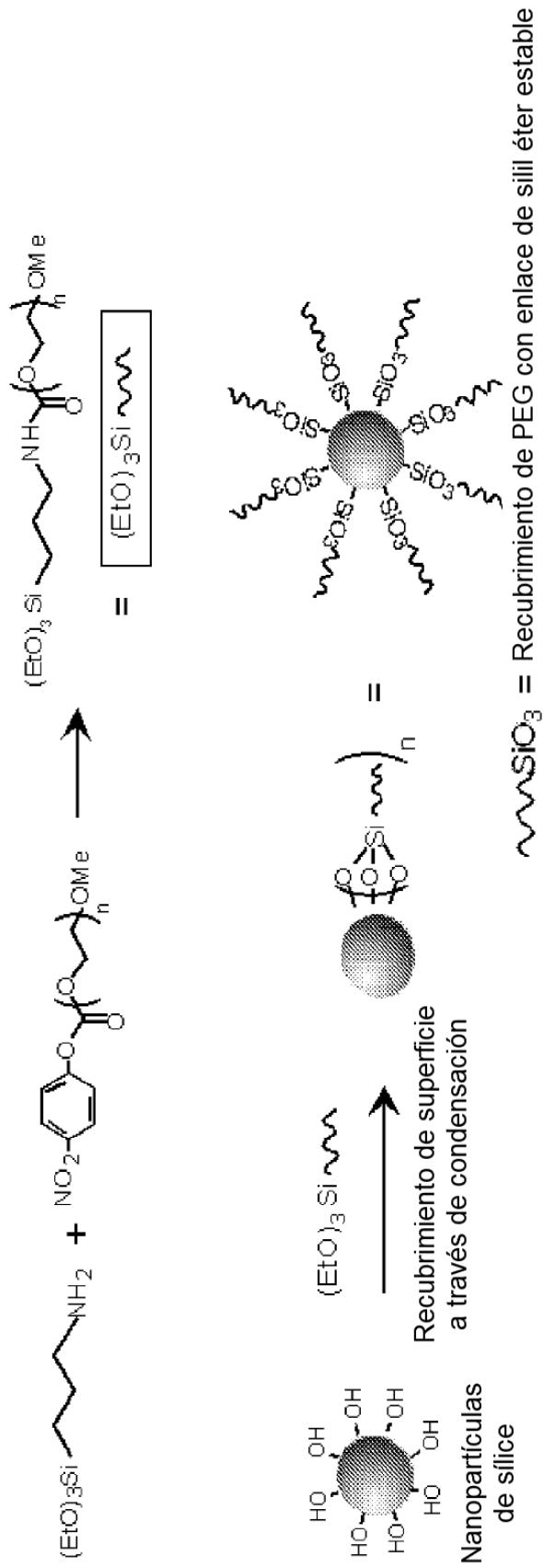


FIG. 2

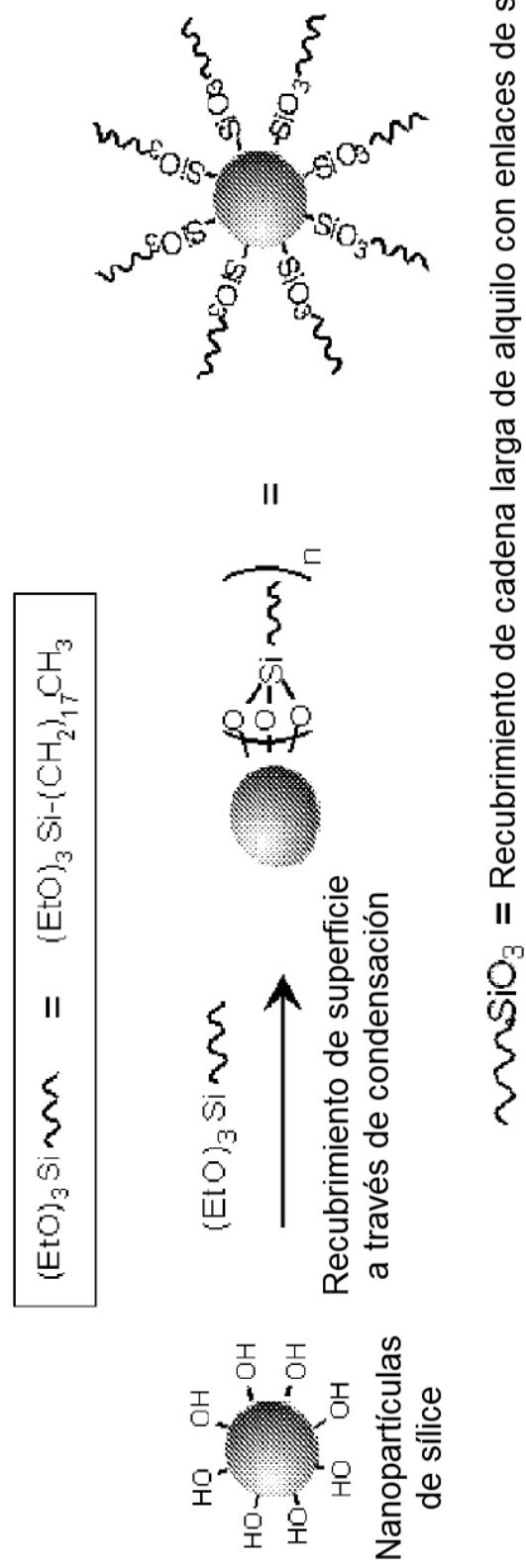


FIG. 3

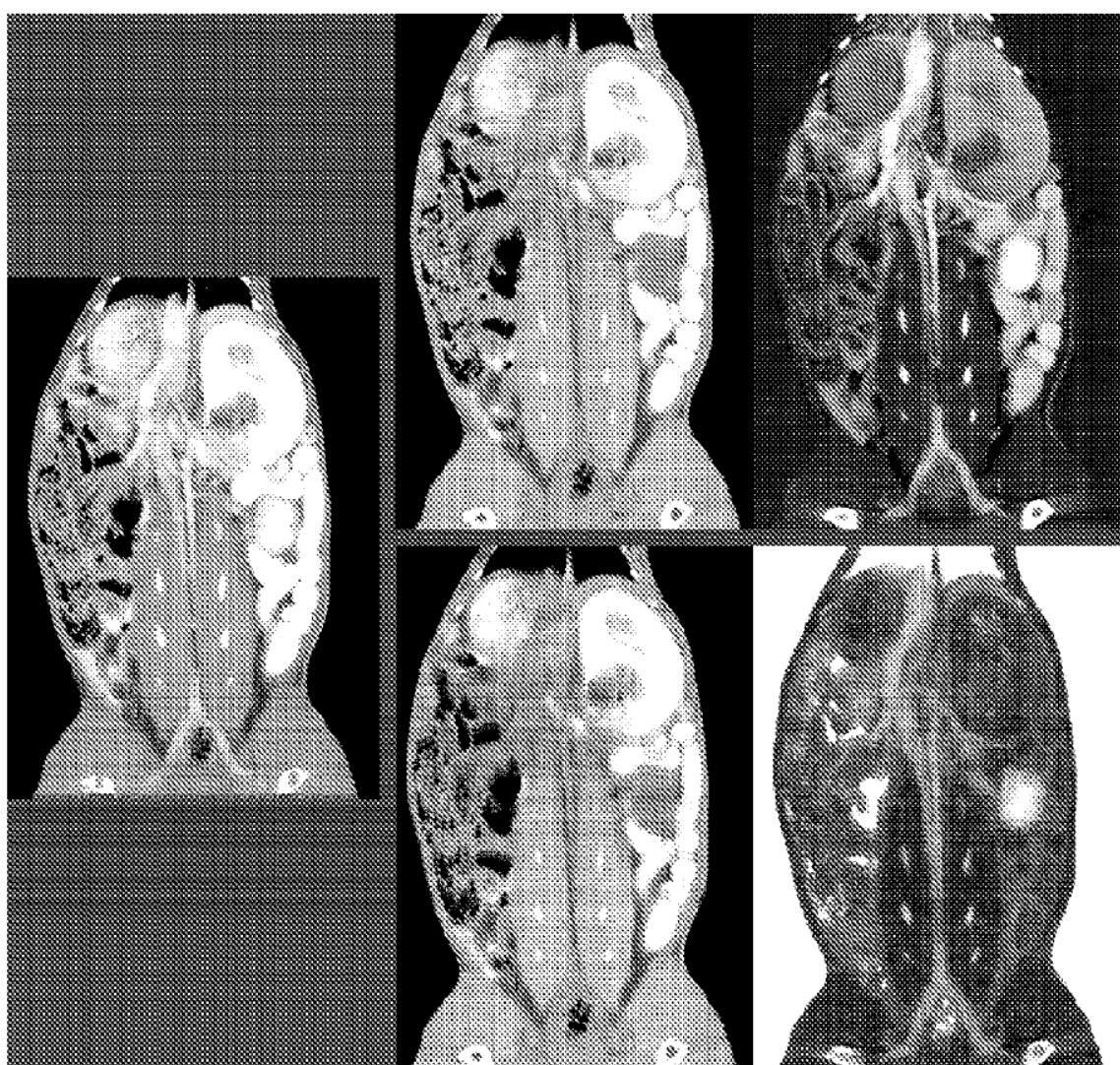


FIG. 4

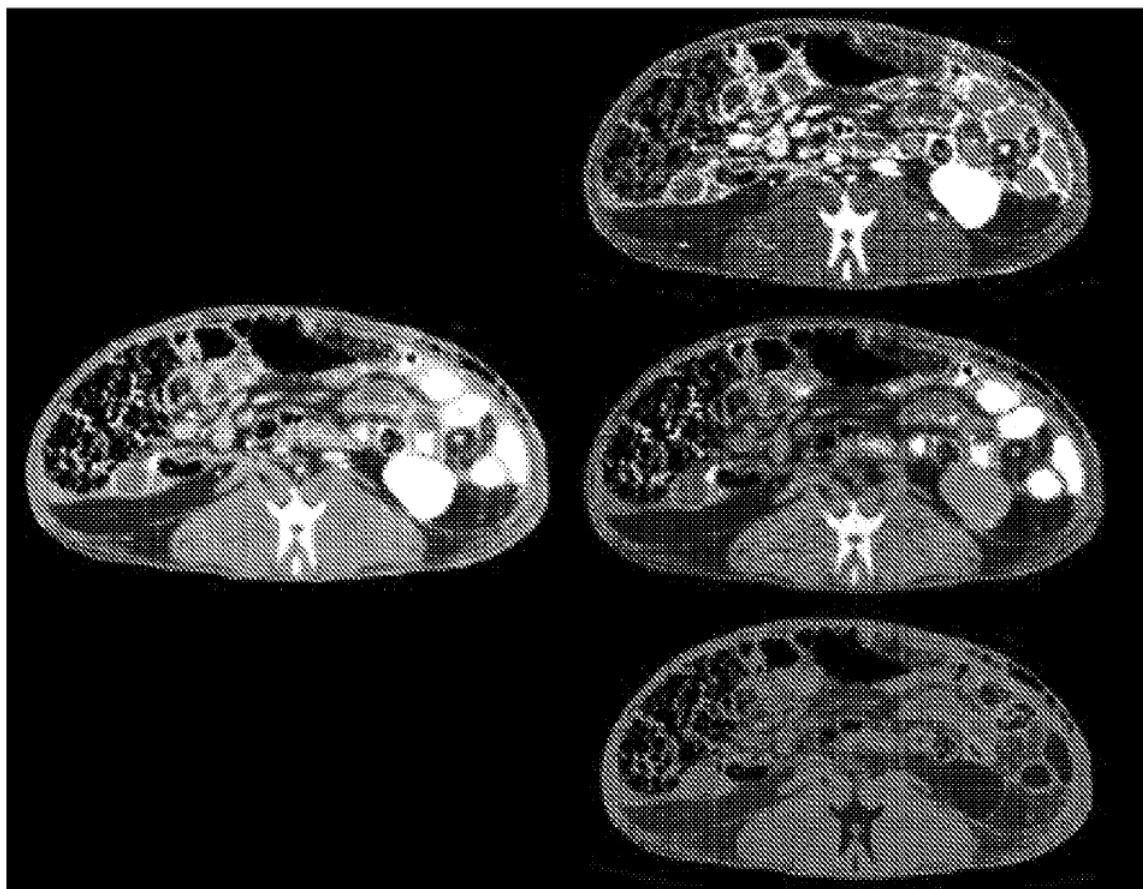


FIG. 5

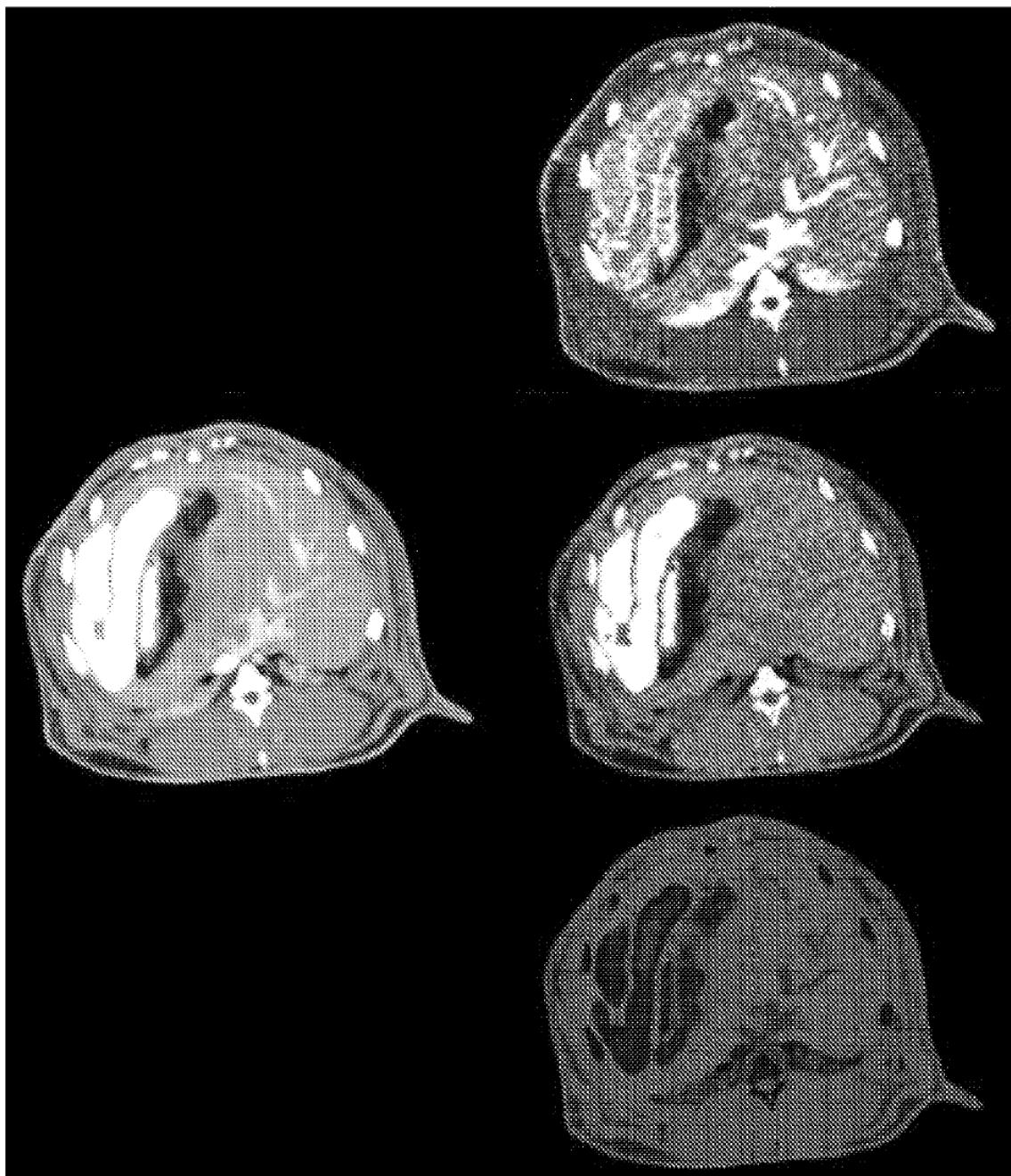


FIG. 6

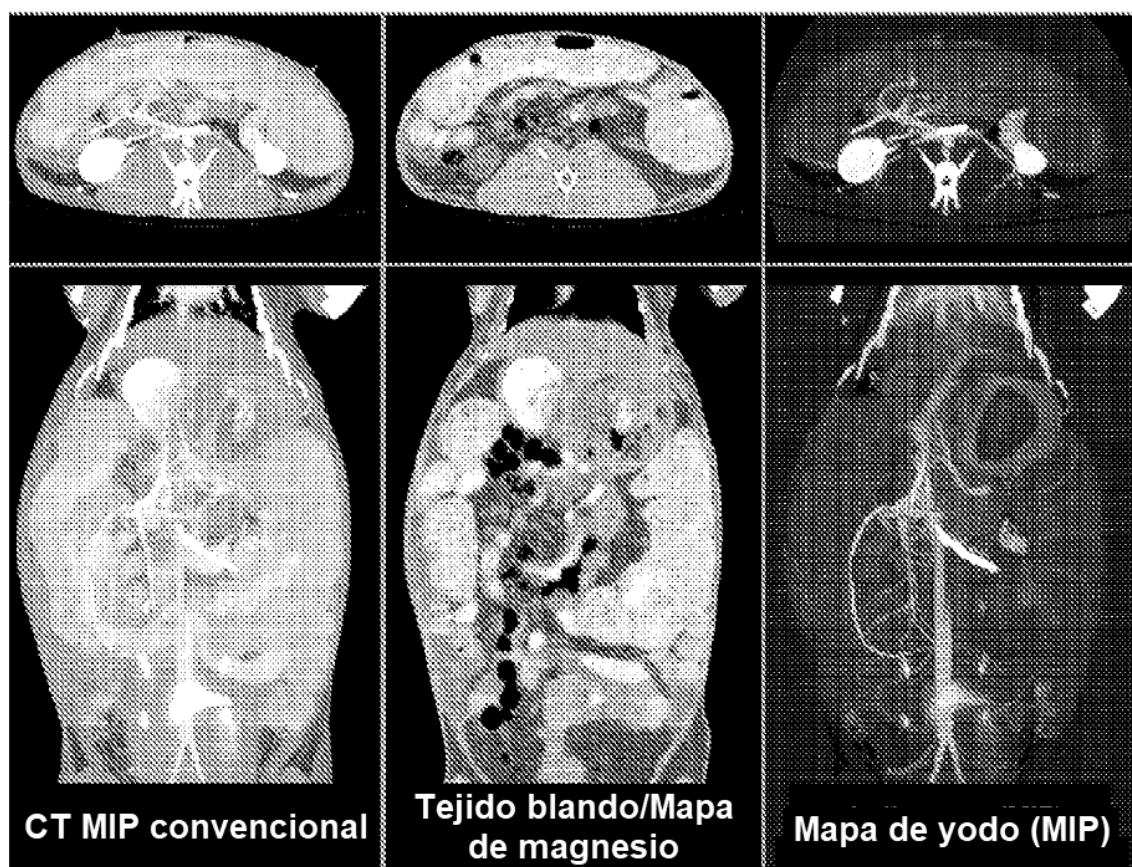


FIG. 7

Número de átomo (Z)	Nombre de átomo	Compuestos de contraste como ejemplos (que incluyen tanto la forma anhidra como la forma de hidrato siempre que aplique)	Nota
12	Mg	Ortoborato de magnesio $Mg_3(BO_3)_2$ Carbonato de magnesio $MgCO_3$, $MgCO_3 \cdot 3H_2O$ Carbonato básico de magnesio $3MgCO_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 3H_2O$ (hidromagnesita) Hidróxido de magnesio (solo 4 mg disuelto en 100 g de agua incluso después de ebullición) Fosfato de magnesio Pirofosfato de magnesio $Mg_2P_2O_7$ Ortosilicato de magnesio Mg_2SiO_4	MgO también tiene baja solubilidad al agua pero reacciona con agua, de modo que no se recomienda
13	Al	Hidróxido de aluminio Óxido de aluminio Fosfato de aluminio $AlPO_4$ Silicato de aluminio $Al_2O_3 \cdot SiO_2$, o $3Al_2O_3 \cdot 2SiO_2$	
14	Si	Dióxido de silicio SiO_2 Silicato de aluminio $Al_2O_3 \cdot SiO_2$, o $3Al_2O_3 \cdot 2SiO_2$ Metasilicato de calcio $CaSiO_3$ Ortosilicato de calcio Ca_2SiO_4 Ortosilicato de magnesio Mg_2SiO_4 Silicato de zinc (forma meta u orto) $ZnSiO_3$ o Zn_2SiO_4	
15	P	Aluminofosfato $AlPO_4$ Fosfato de calcio $Ca_3(PO_4)_2$ Pirofosfato de calcio $Ca_2P_2O_7$ Fosfato de magnesio	
20	Ca	Carbonato de calcio Fosfato de calcio Pirofosfato de calcio Metasilicato de calcio $CaSiO_3$ Ortosilicato de calcio Ca_2SiO_4 Tartrato de calcio $CaC_4H_4O_6$	
21	Sc	Hidróxido de escandio Óxido de escandio	
22	Ti	Dióxido de titanio TiO_2	
26	Fe	Oxídos de hierro Fe_2O_3 o Fe_3O_4	Ya se utilizó como contraste MRI; pero se necesitan dosis muy grandes como contraste CT entérico así que se desconoce la seguridad
30	Zn	Luminato de zinc $ZnAl_2O_4$ Carbonato de zinc Galato de zinc $ZnGa_2O_4$ Óxido de zinc Fosfato de zinc Pirofosfato de zinc Silicato de zinc (forma meta u orto) $ZnSiO_3$ o Zn_2SiO_4 Sulfuro de zinc Tartrato de zinc $ZnC_4H_4O_6$	
35	Br	Bromuro de prefluorooctilo	Probado en ensayos clínicos como agente de contraste de ultrasonido, se desconoce la seguridad si se aplica dosis grande como agente de contraste CT entérico
38	Sr	Carbonato de estroncio Fosfato de estroncio Silicato de estroncio Sulfato de estroncio	
39	Y	Hidróxido de itrio Óxido de itrio	

FIG. 8

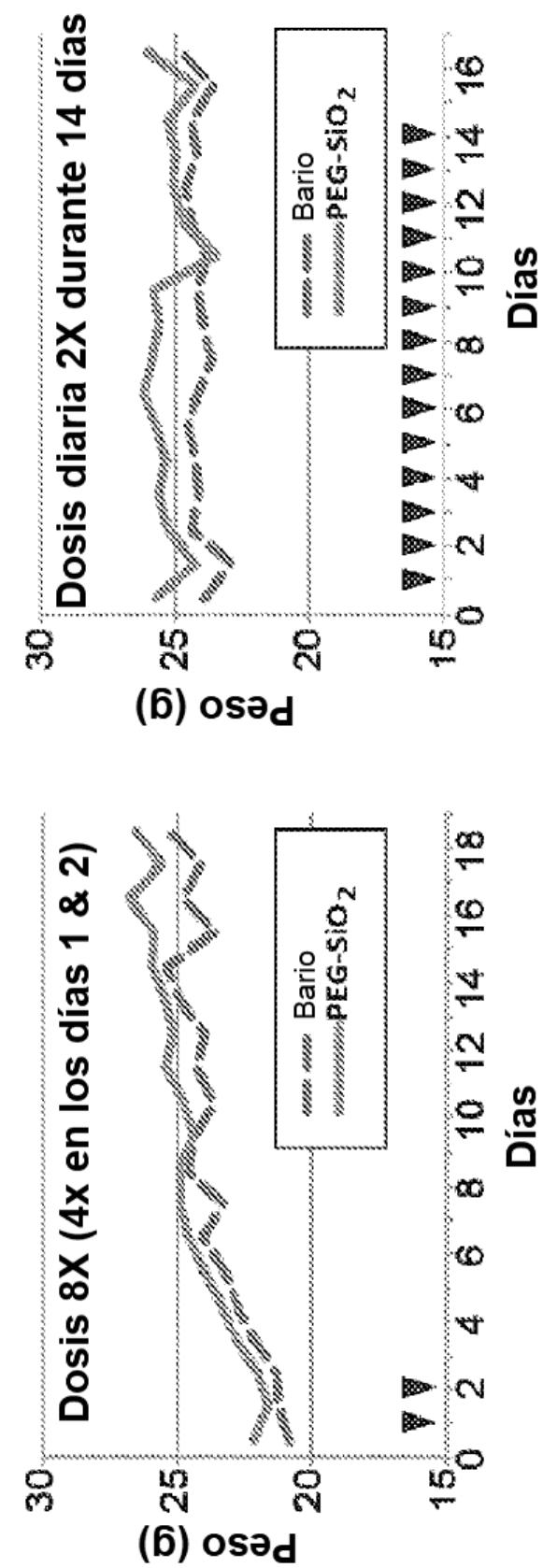


FIG. 9

Material	Número CT				Relación de número CT 80:140 kVp
	80 kVp	100 kVp	120 kVp	140 kVp	
Polietileno	-130	-130	-118	-108	1.20
Copolímero	-160	-150	-140	-135	1.19
Vivak	140	148	155	157	0.89
Polipropileno	-140	-130	-125	-124	1.13
Polietileno	-74	-62	-55	-49	1.51
Uretano	-8	-6	-9	-6	1.25
Barra de policarbonato	81	97	99	110	0.74
Tarjeta de policarbonato	88	122	124	120	0.73
Tarjeta de acrílico	223	182	161	170	1.31
Barra de teflón	344	351	352	360	0.96
Tarjeta de cloruro de polivinilo	421	432	400	388	1.09
Iohexol	616	496	404	350	1.76
Bario al 2.1 % p/v	572	453	389	327	1.75

FIG. 10

Tipo de sílice	Capa	Número CT				Relación de número CT 80:140 kVp
		80 kVp	100 kVp	120 kVp	140 kVp	
Sílice cristalina (original)	Sobrenadante	407	353	334	314	1.30
	Sedimento	982	882	827	783	1.25
Recubierto (Versión A)	Sobrenadante	386	334	318	299	1.29
	Sedimento	711	621	584	549	1.30
Recubierto (Versión B)	Sobrenadante	402	353	334	318	1.26
	Sedimento	657	583	550	520	1.26
Sílice (original) fusionada (amorfa)	Sobrenadante	367	321	303	286	1.29
	Sedimento	762	642	588	539	1.41
Recubierto (Versión A)	Casi homogéneo	329	287	266	250	1.32
Recubierto (Versión B)	Casi homogéneo	310	274	357	341	1.29
Sílice amorfá esférica (original)	Sobrenadante	363	313	295	278	1.31
	Sedimento	634	463	441	406	1.56
Recubierto (Versión A)	Casi homogéneo	356	312	293	276	1.29
Recubierto (Versión B)	Casi homogéneo	345	395	286	269	1.28

FIG. 11

Material	Fabricante escáner CT	Número CT				Relación de número CT 80:140 kVp
		80 kVp	100 kVp	120 kVp	140 kVp	
Iohexol 8.75 mg I/ml	General Electric	376	300	249	212	1.77
	Siemens	364	279	230	198	1.84
Sílice coloidal	General Electric	585	522	482	456	1.28
	Siemens	592	523	487	460	1.29
Sílice amorfo recubierto	General Electric	355	312	385	267	1.33
	Siemens	357	315	390	271	1.32
Readi-cat	General Electric	572	459	382	328	1.74
	Siemens	570	451	376	326	1.75
Hidróxido de magnesio	General Electric	661	616	585	564	1.17
	Siemens	667	614	585	573	1.16
Sílice esférico amorfo	General Electric	366	326	299	280	1.31
	Siemens	377	323	302	291	1.30

FIG. 12

