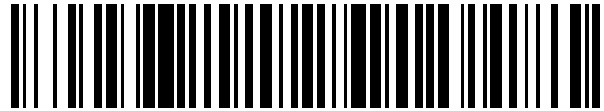


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 271**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

C07C 227/38 (2006.01)

C07C 229/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2010 E 10781898 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 2503990**

54 Título: **Proceso para la preparación de un complejo de gadobenato dimeglumina en forma sólida**

30 Prioridad:

23.11.2009 EP 09176713

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

22.10.2013

73 Titular/es:

**BRACCO IMAGING SPA (100.0%)
Via Egidio Folli 50
20134 Milan, IT**

72 Inventor/es:

**ANELLI, PIER LUCIO;
LATTUADA, LUCIANO;
FRETTE, ROBERTA;
FERRIGATO, AURELIA;
MOROSINI, PIER FRANCESCO;
CERAGIOLI, SILVIA y
UGGERI, FULVIO**

74 Agente/Representante:

BALLESTER CAÑIZARES, Rosalía

ES 2 426 271 T3

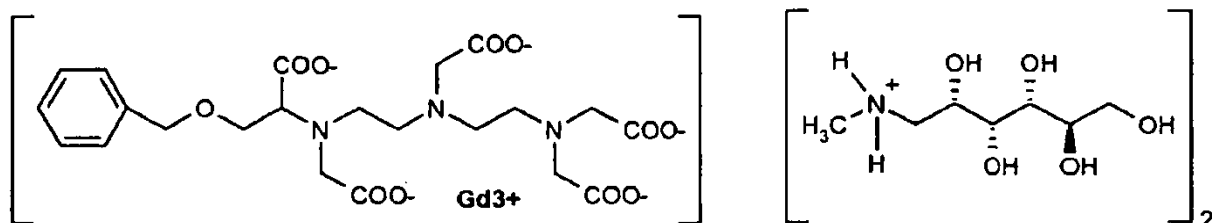
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

Proceso para la preparación de un complejo de gadobenato dimeglumina en forma sólida**Descripción**

[0001] La presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de una forma sólida de un complejo poliamino policarboxílico gadolinio mediante un proceso de secado por pulverización. El proceso presente permite la recogida de una forma sólida del complejo gadobenato dimeglumina que puede emplearse, por ejemplo, como un agente de contraste en el campo del diagnóstico por imágenes.

Antecedentes

[0002] Los medios de contraste son sustancias que se utilizan para aumentar el contraste de las estructuras o del fluido dentro del cuerpo en el campo médico del diagnóstico por imágenes. Entre las técnicas de diagnóstico por imágenes actualmente empleadas, la imagen por resonancia magnética (IRM) es una de las más relevantes, debido a su eficacia y seguridad y, con esta perspectiva, se han desarrollado durante las últimas décadas. Dicho medio de contraste IRM comprende, básicamente, un metal paramagnético (generalmente gadolinio) que se completa con un quelante poliamino carboxílico, ya sea cíclico o acíclico. Ejemplos de dichos complejos paramagnéticos son Gd-DTPA, Gd(HP-DO3A) y Gd-BOPTA. En particular, la sal compatible fisiológicamente de este último (es decir, la sal dimeglumina véase The Merck Index, XII Ed., 2001, Nr 4344), referida también como complejo gadobenato dimeglumina, de la fórmula I abajo, representa el ingrediente activo de uno de los agentes de contraste IRM más utilizados comúnmente, conocido en el mercado como MultiHance®.

**Formula (I)**

[0003] MultiHance® se obtiene por ejemplo como se publica en EP0230893.

[0004] Debe tenerse en cuenta que el grado de pureza de los agentes de contraste, así como de los compuestos farmacéuticos en general, es una cuestión crítica. En particular para los compuestos farmacéuticos a inyectar, los estándares de calidad son de hecho muy restrictivos para satisfacer por completo todos los requisitos de las autoridades competentes.

[0005] Por consiguiente, en el campo de diagnóstico por imágenes, el agente de contraste debe prepararse de forma física pura, estable y conveniente, en la mayoría de los casos, esto representa un punto crucial y un reto al que cualquier fabricante debe enfrentarse. Una forma física adecuada debe ser, por ejemplo, aquella que permite, ante todo, una recuperación fiable y práctica del compuesto en la forma final listo para ser administrado, con tal de garantizar un almacenamiento seguro y prolongado del producto.

[0006] A este respecto, y siempre que sea posible, la forma sólida de un compuesto químico es generalmente preferible. De hecho, cuando el producto se obtiene en forma líquida u oleosa o en una solución o suspensión del mismo, se emplean varias técnicas adicionales de aislamiento y purificación para convertir dicho producto en la forma sólida correspondiente (véase por ejemplo, Huang et al., *Advanced Drug Delivery Reviews*; 2004; 56; 321-334).

[0007] Entre los procesos conocidos, la precipitación selectiva de una solución adecuada, la evaporación del solvente, la liofilización y la cristalización a partir de un solvente orgánico adecuado, o de una mezcla de solventes, son algunos ejemplos de metodologías ampliamente utilizadas en este campo (véase por ejemplo: TUMJ; 2001, 59(3), 53-59 and Palermo et al. *Chemical Reviews*; 1968; Vol. 60; 65-93).

[0008] Los procedimientos citados, tomados por separado o incluso en cualquiera de sus combinaciones, se utilizan en la actualidad, desde la escala del laboratorio hasta la escala industrial, cuando una forma sólida final de un compuesto químico es deseable o requerida, por ejemplo por razones de viabilidad o para la preparación de una dosis de fármaco conveniente en forma sólida. Normalmente, se lleva a cabo un paso de filtrado y uno de secado final, comúnmente bajo presión reducida, con tal de recoger el producto elegido como un sólido secado (véase como referencia general Takashi et al. *Journal of the Society of Powdered Technology*, 2006; Vol.43; No12; 882-889).

[0009] La técnica de secado por pulverización representa un método alternativo al mencionado arriba, donde un compuesto sólido se recoge empezando por una solución adecuada (normalmente, una solución acuosa) o una suspensión del mismo, mediante un aparato de secado por pulverización. Sin embargo, esta técnica tiene algunos inconvenientes, en particular al aplicarla en moléculas con características químicas específicas, como por ejemplo complejos orgánicos o similares. De hecho, pueden observarse algunos cambios estructurales y/o químico-físicos, incluyendo, entre otros, cambios polimórficos, formación de solvato o incluso formas vítreas no deseadas del producto (para una referencia general, véase por ejemplo Corrigan et al., *Thermochimica Acta* 248; 1995; 245-258).

[0010] WO-A-01/41816 publica micropartículas basadas en un ácido aspártico preparado mediante un secado por pulverización y WO-A-03/026702 publica quelatos de gadolinio particulados preparados mediante un secado por pulverización.

[0011] Sorprendentemente se ha descubierto que cuando una composición de líquido adecuada del complejo gadobenato dimeglumina se somete a un procedimiento de secado por pulverización, la forma sólida obtenida así puede recogerse convenientemente en rendimientos elevados y reproducibles y, es destacable, que dicha forma sólida mantenga sustancialmente las especificaciones de la composición líquida inicial, incluso cuando la última está destinada a la administración y por lo tanto de acuerdo con los límites y especificaciones necesarios por razones de seguridad.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0012] La presente invención publica un proceso para la preparación de una forma sólida del compuesto gadobenato dimeglumina, caracterizado porque una composición líquida de dicho compuesto experimenta un proceso de secado por pulverización. Preferiblemente, la composición

líquida es una composición acuosa, más preferiblemente una solución de agua, con una concentración de al menos 0,2 M, más preferiblemente, de entre 0,25M y 0,6M.

[0013] La composición líquida se suministra al aparato de secado por pulverización y se atomiza preferiblemente utilizando una boquilla de dos fluidos o una boquilla de presión. El ritmo de suministro de la composición líquida depende del tiempo y de la escala del equipo; como un ejemplo, y de acuerdo con un modo de realización preferible, se establece entre 5 g/min y 13 g/min aproximadamente en un equipo a escala de laboratorio, y entre 2,5 y 8kg/h en una escala de laboratorio a planta piloto y entre 30 y 80 kg/h aproximadamente en una escala de planta industrial.

[0014] El presente proceso se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de entrada (T-entrada) del aparato de secado por pulverización entre 140°C y 280°C, mientras que la temperatura de salida (T-salida) tiene un valor comprendido entre 70°C y 120°C.

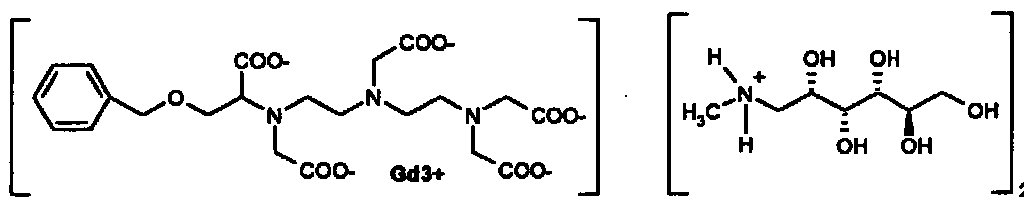
[0015] En otro aspecto adicional, la invención hace referencia a gadobenato dimeglumina en forma sólida, accesible mediante el presente proceso de secado por pulverización. Preferiblemente, la forma sólida obtenida así es un polvo con un tamaño de partícula comprendido entre 1µm y 200µm aproximadamente, incluso más preferiblemente entre 20µm y 70 µm aproximadamente.

[0016] En un aspecto adicional, la presente invención hace referencia a un kit con partes que comprenden el gadobenato dimeglumina, obtenido como un sólido de acuerdo con el proceso presente, junto con un portador acuoso fisiológicamente aceptable.

[0017] Finalmente y de acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de una forma sólida del ligando BOPTA, caracterizado por el secado por pulverización de una solución líquida de dicho compuesto.

Descripción detallada de la invención

[0018] La presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de una forma sólida del compuesto gadobenato dimeglumina, compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

comprendiendo el secado por pulverización de una composición líquida de dicho compuesto. De acuerdo con un modo de realización preferido, en el aparato de secado por pulverización, la composición líquida que contiene el ingrediente activo de la Fórmula I está sujeto a:

i) un paso de atomización,

ii) una operación de secado dentro de la cámara de secado por pulverización utilizando un flujo de corriente paralela de un gas de secado a una temperatura seleccionada, y finalmente

iii) un paso de recogida de las partículas formadas así.

[0019] Salvo disposición de lo contrario, el término "forma sólida" se refiere a no disuelto ni

suspendido en ningún medio.

[0020] El término "proceso de atomización" pretende describir la formación de micro-partículas, normalmente en forma de micro-gotas o similares. Por "micro-partículas" entendemos partículas con un tamaño de diámetro medio de entre 10µm y 600 µm.

5 **[0021]** El término "flujo de corriente paralela" hace referencia a un proceso donde la composición pulverizada y el gas de secado pasan a través del aparato de secado en la misma dirección, mientras que el término "composición líquida" se refiere a una solución, o una suspensión, del compuesto seleccionado en cualquier sistema solvente adecuado, incluyendo p.ej. solvente orgánico e inorgánico y mezclas de los mismos.

10 **[0022]** Ejemplos típicos de dichos sistemas solventes son, entre otros, sistemas acuosos como agua purificada (p.ej. agua desmineralizada, destilada o desionizada y similares), o mezclas de agua y solventes miscibles en agua. Los ejemplos de solventes miscibles en agua son, por ejemplo, solventes polares, incluyendo, sin carácter limitativo, alcoholes inferiores (p.ej., C1-C4), acetona, y similares. Preferiblemente, la composición líquida es una composición acuosa, más preferiblemente
15 agua, incluso más preferiblemente, agua purificada.

[0023] El gadobenato dimeglumina de la Fórmula I está presente en la composición líquida arriba descrita en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo para evitar la obstrucción de la boquilla. Las concentraciones preferibles son de al menos 0,2 M, más preferiblemente de entre 0,25 M y 0,6 M aproximadamente, más preferiblemente de entre 0,45 M y 0,55 M aproximadamente (M siendo la
20 molaridad de la solución).

[0024] Con más detalle, en el presente proceso la composición líquida se suministra preferiblemente al aparato a una temperatura entre 15°C y 40°C, más preferiblemente, entre 20°C y 25°C, y se somete a un proceso de atomización en la cámara de secado por pulverización de acuerdo con el paso anterior i), utilizando un dispositivo de atomización conocido (situado por ejemplo en la parte
25 superior de dicha cámara). Los ejemplos de dispositivos de atomización adecuada comprenden, entre otros, una boquilla de presión, una giratoria, o una de dos fluidos. Son particularmente preferibles la boquilla de dos fluidos y la de presión.

[0025] En cuanto al ritmo de suministro de la composición líquida, los valores preferibles para un equipo a escala de laboratorio están entre 5 y 13 g/min, más preferiblemente entre 8 y 10 g/min, mientras que en el caso del uso del proceso presente en una planta piloto, el ritmo de suministro puede ser de entre 2.500 y 8.000 g/h, preferiblemente entre 2.800-3.200 g/h, mientras que en el caso de aplicaciones industriales, el ritmo de suministro puede oscilar entre 30 y 80 kg/h, preferiblemente entre 35 a 45 kh/h.

[0026] Con "escala de laboratorio" se hace referencia a las cantidades de compuesto de hasta 1Kg, mientras que los términos "planta piloto" y "planta industrial" se refieren a cantidades normalmente de entre 1Kg y 10Kg para el primero, y más de 10Kg para el último.

[0027] La composición líquida atomizada se seca entonces en el dispositivo utilizando un flujo de corriente paralela de un gas de secado utilizado en la técnica para procedimientos similares, como por ejemplo, el aire o el nitrógeno. De acuerdo con la invención las temperaturas de entrada del gas (aquí conocidas como T-entrada) son de entre 140°C y 280°C, preferiblemente la temperatura de
40

entrada es de entre 160°C y 200°C. Por consiguiente, la temperatura de salida (aquí indicada como T-salida) del gas es de entre 70°C y 120°C.

5 **[0028]** El gadobenato dimeglumina se recupera finalmente en una forma sólida, preferiblemente pasando a través de un ciclón, con alto rendimiento de conversión (de hasta un 98%) y con un contenido de agua residual comprendido entre un 0,7% y un 5,5% aproximadamente (calculado por la valoración de Karl Fischer y aquí indicado como KF) según se detalla en la parte experimental aquí abajo.

10 **[0029]** El proceso puede llevarse a cabo utilizando un equipo o planta de secado por pulverización, seleccionado de aquellos disponibles en el mercado, como por ejemplo, el aparato de secado por pulverización a escala de laboratorio LAB PLANT SD 04, alternativamente en caso de cantidades a escala industrial, un MOBILE MINORTM de planta piloto.

15 **[0030]** Con referencia al material de partida, una composición líquida del gadobenato dimeglumina puede prepararse fácilmente al reaccionar el derivado poliamino carboxílico de ácido 4-carboxi-5,8,11-tris(carboximetil)-1-fenil-2-oxa-5,8,11-triazatri- decan-13-oico (BOPTA) como el ligando, con Gd₂O₃ y N-metil-glucamina (meglumina), como se publica por ejemplo en EP 0230893 (Bracco Ind Chimica).

20 **[0031]** Tanto el Gd₂O₃ como la meglumina están disponibles en el mercado, p.ej. de Sigma-Aldrich (PN 278513 y M9179 respectivamente), mientras que el ligando BOPTA puede prepararse de acuerdo con los métodos conocidos por un conocedor de la técnica, p.ej., según se publica en WO 2007/031390 (Bracco Imaging SpA).

25 **[0032]** Debe tenerse en cuenta que el proceso presente para la preparación de gadobenato dimeglumina mediante el secado por pulverización es particularmente beneficioso para la escala industrial ya que la forma de secado por pulverización puede obtenerse empleando agua como solvente, que es más fácil de manejar y básicamente no requiere precauciones por problemas de salud o seguridad. Finalmente, el periodo total del proceso también es muy conveniente; por ejemplo, en caso del equipo a escala de laboratorio, el proceso de secado por pulverización permite obtener hasta 6-7 g/min de gadobenato sólido, mientras que en caso de una planta de escala industrial, pueden obtenerse hasta 40 Kg/h. Como es evidente en la parte experimental aquí abajo descrita (véase en particular el Ejemplo 2: ejemplos comparativos), el proceso de la presente invención

30 permite de manera beneficiosa la preparación de una forma sólida adecuada del gadobenato dimeglumina, en una forma sólida diferente a la que se obtiene utilizando otras metodologías comúnmente empleadas que producen formas sólidas con un manejo y viabilidad desfavorables (sólidos gomosos, pegajosos o vidriosos) y con rendimientos extremadamente bajos, debido a procedimientos incómodos y largos requeridos para su recogida.

35 **[0033]** Por lo tanto, y de acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención hace referencia a la forma de secado por pulverización del gadobenato dimeglumina obtenible mediante el presente proceso de secado por pulverización.

40 **[0034]** La forma sólida de la presente invención, en particular, presenta características como una buena fluidez, una buena estabilidad (hasta dos años con un buen almacenaje, es decir en una atmósfera inerte) y una buena mojabilidad y velocidad de disolución (la forma sólida es soluble en

agua incluso a temperatura ambiente en un corto periodo de tiempo, p.ej. unos pocos segundos) junto con un tamaño medio de partícula controlado (medido utilizando una técnica de dispersión mediante luz láser, e indicado con $D(v,0.5)$, que es el diámetro equivalente del 50% de la población, expresado como distribución de volumen).

5 **[0035]** De hecho, utilizando los intervalos preferibles de las condiciones de funcionamiento del proceso de secado por pulverización arriba publicado, la forma sólida obtenible del gadobenato dimeglumina se caracteriza porque es un polvo soluble en agua estable con un tamaño de partícula de entre $1\mu\text{m}$ y $200\mu\text{m}$.

10 **[0036]** Preferiblemente, el gadobenato en polvo se obtiene como un polvo con un tamaño de partícula de entre $10\mu\text{m}$ y $150\mu\text{m}$, mediante el secado por pulverización de una solución de gadobenato con una concentración de entre 0,2M y 0,8M, a una temperatura de entrada de entre 100°C y 250°C .

[0037] Incluso más preferiblemente, el secado por pulverización de gadobenato se obtiene como un polvo con un tamaño de partícula de entre $20\mu\text{m}$ y $70\mu\text{m}$.

15 **[0038]** Dicho intervalo se obtiene conveniente y preferiblemente secando por pulverización una solución de gadobenato con una concentración de entre 0,45M y 0,55M, a una temperatura de entrada de entre 160°C y 180°C , utilizando una boquilla de presión. Además, el producto sólido obtenido por el presente proceso muestra una alta calidad final (de hasta un 99,9% de pureza, de acuerdo con los datos de HPLC), ya que no se detecta ninguna formación de impurezas ni degradación térmica a lo largo del proceso, junto con una excelente velocidad de disolución en agua.
20 En este sentido, debe tenerse en cuenta que el gadobenato en polvo de acuerdo con la presente invención tiene unas características de disolución óptimas, requiriendo menos de 1 mL de agua por 1g de producto a temperatura ambiental (es decir a una temperatura de entre 20°C y 30°C) produciéndose fácilmente en menos de un minuto.

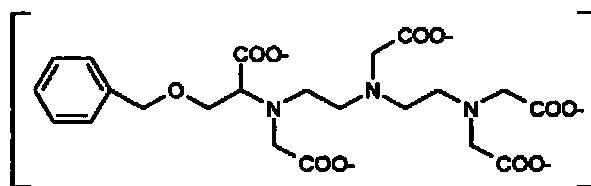
25 **[0039]** Siempre que se requiera, el producto sólido puede almacenarse de manera adecuada utilizando precauciones conocidas en la técnica (p. ej. un envase protector como las bolsas herméticas), evitando de manera satisfactoria la formación de productos o alteraciones secundarias de las propiedades físico-químicas del sólido. En este sentido, se ha observado que la forma de polvo sólido así obtenida puede almacenarse convenientemente hasta durante 2 años, conservando el grado requerido de pureza y las propiedades físicas iniciales, como el color, la solubilidad y similares.
30 La presente forma sólida puede utilizarse fácilmente, en la preparación de composiciones farmacéuticas, como una formulación inyectable a usar como un agente de contraste MRI.

[0040] En un aspecto adicional de la presente invención, el sólido de gadobenato dimeglumina de la Formula I obtenido mediante el presente proceso se envasa en un kit de dos componentes, preferiblemente para su suministro mediante inyección. El kit puede comprender un primer recipiente,
35 conteniendo el gadobenato dimeglumina secado por pulverización, y un segundo recipiente, conteniendo un portador acuoso fisiológicamente aceptable. Los ejemplos de recipientes adecuados son agua, típicamente esterilizada, agua libre de pirógenos (también conocida generalmente como agua para inyectables), una solución acuosa como la salina (que puede equilibrarse de manera beneficiosa para que el producto final a inyectar no sea hipotónico) o soluciones acuosas de una o
40 más tonicidades ajustando sustancias como sales o azúcares, alcohol de azúcar, glicol u otros

materiales de poliol no iónico (p.ej. glucosa, sacarosa, glicerol, glicoles y similares). Dichos dos kits de componente pueden incluir dos recipientes separados o un recipiente de cámara doble. En el caso anterior el recipiente es preferiblemente un vial sellado con un tabique, en el que el vial que contiene el residuo sólido se sella con un tabique a través del cual puede inyectarse un portador líquido utilizando una jeringa opcionalmente rellena con antelación. En tal caso, la jeringa utilizada como recipiente del segundo componente también se utiliza para inyectar el agente de contraste. En el último caso, el recipiente de cámara doble es preferiblemente una jeringa de cámara doble y una vez que el sólido se ha reconstituido y por lo tanto mezclado de manera adecuada y agitado suavemente, el recipiente puede utilizarse directamente para inyectar el agente de contraste.

[0041] De acuerdo con un aspecto adicional, la invención hace referencia a la preparación del kit, en el que el primer recipiente comprende alícuotas del gadobenato dimeglumina secado por pulverización de acuerdo con el proceso arriba descrito, seguido por la combinación con un segundo recipiente que comprende alícuotas del solvente adecuado, para conseguir la realización del kit por partes, listo para la preparación del agente de contraste inyectable.

[0042] Además, y de acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de una forma sólida del ácido 4-carboxi-5,8,11-tris(carboximetil)-1-fenil-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oico (ligando BOPTA, véase la fórmula II abajo), caracterizada por una composición líquida secada por pulverización de dicho compuesto.



Fórmula (II)

20

[0043] A este respecto, es conocida en la técnica la preparación de una forma sólida del BOPTA mediante múltiples cristalizaciones de acetona/agua, tras la elución en resina cromatográfica, según se publica, por ejemplo, en WO 2007/031390 (Bracco Imaging SpA). En particular, dicho procedimiento contempla primero el aislamiento del sólido húmedo BOPTA, y después el paso final de secado bajo una temperatura controlada para obtener un producto sólido final con un contenido solvente satisfactorio.

[0044] De manera alternativa, hemos descubierto que el aislamiento del BOPTA en una forma sólida conveniente puede lograrse mediante la disolución del sólido húmedo arriba nombrado BOPTA en un medio acuoso, para obtener una composición líquida acuosa, y sometiendo este último a un procedimiento de secado por pulverización. Por ello, el BOPTA sólido secado puede recogerse fácilmente en un corto periodo de tiempo, evitando el paso de secado, como se ha presentado anteriormente.

[0045] Salvo que se disponga lo contrario, dicho proceso puede llevarse a cabo sustancial y convenientemente utilizando los mismos dispositivos y condiciones descritas con anterioridad para el secado por pulverización del gadobenato dimeglumina.

35

[0046] Por analogía, el término "composición líquida" en este aspecto adicional de la invención tiene el mismo significado que arriba, es decir una solución, o incluso una suspensión, del compuesto seleccionado (en este caso el BOPTA) en cualquier sistema solvente apropiado, como se ha mencionado con anterioridad.

5 **[0047]** Por consiguiente, una composición líquida adecuada del BOPTA para el proceso de secado por pulverización puede obtenerse mediante la disolución del BOPTA húmedo obtenido de acuerdo con WO2007/031390 (Bracco Imaging SpA) en un sistema de solvente adecuado, como se ha contemplado con anterioridad para el proceso de secado por pulverización del gadobenato dimeglumina.

10 **[0048]** Así, el aislamiento del BOPTA sólido puede llevarse a cabo secando por pulverización una solución líquida correspondiente con una concentración que oscila preferiblemente entre 7% peso/peso y 14% peso/peso (donde % peso/peso significa el porcentaje de masa del compuesto con respecto a la masa de la composición total), a una temperatura de entrada del dispositivo preferiblemente seleccionada entre 120°C y 160°C, y una temperatura de salida de entre 60°C y
15 95°C.

[0049] La velocidad de avance de la composición líquida se selecciona preferiblemente de entre 1.200 g/h y 2.400 g/h a una temperatura de avance que oscila entre 40°C y 50°C aproximadamente, utilizando, por ejemplo una planta piloto MOBILE MINORTM.

[0050] El sólido BOPTA recogido puede utilizarse convenientemente, por ejemplo, en la preparación de los complejos paramagnéticos, p.ej. en la preparación del anteriormente mencionado gadobenato dimeglumina, mediante procedimientos conocidos en la técnica como se ha publicado anteriormente.

[0051] Según se ha descrito en la parte experimental aquí abajo, todos los datos obtenidos respaldan claramente la consistencia y fiabilidad del proceso de la presente invención, con el objetivo de preparar una forma sólida de gadobenato dimeglumina de la Fórmula I, secando por pulverización un
25 líquido correspondiente, preferiblemente una solución acuosa. Además, la forma sólida obtenida mediante el proceso presente, tiene características peculiares (p.ej. alta estabilidad, pureza y velocidad de disolución) que permiten más fácilmente su aislamiento y almacenamiento, así como su inclusión en kits farmacéuticos. La invención se ilustrará con mayor detalle en los Ejemplos publicados en la siguiente Parte Experimental.

30

PARTE EXPERIMENTAL

EJEMPLO 1: Forma sólida del gadobenato dimeglumina (Fórmula I) obtenida mediante secado por pulverización

[0052] Dispositivos de secado por pulverización empleados:

35 El dispositivo de secado por pulverización LAB PLANT SD04 con un flujo de corriente paralela, equipado con una boquilla de dos fluidos.

La planta piloto MOBILE MINORTM, con un flujo de corriente paralela y equipada con una boquilla de dos fluidos o una boquilla de presión.

La planta SD de tamaño 12,5, con un flujo de corriente paralela y equipada con una boquilla de
40 presión. Gadobenato dimeglumina, procedimiento de secado por pulverización general.

La solución se suministra al dispositivo de secado por pulverización a una temperatura ambiental a través de una boquilla de dos fluidos o una boquilla de presión, que se sitúa en la parte superior de la cámara y se atomiza en la cámara.

A la vez, una corriente de aire caliente se introduce en la cámara para secar las partículas atomizadas.

El polvo generado así se separa consecuentemente de la corriente de aire de escape mediante su recogida con un ciclón. El sólido se reúne en un recolector de muestras situado en la parte inferior de la cámara.

Se probaron diferentes condiciones (Ejemplos 1a-g) para optimizar las variables del proceso y también apoyar la fiabilidad del proceso presente.

Ejemplo 1a

[0053] Se administraron 842 g de 0,485 M de una solución acuosa de gadobenato dimeglumina de la Fórmula I al dispositivo Lab Plant SD04 utilizando los siguiente parámetros:

T-entrada 160° C

T-salida 87° C

Velocidad de avance: 8 g/min

se obtuvo 310g de gadobenato dimeglumina como polvo blanco (rendimiento 85%, KF 2,23%).

Ejemplo 1b

[0054] Se administraron 804 g de una solución acuosa 0,530 M de gadobenato dimeglumina de la Fórmula I al dispositivo Lab Plant SD04 utilizando los siguientes parámetros:

T-entrada 160° C

T-salida 88° C

Velocidad de avance 8,8 g/min

se obtuvo 333 g de gadobenato dimeglumina como polvo blanco (rendimiento 91%, KF 1,74%).

Ejemplo 1c

[0055] Se administraron 790 g de una solución acuosa 0,348 M de gadobenato dimeglumina de la Fórmula I al dispositivo Lab Plant SD04 utilizando los siguientes parámetros:

T-entrada 160° C

T-salida 88° C

Velocidad de avance 5,9 g/min

se obtuvo 208 g de gadobenato dimeglumina como polvo blanco (rendimiento 81,5%, KF 1,36%).

Ejemplo 1d

[0056] Se administraron 608 g de una solución acuosa 0,535 M de gadobenato dimeglumina de la Fórmula I al dispositivo Lab Plant SD04 utilizando los siguientes parámetros:

T-entrada 195° C

T-salida 95° C

Velocidad de avance 6,1 g/min

se obtuvo 232 g de gadobenato dimeglumina como polvo blanco (rendimiento 83,4%, KF 2,95%).

5 **Ejemplo 1e**

[0057] Se administraron 1.300 g de una solución acuosa 0,5 M de gadobenato dimeglumina de la Fórmula I al dispositivo de planta piloto MOBILE MINORTM utilizando los siguientes parámetros:

T-entrada 190°C

T-salida 100°C

10 Velocidad de avance 3,9 kg/h

se obtuvo 406,1 g de gadobenato dimeglumina como polvo blanco (rendimiento 97%, KF 2,6%).

Ejemplo 1f

15 **[0058]** Se administraron 1.500 g de una solución acuosa 0,5 M de gadobenato dimeglumina de la Fórmula I al dispositivo de planta piloto MOBILE MINORTM utilizando los siguientes parámetros:

T-entrada 150°C

T-salida 80°C

Velocidad de avance 3,0 kg/h

se obtuvo 608,3 g de gadobenato dimeglumina como polvo blanco (rendimiento 94%, KF 2,2%).

20

Ejemplo 1g

[0059] Se administraron 198 kg de una solución acuosa 0,48 M de gadobenato dimeglumina de la Fórmula I al dispositivo de secado por pulverización de planta SD de tamaño 12,5 utilizando los siguientes parámetros:

25 T-entrada 170°C

T-salida 100°C

Velocidad de avance 40,0 kg/h

se obtuvo 75,6 kg de gadobenato dimeglumina como polvo blanco (rendimiento 91%, KF 1,7%).

30 **[0060]** El polvo de gadobenato obtenido de acuerdo con los Ejemplos 1a-g pueden disolverse fácilmente en una solución acuosa en un periodo de tiempo muy corto como se indica en la descripción arriba.

EJEMPLO 2: ejemplos comparativos

35 **[0061]** Forma sólida del gadobenato dimeglumina de la Fórmula I obtenida mediante procedimientos alternativos.

Ejemplo Comparativo 2a: aislamiento por evaporación de agua

[0062] En un reactor de 1L, se agitaron BOPTA (73,5 g; 143 mmol), N-metil-glucamina (53,0 g; 271 mmol) y agua (700 mL) a 50°C hasta la completa disolución. Se añadió Gd₂O₃ (26,15 g; 72,1 mmol) y la suspensión se agitó a 80°C durante 75 min. Al final se filtró la mezcla, y se ajustó el pH a 7 y se evaporó la solución con un horno de vaciado para obtener un residuo similar a cola pegajosa.

[0063] El residuo se secó a 25°C con un horno de vaciado (1 mmHg) con P₂O₅ obteniendo un sólido duro vidrioso difícil de recoger y, en este caso, de volver a disolver, debido a su dureza.

Ejemplo Comparativo 2b: aislamiento mediante liofilización

[0064] Se liofilizaron 100 mL de 0,5 M de una solución acuosa de gadobenato dimeglumina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo comparativo 2a) utilizando un liofilizador durante 24hr para proporcionar un sólido vidrioso, cuya recuperación era problemática y poco rentable, especialmente al aplicarlo a cantidades de escala industrial.

Ejemplo Comparativo 2c: aislamiento por precipitación

[0065] 5 mL de 0,5 M de una solución de gadobenato dimeglumina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Comparativo 2a) se añadieron gota a gota a 100 mL de 2-propanol, tras su agitación a temperatura ambiente.

[0066] Se obtuvo un sólido gomoso y pegajoso mediante la precipitación en el reactor y su recuperación fue problemática y pesada debido a la consistencia desfavorable de la forma sólida.

Ejemplo Comparativo 2d: aislamiento por precipitación

[0067] 4 mL de 0,5 M de una solución de gadobenato dimeglumina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Comparativo 2a) se añadieron gota a gota a 100 mL de etanol mantenido bajo agitación a temperatura ambiente.

[0068] Se obtuvo un sólido gomoso y pegajoso mediante la precipitación, pero también en este caso, su recuperación fue problemática y pesada debido a la consistencia desfavorable de la forma sólida.

EJEMPLO 3: forma sólida del ligando BOPTA (Fórmula II) obtenido mediante secado por pulverización

[0069] Dispositivo de secado por pulverización:

La planta piloto MOBILE MINORTM, con un flujo de corriente paralela y equipada con una boquilla de dos fluidos o una boquilla de presión

Procedimiento de secado por pulverización general del BOPTA

[0070] Se ha seguido el mismo procedimiento general que en el procedimiento de secado por pulverización de gadobenato dimeglumina anterior.

[0071] Una suspensión o solución del ligando BOPTA se administró al dispositivo de secado por pulverización a una temperatura de aproximadamente 45-50°C, con un flujo de corriente paralela de

aire y equipado con una boquilla de dos fluidos.

[0072] La suspensión o solución acuosa del ligando BOPTA se obtuvo disolviendo una cantidad apropiada de sólido húmedo BOPTA en un medio acuoso. El sólido húmedo BOPTA se obtuvo trabajando en analogía con lo publicado en la anteriormente mencionada WO2007/031390.

5 **[0073]** Como referencia general, se cargaron 452 g de una solución acuosa de sal de carboxilato de sodio N-[2-[(2-aminoetil) amino]etil]-O-(fenilmetil)serina (0,43 mol) en un recipiente de 3L con 92mL de agua. La solución se calentó a 55°C y reaccionó con 356 g de una solución acuosa del 80% ácido bromoacético. El pH se mantuvo a 11-12 mediante
 10 una solución de hidróxido de sodio del 30% (peso/peso). La reacción se completó en aproximadamente 5 hr a 55°C y el pH a 11-12. La solución se enfrió a 25°C y el pH se ajustó a 5,5 con un 34% HCl para formar una solución acuosa del compuesto titulado que fue eluido en una resina cromatográfica, concentrado, acidificado y consecuentemente cristalizado. Tras la filtración, el sólido húmedo obtenido se disolvió en una cantidad apropiada de agua y después se sometió a un
 15 procedimiento de secado por pulverización para conseguir un BOPTA sólido secado final.

Ejemplo 3a

[0074] Se administró 920 g de 14.0% (peso/peso) de una solución BOPTA a la planta piloto MOBILE MINORTM a 50°C utilizando los siguientes parámetros:

T-entrada 160°C

20 T-salida 73°C

Velocidad de avance 2.400 g/hr

se obtuvo 121,5 g de gadobenato dimeglumina como polvo blanco (rendimiento 94%; KF 1,5 %).

Ejemplo 3b

25 **[0075]** Se administró 930 g de una suspensión de BOPTA (14% peso/peso) a la planta piloto MOBILE MINORTM a 45°C utilizando los siguientes parámetros:

T-entrada 140° C

T-salida 72° C

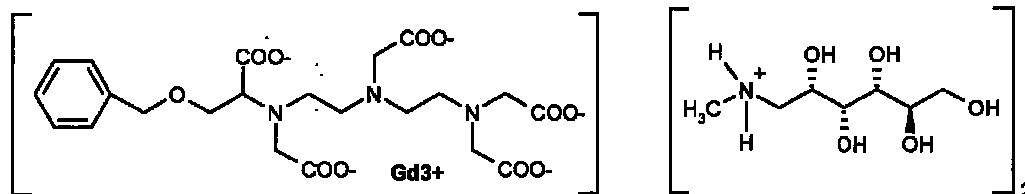
Velocidad de avance 1.750 g/hr

30 se obtuvo 93,8 g de gadobenato dimeglumina como polvo blanco (rendimiento 72%; KF 1,9%).

Reivindicaciones

1. Un proceso para la preparación de una forma sólida de un compuesto gadobenato dimeglumina, de fórmula (1):

5



10

Fórmula (I)

comprendiendo el secado por pulverización de una composición líquida de dicho compuesto.

- 15 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha composición líquida tiene una concentración de al menos 0,2 M.
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha concentración se comprende entre 0,45 M y 0,55 M.
- 20 4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en el que la composición líquida es una solución acuosa.
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicha solución acuosa es una solución de agua purificada.
- 25 6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la temperatura de entrada (T-entrada) del aparato de secado por pulverización es de entre 140°C y 280°C, y la temperatura de salida (T-salida) es de entre 70°C y 120°C.
- 30 7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo una atomización de la composición líquida de la reivindicación 1 utilizando una boquilla a presión o de dos fluidos.
- 35 8. Una forma sólida en polvo de gadobenato dimeglumina, accesible mediante el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7.
9. La forma sólida del gadobenato dimeglumina de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada porque** es un polvo soluble en agua que comprende gadobenato dimeglumina con un tamaño de
- 40 partícula entre 1µm y 200µm.

10. La forma sólida de gadobenato dimeglumina de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizada porque** el tamaño de partícula es de entre 20µm y 70µm.
- 5 11. Un kit farmacéutico que comprende un primer recipiente con un aparato de secado por pulverización de gadobenato dimeglumina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 8 a la 19, y un segundo recipiente que contiene un portador acuoso fisiológicamente aceptable.
- 10 12. El kit farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho portador acuoso fisiológicamente aceptable es agua para inyectar.
- 15 13. Un proceso de preparación de una forma sólida del ácido 4-carboxi-5,8,11-tris(carboximetil)-1-fenil-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oico, **caracterizado por** el secado por pulverización de una composición líquida de dicho compuesto.
14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicha composición líquida es una solución acuosa.
- 20 15. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 13-14, en el que la concentración de dicha solución es de entre el 7% peso/peso y el 14% peso/peso.