

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 970**

51 Int. Cl.:

C07D 257/02 (2006.01)

A61K 49/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2010** **E 10774202 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014** **EP 2496562**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de Calcobutrol**

30 Prioridad:

04.11.2009 DE 102009053171

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2014

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**PLATZEK, JOHANNES y
TRENTMANN, WILHELM**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 462 970 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

Procedimiento para la preparación de Calcobutrol

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del complejo de calcio de ácido 10-(2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil) propil)-1,4,7,10-tetraazacicloodecano-1,4,7-triacético, también conocido como Calcobutrol.

10 Antecedentes de la invención

Calcobutrol de un aditivo en las formulaciones galénicas de Gadobutrol y resuelve el problema de la prevención de la liberación de gadolinio libre en las formulaciones (disoluciones). Gadobutrol es un agente de contraste que contienen gadolinio para la tomografía de espín nuclear y ha sido aceptado en Alemania desde el año 2000 como Gadovist® para la indicación "aumento del contraste mediante tomografía de resonancia magnética craneal y espinal (MRT)" (documentos EP 0 448 181 B1, EP 0 643 705 B1, EP 0 986 548 B1, EP 0 596 586 B1 y patente CA 1341176). Gadobutrol es un complejo no iónico que consiste en gadolinio (III) y el ligando macrocíclico ácido 10-(2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraazacicloodecano-1,4,7-triacético (butrol). Gadovist se vende en forma de una solución acuosa 1 molar y tiene los siguientes componentes en la formulación: Gadobutrol, sal sódica de Calcobutrol, trometamol, ácido clorhídrico y agua para inyección.

Se ha encontrado que para la mayoría de los agentes de contraste que contienen gadolinio es una ventaja emplear un exceso del ligando formador de complejos en la formulación en la forma del complejo de calcio (documento EP 0 270 483 B2). El papel del complejo de calcio es prevenir la liberación de gadolinio libre en la formulación (p. ej. por almacenamiento durante varios años, re-formación de complejos con iones extraños desde el vidrio).

La síntesis del complejo de calcio (Calcobutrol) se describe en detalle en Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093. El procedimiento descrito en la misma, sin embargo, no proporciona Calcobutrol con la pureza requerida por las autoridades. Una reproducción exacta del procedimiento del Esquema 3 (páginas 6088-6089) resulta en un material con una pureza de sólo aproximadamente 94%, medida por HPLC (fase estacionaria: Hypersil fenilo (5 µm) de SHANDON; fase móvil: tampón acetonitrilo/borato (pH 8) en relación en vol. de 20/100; detección: detector de UV (200 nm); volumen de inyección: 10 µl). El ligando disponible a partir de la síntesis de Gadobutrol (butrol) no tiene la alta pureza requerida para transferirlo directamente al complejo de calcio. Una purificación adicional del ligando es difícil debido a la naturaleza de ion híbrido del ligando. A diferencia de los ligandos BOPTA, DTPA y DOTA, que cristalizan a un pH de 1,7-1,8 (de acuerdo con el documento US 5.595.714), no es posible cristalizar butrol a cualquier pH (véase el Ejemplo comparativo que figura más adelante) y, por lo tanto, no es posible purificarlo por cristalización. Sin estar ligado por una teoría específica, la diferencia en la capacidad de cristalizar se atribuye a la cadena lateral dihidroxi-hidroximetil-propilo en butrol, que no está presente en cualquiera de BOPTA, DTPA o DOTA. Es probable que la falta de cristalización sea debida a una diferencia en la polaridad o en la capacidad de formar enlaces hidrógeno. Finalmente, otra posible razón podría ser el denominado "efecto de glicerol" de la cadena lateral dihidroxi-hidroximetil-propilo, es decir, la capacidad de prevenir la cristalización de agua a 0°C, interrumpiendo los enlaces hidrógeno en los cristales del agua.

Mientras que el complejo de gadolinio neutro (Gadobutrol) se puede purificar en una columna de intercambio de iones (tal como Amberlite IRC 50, Amberlite FPC3500 o Amberlite IRA 67) y subsiguientemente se puede obtener en una pureza muy alta (> 99,7%) a través de una cristalización muy eficiente (p. ej., a partir de etanol, preferiblemente con menos de 200 ppm de agua), esto no es posible para Calcobutrol debido a la funcionalidad de ácido adicional. Una purificación del complejo de calcio no tuvo éxito, ya que incluso por HPLC preparativa había una impureza muy próxima al pico principal que no podía separarse. Se han intentado varias maneras diferentes de separar Calcobutrol por HPLC (variando fases móviles, gradientes, etc.), pero ninguna de ellas logró la separación.

La constante de estabilidad termodinámica de Calcobutrol y la constante de disociación del ácido se han determinado mediante titulaciones de equilibrio a pH potenciométricas del ligando (butrol) en presencia de iones Ca^{2+} (a 25 °C, en KCl 0,1 N) a diferentes relaciones de Ca^{2+} :ligando. Los resultados son:

$$\log (K_{\text{CaL}^-}) = 14,67 \pm 0,02 \quad K_{\text{CaL}^-} = [\text{CaL}^-]/[\text{Ca}^{2+}][\text{L}^3]$$

$$\text{p}K_a = 3,39 \pm 0,12 \quad K_a = [\text{CaL}][\text{H}^+]/[\text{CaLH}]$$

En base a estos valores medidos, se puede calcular la distribución de calcio entre iones calcio libre, complejo neutro (Calcobutrol, el ligando tiene dos cargas negativas) y complejo aniónico (el ligando tiene tres cargas negativas) para diferentes valores de pH. El resultado se presenta en la Figura 1. Es evidente que el complejo neutro no constituye más de 20% de las especies que contienen calcio a cualquier pH. Debido a este equilibrio entre las especies que contienen calcio, los métodos de preparación en solución acuosa darán lugar a algunas impurezas.

Mientras que el complejo aniónico es la especie dominante a valores de pH más altos, esto no es muy útil para fines de purificación. Las sales con este complejo (p. ej., la sal de sodio) no son adecuadas para el tratamiento. La sal de sodio del complejo es un material altamente higroscópico, vítreo, que no se puede manipular en cualquier escala útil. En la preparación de la disolución de Gadovist, la sal de sodio se prepara, por tanto, *in situ* mediante la adición de hidróxido de sodio a Calcobutrol.

La gran diferencia en estabilidad entre Gadobutrol y Calcobutrol es lo que hace a Calcobutrol útil en la formulación de Gadovist en el primer lugar, es decir, la gran diferencia en la estabilidad entre el complejo de gadolinio y el complejo de calcio significa que el complejo de calcio barrerá cualesquiera iones de gadolinio libres mediante la formación del complejo de gadolinio.

Es un objeto de la presente invención obtener Calcobutrol muy puro con un rendimiento lo más alto posible, preferiblemente en forma cristalina.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra la distribución de especies que contienen calcio como una función del pH para el complejo de Calcobutrol y compuestos asociados.

Descripción Detallada de la Invención

Sorprendentemente, se ha encontrado que es posible preparar Calcobutrol de manera eficaz partiendo de Gadobutrol muy puro. El gadolinio se separa por de-complejación del complejo de Gadobutrol para obtener el ligando con una alta pureza, que posteriormente se compleja con iones Ca^{2+} .

La de-complejación de complejos de gadolinio con ácido oxálico mediante la adición de un ácido mineral (preferiblemente ácido clorhídrico) se describe en la bibliografía para ligandos diferentes de butrol. En el documento US 5.595.714 se describe cómo gadolinio, así como el ligando libre, se puede recuperar a través de la de-complejación con ácido oxálico/ácido clorhídrico a partir del agente de contraste que contiene gadolinio. El uso del procedimiento para la preparación de sales de calcio no se describe en el documento US 5.595.714.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del complejo de calcio de ácido 10-(2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil) propil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (Calcobutrol), en el que

- a) el complejo de gadolinio de ácido 10-(2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (Gadobutrol) se de-compleja con un agente de-complejante,
- b) se separa la sal de gadolinio precipitada,
- c) el ligando libre en la disolución resultante de b) se une a una resina de intercambio de iones de carácter ácido,
- d) dicha resina se eluye con una disolución alcalina acuosa,
- e) el material eluido se trata con resina de intercambio de iones de carácter ácido, y
- f) el ligando forma un complejo con iones Ca^{2+} y cristaliza.

La expresión "agente de-complejante" en el contexto de la presente invención pretende dar a entender un reactivo capaz de formar sales de Gd que son sólo ligeramente solubles en agua. Ejemplos de reactivos de-complejantes son fuentes de iones oxalato tales como ácido oxálico, y fuentes de iones fosfato tales como ácido fosfórico, que forman el oxalato de gadolinio insoluble y sales fosfato de gadolinio, respectivamente. Agentes de-complejantes preferidos son ácido oxálico y ácido fosfórico, el más preferido es ácido oxálico.

La de-complejación actúa particularmente bien en agua a temperaturas de 75 a 100 °C tales como de 80 a 95 °C, por ejemplo 87,5 a 92,5 °C, preferiblemente a aproximadamente 90 °C.

Después de la liberación del ligando (butrol) sigue el tratamiento con resina de intercambio de iones de carácter ácido, especialmente a un valor de pH de 3,65 a 3,80, preferiblemente a aproximadamente 3,72. Amberlite 252 C o Amberlite IR 120 son ejemplos de resinas de intercambio de iones útiles.

Reactivos alcalinos acuosos preferidos para el eluyente son bases que pueden ser separadas de una disolución acuosa por destilación. La ventaja de tales reactivos es que serán separados del material eluido que contiene el ligando por

evaporación de agua. Los reactivos alcalinos acuosos pueden ser amoníaco o aminas volátiles. En el presente contexto, la expresión "amina volátil" pretende dar a entender cualquier amina alifática primaria, secundaria o terciaria, independientemente con 1 a 4 átomos de carbono en la cadena alquilo unida al átomo de nitrógeno central y que tiene un punto de ebullición a la presión atmosférica a 95 °C o menos, tal como a 80 °C o menos, 70 °C o menos, 60 °C o menos, 50 °C o menos, 40 °C o menos, preferiblemente a 30 °C o menos, o a 15 °C o menos. Ejemplos de aminas volátiles son metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, dimetilamina, dietilamina, trietilamina, trimetilamina, di-n-propilamina, di-isopropilamina, n-butilamina, sec-butilamina, 1-amino-2,2-dimetilpropano, 2-amino-2-metilbutano, 2-amino-3-metilbutano, 2-aminopentano y 3-aminopentano. En una realización actualmente preferida, el reactivo alcalino para el eluyente es amoníaco, dimetilamina, metilamina, etilamina, trimetilamina, iso-propilamina, o mezclas de los mismos, más preferidos amoníaco o dimetilamina, o mezclas de los mismos, el más preferido es amoníaco.

En una realización, el ligando libre se compleja con iones Ca^{2+} directamente después del tratamiento con la resina de intercambio de iones, es decir, sin aislar el ligando primero. En otra forma de realización, el ligando libre se aisló primeramente mediante liofilización antes de la complejación con iones Ca^{2+} .

Carbonato, óxido o hidróxido de calcio son fuentes preferidas de iones Ca^{2+} para la complejación. Dicha complejación se lleva a cabo preferiblemente en disolución acuosa a temperaturas de 75 a 100 °C, tales como de 80 a 95 °C, por ejemplo de 87,5 a 92,5 °C, preferiblemente a aproximadamente 90 °C.

Sorprendentemente, se encontró que la adición de ácido mineral tal como se describe en el documento US 5.595.714, no es necesaria para de-complejación. Si Gadobutrol de alta pureza se hace reaccionar directamente en agua con una cantidad estequiométrica de agente de-complejante tal como ácido oxálico, se obtiene una disolución incolora de butrol en agua de excelente calidad y pureza después de la de-complejación cuantitativa y la separación por filtración de oxalato de gadolinio. Por lo tanto, en una realización, el agente de-complejante tal como ácido oxálico se añade a gadobutrol a un pH superior a 2 tal como, por ejemplo, a un pH superior a 3, p. ej., un pH superior a 4, preferiblemente un pH superior a 4,5. El complejo de Calcobutrol se puede preparar directamente a partir de la disolución de butrol después de una etapa de purificación adicional.

Para asegurar que nada de gadolinio libre esté presente en la disolución de butrol, éste se hace pasar a través de un tratamiento de intercambio iónico. Para separar cualesquiera iones residuales, la disolución de butrol se dispone en una columna de intercambio de iones y se lava a fondo con agua. Subsiguientemente, el ligando se eluye con un reactivo alcalino acuoso tal como amoníaco-agua, y la disolución de material eluido acuosa se evapora suavemente bajo vacío. El residuo se diluye con agua. Después del tratamiento con carbono activo, el valor de pH se ajusta a 3,7 mediante la adición de resina de intercambio de iones de carácter ácido. La resina de intercambio se separa por filtración y, posteriormente, la disolución se liofiliza.

En lugar de ácido oxálico se puede utilizar ácido fosfórico. En este caso, precipita fosfato de gadolinio (GdPO_4). El ligando se puede tratar de una manera análoga.

En principio es posible continuar directamente y realizar la complejación con una sal de calcio. Se ha encontrado, sin embargo, que es posible aislar el ligando a través de una suave liofilización, una forma de almacenamiento conveniente que se obtiene de esta manera.

La reacción final para dar Calcobutrol se lleva a cabo complejando butrol con una cantidad estequiométrica de carbonato de calcio en agua con calentamiento. Sin embargo, también se puede utilizar CaO y Ca(OH)_2 .

Se utiliza para separar partículas y el tratamiento de los núcleos con carbono activo y subsiguiente filtración. El filtrado se evapora en vacío lo más posible y se lleva a cristalización mediante la adición de etanol. Para ello, se emplea calentamiento con reflujo y subsiguiente enfriamiento. El producto cristalino precipitado se separa por filtración y se lava con un poco de etanol. Subsiguientemente, se seca a 70 °C en una cámara de vacío. Se ha encontrado que la cristalización también se puede hacer a partir de acetona o isopropanol, siendo el etanol, sin embargo, el disolvente preferido.

Sin estar ligado por una teoría particular, se ha encontrado que la cristalización de Calcobutrol en etanol u otros disolventes adecuados desplaza el equilibrio en disolución acuosa entre iones calcio libre y ligandos, por un lado, y el complejo de Calcobutrol por otro lado (ilustrado en la Figura 1) hacia el complejo cristalizado, estable. Por lo tanto, en cantidades estequiométricas de iones calcio y butrol al comienzo de la etapa de complejación sólo el complejo permanece después de la cristalización. Se ha encontrado también, sin embargo, que debe utilizarse butrol puro para el proceso de complejación para dar lugar a Calcobutrol puro. Si el butrol no es puro, el Calcobutrol contendrá un nivel similar de impurezas. Esto se observó para el procedimiento de acuerdo con Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento, en el que el complejo de gadolinio de ácido 10-(2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraazacicloodecano-1,4,7-triacético (Gadobutrol) se de-compleja con ácido oxálico o ácido fosfórico en agua con calentamiento, el precipitado de oxalato/fosfato de gadolinio se separa por filtración, el ligando libre se une a una resina de intercambio de iones de carácter ácido, la resina se eluye con una disolución acuosa de amoníaco, después de la evaporación de la solución el pH se ajusta a 3,6-3,8 con resina de intercambio de iones de carácter ácido, la disolución se liofiliza, el ligando forma complejo con iones Ca^{2+} con calentamiento, el complejo cristaliza en etanol después de la reacción completa, y después del aislamiento los cristales se secan en vacío.

El Calcobutrol preparado de esta manera se caracteriza por una muy alta calidad. El producto es incoloro y soluble en agua y tiene una pureza de 99,0% o más, en algunos lotes de 99,4% o más (pureza según HPLC, método 100%). Todo el proceso, desde Gadobutrol a Calcobutrol, se caracteriza por una alta reproducibilidad y facilidad de tratamiento. El rendimiento total de 91,2% es muy bueno. El producto es estable para el almacenamiento y puede utilizarse para la formulación de disoluciones de Gadovist. La sal de sodio de Calcobutrol se obtiene mediante la adición de una cantidad estequiométrica de hidróxido de sodio *in situ*. Disoluciones de Gadovist preparadas de esta manera son estables durante varios años y proporcionan la seguridad de que el gadolinio tóxico nunca se liberará a la disolución.

Así, se ha logrado satisfacer los deseos de las autoridades y los profesionales, para proporcionar Calcobutrol de alta pureza a un bajo costo, que se puede utilizar directamente para su posterior procesamiento y preparación de Gadovist.

También se describe el uso del complejo de calcio ácido 10-(2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraazacicloodecano-1,4,7-triacético para la preparación de formulaciones comerciales galénicas de Gadobutrol.

Ejemplos

HPLC, método 100%

Fase estacionaria: Hypersil ODS, 3 μm , o material de envasado equivalente 125 x 4,6 mm

Fase móvil:

Eluyente A: Preparar una disolución con 2,0 g por litro de sal sódica monohidrato de ácido octanosulfónico en agua. Ajustar el valor del pH a $2,0 \pm 0,1$ con ácido sulfúrico.

Eluyente B: Acetonitrilo para cromatografía

Programa de gradiente:

Tiempo [min]	Eluyente A [% en vol]	Eluyente B [% en vol]
0	87	13
20	87	13
45	70	30
50	70	30
51	87	13
60	87	13

Caudal: 1,0 ml/min

Longitud de onda de

detección UV: 197 nm

Concentración de la muestra: 7 mg/1 ml de eluyente A

Volumen de inyección: 10 μl

Ejemplo Comparativo

No es posible utilizar el procedimiento descrito en el documento US 5.595.714 para la preparación de Calcobutrol. Gadobutrol, como se describe en la patente de EE.UU., se agita con ácido clorhídrico y después ácido oxálico en agua (pH 0,8) a 20 °C durante aproximadamente 6 h, y el oxalato de gadolinio precipitado se separa por filtración. El filtrado se divide en varias porciones y el valor del pH se ajusta por adición de hidróxido de sodio acuoso al 20%. Dado que se desconoce a qué pH cristalizaría el ligando, se someten a ensayo varias disoluciones, cada una con una diferencia de pH de 0,1. El resultado de los experimentos de cristalización se proporciona en la tabla siguiente:

Valor del pH	Después de 24 h	Después de 1 semana	Después de 1 mes
0,8	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales

0,9	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
1,0	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
1,1	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
1,2	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
1,3	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
1,4	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
1,5	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
1,6	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
1,7	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
1,8	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
1,9	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
2,0	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
2,1	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
2,2	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
2,3	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
2,4	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
2,5	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
2,6	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
2,7	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
2,8	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
2,9	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
3,0	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
3,1	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
3,2	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
3,3	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
3,4	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
3,5	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
3,6	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
3,7	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
3,8	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
3,9	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales
4,0	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales

No ha tenido éxito tratar de cristalizar el ligando de acuerdo con la enseñanza de la patente de EE.UU. Estudios de HPLC demuestran que bajo las condiciones fuertemente ácidas se observan la aparición de nuevas impurezas, que conducen a una disminución de la calidad del ligando. Se observa, además, que el ligando originalmente incoloro se vuelve amarillo después de 6 horas y la impureza no se puede separar. El método de la patente de EE.UU. descrita anteriormente es, por lo tanto, inadecuado para la preparación de Calcobutrol, dado que el tratamiento ulterior de este ligando sólo resulta en Calcobutrol de color con 93% de pureza (HPLC, método 100%).

Sorprendentemente se ha demostrado, sin embargo, que el aislamiento a través de la cristalización no es necesario. Se ha encontrado que las condiciones son tan suaves que es posible separar gadolinio del complejo, de modo que el ligando de alta pureza en disolución se puede hacer reaccionar directamente o aislar mediante liofilización.

Ejemplo 1: Preparación de butrol

26,255 kg de Gadobutrol (contenido en agua 4.78%, pureza > 99% asegurada por intercambio iónico y cristalización) y 10,108 kg de ácido oxálico dihidrato (sólido, 99%) se vierten en un recipiente con un agitador, se añaden 175 litros de agua desmineralizada y la mezcla se agita a 90 °C durante 5 horas. La mezcla se enfría a 20 °C (la medición del pH da valores de 3,1 a 3,5). El oxalato de gadolinio precipitado se desvía y se lava dos veces con 50 l de agua. El filtrado se dispone en una columna de intercambio de cationes, llena con 250 l de Amberlite 252 C y, a continuación, la columna se lava con agua.

El producto se eluye con una mezcla de 250 l de agua desmineralizada y 125 l de 25% de amoniaco de la columna y se recoge en 13 fracciones.

Fracción de material eluido	Volumen en l	pH	Hallazgo por CCF ¹
1	50	4,4	Sin producto

2	50	4,6	Sin producto
3	45	4,4	Sin producto
4	45	3,9	Sin producto
5	20	3,6	Producto
6	30	3,7	Producto
7	40	3,7	Producto
8	25	4,9	Producto
9	20	5,4	Producto
10	45	10,9	Producto
11	50	12,2	Sin producto
12	50	12,3	Sin producto
13	100	2,3	Sin producto

Las fracciones de material eluido de 5 a 10 se evaporan en un evaporador rotatorio a una temperatura del baño de 70 °C en vacío a aproximadamente 35 l. El valor del pH del concentrado es 6,7.

- 5 El residuo oleoso se recoge en 125 l de agua desmineralizada y se añaden 3,75 kg de carbono activo (Norit SX PLUS, primero se lava a fondo con agua), y la disolución se calienta entonces a una temperatura interior de 90 °C durante 1 hora. La disolución caliente se filtra para separar el carbono activo y el carbono se lava tres veces con 25 l de agua a 70 °C cada vez.
- 10 La mezcla se enfría a 20 °C, el pH se ajusta a pH 3,72 mediante la adición de resina de intercambio de iones de carácter ácido (Amberlite IR 120, la resina se añade en porciones de 6,5 l - un total de 45,5 l; se tomó una sonda de 100 ml – la resina adicional no cambió el pH. La resina de intercambio de iones se separa por filtración y se lava 4 veces con 25 l de agua desmineralizada cada vez. El filtrado junto con el agua de lavado se evapora en un agitador de calentamiento a 70 °C bajo vacío hasta un volumen de aproximadamente 100 l. La disolución se enfría a 20 °C y subsiguientemente se liofiliza en un liofilizador.
- 15

Rendimiento: 18,15 kg (17,69 kg = 95% del teórico, ajustado para agua) de polvo amorfo incoloro.

Contenido de agua (Karl-Fischer): 2.60%

- 20 Análisis elemental (corregida para el agua):

Elemento	C	H	N	O
Calculado	47,99	7,61	12,44	31,96
Encontrado	47,77	7,73	12,38	32,04

Pureza HPLC (método 100%): > 99%

- 25 Ejemplo 2: Preparación de Calcobutrol

- 30 Un total de 3.356 kg de carbonato de calcio (99,3%) se añade en porciones a 15,39 kg butrol (contenido en agua: 2,6%) disuelto en 120 l de agua desmineralizada y se agita durante una hora a una temperatura interior de 90 °C. Se enfrió subsiguientemente a 20 °C y se añaden 1,5 kg de carbono activo (Norit SX PLUS; el carbono se lava primero a fondo con agua). Se agita durante una hora a 20 °C y subsiguientemente el carbono se separa por filtración. El carbono se lava tres veces con 15 l de agua cada vez.

- 35 Subsiguientemente, el filtrado junto con el agua de lavado se evapora en un agitador de calentamiento a 80 °C bajo vacío hasta formar un aceite, que todavía se puede agitar y corresponde a 1,4 veces el butrol original. Se añaden 150 l de etanol al aceite y subsiguientemente se hierve a reflujo durante 3 horas. Se enfría a 20 °C y la suspensión de cristales precipitada se separa por filtración. Los cristales se lavan dos veces con 15 l de etanol cada vez.

- 40 El producto, todavía húmedo por el etanol, se seca en un secador al vacío ajustado a 70 °C hasta constancia de peso.

Rendimiento: 16,27 kg (96% del teórico) de cristales incoloros

Análisis elemental:

Elemento	C	H	N	O	Ca
----------	---	---	---	---	----

ES 2 462 970 T3

Calculado	44,34	6,41	11,49	29,53	8,22
Encontrado	44,54	6,57	11,34	29,43	8,17

Pureza HPLC (método 100%): > 99,0%

[†] Se decide por CCF (cromatografía de capa fina) si una fracción contiene producto

5

Los experimentos a escala de laboratorio correspondientes a este ejemplo se llevaron a cabo con acetona e isopropanol en lugar de etanol como disolvente para la cristalización. Se obtuvieron purezas similares.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación del complejo de calcio de ácido 10-(2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraazaciclodecano-1,4,7-triacético (Calcobutrol), en el que
 - a) el complejo de gadolinio de ácido 10-(2,3-dihidroxi-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraazaciclodecano-1,4,7-triacético (Gadobutrol) se de-compleja con un agente de-complejante, en donde el agente de-complejante es una fuente de iones oxalato o una fuente de iones fosfato, y el pH antes de añadir el agente de-complejante es mayor que 2,
 - b) se separa la sal de gadolinio precipitada,
 - c) el ligando libre en la disolución resultante de la etapa b) se une a una resina de intercambio de iones de carácter ácido,
 - d) dicha resina se eluye con una disolución alcalina acuosa,
 - e) el material eluido se trata con resina de intercambio de iones de carácter ácido, y
 - f) el ligando forma un complejo con iones Ca^{2+} y cristaliza.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente de-complejante en la etapa a) es ácido oxálico.
3. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que la reacción de de-complejación de acuerdo con la etapa a) se lleva a cabo en agua a temperaturas de 75 a 100 °C.
4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la disolución alcalina acuosa de la etapa d) es una disolución de amoníaco o una amina volátil, o mezclas de las mismas.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la disolución alcalina acuosa en la etapa d) es una disolución de amoníaco, dimetilamina, metilamina, etilamina, trimetilamina, iso-propilamina, o mezclas de los mismos.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la disolución alcalina acuosa en la etapa d) es una disolución de amoníaco.
7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el producto que resulta de la etapa e) se aísla mediante liofilización.
8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el producto que resulta de la etapa e) se hace reaccionar directamente con una fuente de iones calcio sin aislarlo primero.
9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la fuente de iones calcio en la etapa f) es carbonato, óxido o hidróxido de calcio.

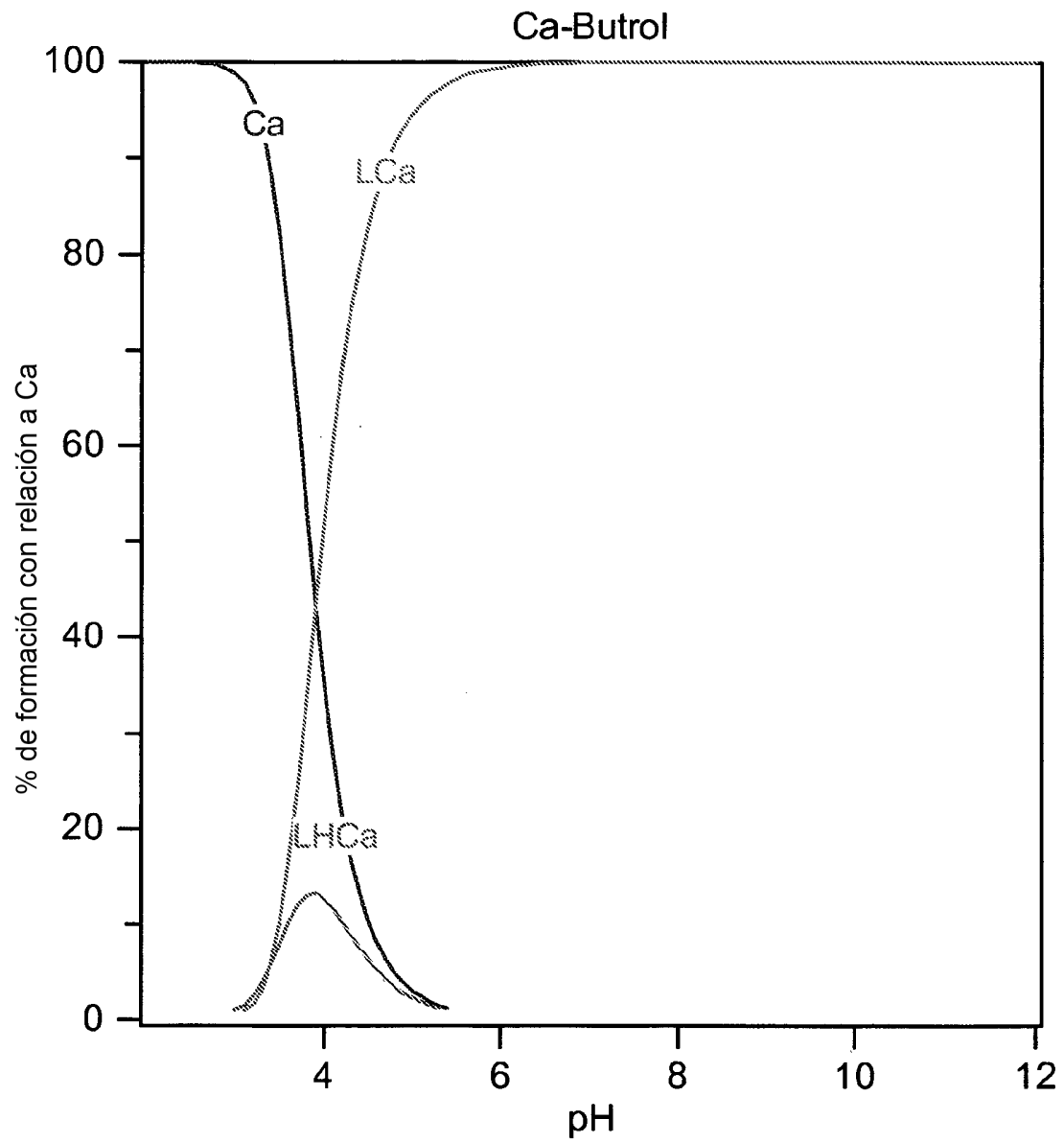


FIG. 1