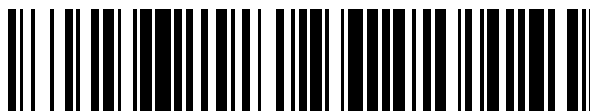


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 515**

51 Int. Cl.:

C07C 227/16 (2006.01)

C07C 227/40 (2006.01)

C07C 229/76 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010 E 10790972 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2513043**

54 Título: **Proceso para la preparación de compuestos quelados**

30 Prioridad:

16.12.2009 EP 09179438

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

09.07.2014

73 Titular/es:

**BRACCO IMAGING S.P.A (100.0%)
Via Egidio Folli 50
20134 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**MAISANO, FEDERICO y
CRIVELLIN, FEDERICO**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 474 515 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

Proceso para la preparación de compuestos quelados

[0001] La presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de compuestos quelados, que comprenden la interacción de intercambio iónico selectivo entre un soporte sólido y un agente quelante. Para más detalle, la presente invención permite la preparación de compuestos quelados útiles como agentes de diagnóstico.

Antecedentes

[0002] Los agentes de contraste (o medios de contraste) son una clase de compuestos que se utilizan actualmente en diferentes técnicas médicas de diagnóstico por imagen con el fin de mejorar el contraste de estructuras o fluidos en el cuerpo.

[0003] Desde un punto de vista químico, los agentes de contraste se caracterizan por sus características estructurales, generalmente dependiente de la técnica de diagnóstico por imagen para las que se destinan. En la imagen por resonancia magnética (IRM) y en técnicas de medicina nuclear, tanto los agentes terapéuticos como los agentes de contraste son normalmente compuestos constituidos por un ión metálico adecuado, quelado mediante un agente quelante apropiado, con el fin de formar un compuesto quelado (también indicado como complejo paramagnético). Con este fin, los procedimientos comunes conocidos en la técnica para la preparación de dichos complejos prevén la reacción de un agente quelante, normalmente un derivado de ácido carboxílico poliamino, con un derivado metálico dado (p. ej., un derivado metálico lantánido o paramagnético o incluso un radioisótopo del mismo), en un medio adecuado. El agente quelante puede o bien comprarse y usarse como tal o puede funcionalizarse o incluso sintetizarse, por ejemplo, según los procedimientos conocidos en la técnica (véase entre otros, WO 00/30688, Bracco).

[0004] EP 0230893 explica la preparación de una serie de compuestos quelados mediante reacción de varios agentes quelantes con cloruros metálicos, en agua. A pesar del buen rendimiento y reproducibilidad del proceso explicado, las etapas de purificación finales se llevan a cabo normalmente para eliminar las sales residuales formadas durante la reacción de complejación.

[0005] Una alternativa a este procedimiento puede representarse, por ejemplo, mediante la reacción de un agente quelante con un óxido metálico en lugar de un halogenuro metálico, con el fin de evitar la formación de las sales mencionadas anteriormente como productos secundarios (véase, por ejemplo, EP 0434345, donde se prepara un complejo paramagnético mediante reacción de un derivado tetraazaciclododecano con Gd_2O_3 en un sistema solvente acuoso). Sin embargo, esta metodología padece el problema representado por la baja solubilidad del óxido metálico inicial en el medio de reacción. Por lo tanto, han de dedicarse cuidados especiales para superar este grave problema, tal como, p. ej., agitación enérgica y altas temperaturas, con el consiguiente riesgo de que puedan darse reacciones no deseadas secundarias o degradación del producto.

[0006] Lever *et al.* en Nuclear Medicine & Biology, Vol. 23 pp1013-1017 (1996) describen el marcaje de un fármaco quelante mediante la adsorción de plomo radioactivo (^{203}Pb) en una resina Chelex®, seguido de una quelación del metal mediante la puesta en contacto de la resina con un fármaco quelante, es decir, ácido dimercaptosuccínico (DMSA) o ácido dibromosuccínico (DBSA). Sin embargo, cuando el proceso se lleva a cabo utilizando un método de columna, un gran exceso de agente quelante se eluye necesariamente con el fin de absorber el metal de la resina, con la consecuencia de que una gran cantidad de ácido no complejado se recupera en la solución final junto con el complejo radiomarcado. Por otro lado, en un método por lotes, el proceso descrito tuvo lugar con menor rendimiento.

[0007] A partir de lo anterior, es evidente que aún se necesita un forma práctica y generalmente aplicable también a escala industrial, para la preparación de compuestos quelados en forma pura, con el fin de evitar las desventajas mencionadas anteriormente.

[0008] Hemos hallado que cuando un metal de elección se adsorbe en una matriz sólida y un agente quelante aminocarboxílico entra en contacto con dicha matriz cargada, puede formarse de forma selectiva un correspondiente compuesto quelado con metal, con alto rendimiento y en forma sustancialmente libre de productos secundarios o material sin reaccionar, de forma fiable y segura.

Sumario de la invención

[0009] La presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de un compuesto quelado con metal o una sal del mismo, que comprende las etapas de:

- a) poner en contacto una composición líquida que contiene un componente ión metálico con un soporte sólido, con el fin de formar un soporte quelado con metal; y
- b) poner en contacto dicho soporte quelado con metal con una composición líquida que contiene un agente quelante aminocarboxílico o una sal del mismo.

[0010] Los soportes sólidos preferidos son soportes sólidos de intercambio de cationes, más preferiblemente resinas de intercambio de cationes, incluso más preferiblemente provistos de funciones con características iminodiacéticas.

5 **[0011]** Según una forma de realización preferida de la invención, en ambas etapas anteriores a) y b) el soporte sólido se aplica a una columna y se eluye con la composición líquida adecuada con un caudal dado, durante un marco adecuado de tiempo.

[0012] El caudal preferido es un caudal constante de aproximadamente 1-50 volumen lecho/h, mientras que los tiempos de elución de columna preferidos son desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas.

[0013] Las composiciones líquidas preferidas son sistemas acuosos, más preferiblemente agua o mezcla de agua con solventes orgánicos o inorgánicos, o incluso sistemas acuosos amortiguados.

10 **[0014]** El componente ión metálico de la etapa a) se elige preferiblemente del grupo consistente en: sales inorgánicas tal como halogenuro (p. ej., cloruro, bromuro y similares), sales orgánicas, tal como, p. ej., acetato y similares, ya sea en forma de un anhídrido o hidrato, donde se prefieren específicamente cloruro y acetato.

15 **[0015]** Por lo que respecta a los iones metálicos, los iones preferidos se eligen del grupo consistente en: iones metálicos de transición e iones metálicos lantánidos (p. ej., iones de aquellos elementos metálicos que presentan un número atómico que varía desde 21 a 30, desde 39 a 48, desde 57 a 80 y desde 89 a 103).

[0016] La solución de sal metálica presenta preferiblemente un valor de pH que varía desde aproximadamente 3 a aproximadamente 8, preferiblemente desde 4 a 6.

20 **[0017]** Una vez que el metal se ha adsorbido en el soporte sólido según la etapa a), se pone en contacto una composición líquida que contiene un agente quelante aminocarboxílico con dicho soporte según la etapa b), preferiblemente mediante elución por columna.

25 **[0018]** El agente quelante se disuelve preferiblemente en el mismo sistema acuoso en el que se ha disuelto el componente ión metálico, mientras que un agente quelante preferido se representa mediante un compuesto aminocarboxílico que es capaz de eliminar de forma selectiva el ión metálico adsorbido en la matriz. Se prefieren específicamente derivados de ácido pentacarboxílico tal como ácido 4-carboxi-5,8,11-tris(carboximetil)-1-fenil-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oico (BOPTA) y ácido dietilenotriamina pentacético (DTPA). Según una forma de realización preferida, el soporte sólido después de la etapa a) está sujeto a una etapa de lavado, antes de llevar a cabo la etapa posterior b), con el fin de eliminar cualquier resto de metal residual no soportado en el material sólido.

[0019] En una forma de realización preferida, la presente invención hace referencia a un proceso que comprende las etapas de:

- 30 a. poner en contacto una solución de acetato de gadolinio en agua para inyección que presenta una concentración de 10-100 mM con una resina provista de función iminodiacética con un pH de 3-8, con el fin de formar una resina quelada con gadolinio; y
 b. poner en contacto dicha resina quelada con gadolinio con una solución de una solución 1:2 de sal BOPTA-meglumina con una concentración de 0,1-0,15 M en agua para inyección.

35 **Descripción detallada de la invención**

[0020] La presente invención hace referencia a un proceso para la preparación de un compuesto quelado con metal o una sal del mismo, que comprende las etapas de:

- 40 a) poner en contacto una composición líquida que contiene un componente ión metálico con un soporte sólido, con el fin de formar un soporte quelado con metal; y
 b) poner en contacto dicho soporte quelado con metal con una composición líquida que contiene un agente quelante aminocarboxílico o una sal del mismo.

45 **[0021]** A menos que se indique lo contrario, con el término “agente quelante” (también indicado como “fracción quelante” o “ligando” o “quelador”), indicamos fracciones químicas, agentes, compuestos o moléculas, ya sea en sí mismas o en forma de una sal de los mismos, capaces de formar un complejo que contiene al menos un enlace coordinado con un metal.

[0022] Con los términos “compuesto quelado”, “complejo quelado” o “complejo”, se indica un compuesto que consiste en un ión metálico conectado a un agente quelante. La expresión “matriz sólida” o “soporte sólido” o “material sólido” pretende incluir cualquier tipo de soporte de intercambio iónico, tal como, por ejemplo, resina, gel, materiales poliméricos y similares.

- [0023] Por lo tanto, el término “adsorber” se utiliza para indicar que el ión metálico se enlaza al soporte sólido con el fin de constituir un soporte sólido cargado de metal. Según una forma de realización preferida de la invención, el soporte sólido como tal o finalmente convertido en suspensión, por ejemplo, en un medio acuoso tal como agua, se aplica a una columna, normalmente a una columna cromatográfica elegida entre aquellas usadas normalmente en síntesis orgánicas.
- 5 [0024] Antes de su uso, el soporte sólido se trata de forma opcional para eliminar impurezas finales que pueden filtrarse de la columna y recogerse en el eluyente, mediante procedimientos conocidos en la técnica, tal como, p. ej., múltiples lavados de agua.
- [0025] Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos quelados de la presente invención se obtienen de forma selectiva mediante la puesta en contacto de una composición líquida que contiene un agente quelante aminocarboxílico de elección con un soporte sólido cargado con un ión metálico. El complejo deseado se obtiene típicamente mediante una interacción de intercambio de metal iónico entre el soporte sólido y el agente quelante de elección.
- 10 [0026] Con más detalle, el soporte sólido se une de forma reversible a un ión metálico dado presente en un medio líquido, eliminándolo así o intercambiándolo del líquido con el que se pone en contacto el soporte. Dicho contacto puede llevarse a cabo, por ejemplo, mezclando el soporte sólido junto con el mencionado medio líquido o, preferiblemente, mediante la elución de este último a través de una columna que contiene dicho soporte.
- 15 [0027] En este sentido, los soportes sólidos preferidos son materiales de intercambio iónico elegidos de resinas, gel o materiales poliméricos. Más preferiblemente el soporte sólido es un soporte de intercambio de cationes, más preferiblemente, una resina de intercambio de cationes, incluso más preferiblemente una resina quelante de cationes.
- 20 [0028] También se prefieren aquellas resinas de intercambio de cationes provistas de diversas funciones, donde las más preferidas son aquellas resinas derivatizadas con fracciones de tiourea o ácido iminodiacético.
- [0029] Ejemplos sin carácter limitativo de dichos soportes sólidos son, entre otros, Amberlite® IRC 748 I (Rohm and Haas Company, Philadelphia, EEUU) Purolite® S-930
- [0030] (The Purolite Company, Bala Cynwyd, PA, EEUU), Lewatit® TP207 y Lewatit®
- 25 [0031] TP 208 (Lanxess AG, Leverkusen, Alemania), Chelex® 100 (Bio-Rad Laboratories, Richmond, CA, EEUU), siendo este último específicamente preferido.
- [0032] La columna que contiene el soporte sólido se carga según la etapa a) mencionada anteriormente con el medio líquido que contiene el componente ión metálico, por ejemplo, mediante gravedad o mediante la elución de presión modificada, o mediante una bomba adecuada durante un marco apropiado de tiempo y con un caudal controlado. Estas condiciones deberían permitir que la resina adsorbiera de forma reversible el metal, normalmente mediante complejación, con el fin de constituir una resina sólida cargada de ión metálico.
- 30 [0033] Dependiendo del soporte elegido, o de la concentración o la viscosidad de la composición líquida que contiene el ión metálico de elección, los tiempos de elución preferidos van desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas, mientras que el caudal controlado preferido es un caudal constante de aproximadamente 1-50 volumen lecho/h.
- 35 [0034] Normalmente, la elución (o en caso de múltiples eluciones llevadas a cabo mediante el reciclaje del mismo medio eluido) a través de la columna se da hasta que un porcentaje deseado del soporte, p. ej., aproximadamente 70-100 % de la capacidad teórica de la matriz, se quela con el ión metálico. La cantidad eficaz del metal cargado puede controlarse de forma adecuada mediante la medición de la concentración de metal en la solución eluida y mediante el cálculo por diferencia de la cantidad molar total del metal cargado.
- 40 [0035] Los componentes iones metálicos se eligen de sales inorgánicas tales como halogenuro (p. ej., cloruro, bromuro y similares), sales orgánicas, tal como, p. ej., acetato y similares, ya sea en forma de un anhídrido o hidrato. Los componentes iones metálicos preferidos son acetato y cloruro.
- [0036] El ión metálico se elige del grupo consistente en: iones metálicos de transición e iones metálicos lantánidos (es decir, iones de aquellos elementos metálicos que presentan un número atómico que varía desde 21 a 30, desde 39 a 48, desde 57 a 80 y desde 89 a 103) aluminio(III), galio(III), indio(III), estaño(II) y plomo(II), aunque se prefieren los iones de metales de transición y lantánidos. En una forma de realización preferida adicional, el ión metálico es gadolinio(III) y la sal metálica es cloruro de gadolinio ($GdCl_3$) o acetato de gadolinio ($Gd(OAc)_3$).
- 45 [0037] Tal y como se ha mostrado anteriormente, en la etapa a) del presente proceso, la matriz sólida se carga con el componente ión metálico descrito anteriormente, estando este último presente en un medio líquido. Preferiblemente, el componente ión metálico se disuelve en un sistema acuoso. Los sistemas preferidos se eligen de entre: agua, agua
- 50

destilada, agua libre de pirógenos, agua para inyección (también indicada como API). El sistema acuoso puede comprender además un solvente orgánico polar, tal como solventes orgánicos polares, alcoholes inferiores (C₁-C₄), tetrahidrofurano (THF) y similares, incluyendo mezclas de los mismos.

5 **[0038]** La solución de sal metálica debería presentar preferiblemente un valor de pH dentro de la gama de aproximadamente 3-8, más preferiblemente comprendido desde 4 a 6. En este sentido, la solución contiene preferiblemente un sistema amortiguador, cuando sea necesario, el pH puede regularse mediante la adición de una cantidad adecuada de una base, tal como, por ejemplo, una base alcalina o similar.

[0039] La concentración del ión metálico en la solución acuosa varía desde 5 a 200 mM, preferiblemente desde 10 a 100 mM.

10 **[0040]** El soporte sólido obtenido en la etapa a) se lava preferiblemente con un medio líquido acuoso para eliminar el exceso de metal y, en algunos casos, algunos iones metálicos que se han unido débilmente. Para ello, y para facilitar la eliminación de restos finales de metal libre, se pueden incluir en este medio líquido aniones elegidos, tal como, sin carácter limitativo, aniones de ácidos orgánicos, p. ej., acetato, propionato, succinato, citrato, etc.

15 **[0041]** Tras esta etapa de lavado, se pone en contacto una composición líquida que contiene el agente quelante aminocarboxílico con el soporte sólido cargado de metal, según la etapa b), preferiblemente mediante percolación a través de la columna bajo condiciones controladas, durante un periodo de tiempo de aproximadamente 10 a 180 min. El agente quelante se disuelve en un medio líquido elegido de entre aquellos como se ha definido anteriormente, para la etapa a), con el fin de constituir un medio líquido de agente quelante. Por consiguiente, se prefieren los sistemas acuosos e incluso más preferiblemente, la solución acuosa es la misma tanto para la etapa a) como para la b).

20 **[0042]** El agente quelante se representa mediante un compuesto aminocarboxílico que es capaz de eliminar de forma selectiva el ión metálico adsorbido en el material sólido. En este sentido, los agentes quelantes preferidos son o bien ácidos aminocarboxílicos cíclicos o acíclicos elegidos de entre: BOPTA (ácido 4-carboxi-5,8,11-tris(carboximetil)-1-fenil-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oíco), DTPA (ácido dietileno-triamina pentacético), DOTA (ácido 3,6-dioxaoctano-1,8-diamino-NNN'N'-tetracético), EDTA (ácido etilendiamino-tetracético), HEDTA (ácido N-hidroxi-etil-etilendiamino triacético), CDTA (ácido 1,2-ciclohexilendinitro-tetracético), NTA (ácido nitrilotriacético) y similares; aunque DTPA y BOPTA derivados de ácido pentacarboxílico son los más preferidos.

25 **[0043]** Con el fin de aumentar la solubilidad del agente quelante en el sistema acuoso, se añade una base inorgánica tal como NaOH, Na₂CO₃ y similares, o una base orgánica, tal como amoniaco, meglumina y similares, a la solución, preferiblemente con una relación estequiométrica de 1 a 5 partes equivalentes, con respecto al agente quelante, formándose con eso la correspondiente sal del agente quelante del mismo. Preferiblemente, la base es meglumina y la relación molar preferida es 2:1 con respecto al agente quelante.

30 **[0044]** La concentración de la solución puede elegirse de forma adecuada, por ejemplo, para que se obtenga una elución eficaz y práctica a través de la columna.

35 **[0045]** Sin embargo, la cantidad molar del agente quelante en solución no debería estar en exceso sobre la cantidad de metal realmente presente en la matriz, con el fin de evitar la elución del agente quelante en exceso junto con el complejo formado.

[0046] Las concentraciones preferidas van desde 50 mM a 150 mM, más preferiblemente desde 60 mM a 100 mM.

[0047] El proceso se controla de forma adecuada mediante el uso de métodos analíticos, p. ej., titulaciones complejométricas o cromatografía en capa fina (CCF) o detección UV.

40 **[0048]** Tal y como se ha descrito de forma extensa anteriormente, los compuestos quelados de la presente invención se obtienen de forma selectiva mediante la puesta en contacto de una composición líquida que contiene el agente quelante aminocarboxílico de elección con una matriz sólida cargada con un ión metálico elegido, en consonancia con las etapas a) y b) descritas anteriormente.

45 **[0049]** De forma ventajosa, el presente proceso permite la recuperación del complejo final con alto rendimiento (>90 %) y en forma sustancialmente pura, es decir, básicamente con cantidades indetectables de productos secundarios o materiales sin reaccionar, tal como el agente quelante libre o el metal libre.

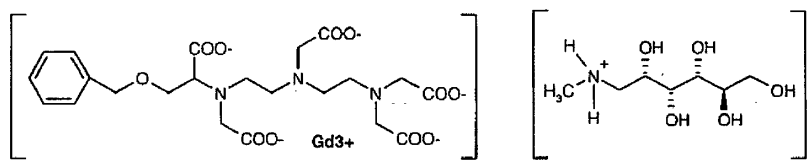
50 **[0050]** De hecho, tal y como se indica también en la parte experimental que aparece a continuación en la presente memoria, el complejo quelado se recoge con un contenido de impurezas inferior al 0,5 %. Aún más, no se necesita un exceso de agente quelante y el proceso se lleva a cabo de forma práctica mediante el uso de agua como solvente, que es un solvente no tóxico y respetuoso con el medio ambiente.

[0051] En un procedimiento representativo y de acuerdo con una forma de realización preferida, el ligando BOPTA se

disuelve en agua para inyección (API) que contiene 2 equivalentes de meglumina, a temperatura ambiente, formando una solución 1:2 de sal BOPTA-meglumina, con una concentración de aproximadamente 0,1-0,15 M. A continuación, se eluye dicha solución a través de una columna que contiene la resina Amberlite® IRC 748i, saturada con iones Gd(III), con una velocidad de elución de aproximadamente 1 a 1,5 volumen lecho/h. Incluso más preferiblemente, el presente proceso comprende las etapas de:

- poner en contacto una solución de acetato de gadolinio en agua para inyección que presenta una concentración de 10-100 mM con una resina provista de función iminodiácética con un pH de 3-8, con el fin de formar una resina quelada con gadolinio; y
- poner en contacto dicha resina quelada con gadolinio con una solución 1:2 de sal BOPTA-meglumina con una concentración de 0,1-0,15 M en agua para inyección.

[0052] Por lo tanto, el complejo Gd-BOPTA salificado de meglumina deseado de fórmula (I) se obtiene de forma selectiva con alto rendimiento (>90 %, pureza >99,5 %, medido mediante análisis HPLC) con una cantidad indetectable de ligando libre u otros productos secundarios.



Fórmula (I) I)

[0053] Los agentes quelados obtenidos mediante el presente proceso se utilizan, por ejemplo, en la preparación de formulaciones inyectables que cumplen los requisitos y normas que exigen las diferentes autoridades reguladoras. Por ejemplo, la concentración de la solución de agente quelado puede regularse a valores adecuados mediante evaporación, nanofiltración o adición, por ejemplo, de API (o cualquier otro medio apropiado) y puede necesitarse la adición de ingredientes farmacéuticos suplementarios (es decir, adyuvantes, estabilizadores, portadores, agentes neutralizadores farmacéuticos aceptables y similares) antes de enviar la composición a la etapa de esterilización final.

[0054] Asimismo, esta etapa final puede llevarse a cabo mediante procedimientos comúnmente conocidos en la técnica, por ejemplo, procedimientos de saturación por vapor de alta presión.

[0055] Por consiguiente, la solución gadobenato de dimeglumina obtenida como se ha descrito previamente puede utilizarse, por ejemplo, en la preparación de formulación de agente de contraste disponible comercialmente, comúnmente conocida como MultiHance®.

[0056] De forma alternativa, los compuestos quelados del presente proceso se aíslan en forma sólida mediante procedimientos conocidos en la técnica, tal como, por ejemplo, evaporación de solvente, liofilización, secado por pulverización y similares. Dicha forma sólida puede utilizarse o almacenarse de forma práctica, por ejemplo, como parte de un kit, destinado al diagnóstico o con fines terapéuticos.

[0057] A partir de todo lo anterior, es evidente que el proceso de la presente invención, que comprende la formación de una matriz soportada por metal (etapa a)) seguida de una interacción de intercambio iónico (etapa b)) permite de forma ventajosa la preparación de diferentes compuestos quelados, mediante un procedimiento eficaz y que ahorra tiempo, evitando sustancialmente las desventajas relacionadas con procedimientos de la técnica anterior. Además, el presente proceso permite la recuperación del complejo final con alto rendimiento y en una forma sustancialmente pura, es decir, básicamente con cantidades indetectables de productos secundarios o materiales sin reaccionar, tal como el agente quelante libre o el metal libre.

[0058] Cabe señalar que el proceso de la invención puede utilizarse de forma práctica para la síntesis, incluso a gran escala, de compuestos quelados paramagnéticos, destinados a usarse como agentes de diagnóstico.

[0059] Los siguientes ejemplos de la práctica de la presente invención pretenden ser ilustrativos y de ninguna forma limitan el alcance de la invención.

Parte experimental

Ejemplo 1: Carga de la resina con iones metálicos

[0060] Se preparó una columna de 10 x 90 mm con 5 g de Amberlite® IRC748I (Rohm and Haas Company, Philadelphia, EEUU) en agua. Se hizo circular una solución de 10-100 mM hidrato acetato de gadolinio (325678, Aldrich) (contenido mínimo 0,75 mmol Gd) por la columna durante 3 horas a 5 mL/min.

[0061] A continuación, se eliminaron los iones metálicos unidos débilmente mediante el lavado de la columna con 30 mL de una solución de 0,5-2 M acetato de sodio con pH 6, seguido de agua hasta que no quedó más gadolinio en el flujo. La ausencia de gadolinio se demostró dejando caer 100 µL de flujo de columna a través de 400 µL de solución de naranja de xilenol (naranja de xilenol 0,005 % en 0,2 M tampón MES pH 5,8): no debería volverse violeta.

5 **Ejemplo 2: Preparación del complejo – procedimiento de columna**

[0062] Se cargó una solución de BOPTA dimeglumina de 86 mM (7,5 mL) en la columna preparada como se ha descrito en el ejemplo 1 y se eluyó con agua con un caudal de 0,2 mL/min. Se controló la absorbancia de UV, el pH y la conductividad de la secuencia. Se recogieron fracciones de 1 mL.

10 **[0063]** Las fracciones que contienen gadobenato (absorbente de UV) se mezclaron juntas (11 mL). Se determinó la concentración de gadobenato mediante análisis HPLC: 56 mM, representando un rendimiento del 96 %. No se detectó Gd libre o BOPTA libre mediante titulaciones complejométricas.

Ejemplo 3: Preparación del complejo – procedimiento por lotes

15 **[0064]** La resina preparada como se describe en el ejemplo 1 se transfirió a un tubo de ensayo de polipropileno de 15 mL, con la adición de 4 mL de agua y 7,5 mL de 88 mM BOPTA dimeglumina. La resina se agitó ligeramente durante 1 h a temperatura ambiente. Al final de la incubación, la resina se transfirió de nuevo a la columna y se recuperó la solución con una jeringa. Se añadió agua a la resina (2 x 7 mL), se retiró con la jeringa y se combinó con la solución de gadobenato previa. Rendimiento: 23,5 mL de 26 mM gadobenato, representando un rendimiento del 93 %. No se detectó Gd libre o BOPTA libre mediante titulaciones complejométricas.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto quelado con metal o una sal del mismo, que comprende las etapas de:
 - a) poner en contacto una composición líquida que contiene un componente ión metálico con un soporte sólido, con el fin de formar un soporte quelado con metal; y
 - b) poner en contacto dicho soporte quelado con metal con una composición líquida que contiene un agente quelante aminocarboxílico o una sal del mismo.

en el que dicho componente ión metálico se elige de entre sales metálicas orgánicas e inorgánicas tanto en forma de hidrato como anhidro y el ión metálico se elige del grupo consistente en: un metal de transición, un lantánido, aluminio(III), galio(III), indio(III), estaño(II) y plomo(II).
2. Proceso según la reivindicación 1 que comprende además el lavado con un medio líquido acuoso del soporte quelado con metal de la etapa a), antes de llevar a cabo la etapa b).
3. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde dicho soporte sólido iónico es un soporte sólido de intercambio de cationes.
4. Proceso según la reivindicación 3, en el que el soporte sólido es una resina derivatizada con características de tiourea o ácido iminodiacético.
5. Proceso según la reivindicación 1 en el que el ión metálico es gadolinio (III).
6. Proceso según la reivindicación 1 en el que el componente ión metálico es acetato de gadolinio.
7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6 en el que la composición líquida en la etapa a) y en la etapa b) es una solución acuosa.
8. Proceso según la reivindicación 7 en el que la composición líquida es agua para inyección.
9. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 en el que el pH de la solución de sal metálica comprende 3 a 8.
10. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 9, en el que la composición líquida que contiene el agente quelante aminocarboxílico o una sal de este, comprende además meglumina con una relación molar de 2:1, con respecto al agente quelante.
11. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10, en el que el agente quelante es BOPTA o una sal farmacéutica aceptable del mismo.
12. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones de la 8 a la 11, para la preparación de gadobenato de dimeglumina, que comprende las etapas de:
 - a. poner en contacto una solución de acetato de gadolinio en agua para inyección que presenta una concentración de 10-100 mM con una resina provista de función iminodiacética con un pH de 3-8, con el fin de formar una resina quelada con gadolinio; y
 - b. poner en contacto dicha resina quelada con gadolinio con una solución 1:2 de sal BOPTA-meglumina con una concentración de 0,1-0,15 M en agua para inyección.