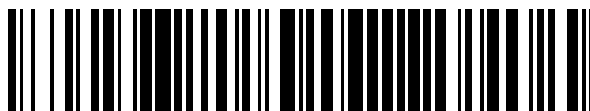


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 127**

51 Int. Cl.:

A61K 49/10 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2009 E 14165008 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2799090**

54 Título: **Proceso para preparar una formulación farmacéutica de agentes de contraste**

30 Prioridad:

19.02.2008 FR 0851055
17.04.2008 EP 08154745
12.06.2008 US 155997

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2016

73 Titular/es:

GUERBET (100.0%)
15, Rue des Vanesses
93420 Villepinte, FR

72 Inventor/es:

MEYER, DOMINIQUE;
COROT, CLAIRE;
PORT, MARC;
BARBOTIN, VINCENT y
BONNEMAIN, BRUNO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 593 127 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 preparar una formulación farmacéutica de agentes de contraste

- 5 La invención divulga formulaciones farmacéuticas de agentes de contraste, en particular de complejos de quelatos con iones de metales paramagnéticos, especialmente para obtención de imágenes por resonancia magnética, y a procesos industrialmente eficaces para obtener estas formulaciones.

10 Se conocen muchos agentes de contraste basados en complejos de quelatos con lantánidos (metal paramagnético), en particular con gadolinio, y se describen, por ejemplo, en el documento US 4 647 447. Se comercializan varios productos, especialmente basados en quelatos macrocíclicos tales como DOTA gadoterato (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano-N,N',N'',N'''-tetraacético) y gadoteridol HPD03A, y quelatos lineales tales como DTPA (ácido dietilentiainapentaacético) y DTPA-BMA (gadodiamida).

15 En el cuerpo, los complejos de quelatos con lantánido están en una situación de equilibrio químico, lo que puede conducir a un riesgo de liberación no deseada del lantánido, y más especialmente de gadolinio. Por tanto, esto lleva al experto en la técnica a buscar soluciones técnicas que limiten este riesgo con el fin de solucionar el complejo problema de tolerancia en el paciente de manera tan segura como sea posible. Este problema es el más difícil de todos puesto que la administración de agentes de contraste se repite a menudo durante exámenes de diagnóstico y/o para el guiado y la monitorización de la eficacia de un tratamiento terapéutico.

20 Se describen en la técnica anterior varios enfoques para mejorar la tolerancia de complejos de quelatos con gadolinio. Hace más de veinte años (documento US 5 876 695), los expertos en la técnica estaban trabajando en formulaciones que consistían en la adición a un quelato de complejación de lantánido de una cantidad de quelato en exceso, es decir quelato no complejado por el lantánido. Se pretende que este quelato en exceso compense una liberación no deseada de lantánido, complejándose entonces el quelato en exceso con el lantánido liberado (ion de metal Gd^{3+}).

30 En el documento US 5 876 695 los quelatos (ligandos L) añadidos en exceso para quelatos macrocíclicos se describen bajo la forma de un excipiente que tiene la fórmula $X[X',L]$, en la que X y X' son iones de metales (especialmente calcio, sodio, zinc o magnesio) y L es el quelato en exceso. Estos excipientes están diseñados para eliminar lantánido libre. Por ejemplo para el quelato DOTA, un excipiente es $Na_2[Ca-DOTA]$: el quelato DOTA en exceso se compleja por el ion de calcio Ca^{2+} en la jaula formada por el quelato, con una carga 2+ resultante que va a neutralizarse por dos iones Na^+ . Unos cuantos años más tarde, se presentó una mejora de estos excipientes $X[X',L]$ en la patente EP 454.078 (documento US 7 385 041) con $X[X',L]$ mejorada en el que tanto X como X' son calcio o zinc, pudiendo eliminar esto excipientes incluso a dosificación baja (el 0,1% mol/mol) tanto lantánido libre como quelato de ligando orgánico libre. Este documento cubre estos excipientes, en particular por ejemplo las sales de calcio sales de complejo quelado con calcio, en particular $Ca[Ca-HPDO3A]_2$ en lugar de $Na[Ca-HPDO3A]$, y explica (en detalle en particular columna 1 líneas 21-40) que no debe usarse un ligando macrocíclico libre L en lugar de tal excipiente $X[X',L]$ por motivos de seguridad debido a la toxicidad del quelato libre L. En particular, la tabla 1 del documento US 7 385 041 ilustra con valores de DL50 que quelatos macrocíclicos libres (HP-DO3A, DO3A, DOTA) son aproximadamente al menos 10 veces más tóxicos que estos macrociclos bajo la forma $X[X',L]$. En particular para DOTA, la DL50 es al menos aproximadamente 40 veces mejor para $Na_2[Ca-DOTA]$ que para DOTA libre.

| | Quelato | Dosis letal (DL 50) mMol/Kg |
|--|-------------------|-----------------------------|
| Quelato macrocíclico libre L (no usado como ligando en exceso) | HP-DO3A | 0,11 |
| | DO3A | 0,12 |
| | DOTA | 0,18 |
| Excipiente $X[X',L]$ | $Ca[Ca-HPDO3A]_2$ | 1,3 |
| | $Ca[Ca-DO3A]_2$ | 1,6 |
| | $Na_2 [Ca-DOTA]$ | >7 |
| Quelato-Gd | DOTA-Gd | 14 |
| | HP-DO3A-Gd | 12 |

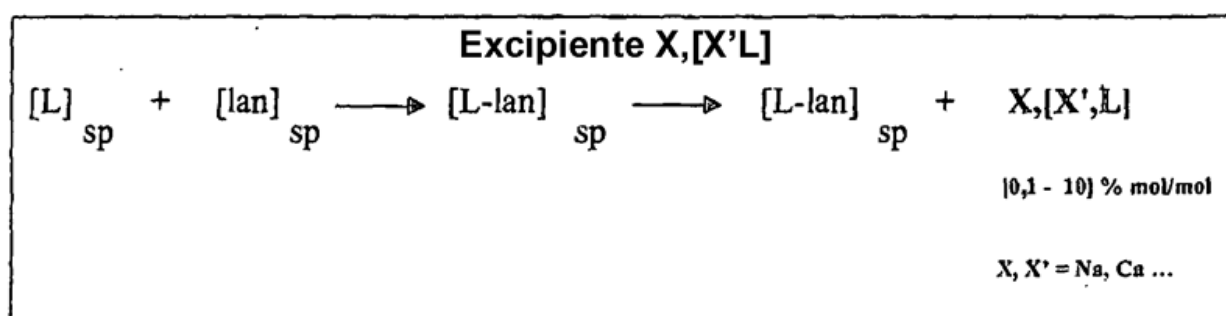
45 La formulación del producto comercializado gadoteridol (Prohance Bracco) incluye $Ca[Ca-HPDO3A]_2$ al 0,1%, y el producto gadobutrol (Gadovist Bayer Schering) incluye excipiente de $Na[Ca-BT DO3A]$.

50 Corot *et al.* (*Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol 8, n.º 3, mayo de 1998, páginas 695-702) describen el uso en el producto gadoteridol (Prohance®) de un exceso de quelato en forma de un excipiente de fórmula $Ca[Ca-$

HPDO₃A]₂ en el cual el catión Ca²⁺ del complejo Ca-HPDO₃A está complejado con el quelato y el otro catión Ca²⁺ se utiliza para obtener el complejo salino [Ca-HPDO₃A]₂. Por lo tanto, esta formulación contiene una sal de tipo quelato.

Como conclusión, ningún documento de la técnica anterior describe que la formulación de un quelato macrocíclico administrado al paciente contenga o deba contener, además del quelato macrocíclico complejado por el lantánido, un exceso de quelato macrocíclico libre (en un intervalo específico y bajo) que está bajo la forma de un quelato libre L que no se complejó con ningún ion de metal y en particular que no está bajo la forma de un excipiente X[X',L]. Por el contrario, se disuadió al experto en la técnica de que lo hiciera debido a un riesgo en cuanto a la tolerancia del quelato macrocíclico libre.

También se enfatiza que en la técnica anterior para el quelato macrocíclico (contrariamente a la invención tal como se describe más adelante), el excipiente especial X[X',L] se añadió tras la complejación del quelato por el lantánido (véanse los numerosos ejemplos de los documentos US 5 876 695 y US 7 385 041). Se realizó la complejación según las proporciones estequiométricas del quelato L (HP-DO3A por ejemplo) y lantánido "lan" (Gd3+ por ejemplo). El siguiente esquema I describe el proceso de fabricación de la técnica anterior (sp significa proporciones estequiométricas):



TÉCNICA ANTERIOR: QUELATOS MACROCÍCLICOS

uso de L macrocíclico libre como excipiente no deseado

A pesar de todos estos estudios de la técnica anterior, existe todavía el complejo problema de tolerancia, especialmente en situaciones en riesgo de tolerancia más pronunciada para la administración de productos de contraste de IRM. Por ejemplo, se sometió a prueba recientemente un enfoque muy diferente tal como se ilustra en el documento WO 2007/106 544 con injerto sobre los quelatos de grupos químicos destinados a aumentar la afinidad del quelato por el metal. Además, recientemente ha aparecido un nuevo problema en la cuestión de la tolerancia, concretamente una patología conocida como FSN (dermatopatía fibrogénica o fibrosis sistémica nefrológica, con efectos muy graves sobre la piel humana), que puede correlacionarse al menos parcialmente con la existencia de gadolinio libre, es decir gadolinio no complejado, en el cuerpo. Esta enfermedad ha llevado a las autoridades sanitarias a estar alerta en relación con determinadas categorías de pacientes con respecto a agentes de contraste a base de gadolinio comercializados. En resumen, FSN podría estar asociada con la transmetalación parte del lantánido a partir del complejo [lantánido-quelato] por iones endógenos tales como zinc y que da como resultado liberación no deseada de lantánido libre. En resumen, este problema de tolerancia de complejos de quelatos con lantánidos sigue siendo complejo e importante, conduciendo a la investigación de productos incluso más seguros, y a la necesidad de una tasa perfectamente controlada de las diferentes entidades en las disoluciones farmacéuticas. El solicitante ha trabajado en el caso específico de quelatos macrocíclicos, y ha demostrado, contrariamente a lo que se esperaba, la tolerancia muy satisfactoria obtenida cuando se usa una cantidad de quelato macrocíclico libre en exceso a un intervalo de dosis baja particular, y no bajo la forma de un excipiente X[X',L] de la técnica anterior. El solicitante ha mostrado que con quelatos macrocíclicos, y en particular DOTA, los resultados son muy ventajosos, usando un exceso muy bajo de quelato libre L, de modo que la composición farmacéutica administrada al paciente contiene más específicamente entre el 0,02% y el 0,4% y en particular entre el 0,025% y el 0,25% del quelato macrocíclico libre L. Para los fines de la presente invención a continuación en el presente documento, el término "quelato macrocíclico libre" significa cualquier quelato macrocíclico L no complejado con lantánido o con otros iones de metales, y en particular no bajo la forma de un excipiente X[X',L] en el que X y X' son tal como se describieron anteriormente. En resumen, la formulación seleccionada por el solicitante con macrociclo libre tiene la fuerte ventaja, en particular en vista de la FSN, de aumentar altamente la capacidad de eliminación de posible gadolinio libre, en comparación con los excipientes X[X',L] anteriores, tal como se explica adicionalmente en detalle en la solicitud.

En consecuencia, en vista de esta baja cantidad de exceso libre, surge un nuevo problema, que se desconoce en la técnica anterior, concretamente la necesidad de un control a escala industrial extremadamente preciso y delicado de

las concentraciones de quelato macrocíclico libre y por tanto de la fabricación del producto para llegar a este intervalo de valores diana de cantidad de quelato libre, necesiéndose que estos valores sean estables, incluyendo tras su almacenamiento durante varios meses o años.

5 Específicamente, teniendo en cuenta los volúmenes de producción, que son del orden de varias decenas de toneladas de principio activo, el solicitante ha desarrollado un proceso de preparación nuevo y particularmente optimizado que hace posible garantizar la fiabilidad y reproducibilidad de la composición de lotes comercializados. En particular, el solicitante encontró que el mezclado de cantidades estequiométricas basándose en el cálculo teórico no proporciona de manera suficientemente satisfactoria a escala industrial las respectivas cantidades de complejo de quelato con el lantánido y de quelato libre en baja concentración en la formulación farmacéutica. El motivo de esto es que entonces es necesario realizar varias etapas de análisis, lo que lleva varias horas, y aumenta significativamente el precio de coste industrial del producto. En cambio, el proceso del solicitante hace posible especialmente preparar de antemano y optimizar el dispositivo analítico, lo que es importante en relación con su impacto sobre la calidad del producto final.

15 Más específicamente, respetando las proporciones estequiométricas y añadiendo un exceso de DOTA no destinado a complejarse con el lantánido, no es posible a escala industrial lograr una reproducibilidad suficiente en la disolución farmacéutica final de un exceso de DOTA libre en el intervalo diana, especialmente dada:

20 1) la incertidumbre del pesaje a escala industrial, lo que no hace posible garantizar correctamente la razón (del orden de 1000) entre el quelato y el quelato en exceso, dada la pequeña cantidad de quelato en exceso;

2) la variabilidad de las características higroscópicas del quelato (asociadas con sus funciones ácidas).

25 Se indica, específicamente, que para preparar una cantidad industrial, normalmente, por ejemplo 200 litros de una disolución 0,5 M de quelato de gadolinio (por ejemplo DOTA-Gd), la cantidad de DOTA que va a añadirse en exceso tras la complejación del DOTA con el lantánido, para obtener un exceso de DOTA libre del 0,1% mol/mol, será de aproximadamente 40 g de DOTA en 200 litros de la disolución de DOTA (40 g además de los 40 kg de DOTA inicialmente puestos en la disolución), lo que no permite una reproducibilidad suficientemente fiable al nivel industrial.

Este problema lo ha solucionado el solicitante por medio del uso de al menos una etapa de medición en la formulación farmacéutica líquida de las concentraciones de quelato macrocíclico libre ($C_{ch\ I}$) y/o de lantánido libre ($C_{lan\ I}$) y al menos una etapa de ajuste de la $C_{ch\ I}$ y/o de la $C_{lan\ I}$ para obtener la concentración deseada de $C_{ch\ I}$ y $C_{lan\ I} = 0$, modificando ventajosamente las cantidades de quelato macrocíclico o de lantánido en la composición farmacéutica. La abreviatura $C_{ch\ I}$ se refiere a la concentración de quelato libre. La abreviatura $C_{lan\ I}$ se refiere a la concentración de lantánido libre. A lo largo de toda la solicitud, se usa la igualdad $C_{lan\ I} = 0$ para definir que $C_{lan\ I}$ en la formulación inyectada en el paciente es cero o sustancialmente cero (normalmente menos de 10^{-10} M y ventajosamente menos de 10^{-12} M o 10^{-14} M), no pudiéndose excluir totalmente la posible presencia en la disolución de una cantidad extremadamente baja de lantánido. El motivo de esto es que concentraciones inferiores a 10^{-10} M no pueden medirse de manera suficientemente fiable mediante los métodos analíticos actuales.

Por tanto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida de complejo de quelato macrocíclico con lantánido, comprendiendo dicho proceso al menos una etapa de medición en la formulación farmacéutica líquida de las concentraciones de quelato macrocíclico libre ($C_{ch\ I}$) y/o de lantánido libre ($C_{lan\ I}$) y al menos una etapa de ajuste de la $C_{ch\ I}$ y/o de la $C_{lan\ I}$, para obtener (de manera suficientemente estable en la disolución farmacéutica final, es decir la formulación farmacéutica destinada a administrarse al paciente) una cantidad mol/mol de quelato macrocíclico libre de entre el 0,002% y el 0,4%, ventajosamente entre el 0,02% y el 0,3% y muy ventajosamente entre el 0,025% y el 0,25%.

Por tanto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida que contiene un complejo de quelato macrocíclico con un lantánido y una cantidad mol/mol de quelato macrocíclico libre de entre el 0,002% y el 0,4%, ventajosamente entre el 0,02% y el 0,3% y muy ventajosamente entre el 0,025% y el 0,25%, siendo el quelato macrocíclico DOTA y siendo el lantánido gadolinio, comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas sucesivas:

b) preparación de una composición farmacéutica líquida que contiene, en primer lugar, el complejo de quelato macrocíclico, con un lantánido, y, en segundo lugar, quelato macrocíclico libre, ventajosamente que no está bajo la forma de un excipiente $X[X',L]$ en el que L es el quelato macrocíclico y X y X' son un ion de metal, en particular elegido independientemente de calcio, sodio, zinc y magnesio, y/o lantánido libre;

consistiendo dicha etapa b) en la preparación de un complejo sólido [quelato-lantánido] y en la disolución de dicho complejo en agua;

65 c) medición en la formulación farmacéutica obtenida en la etapa b) de la concentración del quelato macrocíclico libre $C_{ch\ I}$ y/o del lantánido libre $C_{lan\ I}$;

d) ajuste de C_{chl} y/o de C_{lanl} para obtener $C_{chl} = C_{tchl}$ y $C_{lanl} = 0$, en el que C_{tchl} es la concentración diana del quelato macrocíclico libre en la formulación farmacéutica líquida final,

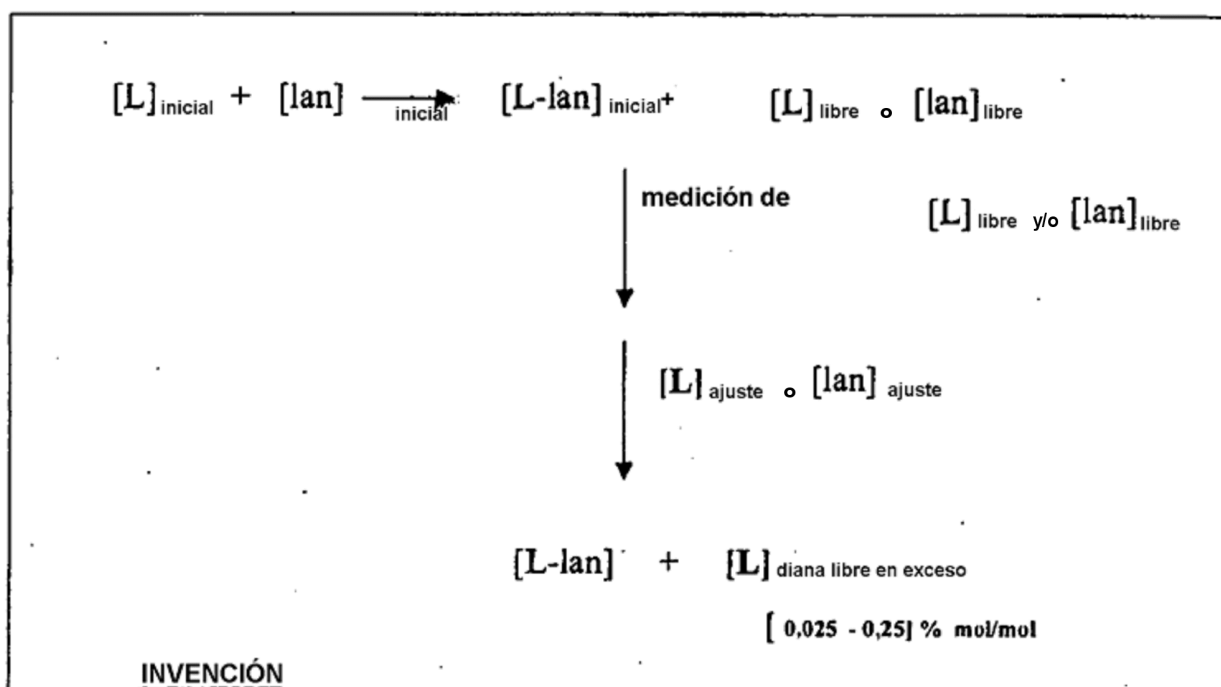
5 donde dicha etapa d) de ajuste de C_{chl} y/o de C_{lanl} se realiza añadiendo a la formulación obtenida en el paso b):

- si $C_{lanl} > 0$ y/o $C_{chl} < C_{tchl}$, quelato macrocíclico libre,

- si $C_{lanl} = 0$ y $C_{chl} > C_{tchl}$, lantánido libre.

10 Ventajosamente, el proceso según la presente invención comprende una etapa previa a) de determinación de la concentración diana teórica de quelato macrocíclico libre C_{tchl} en la formulación farmacéutica líquida final.

15 La reacción se representa tal como sigue en el esquema II (con "L" el quelato de ligando, y "lan" el lantánido gadolinio Gd3+ por ejemplo):



La reacción es en dos etapas:

20 Etapa 1:

$[L]_{inicial} + [lan]_{inicial} \rightarrow [L-lan]_{inicial} + [L]_{libre}$ o $[lan]_{libre}$ midiéndose la concentración C_{lanl} de $[L]_{libre}$ y la concentración de $[lan]_{libre}$

25 Etapa 2:

$[L-lan]_{inicial} + [L]_{libre}$ o $[lan]_{libre} + [L]_{ajuste}$ o $[lan]_{ajuste} \rightarrow [L-lan] + [L]_{diana \text{ libre}}$

30 con la concentración $C_{chl} = C_{tchl}$ de $[L]_{diana \text{ libre}}$ y $C_{lanl} = 0$ de $[lan]_{libre}$

35 Para los fines de la presente invención, el término "cantidad de quelato macrocíclico libre" significa la proporción de quelato macrocíclico libre en relación con la cantidad de quelato macrocíclico complejo (ácido gadotérico en el caso de DOTA-Gd) presente en la formulación en mol/mol. En el resto de la descripción, se denominará sin preferencia "cantidad de quelato macrocíclico libre" o el "quelato en exceso macrocíclico libre". Y tal como se mencionó anteriormente, el quelato macrocíclico L no está bajo la forma de un excipiente $X[X',L]$ y no está complejoado con ningún ion de metal (concretamente X y X').

40 Para los fines de la presente invención, el término "lantánido libre" significa cualquier lantánido no complejoado con un quelato macrocíclico. Se recuerda en el presente documento que en el documento US 5 876 695 para el quelato de DTPA lineal, en el ejemplo 2, las cantidades de quelato en exceso se definen desde el principio basándose en el

cálculo de la estequiometría, y sin una etapa de ajuste previo o medición de las concentraciones. Más específicamente, en dicho ejemplo, se mezclan 0,5 mol de DTPA y 0,25 mol de óxido de gadolinio (Gd_2O_3) según las proporciones estequiométricas, y se añade un exceso del 0,1% mol/mol (0,5 mmol) de ligando; para quelatos macrocíclicos esto no garantiza la cantidad diana de ligando deseada por el solicitante en el caso de una fabricación a escala industrial. Se precisa que el uso de un exceso de ligando lineal libre DTPA esté destinado a eliminar lantánido libre que de lo contrario se liberaría durante el tiempo de conservación de la formulación. El proceso de ajuste de la invención para compuestos macrocíclicos está destinado ventajosamente a garantizar absolutamente (en particular debido a las cantidades usadas y a las capacidades de detección limitadas de las herramientas analíticas disponibles) que el nivel de entidades libres está totalmente controlado, y en particular que no hay gadolinio libre en la disolución farmacéutica fabricada. Este método de ajuste es particularmente ventajoso para la complejación industrial notificada de la mezcla del quelato y el lantánido en disolución. También se recuerda que, tal como conoce el experto en la técnica, el proceso de ajuste del solicitante no sería aplicable a escala industrial con un excipiente $X[X',L]$ en vista del equilibrio termodinámico y cinético de tal excipiente, excepto quizá si se usaran métodos adicionales muy complejos (el fabricante tendría que gestionar tanto los iones de metales como la cinética del lantánido y las constantes termodinámicas). Como dispositivo para análisis/ensayo del quelato macrocíclico libre, se usa cualquier equipo adecuado. Ventajosamente, se usa un potenciómetro o electroforesis capilar para el quelato macrocíclico. Más específicamente, en presencia de sulfato de cobre, el DOTA libre contenido en la disolución obtenida a partir de la etapa de complejación (a granel) compleja el cobre. Se somete a ensayo el sulfato de cobre en exceso en medio tamponado preferiblemente a pH 5, mediante potenciometría, con una disolución de EDTA en presencia de un electrodo indicador de cobre y un electrodo de referencia.

El análisis/ensayo del lantánido libre se realiza usando, por ejemplo, una disolución de EDTA en presencia de naranja de xilenol Arsenazo como indicador del punto de viraje. Se somete a ensayo gadolinio libre ventajosamente con un método colorimétrico usando disolución de valoración de edetato de sodio 0,01 M en presencia de naranja de xilenol como indicador. Se lleva a cabo la valoración en disolución tamponada de acetato de sodio / ácido acético pH=5 en 20 ml de producto DOTAREM hasta que el indicador vira el color desde rojo hasta amarillo. 0,1 ml de disolución de edetato de sodio 0,01 M corresponden al 0,0008% peso/volumen de Gd libre (8 ppm). El método es válido de desde 8 hasta 100 ppm de gadolinio libre.

Por lo que conoce el solicitante, los métodos colorimétricos se conocen bien pero ni se conocía ni se sugirió su uso para la medición de gadolinio Gd^{3+} en agentes de contraste a los muy bajos niveles de la presente invención, lo que es de gran interés para el proceso de ajuste de la invención y pertenece al mismo concepto inventivo. Como tal, la invención también se refiere según otro aspecto a un método analítico de medición de lantánido libre al bajo intervalo de la solicitud y que consiste en un método colorimétrico (también denominado método potenciométrico).

La presente invención se refiere a un método colorimétrico analítico para medir el nivel de lantánido libre en una formulación farmacéutica líquida que contiene un complejo de quelato macrocíclico con un lantánido y una cantidad mol/mol de quelato macrocíclico libre de entre el 0,002% y el 0,4%.

Con el fin de realizar la etapa d), son posibles varias soluciones en función de la $C_{lan I}$ y la $C_{ch I}$ medidas en la etapa c).

En particular, se tienen en cuenta las siguientes soluciones:

- 45 - si $C_{lan I} > 0$ y/o $C_{ch I} < C_{t ch I}$, el ajuste se realiza añadiendo quelato macrocíclico libre;
- si $C_{lan I} = 0$ y $C_{ch I} > C_{t ch I}$, el ajuste se realiza añadiendo lantánido libre.

El lantánido se añade ventajosamente en forma de óxido (óxido de gadolinio en particular), pero la invención también cubre otras posibles formas de lantánido, especialmente las sales de lantánido conocidas por los expertos en la técnica.

Las condiciones experimentales precisas de la etapa b) se detallan en los ejemplos. Ventajosamente, la temperatura para la etapa b) es de entre 60 y 100°C, y es ventajosamente de aproximadamente 80°C. Ventajosamente, la formulación farmacéutica se enfría entonces antes de la etapa de ajuste d). La duración de la etapa b) es, por ejemplo, de desde 1 hora hasta 3 horas.

Además, a lo largo de toda la descripción anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento de las variantes de ajuste de la etapa d), se entiende que la etapa de complejación b) puede realizarse en varias subetapas que serán equivalentes a una etapa de complejación global. La complejación puede realizarse, por ejemplo, preparando aproximadamente la mitad del volumen final del tanque, y añadiendo entonces óxido de gadolinio a pH ácido.

Ventajosamente, es preferible, en el proceso según la invención, que la etapa c) de medición de las concentraciones se realice en un medio en el que la reacción de complejación de la etapa b) se realiza:

- usando una diferencia entre las proporciones estequiométricas y las cantidades de lantánido libre y de quelato macrocíclico libre añadidas en la etapa b),

- o modificando el pH para desplazar el equilibrio químico favorable o desfavorablemente respecto a la complejación.

5 Para los fines de la presente invención, la expresión “diferencia entre las proporciones estequiométricas y las cantidades de lantánido libre y de quelato macrocíclico libre añadidas en la etapa b)” significa que las cantidades de lantánido libre y de quelato libre añadidas en la etapa b) son tales que, en vista de la estequiometría de la reacción de complejación, no todo el lantánido se compleja por el quelato (lantánido en exceso y/o déficit de quelato en relación con la estequiometría) ni todo el quelato se compleja con el lantánido (quelato en exceso y/o déficit de lantánido).

15 Ventajosamente, esta diferencia es tal que la razón mol/mol de quelato macrocíclico/lantánido o de lantánido/quelato macrocíclico es inferior o igual a 1,4, ventajosamente entre 1,001 y 1,3, de manera particularmente ventajosa entre 1,005 y 1,2, y en particular entre 1,005 y 1,02. También se indica que esta razón puede adaptarse dependiendo de si se usa un exceso de quelato o un exceso de lantánido. Cuando se usa un exceso de lantánido para la complejación, ventajosamente la razón mol/mol de lantánido/quelato macrocíclico es normalmente inferior o igual a 1,2. Cuando se usa un exceso de quelato para la complejación, ventajosamente la razón mol/mol de quelato macrocíclico/lantánido es inferior o igual a 1,4.

20 Por tanto, las cantidades de quelato macrocíclico libre y de lantánido libre añadidas son tales que no todo el quelato macrocíclico se compleja con el lantánido o son tales que no todo el lantánido se compleja con el quelato macrocíclico. En consecuencia, tras esta etapa b), la formulación farmacéutica comprenderá normalmente complejo de quelato macrocíclico-lantánido y:

25 - o bien quelato macrocíclico libre,

- o bien lantánido libre.

30 En este caso, el proceso de preparación según la presente invención se caracteriza porque, en la etapa b), hay una diferencia entre las cantidades de quelato macrocíclico libre y de lantánido libre añadidas y las proporciones estequiométricas, siendo ventajosamente esta diferencia tal que la razón mol/mol de quelato macrocíclico/lantánido o de lantánido/quelato macrocíclico es inferior o igual a 1,4, ventajosamente entre 1,001 y 1,3, de manera particularmente ventajosa entre 1,005 y 1,2 y en particular entre 1,005 y 1,02.

35 Según realizaciones particulares, la razón será, por ejemplo, 1,01, 1,02, 1,03 ó 1,04. Esto proporciona, por ejemplo, las concentraciones presentadas en la tabla 1 a continuación, que muestra el caso de un exceso de lantánido libre inicial siempre que también se puede utilizar quelato en exceso inicial.

| Concentración de quelato macrocíclico libre (inicial) añadido en la etapa b) (M) | Concentración de lantánido libre (inicial) (1) añadido en la etapa b) (M) | Razón de lantánido/quelato |
|--|---|----------------------------|
| 0,480 | 0,520 | 1,083 |
| 0,487 | 0,513 | 1,053 |
| 0,492 | 0,508 | 1,032 |
| 0,497 | 0,504 | 1,014 |

40 (1) esta es la cantidad de Gd^{3+} , y no de Gd_2O_3

45 Para el quelato DOTA, una cantidad de quelato libre correspondiente a una concentración de 0,497 M de quelato y una cantidad de lantánido libre correspondiente a una concentración de 0,504 M de lantánido, lo que corresponde a una razón mol/mol de lantánido/DOTA de $x=1,014$ (con $x = 0,504/0,497$), se añadirá en la etapa b).

Otro modo de expresar esta diferencia en relación con las proporciones estequiométricas es definirla en relación con la concentración de lantánido en la disolución final.

50 En el caso de este ejemplo que ilustra un exceso de lantánido, la diferencia es del 0,6% = $100 * [(0,5 - 0,497)/0,5]$, para una formulación a 0,5 M de gadolinio en estequiometría. La diferencia es por tanto, por ejemplo, ventajosamente de entre el 0,1% en moles y el 2% en moles de la concentración en estequiometría de la formulación farmacéutica.

55 En una realización que también es ventajosa (modo preferido) la etapa de ajuste d) se realiza sin tocar la cantidad total de lantánido presente en la formulación, es decir sin añadir o eliminar ningún lantánido. En este caso, sólo se modifica la cantidad total de quelato macrocíclico y/o el pH.

Para los fines de la presente invención, el término “cantidad total de lantánido” significa todo el lantánido presente en forma libre y en forma complejada. Para los fines de la presente invención, el término “cantidad total de quelato macrocíclico” significa todo el quelato macrocíclico presente en forma libre y en forma complejada.

- 5 Por tanto, en un primer caso (caso A de la modalidad preferida), se añade un exceso de lantánido en relación con el quelato macrocíclico en la etapa b); y la etapa d) consiste en añadir quelato macrocíclico libre.

En este caso, el proceso de preparación según la presente invención se caracteriza porque:

- 10 - en la etapa b), las cantidades de quelato macrocíclico libre y de lantánido libre añadidas son tales que no todo el lantánido se compleja, siendo ventajosamente la razón (mol/mol) de lantánido/quelato macrocíclico inferior a 1:2;

- la etapa c) consiste en la medición únicamente de $C_{lan\ I}$, siendo normalmente $C_{ch\ I}$ igual a 0 (o sustancialmente igual a 0);

- 15 - la etapa d) consiste en añadir a la formulación obtenida en la etapa b) la cantidad de quelato macrocíclico libre necesario, en primer lugar, para completar la complejación del lantánido libre para obtener $C_{lan\ I} = 0$ y, en segundo lugar, para obtener un exceso de quelato macrocíclico libre $C_{ch\ I} = C_{t\ ch\ I}$.

- 20 En un segundo caso (caso B de la modalidad preferida), en la etapa b) se añade quelato macrocíclico en exceso respecto al lantánido. En este caso, dependiendo del quelato en exceso, la etapa d) consiste en añadir o eliminar quelato macrocíclico.

- 25 Específicamente, cuando el quelato en exceso añadido en la etapa b) hace posible obtener $C_{ch\ I} < C_{t\ ch\ I}$, es entonces apropiado en la etapa d) añadir más quelato macrocíclico libre con el fin de obtener $C_{ch\ I} = C_{t\ ch\ I}$.

Por otra parte, si el quelato en exceso añadido en la etapa b) hace posible obtener $C_{ch\ I} > C_{t\ ch\ I}$, es entonces apropiado en la etapa d) eliminar el quelato macrocíclico libre (para añadir Gd libre) con el fin de obtener $C_{ch\ I} = C_{t\ ch\ I}$.

- 30 En este último caso, el proceso de preparación según la presente invención se caracteriza porque:

- en la etapa b), las cantidades de quelato macrocíclico libre y lantánido libre añadidas son tales que todo el lantánido está complejado y $C_{ch\ I} > C_{t\ ch\ I}$, siendo la razón (mol/mol) de quelato macrocíclico/lantánido ventajosamente inferior a 1,2.

- 35 - la etapa c) consiste únicamente en la medición de $C_{ch\ I}$, siendo $C_{lan\ I}$ igual a 0;
- la etapa d) consiste en la eliminación de la cantidad apropiada de quelato macrocíclico libre de manera que se obtenga $C_{ch\ I} = C_{t\ ch\ I}$.

- 40 Se indica que, en los casos A) y B), tal como se ilustra en el ejemplo 2 detallado, la etapa de ajuste d) comprende al final una etapa de ajuste del pH y del volumen, ventajosamente con meglumina para DOTA.

En un tercer caso (caso C), el pH de la formulación (y opcionalmente otros parámetros químicos equivalentes funcionalmente) se controla para desplazar el equilibrio de la reacción con el fin de obtener al final las disoluciones farmacéuticas diana (cantidad en exceso de ligando diana).

- 45 Por ejemplo, la complejación se realiza a un pH por debajo de 6 (por ejemplo entre 3 y 6 y ventajosamente entre 5 y 6) y entonces se eleva el pH, por ejemplo, hasta aproximadamente 12 (por ejemplo con NaOH), y entonces se ajusta el pH a aproximadamente 7.

- 50 En variantes del proceso sin ajuste del pH, tal como se describe en el ejemplo 2 detallado de la presente solicitud de patente, en la etapa 2, la complejación se realiza normalmente a un pH por debajo de 6 (por ejemplo entre 3 y 6), llevándose el pH directamente a aproximadamente 7. El aumento del pH hace posible desplazar el equilibrio en la dirección de un exceso de quelato macrocíclico hasta un nivel sustancialmente igual a la cantidad en exceso diana. A continuación, reduciendo el pH, se obtiene una reducción a una tasa muy baja en la cantidad de quelato macrocíclico libre de manera que, a lo largo de la vida útil de almacenamiento del producto, la cantidad de lantánido libre/quelato macrocíclico no cambia de manera desfavorable. Esto resultaría de las constantes termodinámicas implicadas asociadas con las modificaciones del pH.

- 60 También puede indicarse que cuando se realice la medición de lantánido libre (a pH 7), la concentración será inferior si el cambio de pH no se ha realizado, y entonces se hace el ajuste con la cantidad de quelato correcta.

Además, sin entrar en detalle de los mecanismos de complejación que tienen lugar al nivel molecular en varias fases (descritos especialmente en Chem. Eur. J., 2004, 10, 5218-5232), el solicitante indica que no era obvio en absoluto que el proceso con ajuste hiciese posible obtener este resultado.

- 65 Según la invención, la etapa b) consiste en la preparación de complejo [quelato-lantánido] sólido y su disolución (en

agua).

En este caso, la etapa d) se realiza en una formulación líquida obtenida disolviendo un complejo [quelato-lantánido] sólido.

5

La etapa b) del proceso según la invención comprende dos subetapas:

- i) la preparación de un complejo [quelato-lantánido] sólido y
- ii) la disolución del complejo obtenido en la etapa i).

10 El ajuste en la etapa d) se puede realizar como se ha descrito previamente con detalle (adición de quelato o de lantánido, eliminación de quelato o de lantánido, ajuste modificando el pH).

La preparación del complejo sólido, que es ventajosamente un [quelato-lantánido] cristalino, conlleva, cuando proceda, al menos una etapa de tratamiento (filtración, concentración, cristalización, secado, pulverización, etc.) para obtener las características físico químicas apropiadas, especialmente en lo que se refiere a la solubilidad y la pureza.

15

Como conclusión, los métodos de fabricación del solicitante permiten el control optimizado del intervalo apropiado de exceso de ligando libre, lo que es importante para los médicos. *In vivo*, la capacidad de eliminación hacia gadolinio libre es presumiblemente mucho más alta para ligando libre (DOTA) que para el excipiente X[X',L] (sal de sodio de DOTA-Ca por ejemplo). Tomando DOTA como quelato macrocíclico, considerando que la cinética de complejación/descomplejación de un excipiente X[X',DOTA] es mucho menor que la de DOTA libre, este excipiente liberaría el DOTA sólo lentamente y/o un poco en situación fisiológica, en comparación con el DOTA libre. Por tanto, el DOTA libre de la formulación del solicitante está, en relación con la complejación de Gd libre, significativamente más disponible que el DOTA del excipiente X[X',DOTA], en particular en el caso de una acumulación de complejo en un compartimento biológico. Como resultado, un exceso de DOTA libre es altamente mucho mejor que el excipiente X[X',DOTA] para evitar la transmetalación debida a gadolinio libre *in vivo*.

20

25

Se precisa que esto es diferente del caso de quelatos lineales (DTPA-BMA en particular), para los que se usa el excipiente X[X',L] porque este excipiente se descompleja muy rápidamente (o conduce a una transmetalación rápida) y por tanto puede eliminar Gd libre. Este efecto del excipiente X[X',L] para quelatos lineales se ha demostrado recientemente *in vivo* en pacientes humanos con FSN cutánea y se añade este excipiente en alta cantidad (del 5 al 10% mol/mol).

30

35

Además, en otra realización particularmente ventajosa, el solicitante solucionó un problema técnico adicional para la fabricación industrial de una formulación farmacéutica de agente de contraste basada en un complejo de quelato macrocíclico-lantánido, mientras que al mismo tiempo se hace posible maximizar el perfil de tolerancia del producto de contraste. Más específicamente, contrariamente a la enseñanza de la técnica anterior, por ejemplo el documento US 5 082 649 (exceso de calcio libre del 1 al 25%) que completa al documento US 5 876 695 (que usa grandes cantidades de quelato de calcio) en la formulación farmacéutica, el solicitante ha demostrado que, en el caso del proceso según la presente invención, una cantidad muy baja de calcio haría posible garantizar el control industrial de este proceso y obtener un producto muy bien tolerado.

40

Más específicamente, la fiabilidad de la etapa c) de medición de las cantidades de quelato y/o de lantánido con herramientas analíticas industriales comunes mejora notablemente cuando la cantidad de calcio en los componentes usados (en particular en el quelato macrocíclico, el lantánido y el agua usados en la etapa b)) es inferior a un valor diana muy bajo de alrededor de 15 a 200 ppm. La cantidad de calcio en el quelato macrocíclico usado en la etapa b) es ventajosamente inferior a 200 ppm y está ventajosamente en la región de o inferior a 50 ppm e incluso preferiblemente inferior a 15 ppm. Por ejemplo, si la cantidad de calcio en el DOTA [principio activo en forma de polvo complementado con agua en la etapa 1 de disolución de la etapa b) (véase el ejemplo 2 detallado)] es demasiado alta (y especialmente mayor de 200 ppm), el calcio puede complejar el quelato y el ajuste de la cantidad de quelato libre no se realizará de manera suficientemente satisfactoria.

45

50

La baja cantidad de calcio en la disolución farmacéutica hace posible evitar posibles interferencias desfavorables referentes a los ensayos de quelato macrocíclico libre (por ejemplo complejando el calcio con el quelato) y por tanto obtener un ensayo del quelato libre y su ajuste de una manera que es particularmente eficaz para la fabricación a escala industrial al alto nivel de calidad requerido. Además, una concentración de calcio muy baja controlada en el producto final administrado al paciente (especialmente la sal de meglumina de gadolinio DOTA) es ventajosa en relación con la calcemia de los pacientes en tanto que hace posible evitar cualquier desequilibrio de la homeostasis: el impacto del producto inyectado (normalmente a una dosis de menos de 20 ml) sobre la calcemia está como máximo en la región del 0,5%. La cantidad de calcio en el producto de contraste administrado es ventajosamente inferior a 50 ppm y especialmente inferior a 20 ppm, por ejemplo entre 1 y 5 ppm. Por ejemplo, para la sal de meglumina de gadolinio DOTA, un límite de 15 µg de Ca/g de polvo de DOTA (15 ppm) usado en la etapa b) corresponde a 3 µg de Ca/ml de producto de contraste líquido administrado al paciente (hay aproximadamente 0,202 g de DOTA por ml de producto de contraste líquido administrado), es decir 3 ppm en este producto de contraste.

55

60

65

Las diferentes variantes del proceso según la invención tal como se describió anteriormente comprenden por tanto ventajosamente, antes de las etapas de medición y ajuste c) y d), una etapa intermedia b2) de control de la cantidad de calcio en las formulaciones obtenidas en la etapa b).

5 Cuando sea apropiado, en particular si la cantidad de calcio en la disolución final es mayor de 15 ppm o ventajosamente mayor de 10 ppm, esta etapa intermedia comprende, tras este control, la eliminación del calcio en exceso.

10 Por tanto, según un aspecto, el proceso según la presente invención se caracteriza porque la cantidad de calcio en la formulación farmacéutica líquida administrada al paciente es inferior a 50 ppm, especialmente inferior a 20 ppm y preferiblemente inferior a 5 ppm, comprendiendo ventajosamente el proceso, antes de la etapa c), una etapa intermedia b2) de medición de la cantidad de calcio y, cuando sea apropiado, de eliminación del calcio en exceso.

15 Además, las diferentes variantes del proceso según la invención tal como se describió anteriormente comprenden ventajosamente, antes de la etapa b), el control de la cantidad de calcio en los componentes usados en la etapa b), y especialmente en el quelato macrocíclico destinado a disolverse, en el lantánido (usado normalmente en forma de óxido) y en el agua. Ventajosamente, la cantidad de calcio en estos componentes es inferior a 150 ppm y preferiblemente inferior a 15 ppm. Por tanto, según un aspecto, el proceso según la presente invención se caracteriza porque la cantidad de calcio en estos componentes (normalmente polvo de DOTA, polvo de gadolinio Gd_2O_3 , agua) es inferior a 150 ppm y preferiblemente inferior a 15 ppm. Según un aspecto, la invención se refiere a un DOTA como producto intermedio (polvo de DOTA o DOTA en disolución acuosa) que contiene calcio a menos de 150 ppm, preferiblemente menos de 50 ppm y preferiblemente menos de 15 ppm.

25 Muy ventajosamente, el solicitante ha tenido éxito en la eliminación del calcio en exceso en el quelato (polvo) usado en la etapa b), por medio, para DOTA, de una purificación mediante cristalización usando una mezcla de agua-etanol, lo que hace posible obtener una cantidad de calcio ventajosamente inferior a 50 ppm. El agua usada para la etapa b) también se purifica ventajosamente, cuando sea apropiado por medio de un tratamiento adecuado, por ejemplo decapando con ácidos para prevenir cualquier cantidad de calcio no deseada.

30 Se usará preferiblemente en particular un óxido de gadolinio con una pureza muy próxima al 100%, sustancialmente del 99,999%.

35 Además, se preferirá comprobar que la meglumina usada al final de la etapa de ajuste d) también comprenda una pequeña cantidad de calcio.

40 El proceso también es ventajosamente tal que usa componentes que tienen cantidades extremadamente bajas de metales (por ejemplo níquel y aluminio) propensos a interaccionar con el quelato, alterando los ensayos. Por tanto, el proceso incluye ventajosamente una etapa de comprobación de la cantidad de estos metales antes de las etapas de medición y ajuste b) y/o c) y/o d).

Finalmente, el proceso según la presente invención también comprende ventajosamente una etapa adicional e) de comprobación de C_{chl} y C_{lanl} , independientemente de la variante descrita anteriormente.

45 El proceso según la presente invención se caracteriza, según una realización preferida, porque la formulación farmacéutica es una formulación farmacéutica de sal de meglumina del complejo de DOTA-gadolinio.

50 El proceso del solicitante hace posible obtener las formulaciones diana de manera segura. Este proceso hace posible solucionar el problema representado por la complejación *in situ*, en un reactor de fabricación farmacéutica (en el que se añade el agente de formulación farmacéutica). Específicamente, cuando el lantánido es Gd^{3+} , se usará meglumina como agente de formulación. Sin embargo, dadas las características fisicoquímicas del ácido gadotérico, el mezclado de los tres componentes (polvo de quelato no complejo, polvo de lantánido y polvo de meglumina) en el mismo reactor no sería suficientemente satisfactorio. Por tanto, el proceso según la invención que permite que se solucione este problema consiste en comenzar la complejación, medir la diferencia en relación con la diana y ajustar.

55 Globalmente, el proceso del solicitante hace posible por tanto incorporar el proceso de quelación en la producción farmacéutica, con una ventaja especialmente en cuanto al precio de coste y la calidad.

60 En una realización ventajosa, se añade en la etapa b) un agente para bloquear el lantánido libre, distinto del quelato macrocíclico libre. Ventajosamente, este agente de bloqueo es un ácido policarboxílico, especialmente un ácido dicarboxílico, tricarboxílico o tetracarboxílico, en particular un citrato o un derivado del mismo.

65 En relación con el concepto inventivo general del intervalo diana de cantidad de quelato macrocíclico libre (del 0,002% al 0,4%, ventajosamente del 0,02% al 0,3% y en particular del 0,025% al 0,25%), el solicitante indica que este intervalo difiere de la enseñanza de la patente US 5 876 695 ilustrada en particular mediante sus ejemplos, al menos por los siguientes motivos.

El intervalo diana del solicitante es muy estrecho, y corresponde a una selección dentro del intervalo muy ancho presentado en dicho documento.

- 5 Las formulaciones descritas en el documento US 5 876 695, que se refiere a quelatos macrocíclicos (especialmente los ejemplos 3 y 4), son formulaciones con sales de quelato (calcio disodio, zinc disodio DOTA) y no con quelato libre. Las cantidades de sales en exceso en el mismo son además muy altas, al menos del 10%. Sin embargo, en la presente solicitud de patente, sólo se usan los quelatos libres, y no en forma de sales.
- 10 Las formulaciones presentadas en el documento US 5 876 695, que tienen una cantidad de quelato libre de aproximadamente el 0,1%, se refieren sólo a quelatos lineales (DTPA), y la formulación de DTPA al 0,08% descrita está indicada claramente como disolución control, sugiriendo dicho documento, por el contrario, el uso de una cantidad mucho más alta, del 2% o probablemente bastante más.
- 15 Específicamente, la única prueba presentada en relación con la tolerancia sobre el uso de quelatos, en la tabla 2 y en la columna 6 (líneas 62-67) de dicho documento, muestra que la reducción en la toxicidad es notablemente menos favorable para una cantidad de quelato libre lineal del 0,08% mol/mol (formulación A para la que la cantidad se establece basándose en la razón entre Gd DTPA 0,5 mmol y DTPA 0,0004 mmol/kg), en comparación con la cantidad al 2% correspondiente a la formulación ventajosa (formulación B para la que la cantidad se estableció basándose en la razón entre Gd DTPA 0,5 mmol y DTPA 0,01 mmol/kg) y que se describe como un valor bajo (columna 6, línea 61).

25 El solicitante trabajó por tanto en formulaciones con una cantidad de quelato macrocíclico libre de aproximadamente 5 a 100 veces inferior a la recomendada explícitamente por el documento US 5 876 695. Por tanto, el solicitante demostró, sorprendentemente, que quelatos macrocíclicos, y más especialmente DOTA, se comportan de manera diferente de quelatos lineales tales como DTPA en relación con la tolerancia, lo que resulta de la presencia de un exceso de quelato libre.

30 Más específicamente, mientras que la tolerancia parece mejorar con DTPA aumentando el quelato libre en exceso desde el 0,08% hasta el 2%, la tolerancia se degrada, en contraposición, para DOTA aumentando el quelato libre en exceso, pasando desde valores muy bajos (del 0,025% al 0,25%) hasta un valor del 2%. En consecuencia, la transposición de valores para reducir el riesgo de toxicidad, entre un quelato lineal (en particular DTPA) y quelatos macrocíclicos (DOTA), no es obvia en absoluto. Esto es además lo que se ilustra mediante las discusiones de complejos actuales en la comunidad científica en el contexto de FSN con respecto a las decenas de millones de dosis de agentes de contraste ya inyectadas en el hombre, discusiones sobre el sujeto de la cinética de complejación y/o sobre comparaciones de estructuras entre quelatos. Por ejemplo se ha mostrado recientemente que con el fin de reducir el riesgo de FSN (resultados sobre piel humana en la que se acumula gadolinio) para algunos quelatos, se recomienda altamente usar cantidades muy altas de excipiente X,X'L para quelatos lineales, concretamente de aproximadamente el 5 al 10% de tal excipiente, y que no debe usarse claramente quelato libre tal como DTPA-BMA.

45 Para este fin, la presente descripción se refiere a una formulación farmacéutica que puede obtenerse por medio del proceso según la presente invención, caracterizada porque contiene entre el 0,002 y el 0,4% mol/mol, más especialmente entre el 0,02 y el 0,3% mol/mol y muy ventajosamente entre el 0,025 y el 0,25% mol/mol, de quelato macrocíclico libre (DOTA libre).

50 En virtud de la selección adoptada del intervalo de quelato macrocíclico libre en exceso, de DOTA libre, se obtiene un valor de lantánido libre en disolución, de gadolinio, de aproximadamente desde 10^{-10} M hasta 10^{-14} M a pH fisiológico.

La concentración de quelato complejado en la formulación es normalmente de entre 1 μ M y 1 M, con una dosis administrada de aproximadamente desde 0,01 hasta 5 mmol/kg. La concentración de la formulación inyectada es normalmente de aproximadamente 0,5 M.

55 El proceso se refiere de manera particularmente ventajosa a la preparación de la formulación farmacéutica de la sal de meglumina del complejo de DOTA-gadolinio: el quelato macrocíclico y el quelato macrocíclico libre son DOTA, el lantánido es gadolinio y la sal preparada es la sal de meglumina.

60 Ventajosamente, la formulación farmacéutica se caracteriza porque el quelato macrocíclico es DOTA y porque la formulación contiene entre el 0,02 y el 0,08% mol/mol de DOTA libre.

Este intervalo inferior es propenso a tener varias ventajas fisiológicas:

65 - limitar un riesgo de quelación para determinadas enfermedades de cationes endógenos (por ejemplo zinc o cobre) mediante la presencia de un exceso demasiado grande de quelato macrocíclico,

- limitar la inhibición de metaloenzimas, especialmente ACE, con un impacto sobre la regulación de la hipertensión arterial, por ejemplo,

5 - evitar interacciones médicas desfavorables con principios activos metálicos: litio, bismuto, platino, etc.,

- evitar la alteración de las dosificaciones séricas de metales endógenos,

10 - evitar interacciones médicas con principios activos que son complejantes, por ejemplo detoxificantes (deferroxamina, ciclám, etc.).

En otra realización ventajosa, la formulación farmacéutica según la presente invención se caracteriza porque el quelato macrocíclico es DOTA y porque la formulación contiene entre el 0,15 y el 0,25% mol/mol de una cantidad en exceso de DOTA libre.

15 Este intervalo superior es propenso a tener varias ventajas fisiológicas:

- limitar óptimamente la cantidad de gadolinio libre inyectado, siendo el gadolinio libre un riesgo de toxicidad y estando implicado posiblemente en mecanismos de fagocitosis asociados con determinadas enfermedades,

20 - minimizar la transmetalación *in vivo* en situaciones patológicas, especialmente transmetalación por hierro (aumento en hierro sérico).

Este intervalo superior también es una ventaja para mejorar además la estabilidad de la formulación que va a inyectarse a lo largo del tiempo (desquelación en condiciones de almacenamiento no adecuadas: calor, despresurización en aeronaves, exposición excesiva a la luz, etc.).

Según una realización, la cantidad de quelato macrocíclico libre es de entre el 0,09% y el 0,15%. Esta mediana de intervalo es propensa a combinar ventajas de los intervalos inferior y superior.

30 La elección de la cantidad de quelato macrocíclico libre puede optimizarse en particular como función del riesgo de los pacientes de padecer diversas patologías o riesgos patológicos asociados con los mecanismos presentados anteriormente en el presente documento. Por ejemplo, en el caso de pacientes que presentan un riesgo de FSN, puede preferirse un exceso de quelato macrocíclico en la mediana o el intervalo alto, para minimizar cualquier liberación de gadolinio.

35 Sin embargo, valores muy bajos de quelato libre en exceso también son propensos a tener un efecto beneficioso en la patología de FSN si resulta que en determinadas categorías de pacientes (pacientes con insuficiencia renal en particular) esta patología está parcialmente asociada con la presencia de quelato libre, lo que implicaría una transmetalación *in vivo* o fenómenos similares que son desfavorables en cuando a la tolerancia.

40 Según otro aspecto, el contenido en calcio de la formulación farmacéutica (administrada al paciente) según la invención es inferior a 50 ppm, ventajosamente inferior a 30 ppm y ventajosamente inferior a 15 ppm.

45 Según otro aspecto, la descripción se refiere al uso de una formulación de producto de contraste, comprendiendo dicha formulación un complejo de quelato macrocíclico con un ion de metal paramagnético y una cantidad de quelato macrocíclico libre de entre el 0,025% y el 0,25%, ventajosamente de una formulación tal como se menciona anteriormente, para la mejora de la tolerancia.

50 Según otro aspecto, la descripción se refiere a un método para mejorar la tolerancia *in vivo* de un producto de contraste de IRM basado en quelato macrocíclico, (en DOTA), que consiste en usar un exceso de quelato libre en una cantidad de entre el 0,025 y el 0,25% mol/mol, especialmente el 0,025-0,08%, el 0,09-0,15%, el 0,16-0,25%.

Ventajosamente, la concentración de quelato (quelato complejado) en la formulación es de entre 0,5 y 0,9 M.

55 El quelato macrocíclico que es útil en el contexto de la presente invención es DOTA y derivados del mismo. Las fórmulas químicas de estos quelatos las conocen ampliamente los expertos en la técnica, y se recuerdan, por ejemplo, en el documento WO 2007/042 504, en las páginas 20 a 23, y el documento WO 2003/011115, en las páginas 8 a 11.

60 La descripción también se refiere al uso de una formulación farmacéutica tal como se menciona anteriormente para la preparación de una composición de diagnóstico para obtención de imágenes médicas, o para la monitorización de diagnóstico de la eficacia de un tratamiento terapéutico, y a un método de diagnóstico que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente aceptable de una formulación tal como se menciona anteriormente.

65 Para diagnóstico en IRM, la administración intravenosa mediante inyección habitualmente como solución salina se

realiza normalmente a una dosis de desde 1 hasta 500 μmol de Gd/kg. Las dosis unitarias farmacéuticamente aceptables dependerán de la naturaleza del quelato, de la vía de administración y del paciente y especialmente de la naturaleza del trastorno que va a estudiarse. Para una inyección intravenosa y observación mediante resonancia magnética, la concentración de la disolución será normalmente de entre 0,001 y 0,5 mol/litro, y se administrarán desde 0,001 hasta 0,1 milimol/kg al paciente, dependiendo del caso. También pueden ponerse en práctica dosis clínicas superiores, por ejemplo una dosis triple (0,3 milimol/kg). La tasa de administración, la concentración, la velocidad de inyección se adaptan según la indicación clínica y las especificaciones del producto, y finalmente también en vista del comportamiento del agente de contraste durante el procedimiento de IRM. Se usa cualquier protocolo apropiado, con posible ajuste de la administración en vista de los datos del paciente, de las primeras inyecciones de prueba realizadas, de las curvas de potenciación obtenidas. La velocidad de inyección puede calcularse (ventajosamente de manera automática mediante herramientas de tratamiento de datos) según el protocolo y durante el protocolo en vista de la curva de relajividad durante el transcurso de la adquisición; por ejemplo si la tasa/velocidad de administración no es suficiente para una potenciación óptima considerando la base de datos, el inyector aumenta automáticamente esta tasa durante el procedimiento de IRM.

Entre las indicaciones de diagnóstico ventajosas, se hará mención de las indicaciones ya usadas clínicamente, y las indicaciones para las que los resultados se mejoran en virtud de las formulaciones según la invención. Por tanto, se hará mención a las siguientes indicaciones y mejoras de las mismas: angiografía, obtención de imágenes cerebrales, obtención de imágenes vasculares, obtención de imágenes de patologías cardiovasculares, de cáncer, neurodegenerativas e inflamatorias, cualquier indicación con obtención de imágenes de perfusión, cualquier indicación que combine el uso de varios productos de contraste, especialmente IRM, escáner de rayos X, SPECT, PET, PET CT y cualquier indicación con administraciones sucesivas de productos de contraste a las mismas o diferentes concentraciones, o en obtención de imágenes multimodal. Según las realizaciones, estas formulaciones novedosas pueden elegirse para administrarse en combinación con o en lugar de formulaciones de la técnica anterior como función del perfil de diagnóstico del paciente, y especialmente del perfil de tolerancia del paciente a los productos de contraste. La elección puede realizarla el médico y/o automáticamente mediante cualquier sistema de etiquetado (etiqueta RFID portada por el paciente...) y que condiciona el tipo de administración, por ejemplo la elección del agente de contraste mejor adaptado tal como la formulación de la presente solicitud.

Por tanto, puede usarse una instalación que comprende un dispositivo para evaluar la tolerancia del paciente, y un dispositivo como un inyector para administrar la formulación del producto de contraste como función del resultado proporcionado por el dispositivo de evaluación. Pueden evaluarse varios riesgos, especialmente el riesgo de FSN (fibrosis nefrogénica). Cuando sea apropiado, el producto de IRM se coadministra simultáneamente con o posteriormente a al menos un agente terapéutico anti-FSN (agente anti-fibrosis conocido terapéuticamente, especialmente esteroides, antiinflamatorios o vitaminas, por ejemplo).

Cuando sea apropiado, se realiza una evaluación del riesgo del paciente con respecto a FSN para optimizar la dosis/concentración de producto de contraste inyectado (por ejemplo, la dosis puede reducirse en relación con la dosis clínica común, si hace posible, al mismo tiempo que se evita cualquier riesgo, obtener información suficientemente satisfactoria para obtener la señal en la obtención de imágenes). Para reducir adicionalmente el riesgo de toxicidad del lantánido en el caso de pacientes en riesgo, el solicitante también estudió formulaciones que comprenden:

- como en la técnica anterior: el quelato de lantánido (por ejemplo complejo de ácido gadotérico DOTA-Gd o un quelato de Gd lineal) y el agente de salificación para neutralizar el quelato, por ejemplo meglumina (base orgánica),

- pero además con al menos un agente de bloqueo en exceso complementario biocompatible, destinado a bloquear cualquier lantánido (Gd^{3+}) que pueda quedar libre por lo demás en la formulación.

Entre los agentes de bloqueo que se usarán especialmente están aniones orgánicos tales como ácidos monocarboxílicos o policarboxílicos (ventajosamente tricarboxílicos o tetracarboxílicos, tales como citrato y derivados del mismo), hidroxiaácidos (lactato, malato...) u otros agentes que pueden producir una interacción de coordinación ventajosa con el lantánido.

Por tanto, el agente de bloqueo puede introducirse en la formulación y/o coadministrarse al paciente.

Ejemplos detallados

1) Ejemplo 1: Tolerancia *in vivo*

Los resultados de tolerancia en la tabla 2 (toxicidad aguda en ratones para una disolución de diagnóstico de DOTA; esta disolución es una disolución farmacéutica inyectada y que comprende el complejo de DOTA con el Gd^{3+} , y un exceso de DOTA libre no complejado por Gd^{3+} y no complejado por iones de metales como excipiente) muestran que formulaciones que contienen de desde el 0,025 hasta el 0,25% mol/mol de quelato macrocíclico libre DOTA son tres veces menos tóxicas que la formulación próxima al 2%.

| Prueba | Exceso de DOTA libre, % mol/mol | DL ₅₀ Mmol/kg en varones | DL ₅₀ Mmol/kg en mujeres |
|--------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1 | 0,05 | 12,41 | 13,59 |
| 2 | 0,09 | 13,06 | 13,50 |
| 3 | 0,25 | 12,02 | 12,07 |
| 4 | 1,98 | 4,80 | 4,80 |

Estudios de estabilidad adicionales realizados por el solicitante muestran que las formulaciones son muy satisfactorias sin liberación de gadolinio durante un tiempo de conservación prolongado.

5 Ejemplo de referencia 2: Proceso para preparar formulaciones de quelato de lantánido (mezcla de una disolución de quelato y de una disolución de lantánido)

10 Se describe más específicamente la preparación de formulaciones en las que el quelato macrocíclico es DOTA. La tabla 3 a continuación proporciona un ejemplo de las cantidades usadas para la fabricación de una disolución de 100 litros de DOTA (cantidad industrial).

| Componente | Cantidad |
|---|------------------------------|
| DOTA (1) | 20,100 kg (es decir 0,497 M) |
| Óxido de gadolinio (expresado como producto anhidro) | 9,135 kg (es decir 0,504 M) |
| Meglumina (expresada como producto anhidro) | 9,215 kg |
| Disolución para ajustar DOTA al 5% de cantidad, c.s., de DOTA libre | 15-35 mg por 100 ml |
| Disolución de meglumina 3 N, c.s., pH=6,8-7,4 a 20°C | |
| Agua de calidad para inyección, c.s. | 100 litros |

(1) Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético

15 Etapa 1: disolución

Se colocan 40 litros de agua de calidad para inyección a 80°C en un tanque de fabricación de 100 litros, se inicia la inyección de nitrógeno, y entonces se incorporan los 20,100 kg de DOTA y los 9,135 kg de óxido de gadolinio con agitación. Se realiza la complejación a un pH por debajo de 6, por ejemplo entre 3 y 6, por ejemplo a pH 4. El óxido de gadolinio en presencia de DOTA forma un complejo de ácido soluble en agua.

20 Etapa 2: mediciones

Tras la etapa 1, se toma una muestra y se somete a ensayo el gadolinio libre.

25 Etapa 3: ajuste de la especie libre

Se realiza ventajosamente el ajuste de la disolución con óxido de gadolinio o DOTA.

Se añade por tanto una disolución de ajuste de DOTA, a una cantidad, c.s., de 15-35 mg por 100 ml.

30 Etapa 4: enfriamiento

Se enfría la disolución final de la etapa 3 hasta 30°C, por ejemplo haciendo circular agua fría en la camisa del tanque.

35 Etapa 5: ajuste del pH y de la masa por volumen unitario

40 Se salifica la función ácida del complejo formado con meglumina y se ajusta el pH a 20°C a 6,8 - 7,4. Se ajusta la concentración añadiendo agua de calidad para inyección.

Se introduce por tanto lo siguiente en el tanque de fabricación:

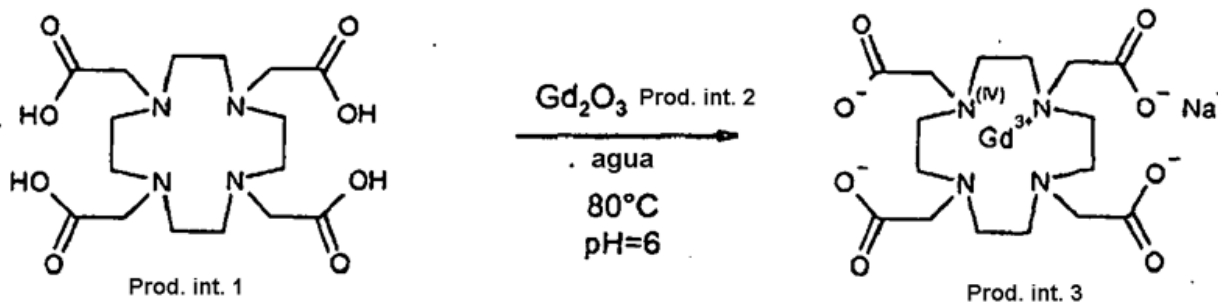
- 9,125 kg de meglumina

45 - y una disolución de meglumina pH = 6,8-7,4 a 3 N

- agua de calidad para inyección, c.s.

Entonces se filtra la disolución final y entonces se coloca en botellas esterilizadas normalmente mediante tratamiento en autoclave.

5 2) Ejemplo 3: Proceso para preparar formulaciones de quelato de lantánido (disolución de un complejo sólido [quelato-lantánido])



10 Este ejemplo ilustra la fabricación de una pequeña cantidad de producto, realizándose la transposición apropiada a escala industrial.

| | Prod. int. 1 | Prod. int. 2 (Gd ₂ O ₃) | Prod. int. 3 |
|---------------------------|---------------|--|--------------|
| Pm (g.mol ⁻¹) | 404,42 | 362,70 | 580,63 |
| m (g) | 10 | 4,48 | |
| n (mol) | 0,025 (1 eq.) | 0,0125 (0,5 eq.) | |

15 Se disuelven 10 g (0,025 mol; 1 eq.) de quelato macrocíclico DOTA en 200 ml de agua calentando hasta 80°C, en un matraz de tres bocas equipado con un condensador, un termómetro y un peachímetro. El pH medido es 3,7. Se ajusta a 6 con disolución de NaOH 2 N. Se añaden 4,48 g (0,0125 mol; 0,5 eq.) de óxido de gadolinio. Se vuelve a ajustar el pH y se mantiene estable a entre 6 y 7 añadiendo HCl 1 N. Se deja la reacción a 80°C con agitación.

20 Se elimina el gadolinio libre residual por medio de una resina Chelex enjuagada previamente con agua. Para hacer esto, se lleva la mezcla de reacción hasta pH 5 (la resina es más eficaz). Se deja la totalidad durante 2 horas con agitación a temperatura ambiente. Se eleva el pH hasta entre 6,5 y 7. Se elimina la resina mediante filtración.

25 Se precipita el complejo en etanol para eliminar las sales (5 volúmenes de EtOH por 1 volumen de agua).

Se realiza un ensayo de las sales mediante valoración con una disolución de nitrato de plata 0,05 N. También se realiza la cuantificación del gadolinio libre mediante ensayo colorimétrico con Arsenazo (III). Se obtienen 11,5 g de producto (polvo blanco). Rendimiento = 80%; pureza por HPLC: 98%; CL/EM (modo ES⁺): z = 1 (m/z = 559).

30 Entonces se realiza la disolución en agua por medio de métodos adecuados, por ejemplo usando agua a 45°C, con agitación durante aproximadamente 30 minutos, y con ajuste del pH.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida que contiene un complejo de quelato macrocíclico con un lantánido y una cantidad mol/mol de quelato macrocíclico libre de entre el 0,002% y el 0,4%, comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas sucesivas:
- 5 b) preparación de una composición farmacéutica líquida que contiene el complejo de quelato macrocíclico con un lantánido, quelato macrocíclico libre que no está bajo la forma de un excipiente $X[X',L]$ en el que L es el quelato macrocíclico y X y X' son un ion de metal, en particular elegido independientemente de calcio, sodio, zinc y magnesio, y/o lantánido libre, consistiendo dicha etapa b) en la preparación de un complejo [quelato-lantánido] sólido y en la disolución de dicho complejo en agua;
- 10 c) medición en la formulación farmacéutica obtenida en la etapa b) de la concentración de quelato macrocíclico libre C_{chl} y/o de lantánido libre C_{lanl} ;
- 15 d) ajuste de C_{chl} y/o de C_{lanl} añadiendo a la formulación obtenida en la etapa b):
- si $C_{lanl} > 0$ y/o $C_{chl} < C_{tchl}$, quelato macrocíclico libre;
 - 20 - si $C_{lanl} = 0$ y $C_{chl} > C_{tchl}$, lantánido libre,
- de manera que se obtenga $C_{chl} = C_{tchl}$ y $C_{lanl} = 0$, representando C_{tchl} la concentración diana del quelato macrocíclico libre en la formulación farmacéutica líquida final, seleccionándose C_{tchl} en el intervalo entre el 0,002% y el 0,4% mol/mol,
- 25 en el que la cantidad de quelato macrocíclico libre en la formulación farmacéutica líquida final corresponde a la proporción de quelato macrocíclico libre en relación con la cantidad de quelato macrocíclico complejo DOTA-Gd en la formulación farmacéutica líquida final en mol/mol,
- 30 y en el que el quelato macrocíclico es DOTA y el lantánido es gadolinio.
2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad mol/mol de quelato macrocíclico libre es de entre el 0,025% y el 0,25%.
- 35 3. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la formulación farmacéutica es una formulación farmacéutica de la sal de meglumina de un complejo de DOTA-gadolinio.
4. Proceso según la reivindicación 3, caracterizado porque la etapa de ajuste d) comprende al final una etapa de ajuste del pH y del volumen, con meglumina.
- 40 5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la cantidad de calcio en la formulación farmacéutica líquida que se va a administrar al paciente es inferior a 50 ppm, ventajosamente inferior a 20 ppm, más ventajosamente inferior a 5 ppm.
- 45 6. Proceso según la reivindicación 5, caracterizado porque la cantidad de calcio en la formulación farmacéutica líquida que se va a administrar al paciente es inferior a 50 ppm y porque la cantidad de calcio en los ingredientes utilizados para la solución farmacéutica de la etapa b), concretamente el polvo de DOTA, agua y meglumina, es inferior a 50 ppm, ventajosamente inferior a 20 ppm.
- 50 7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, caracterizado porque comprende, antes de la etapa c), una etapa intermedia b2) de medición de la cantidad de calcio y, cuando sea apropiado, de eliminación del calcio en exceso.
8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque comprende una etapa adicional e) de comprobación de C_{chl} y C_{lanl} .
- 55 9. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque la preparación de dicho complejo sólido conlleva al menos una etapa de tratamiento escogida entre filtración, concentración, cristalización, secado y pulverización, para obtener las características físico químicas apropiadas en lo que se refiere a la solubilidad y la pureza.
- 60 10. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la etapa c) se realiza a pH 7.