

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 582**

51 Int. Cl.:

A61K 33/24 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 49/06 (2006.01)
A61K 49/10 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2014 PCT/EP2014/058617**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO14174120**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2014 E 14723750 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2988756**

54 Título: **Formulación de producto de contraste y su procedimiento de preparación asociado**

30 Prioridad:

26.04.2013 FR 1353883

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

25.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MEDINA, CHRISTELLE;
SABATOU, MONIQUE;
PETIT, ANNE y
PORT, MARC**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 626 582 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

Formulación de producto de contraste y su procedimiento de preparación asociado

5 La invención se refiere a formulaciones de agentes de contraste, en particular quelatos de iones de metales paramagnéticos, en particular para la formación de imágenes por Resonancia Magnética, y procedimientos de obtención eficientes para la producción a escala industrial de estas formulaciones.

10 Se conocen numerosos agentes de contraste basados en quelatos de lantánidos (metal paramagnético), en particular de gadolinio, que se describen por ejemplo en el documento US 4 647 447. Estos productos a menudo se agrupan bajo el término GBCA (Agente de Contraste basado en Gadolinio, productos de contraste basados en gadolinio). Se comercializan varios productos, en particular a base de quelatos macrocíclicos, tales como gadoterato DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético), gadoteridol HPDO3A y gadobutrol DO3A-butrol, y quelatos lineales tales como DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético), DTPA-BMA (gadodiamida) o BOPTA (gadobemato). Estos compuestos se clasificarán indistintamente más adelante en el texto de «quelato» o de « ligandos quelantes ».

20 Otros productos, algunos de los que están en desarrollo, representan una nueva generación de GBCA. En particular se pueden mencionar los complejos de quelatos macrocíclicos tales como ácido biciclopoliazamacrociclocarboxílico (documento EP 0 438 206) o de quelatos macrocíclicos obtenidos a partir de PCTA (es decir, que comprenden al menos la estructura química del ácido 3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3,6,9-triacético), como se describe en los documentos WO 93/11800, US 5 403 572, US 6 440 956 o EP 1 931 673.

25 Los complejos de ligandos quelantes obtenidos a partir de PCTA descritos en el documento EP 1 931 673 tienen en particular como ventaja a ser relativamente fáciles de sintetizar de forma química y de presentar una velocidad de relajación superior a la de otros GBCA (pudiendo la velocidad de relajación r_1 ir hasta 11-12 mM⁻¹.s⁻¹ en agua) en la actualidad en el mercado, corresponden esta velocidad de relajación a la eficacia de estos productos y por lo tanto para su poder de contraste.

30 Los quelatos de lantánidos están en situación de equilibrio químico. Por lo tanto, existe un riesgo de liberación no deseada de metal paramagnético. La persona experta en la materia se llevó a buscar soluciones técnicas que limitan el riesgo de resolver el problema técnico complejo completamente segura de tolerancia en el paciente, en particular cuando el metal es paramagnético gadolinio. Este problema es aún más delicada como la administración de agentes de contraste se repite a menudo durante los exámenes de diagnóstico y / o para guiar y controlar la eficacia de un tratamiento terapéutico.

35 El problema complejo de la tolerancia de los nuevos GBCA siempre se debe tener en cuenta, en particular, en situaciones con riesgo de tolerancia más pronunciada para la administración de agentes de contraste IRM. Desde 2006, una afección denominada NSF (Nephrogenic Systemic Fibrosis, fibrosis sistémica nefrogénica, o dermatopatía fibrogénica), se ha relacionado, al menos en parte, con la existencia de gadolinio en el organismo. Esta enfermedad ha conducido a las autoridades sanitarias a una alerta sanitaria con respecto a agentes de contraste de gadolinio comercializados para ciertas categorías de pacientes.

45 En definitiva, este problema técnico de la tolerancia de quelatos de lantánidos sigue siendo compleja e importante.

Una primera estrategia para limitar este riesgo es seleccionar complejos que posean estabilidades termodinámicas y cinéticas lo más elevadas posibles. En efecto, cuanto más elevadas son las estabilidades del complejo, más se limitará la cantidad de lantánido liberado en el transcurso del tiempo.

50 Otros varios ejes para mejorar la tolerancia a quelatos de gadolinio se describen en la técnica anterior. El documento US 5 876 695 divulga formulaciones que comprenden un exceso de quelato libre, destinado a compensar una liberación no deseada del lantánido, el quelato en exceso que acaba de formar complejo con el lantánido (por ejemplo gadolinio) liberado. El documento US 5 876 695 describe en particular un exceso de quelato lineal, en particular de DTPA libre. Esta estrategia de formulación se utiliza para productos tales como Magnevist[®], Vasovist[®] o Primovist[®]. El documento WO 2009/103744 describe una estrategia de formulación similar, basada en la adición de una cantidad específica de quelato libre, con el fin de tener un exceso muy bajo de dicho quelato y una concentración cero de lantánido libre.

60 Los documentos EP 0 454 078, US 5 876 695 y US 2004/0170566 describen la utilización de complejos « débiles » de un ligando macrocíclico o lineal con un metal o un metal alcalinotérreo, en particular, calcio, sodio, cinc, magnesio. Estos complejos « débiles » experimentan una transmetalación en presencia de lantánido libre, ya que los complejos entre dichos ligandos macrocíclicos o lineales y un lantánido, en particular gadolinio, son más « fuertes », es decir, son más estables termodinámicamente. Por lo tanto se produce un intercambio entre el calcio, sodio, cinc o magnesio y el lantánido: este último es captado por el ligando en forma de complejo, mientras que el calcio, sodio, cinc o magnesio se liberan en la solución. Esta estrategia de formulación se utiliza para productos tales como Gadovist[®], Omniscan[®] u OptiMark[®]. Cabe señalar que, en los ejemplos de estos documentos, el ligando del

complejo denominado « débil » es idéntico al ligando del complejo activo de gadolinio (es decir, se utiliza como producto de contraste). Estos documentos mencionan la posibilidad de utilizar dos ligandos diferentes, sin embargo, con la condición de que la constante de estabilidad del complejo « débil » sea menor que la del complejo activo de gadolinio (véase en particular el documento US 5.876.695, columna 4, líneas 52-58).

El solicitante ha realizado numerosos trabajos sobre el caso específico de los quelatos macrocíclicos y en particular quelatos obtenidos a partir de PCTA como se describe en el documento EP 1 931 673. Este ha intentado aplicar las diferentes soluciones conocidas en términos de formulación pero se ha comprobado que son imposibles de poner en práctica o económicamente no rentables en el caso preciso de complejos entre estos quelatos obtenidos a partir de PCTA e iones de metales paramagnéticos, o inadecuadas para garantizar que los iones de metales paramagnéticos tales como gadolinio no se liberen tanto durante el transcurso del procedimiento de fabricación del producto de contraste como en el transcurso del almacenamiento de este producto, antes de su utilización en un paciente. Un elemento importante a tener en cuenta es que estos complejos, aunque tienen una estabilidad cinética muy importante, tienen una constante termodinámica pequeña.

El Solicitante ya no desea utilizar ligandos quelantes lineales ya que estos quelatos no son lo suficientemente estables como para garantizar una ausencia de liberación de iones de metales paramagnéticos en el transcurso del periodo de duración del GBCA. A continuación, el Solicitante se sorprendió al descubrir que la utilización de quelatos macrocíclicos que tiene estructuras químicas parecidas a las del quelato no permite asegurar esta ausencia de iones de metales paramagnéticos en la formulación. Basándose en las formulaciones que ya existen en el mercado o en las enseñanzas de documentos de la técnica anterior, un experto en la materia se animará en gran medida a no utilizar para la formulación complejos de quelatos de metal paramagnético, aunque el ligando estos complejos esté libre formando complejo con calcio.

Para un experto en la materia, la utilización de un ligando quelante libre o en forma de complejo de metal o de un metal alcalinotérreo tal como calcio, que presentaría una mayor estabilidad termodinámica que la del complejo a formular no es deseable ya que presentaría el riesgo de un intercambio de metal paramagnético a favor del quelato que presente una constante termodinámica más elevada para el metal paramagnético.

Superando este prejuicio técnico ha sido como el Solicitante ha podido aportar una solución al problema técnico de la tolerancia de quelatos de metal paramagnético obtenidos a partir de PCTA.

El Solicitante ha podido demostrar que los quelatos macrocíclicos, y más especialmente el DOTA, tienen un comportamiento diferente al de los quelatos lineales tales como el DTPA en materia de tolerancia resultante del exceso de ligando. Sin embargo, por las razones explicadas anteriormente, un experto en la materia habría sido disuadido de utilizar DOTA para preparar una composición que comprende un complejo obtenido a partir de PCTA.

En efecto, el solicitante ha descubierto que la adición de sales de DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético) ha una composición que comprende un complejo de metal paramagnético de un derivado de PCTA permite asegurar la ausencia de liberación de metal paramagnético en la formulación, en particular en la solución inyectable, así como en el cuerpo del paciente después de inyección, mientras que conserva sus rendimientos como producto de contraste en formación de imágenes médicas.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende un complejo obtenido a partir de PCTA y que comprende además un complejo cálcico de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético, preferentemente un complejo de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético mono-cálcico (DOTA-Ca) o un complejo de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético dicálcico (DOTA-Ca₂), y que tiene una concentración de metal paramagnético libre inferior a 1 ppm (m/v), preferentemente inferior a 0,5 ppm (m/v).

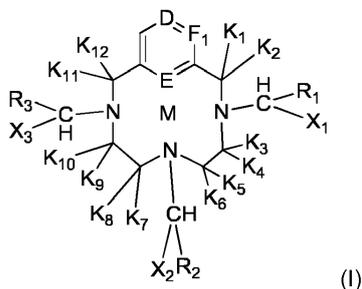
En el texto que sigue a continuación, una forma alternativa de diseñar un complejo entre un ligando quelante de fórmula (I) y un metal paramagnético será su denominación como « PCTA - metal paramagnético ». Por ejemplo, salvo indicación al contrario, el complejo entre este ligando quelante de fórmula (I) y un ión de gadolinio se denominará « PCTA-Gd ». Un complejo entre DOTA y gadolinio se denominará « DOTA-Gd ».

Otro objeto de la invención se refiere a un producto de contraste para la formación de imágenes médicas que comprende dicha composición.

Otro objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de dicha composición.

La presente invención también se refiere a dicha composición o dicho producto de contraste para su utilización en un método de diagnóstico.

Por lo tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida que comprende un complejo de fórmula (I):



5 en la que R_1 , R_2 y R_3 representan $-\text{COOH}$,

X_1 , X_2 y X_3 representan independientemente el uno del otro L-Y en la que L representa un grupo alquileo $\text{C}_1\text{-C}_3$, preferentemente $(\text{CH}_2)_n$ con $n = 1$ a 3 , Y representa $-\text{CONH}_2$, $-\text{CO-NR}_7\text{R}_8$ o $-\text{NR}_7\text{-CO-R}_8$, en los que R_7 representa H o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o un grupo hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en particular $\text{C}_2\text{-C}_4$, de manera ventajosa $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{-(CHOH)}_p\text{-CH}_2\text{OH}$ con $m = 1$ a 3 , $p = 1$ a 4 y $m + p = 2$ a 5 o $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ y R_8 representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en particular $\text{C}_2\text{-C}_4$, de manera ventajosa $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{-(CHOH)}_p\text{-CH}_2\text{OH}$ con $m = 1$ a 3 , $p = 1$ a 4 y $m + p = 2$ a 5 o $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, con la condición de que al menos R_7 o R_8 representa un grupo hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

D representa CH o N;

E representa CH o N;

F₁ representa CH o N;

K_1 a K_{12} representan cada uno independientemente H, $-(\text{CH}_2)_j\text{-CH}_3$ o $-(\text{CH}_2)_i\text{-OH}$ en los que $j = 0$ a 3 e $i = 1$ a 3 , de manera ventajosa H, o K_3 o K_4 con K_5 o K_6 , y/o K_7 o K_8 con K_9 o K_{10} forman un ciclo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; y

M representa un ión de un metal paramagnético;

o un enantiómero, o un diastereoisómero (elegido preferentemente entre los diastereoisómeros RRS, RSR, RSS) de los mismos o sus mezclas,

dicha composición comprendiendo además un complejo cálcico de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético, preferentemente un complejo de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético mono-cálcico (DOTA-Ca) o un complejo de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético dicálcico (DOTA-Ca₂), y que tiene una concentración de metal paramagnético libre inferior a 1 ppm (m/v), preferentemente inferior a 0,5 ppm (m/v).

De manera preferente, el complejo cálcico de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético de acuerdo con la invención será un complejo de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético mono-cálcico.

En el contexto de la presente invención, por « grupo alquilo » o « grupo alquileo », se hace referencia a cualquier cadena lineal o ramificada, no sustituida, de átomos de carbono (preferentemente de 1 a 5) y por « grupo hidroxialquilo », cualquier cadena de alquilo tal como se ha definido anteriormente que comprende uno o varios grupos hidroxilo. Se recuerda que por « C₁-C_n », se hace referencia a cualquier grupo que comprende de 1 a n átomos de carbono. Por lo tanto, por « grupo alquilo C₁-C₆ », se hace referencia en particular a un grupo elegido entre metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo. Además, por « grupo alquileo C₁-C₆ », se hace referencia en particular a un grupo elegido entre metileno, etileno, n-propileno, i-propileno, n-butileno, i-butileno, t-butileno, pentileno, hexileno.

En lo sucesivo, se denominará DOTA-calcio o DOTA-Ca al complejo cálcico de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético tanto si es el complejo monocálcico como el complejo dicálcico.

La composición de acuerdo con la invención tiene como ventaja presentar un riesgo inexistente, antes de la fecha de caducidad, de liberación no deseada de metal paramagnético y esto gracias a la elección de la formulación específica del complejo de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en combinación con el complejo DOTA-Calcio.

Por lo tanto, la composición de acuerdo con la invención presenta una estabilidad con respecto a la duración, es decir, que su composición se mantiene de acuerdo con las especificaciones en términos de concentración de metal paramagnético libre (en particular su concentración de metal paramagnético libre se mantiene inferior a 1 ppm (m/v)), en un periodo de duración de al menos 3 años, preferentemente al menos 4 años o más preferentemente al menos 5 años, en particular en términos de contenido de metal paramagnético libre. De acuerdo con las normas ICH, una observación de esta estabilidad durante 6 meses a 40 °C se considera una buena indicación de una estabilidad de 3 años a 25 °C.

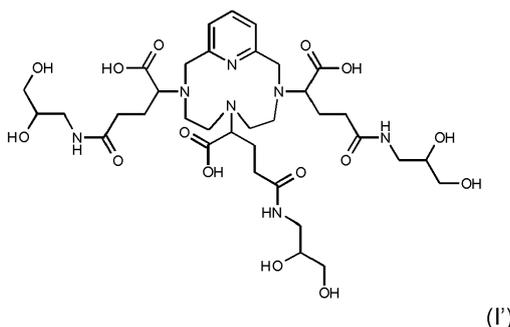
Complejo de fórmula (I)

En particular se prefieren los complejos de fórmula (I) para los que las tres cadenas Y tienen cada una un peso molecular inferior a 200, de manera ventajosa entre 50 y 100, y en particular los compuestos para los que las cadenas Y comprenden cada una de 1 a 5 grupos OH. La invención también incluye una composición que comprende uno de los complejos de fórmula (I) para los que $m + p > 5$, es decir, obtenidos a partir de cada una de las combinaciones posibles entre $m = 1, 2, 3$ y $p = 1, 2, 3, 4$, en particular $m = 2$ y $p = 4$, $m = 3$ y $p = 4$, o $m = 3$ y $p = 3$.

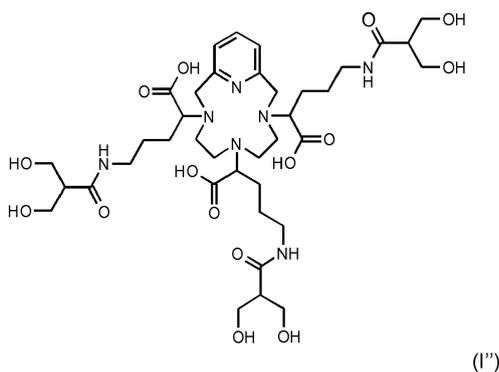
De acuerdo con realizaciones ventajosas, el complejo de fórmula (I) es tal que E representa un átomo de N y D y F₁ representan CH.

De acuerdo con modos de realizaciones ventajosas, el complejo de fórmula (I) es tal que X₁ a X₃ representan independientemente $-(CH_2)_n-CO-NR_7R_8$ o $-(CH_2)_n-NR_7-CO-R_8$, en los que n está comprendido entre 1 y 3, R₇ representa H o un grupo metilo, R₈ representa un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, de manera ventajosa C₂-C₃, preferentemente $-CH_2-CH_2OH$, $-CHOH-CH_2OH$, $-CH-(CH_2OH)_2$, $-CH_2-(CHOH)_p-CH_2OH$ con $p = 1$ a 4 o $-C-(CH_2OH)_3$. De manera ventajosa, X₁ a X₃ representan independientemente $-(CH_2)_n-CONR_7R_8$ en los que n está comprendido entre 1 y 3, R₇ representa H o un grupo metilo, R₈ representa un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, preferentemente $-CH_2-CH_2OH$, $-CHOHCH_2OH$, $-CH-(CH_2OH)_2$, $-CH_2-(CHOH)_p-CH_2OH$ con $p = 1$ o 2 o $-C-(CH_2OH)_3$. De manera ventajosa X₁ a X₃ representan independientemente $-(CH_2)_n-CONR_7R_8$, en los que n está comprendido entre 1 y 3, R₇ representa H, R₈ representa $-CH_2-CH_2OH$, $-CHOH-CH_2OH$, $-CH-(CH_2OH)_2$, $-CH_2-(CHOH)_p-CH_2OH$ con $p = 1$ a 4 o $-C-(CH_2OH)_3$.

Preferentemente, el complejo de fórmula (I) se elige entre los complejos entre un ligando de fórmula (I') y (I''):



o



y un ion de metal paramagnético M.

De manera ventajosa, el ion de metal paramagnético M se elige entre los iones de un metal paramagnético de número atómico 21-29, 42-44 o 58-70, es decir, entre los iones de escandio (Sc), titanio (Ti), vanadio (V), cromo (Cr), manganeso (Mn), hierro (Fe), cobalto (Co), níquel (Ni), cobre (Cu) por los iones de molibdeno (Mo), tecnecio (Tc), rutenio (Ru) o los iones de cerio (Ce) praseodimio (Pr), neodimio (Nd), prometio (Pm), samario (Sm), europio (Eu), gadolinio (Gd), terbio (Tb), disprosio (Dy), holmio (Ho), erbio (Er), tulio (Tm), yterbio (Yb). El ion de metal paramagnético M se elige preferentemente entre los iones de manganeso, hierro y lantánidos, más preferentemente se elige entre los iones Mn^{2+} , Fe^{3+} y los iones de gadolinio como Gd^{3+} e incluso más preferentemente se elige entre los iones de lantánidos y en particular los iones de gadolinio como Gd^{3+} .

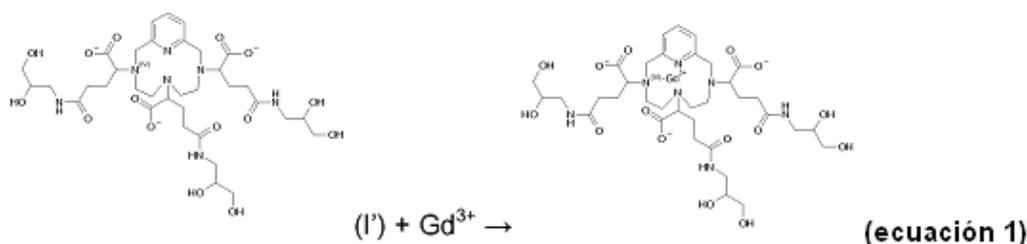
Los complejos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente tienen una velocidad de relajación (eficacia en la formación de imágenes) y una eficacia másica (costa industrial) mejoradas de forma significativa, en particular

con valores de velocidad de relajación de r_1 del orden de 9 a 15 mM.s⁻¹.Gd⁻¹, es decir, valores de velocidad de relajación multiplicados por un factor de 2 a 3 con respecto a los de los derivados en particular de DO3A, DOTA o DTPA mencionados anteriormente. Estos compuestos están bien adaptados para la formación de imágenes de alto campo magnético (por ejemplo para campos 3 Tesla). Los complejos de fórmula (I) presentan varias características funcionales particularmente eficaces una vez que se combinan:

1. no ionicidad: esto permite limitar fuertemente la osmolalidad del producto a inyectar y por lo tanto la dosis de producto inyectado, lo que es una característica importante para los productos de contraste con el fin de mejorar la comodidad de los pacientes y reducir el coste de la inyección;
2. hidrofilia intensa: esto permite una no toxicidad y una solubilidad apropiada del producto;
3. velocidad de relajación elevada (alta intensidad de la señal): la velocidad de relajación es elevada y no está alterada (no interrumpida) por los grupos hidroxilos de la estructura;
4. precio de coste industrial bajo (eficacia másica elevada); y
5. masa molecular baja que permite obtener una biodistribución de compuesto no específico: se evita un comportamiento por ejemplo no buscado de tipo Agente de Combinación en Sangre que corresponde a una difusión selectiva en el compartimento vascular en particular.

Los procedimientos de síntesis de estos complejos de fórmula (I) son bien conocidos por el experto en la materia, y en particular se describen en el documento EP 1 931 673.

En el caso particular en el que M representa un ión de gadolinio, para los equilibrios químicos que siguen a continuación:



y



La constante de equilibrio termodinámico de la ecuación 1 (es decir, para la formación de complejos del Gd³⁺ por el ligando de fórmula I') es de 10^{14,9} (es decir, log (Kterm) = 14, 9), mientras que la constante de equilibrio termodinámico de la ecuación 2 (es decir, para la formación de complejos del Gd³⁺ por el DOTA) es de 10^{25,6} (es decir, log (Kterm) = 25,6). Por lo tanto, las formulaciones de acuerdo con la invención van en contra de las enseñanzas del documento US 5.876.695 en particular, ya que el complejo de DOTA con el ión de gadolinio es más estable termodinamicamente que el complejo activo.

Modos de realización preferentes

En particular, la composición de acuerdo con la invención presenta una concentración comprendida entre 0,001 y 1,5 mol.l⁻¹, preferentemente comprendida entre 0,2 y 0,7 mol.l⁻¹, más preferentemente entre 0,3 y 0,6 mol.l⁻¹ en complejo de fórmula (I) descrito anteriormente.

El complejo de fórmula (I) se dosifica con los métodos conocidos por el experto en la materia. En particular se le puede dosificar después de una mineralización y una clasificación del metal paramagnético total presente en la composición. En el caso de la dosificación del gadolinio total presente en la solución, la dosificación se realiza mediante espectrometría de emisión óptica (también denominada ICP-AES o Espectrometría de Emisión Atómica e ICP).

El contenido de complejo de fórmula (I) permite que esta composición tenga un poder de contraste óptimo a la vez que tiene una viscosidad satisfactoria. En efecto, por debajo de 0,01 mol.l⁻¹ de complejo de fórmula (I) descrito anteriormente, los rendimientos como producto de contraste son menos satisfactorios, y a una concentración superior a 1,5 mol.l⁻¹, la viscosidad de esta composición se hace demasiado importante para una manipulación fácil.

En un modo de realización ventajosa, la proporción del complejo de DOTA-calcio es de un 0,002 a un 5 % en moles/moles, por ejemplo de un 0,002 a un 1 % en moles/moles, preferentemente de un 0,01 a un 5 %, más preferentemente de un 0,25 a un 5 % o de un 0,01 a un 0,5 % en moles/moles, incluso más preferentemente de un 0,25 a un 0,5 % en moles/moles, siendo esta proporción calculada con respecto a la proporción de complejo de fórmula (I) en dicha composición.

El complejo de DOTA-calcio también se dosifica con los métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo por HPLC (por ejemplo por HPLC por par de iones: con la ayuda de un cromatógrafo en fase líquida equipado con un detector con regleta de yodo (petición realizada por UV a 205 nm) y una columna C18, el disolvente utilizado es metanol (Prolabo)).

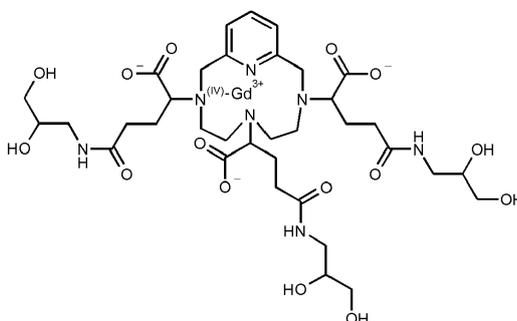
5 De manera preferente, las proporciones precisadas en la presente invención y en particular anteriormente son proporciones antes de la esterilización de la composición.

10 De manera ventajosa, el pH de la composición está comprendido entre 4,5 y 8,5, preferentemente entre 5 y 6,5. Estos intervalos de pH permiten en particular limitar la aparición de ciertas impurezas y favorecer la formación de complejos del ion de metal paramagnético M. En particular, la composición de acuerdo con la invención puede estar tamponada, es decir, puede comprender además un tampón elegido entre los tampones de uso establecido para el intervalo de pH de 5 a 6,5 y preferentemente entre los tampones lactato, tartrato, malato, maleato, succinato, ascorbato, carbonato, Tris (Tris(hidroximetil)aminometano), HEPES (ácido 2-[4-(2-Hidroxietil)-1-

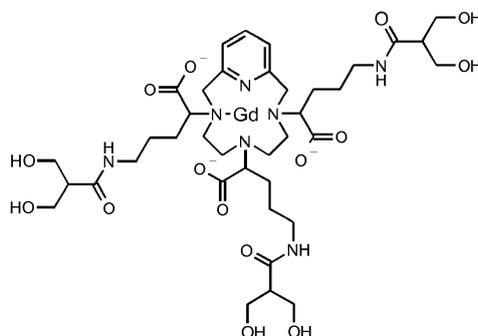
15 piperazin]etanosulfónico), MES (ácido 2-morfolino etanosulfónico) y las mezclas de los mismos, y preferentemente un tampón elegido entre los tampones lactato, tartrato, carbonato, MES y las mezclas de los mismos.

Debido en particular a la recaptación del metal paramagnético libre por el DOTA, la composición objeto de la invención puede comprender además un complejo entre DOTA y un metal, preferentemente en una proporción de un 0,002 a un 0,5 % en moles/moles, preferentemente, de un 0,01 a un 0,5 % en moles/moles, siendo esta proporción calculada con respecto a la proporción de complejo de fórmula (I) en dicha composición. Preferentemente, el complejo entre DOTA y un metal paramagnético es un complejo entre DOTA y un ion de gadolinio (en particular Gd^{3+}). La naturaleza del metal quelatado por el DOTA es principalmente la misma que la del metal paramagnético quelatado por el ligando del complejo de fórmula (I). Sin embargo, la composición de acuerdo con la invención de comprender además una pequeña proporción de complejo entre DOTA y otro metal que el quelatado por el ligando del complejo de fórmula (I). De este modo, la composición de comprender además un complejo entre DOTA y un ion de cualquier metal que se pueda extraer de los continentes en los que la composición se prepara y/o se almacena, en particular un ion de hierro, de cobre y/o magnesio.

30 El complejo entre un ligando quelante y lantánido se elige preferentemente entre los complejos de fórmula (I) para los que M representa un ion de lantánido, y más preferentemente entre los complejos de fórmula:



35 o



La composición objeto de la invención es preferentemente estéril.

Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención

5 La presente invención también se refiere a un procedimiento de preparación de una composición de acuerdo con la invención. En efecto, los metales paramagnéticos liberados durante la formulación de estos complejos y/o durante el almacenamiento de los productos de contraste que comprenden estos complejos provienen principalmente del envejecimiento en la conservación de los quelatos, se pudo aportar una solución técnica para permitir una recaptación extremadamente rápida de los lantánidos liberados.

10 Por lo tanto de acuerdo con la invención, el procedimiento de preparación de la composición farmacéutica líquida descrita anteriormente, comprende las etapas sucesivas siguientes:

- 15 a) la disolución del complejo de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en un medio farmacéuticamente aceptable,
 b) la adición a la solución obtenida al final de la etapa a) de una cantidad de DOTA libre comprendida entre un 0,002 y un 5 % en moles/moles con respecto a la cantidad de complejo de fórmula (I) presente en la composición, y,
 20 c) la adición a la solución obtenida al final de la etapa b) de un 0,002 a un 5 % en moles/moles de una sal de calcio o de óxido de calcio.

25 Por « medio farmacéuticamente aceptable », se hace referencia, en el sentido de la presente invención, ha un medio compatible con la inyección intravenosa. De manera preferente, este medio es agua estéril, o una solución salina estéril, preferentemente agua estéril. Este medio está preferentemente tamponado, es decir, puede comprender además un tampón elegido entre los tampones de uso establecido para el intervalo de pH de 5 a 6,5 y preferentemente entre los tampones lactato, tartrato, malato, maleato, succinato, ascorbato, carbonato, Tris, HEPES, MES y las mezclas de los mismos, y preferentemente un tampón elegido entre los tampones lactato, tartrato, carbonato, MES y las mezclas de los mismos.

30 Por « DOTA libre », en el sentido de la presente invención se entiende que el ligando DOTA está presente en forma no complejada, en particular no complejada a un metal paramagnético, y no se añade en forma de un excipiente $X[X', \text{DOTA}]$ en el que X y X' son un ion de metal o alcalinotérreo, en particular elegido independientemente entre calcio, sodio, cinc y magnesio. En particular, el DOTA libre no está en forma de sal, en particular el DOTA libre no está en forma de sal de calcio, tal como DOTA-Ca (sal monocálcica), DOTA-Ca₂ (sal dicálcica) o DOTA-Ca-Na₂ (sal de calcio disódica). Un ejemplo de DOTA libre es su forma tetraácida (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético).

Preferentemente, la sal de calcio es el cloruro de calcio (CaCl₂).

40 La etapa a) de disolución del complejo de fórmula (I) definido anteriormente se realiza preferentemente calentando el medio farmacéuticamente aceptable a una temperatura de al menos 45 °C, incluso al menos 60 °C.

45 Las etapas b) de adición de DOTA libre y/o c) de adición de una sal de calcio se realizan de manera ventajosa, después de una disminución de la temperatura de la solución obtenida en la etapa a), a una temperatura de 20 a 40 °C. Este intervalo de temperaturas es óptimo para limitar los intercambios de gadolinio entre el complejo de fórmula (I) definido anteriormente y el DOTA.

50 El hecho de añadir DOTA no en forma de sal sino en forma libre, permite hacer que la formación de complejos del metal paramagnético libre (por ejemplo de un lantánido como el gadolinio liberado de un complejo de Gd) sea más eficaz. Por lo tanto, este metal paramagnético se capta más rápidamente se utilizan, como se ha descrito en la técnica anterior, sales de DOTA.

55 En un modo de realización particularmente ventajosa, la cantidad (en porcentaje molar) de sal de calcio o de óxido de calcio añadida a la solución en la etapa c) es idéntica a la cantidad de DOTA libre añadida en la etapa b).

De manera ventajosa, el procedimiento de acuerdo con la invención comprende además una etapa c') de ajuste del pH de la solución obtenida en la etapa c), a un pH de 4,5 a 8,5, preferentemente de 5 a 6,5.

60 Esta etapa c') de ajuste del pH se realiza preferentemente mediante la adición de uno de los tampones mencionados que se mencionan a continuación y/o mediante la adición de una solución de sosa, NaOH 0,1 N, o de una solución de ácido clorhídrico, HCl 0,1 N.

65 De manera ventajosa, el procedimiento de acuerdo con la invención comprende además, después de la etapa c) o la etapa c') una etapa d) de ajuste de la concentración de dicho complejo de fórmula (I), después de medir la densidad de la composición, mediante la adición de medio farmacéuticamente aceptable. La concentración final objeto de

complejo de fórmula (I) en la composición está comprendida preferentemente entre 0,001 y 1,5 mol.l⁻¹, más preferentemente comprendida entre 0,2 y 0,7 mol.l⁻¹ e incluso más preferentemente entre 0,3 y 0,6 mol.l⁻¹.

5 La etapa de ajuste de la concentración del complejo de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente es preferentemente una etapa de ajuste del volumen mediante la adición de medio farmacéuticamente aceptable con el fin de ajustar la densidad de la composición líquida a una densidad comprendida preferentemente entre 0,1 y 1,3 g.cm⁻³, más preferentemente de 1,0 a 1,3 g.cm⁻³.

10 El procedimiento de acuerdo con la invención puede comprender además una etapa de medir la cantidad de DOTA y/o de metal paramagnético en exceso al final de la etapa a) y/o de la etapa b) y/o de la etapa c) y/o de la etapa c'), y/o de la etapa d).

15 Estas dosificaciones se realizan de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia. La dosificación del gadolinio se realiza, por ejemplo, mediante colorimetría con Naranja de Xilenol. El Naranja de Xilenol forma con el gadolinio libre un complejo coloreado que tiene una absorbancia específica en la longitud de onda $\lambda = 567$ nm a pH = 5,6.

20 Una etapa de esterilización, de manera ventajosa después de la etapa c), c') o d) del procedimiento de acuerdo con la invención, también se puede añadir de manera ventajosa a este procedimiento. Esta esterilización se realiza de acuerdo con los métodos conocidos por el experto en la materia. Preferentemente la composición se esteriliza de acuerdo con parámetros de capacidad nuclear excesiva, es decir, en términos anglosajones de acuerdo con un enfoque « overkill ». Este enfoque requiere pocas informaciones con respecto a los biocontaminantes de la composición. Mediante este enfoque, uno se sitúa en el caso más extremo de biocontaminación I y se colocan las condiciones de esterilización que permitan obtener una PNSU (Probabilidad de una Unidad No Estéril) de 10⁻⁶ para la composición esterilizada de este modo. Cualquier procedimiento de esterilización que muestre que los índices de mortalidad Fbio y Fphy (mortalidad calculada sobre la base de parámetros físicos del ciclo de esterilización - Es la integración de la tasa mortal (L) a lo largo del tiempo) son superiores a 12 minutos conviene para la realización de este enfoque « overkill ». Un ejemplo de esterilización de acuerdo con un enfoque « overkill » es una esterilización por calor húmedo a 121 °C durante 15 minutos (Decision three for the selection of Sterilisation Methods, Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP / QWP/054/98 Corr), EMBA, abril de 2000). Para realizar esta esterilización se puede utilizar un autoclave Alphaklave® 23 (HMCE - Francia).

35 Por lo tanto, en un modo de realización preferente de la invención con el procedimiento comprende las etapas sucesivas a), b), c), c'), d), así como una etapa de esterilización, siendo dichas etapas tal como se han definido anteriormente.

La concentración de la composición de complejo de fórmula (I) por lo general está comprendida entre 1 mM y 0,6 M. La dosis administrada al paciente por lo general es del orden de 0,01 a 5 mmol/Kg.

40 Utilización de las composiciones y productos de contraste de acuerdo con la invención

45 La invención también se refiere a la utilización de una composición de acuerdo con la invención para la preparación de una composición de diagnóstico para formación de imágenes médicas, o de seguimiento diagnóstico de la eficacia de un tratamiento terapéutico, y un método de diagnóstico que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente aceptable de una composición farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente. Por lo tanto, la invención se refiere a un producto un Producto de contraste para la formación de imágenes médicas que comprende una composición farmacéutica líquida de este tipo.

50 La invención también se refiere a las composiciones o al producto de contraste descritos anteriormente para su utilización para el diagnóstico de enfermedades, en particular cancerosas, inflamatorias, neurodegenerativas o vasculares, en particular enfermedades cardiovasculares.

55 La invención también se refiere a dichas composiciones o a dicho producto de contraste descritos anteriormente para su utilización en un método de formación de imágenes, en particular un método tal como se describe a continuación.

60 Por lo tanto, la invención se refiere a un método de formación de imágenes del cuerpo entero o de una parte del cuerpo de un individuo que comprende una etapa de obtención de una o varias imágenes del cuerpo entero o de una parte del cuerpo de un individuo mediante una técnica de formación de imágenes médicas, en la que dicho cuerpo entero o dicha parte del cuerpo del individuo comprende la composición que se ha definido anteriormente o el producto de contraste que se ha definido anteriormente (preferentemente en una cantidad eficaz) y en la que la o las imágenes está o están asociadas a las partículas magnéticas basadas en un compuesto de hierro contenidas en la composición que se ha definido anteriormente o en el producto de contraste que se ha definido anteriormente.

65 De acuerdo con un modo de realización, el método de formación de imágenes de acuerdo con la invención no incluye etapa de inyección o de administración invasiva de la composición o del producto de contraste al individuo.

De acuerdo con otro modo de realización, el método de formación de imágenes de acuerdo con la invención comprende una etapa previa de inyección o de administración de la composición o del producto de contraste al individuo, preferentemente una inyección por vía intravascular.

5 En los métodos definidos anteriormente, las imágenes se obtienen preferentemente mediante Formación de Imágenes por Resonancia Magnética (o IRM).

10 Por « cantidad eficaz », se hace referencia a una cantidad de composición de acuerdo con la invención o de producto de contraste que comprende esta composición, que permite obtener las imágenes mediante la técnica de formación de imágenes médicas utilizada.

15 Para un diagnóstico con IRM, la administración intravenosa mediante inyección habitualmente en solución salina, se realiza por lo general a una dosis de 1 a 500 μmol de Gd/kg. Las dosis unitarias farmacéuticamente aceptables serán función de la vía de administración, así como del paciente y en particular de la naturaleza del problema a estudiar.

20 Para una inyección intravenosa y una observación por resonancia magnética, la concentración de la solución está comprendida por lo general entre 0,001 y 1 mol/litro, y la dosis administrada al paciente en función de su peso será, según el caso, de 0,001 a 0,3 milimoles/kilo.

25 Entre las indicaciones de diagnóstico ventajosas se mencionarán las indicaciones ya utilizadas en clínicas, y las indicaciones para las que los resultados mejoran gracias a las formulaciones. También se mencionarán las indicaciones que siguen a continuación y sus perfeccionamientos: angiografía, formación imágenes cerebrales (en particular del sistema nervioso central), formación imágenes vasculares, formación imágenes de patologías cardiovasculares, cancerosas, neurodegenerativas, inflamatorias, cualquier indicación con formación imágenes de perfusión, cualquier indicación que combine la utilización de varios productos de contraste en particular IRM, escáner de rayos X, SPECT, PET, PET CT, cualquier indicación con administraciones sucesivas de productos de contraste o en formación imágenes multimodal.

30 De acuerdo con modos de realización en particular, se puede elegir administrar las formulaciones de acuerdo con la invención en asociación o en lugar de formulaciones de la técnica anterior en función del perfil diagnóstico del paciente, y en particular del perfil de tolerancia del paciente a los productos de contraste.

35 Las composiciones de diagnóstico de la invención pueden comprender además aditivos tales como antioxidantes, tampones, reguladores de la osmolalidad, estabilizantes. Algunos ejemplos de formulación figuran en las obras generales y en particular en Remington's for Pharmaceutical Science 18ª Edición (1990), Mack. Pub. Por ejemplo se pueden preparar soluciones acuosas o soluciones salinas estériles que comprenda comprenden adyuvantes galénicos (lactosa, metilcelulosa, manitol), y/o tensoactivos (lecitinas, Tween® o productos similares). También se podrán utilizar excipientes tales como por ejemplo manitol. Una dosis farmacéuticamente aceptable hace referencia a una dosis apropiada para una utilización terapéutica o de diagnóstico.

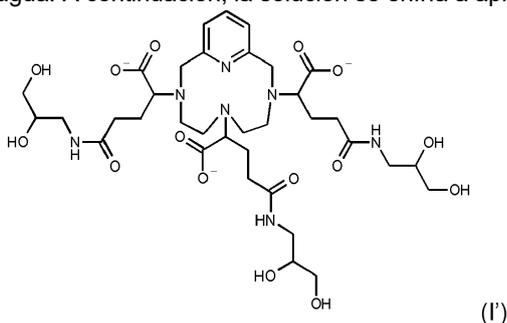
La invención se ilustrará con la ayuda de los ejemplos no limitantes que siguen a continuación.

45 Ejemplos detallados

Ejemplo 1: Ejemplo de procedimiento de fabricación de acuerdo con la invención

El procedimiento de fabricación de la composición se realiza siguiendo las etapas que siguen a continuación:

50 a) 485,1 g (es decir, 0,5 M) de complejo entre un ligando quelante de fórmula (I') y un ión de gadolinio (Gd^{3+}), que se presenta en forma de un polvo de color blanco inodoro, se disuelven en agua (cs para 1 litro) calentando la cubeta a una temperatura de 50 °C y realizando una fuerte agitación de la solución hasta una disolución completa de este complejo en agua. A continuación, la solución se enfría a aproximadamente 30 °C.



- b) 1,011 g (es decir, un 0,5 % en moles/moles con respecto a la proporción de complejo añadida en la etapa a)) de DOTA (Simafex, Francia) se añade a la solución obtenida en la etapa a).
- 5 c) 0,368 g (es decir, un 0,5 % en moles/moles con respecto a la proporción de complejo añadida en la etapa a)) de cloruro de calcio (CaCl₂, 2H₂O) (Merck) se añade a la solución obtenida en la etapa b).
- c') si fuera necesario, el pH de la solución obtenida en la etapa c) se ajusta a un pH de 5 a 6 disminuyendo, si fuera el caso, el pH mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico 0,1 N o aumentando, si fuera el caso, el pH mediante la adición de una solución de sosa 0,1 N.
- 10 En las proporciones de DOTA y de cloruro de calcio tal como se ha indicado anteriormente, en la composición se forma un complejo cálcico de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA) y en particular de forma mayoritaria un complejo de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético mono-cálcico (DOTA-Ca).
- 15 La densidad de la composición obtenida de este modo en la etapa c') se ajusta a un valor de 1,2010 a 1,2219 g.cm⁻³ mediante la adición de agua. La composición líquida se filtra a continuación sobre una membrana de polietersulfona y se coloca en su envase final, que por último se somete a una esterilización a 121 °C durante 15 minutos.

20 Ejemplo 2: Ejemplo de composición de acuerdo con la invención y resultados de los estudios sobre la misma.

Gracias al procedimiento del ejemplo 1 se obtiene la formulación que sigue a continuación:

Ingredientes	Proporciones en la composición
Complejo de fórmula (I) en la que M representa un ión de gadolinio (denominado complejo A)	485,1 g (0,5 M)
DOTA	1,011 g (2,5 mM, es decir un 0,5% en moles/moles con respecto al complejo A)
CaCl ₂ , 2H ₂ O	0,368 g (2,5 mM, es decir un 0,5% en moles/moles con respecto al complejo A)
NaOH o HCl	Cs pH 5,5 ± 0,5
Gadolinio libre*	< 1 ppm en m/v
Agua ppi (lista para inyección)	Os 1 l
* Medida realizada con el método colorimétrico de naranja de xilenol	

25 Estudios de estabilidad en condiciones aceleradas y a largo plazo

Por estudio de estabilidad en « condiciones aceleradas », se hace referencia a un estudio realizado a 40 °C durante 6 meses y por un estudio de estabilidad a « largo plazo », se hace referencia a un estudio realizado a 25 °C durante 36 meses (Condiciones de ICH).

30 Se realizaron mediciones en el transcurso del tiempo de las dos entidades principales en presencia en la composición.

	T0		T 1 meses	T 3 meses		T 6 meses	
	Ant. es*	Desp. es**	40 °C	25 °C	40 °C	25 °C	40 °C
Cantidad de gadolinio libre (ppm en m/V)	< 2	NA***	< 2	NA***	< 1	NA***	NA***
Cantidad de complejo de DOTA-Calcio (% en moles/moles)	0,40	0,18	0,16	0,23	0,23	0,20	0,18
*Ant. es = Antes de esterilización **Desp. es = Después de esterilización ***NA = No analizado							

35 En la composición ni se detecta ni se cuantifica gadolinio. La cantidad de complejo de DOTA-Calcio disminuye de manera significativa como resultado de la esterilización pero permanece estable después de seis meses en condiciones aceleradas y a largo plazo. Aproximadamente la mitad del complejo de DOTA-Ca que se forma en la composición después de añadir DOTA y sal de calcio permanece disponible en la composición para asegurar su función de recaptación del gadolinio libre.

Estudios de estabilidad en función de la proporción de DOTA-Ca

5 Se realizaron otras diversas formulaciones con una proporción creciente de DOTA-Ca (en particular de complejo monocálcico) con respecto al complejo A. La concentración de lantánido libre y la concentración de DOTA-Ca, se midieron después de la etapa de esterilización y después de 3 meses de almacenamiento a 25 °C y 40 °C.

% en moles/moles de DOTA-Ca con respecto al complejo A			Cantidad de gadolinio libre (ppm en m/v)	Cantidad de complejo DOTA-Ca (% en moles/moles)
0,01	T0	Desp. es*	< 0,50	ND**
	T3 meses	25 °C	< 0,50	ND**
		40 °C	< 0,50	ND**
0,25	T0	Desp. es*	< 0,50	0,14
	T3 meses	25 °C	< 0,50	0,16
		40 °C	< 0,50	0,16
0,5	T0	Desp. es*	< 0,50	0,34
	T3 meses	25 °C	< 0,50	0,33
		40 °C	< 0,50	0,30
0,75	T0	Desp. es*	< 0,50	0,53
	T3 meses	25 °C	< 0,50	0,57
		40 °C	< 0,50	0,51
5	T0	Desp. es*	< 0,50	4,60
	T3 meses	25 °C	< 0,50	4,80
		40 °C	< 0,50	4,80
Desp. es* : Después de esterilización ND** : No detectado				

10 Para una proporción de DOTA-Ca comprendida entre un 0,01 y un 5 % en moles/moles con respecto al complejo A, la concentración de Gd³⁺ libre es inferior a 0,5 ppm (m/v).

15 La disminución del contenido de DOTA-Ca con el tiempo se traduce en un consumo del excipiente de la formulación. Sin embargo, para una proporción inicial de DOTA-Ca superior o igual a un 0,25 % en moles/moles con respecto al complejo A, la cantidad de DOTA-Ca disponible después de 3 meses de almacenamiento a 40 °C permanece, como mínimo, superior a más de la mitad de la cantidad introducida inicialmente. Este exceso de excipiente de formulación proporciona una garantía suplementaria en términos de captación de gadolinio liberado por el complejo A en el transcurso del almacenamiento del producto.

20 Ejemplo 3: Comparación del procedimiento de fabricación de acuerdo con la invención y de procedimientos de la técnica anterior

Resultados de dosificación de gadolinio en las composiciones de PCTA - Gd después de añadir una solución de DOTA-Calcio o después de añadir DOTA después de CaCl₂ (de acuerdo con la invención)

25 Se utiliza una solución madre de complejo entre el ligando quelante de fórmula (I') y un ión de gadolinio enriquecido en gadolinio libre.

30 En esta solución se añade o bien DOTA en forma de polvo después del CaCl₂ (procedimiento de acuerdo con la invención), o bien una solución de DOTA-calcio ajustada a pH 6,0 (por extrapolación a partir de los procedimientos descritos en la técnica anterior).

	Cantidad de Gd ³⁺	
	Adición de DOTA en forma de polvo después del CaCl ₂	Adición de una solución de DOTA-calcio ajustada a pH 6,0
Solución madre de complejo entre el ligando quelante de fórmula (I') y un ión de gadolinio enriquecido en gadolinio libre	73 ppm en m/v	73 ppm en m/v
1 h después de añadir DOTA en forma de polvo y ajuste del pH	< 1 ppm en m/v	-
5 minutos después de añadir DOTA calcio	-	3 ppm en m/v
1 h después de añadir DOTA calcio	-	3 ppm en m/v
1 h 30 después de añadir DOTA calcio	-	3 ppm en m/v
2 h 15 después de añadir DOTA calcio	-	3 ppm en m/v
Antes de esterilización	< 1 ppm en m/v	4 ppm en m/v
Después de esterilización	< 1 ppm en m/v	< 3 ppm en m/v

La adición sucesiva de DOTA en forma de polvo después del cloruro de calcio CaCl₂ permite formar complejo de manera eficaz de todo el Gd³⁺ presente en la solución de complejo de ligando quelante de fórmula (I') y del gadolinio, enriquecido en gadolinio libre. En efecto, la cantidad importante de Gd³⁺ en la solución madre ya no se detecta una hora después de añadir DOTA.

Por el contrario, cuando se añade un complejo de DOTA-Calcio formado previamente en forma de solución, algunos iones de gadolinio Gd³⁺ persisten incluso después de haber mantenido la agitación durante 2 h 15.

El modo de adición del DOTA-calcio tiene por lo tanto una influencia en la cantidad de Gd³⁺ en solución.

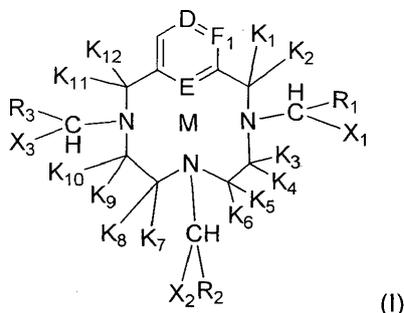
Resultados de la dosificación del DOTA-calcio en las composiciones de PCTA - Gd después de añadir una solución de DOTA-Calcio o después de añadir DOTA después de CaCl₂ (de acuerdo con la invención)

	Cantidad de DOTA-Ca (en % en moles/moles)	
	Adición de DOTA en forma de polvo después del CaCl ₂	Adición de una solución de DOTA-calcio ajustada a pH 6,0
	Adición de DOTA en forma de polvo después del CaCl ₂	Adición de una solución de DOTA-calcio ajustada a pH 6,0
Después de añadir DOTA en forma de polvo y ajuste del pH	0,27	-
1 h después de añadir DOTA calcio	-	0,47
1 h 30 después de añadir DOTA calcio	-	0,40
Antes de esterilización	0,25	0,37
Después de esterilización	0,25	0,40

El consumo del DOTA-Ca es más importante cuando el DOTA se añade en forma de polvo que cuando se añade directamente en forma de complejo de DOTA-Ca. Cuando el DOTA se añade en forma de polvo, es capaz de formar complejo directamente con el Gd³⁺ en solución. A continuación el CaCl₂ formar complejo con el DOTA libre restante lo que explica la cantidad más baja de DOTA-Ca. Cuando la adición se realiza directamente en forma de complejo de DOTA-Ca, es necesario que se produzca un intercambio del gadolinio y del Ca (Complejo -Gd + DOTA-Ca ↔ Complejo-Ca + DOTA-Gd). La reacción es menos rápida y no es total ya que hay trazas de Gd³⁺ presentes más de 2 h después de añadir DOTA-Calcio. El consumo de DOTA-Ca es poco importante durante la esterilización para los dos procedimientos de fabricación.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica líquida que comprende un complejo de fórmula (I):



en la que R_1 , R_2 y R_3 representan $-\text{COOH}$,

X_1 , X_2 y X_3 representan independientemente el uno del otro L-Y en la que L representa un grupo alquileo $\text{C}_1\text{-C}_3$, preferentemente $(\text{CH}_2)_n$ con $n = 1$ a 3 , Y representa $-\text{CONH}_2$, $-\text{CO-NR}_7\text{R}_8$ o $-\text{NR}_7\text{-CO-R}_8$, en los que R_7 representa H o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o un grupo hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en particular $\text{C}_2\text{-C}_4$, de manera ventajosa $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-(CHOH)}_p\text{-CH}_2\text{OH}$ con $m = 1$ a 3 , $p = 1$ a 4 y $m + p = 2$ a 5 o $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ y R_8 representa un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en particular $\text{C}_2\text{-C}_4$, de manera ventajosa $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-(CHOH)}_p\text{-CH}_2\text{OH}$ con $m = 1$ a 3 , $p = 1$ a 4 y $m + p = 2$ a 5 o $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, con la condición de que al menos R_7 o R_8 representa un grupo hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

D representa CH o N;

E representa CH o N;

F_1 representa CH o N;

K_1 a K_{12} representan cada uno independientemente H, $-(\text{CH}_2)_j\text{-CH}_3$ o $-(\text{CH}_2)_i\text{-OH}$ en los que $j = 0$ a 3 e $i = 1$ a 3 , de manera ventajosa H, o K_3 o K_4 con K_5 o K_6 , y/o K_7 o K_8 con K_9 o K_{10} forman un ciclo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; y

M representa un ión de un metal paramagnético;

o un enantiómero, o un diastereoisómero (elegido preferentemente entre los diastereoisómeros RRS, RSR, RSS) de los mismos o sus mezclas,

dicha composición comprendiendo además un complejo cálcico de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético y que tiene una concentración de metal paramagnético libre inferior a 1 ppm (m/v), preferentemente inferior a 0,5 ppm (m/v).

2. Composición de acuerdo con la reivindicación precedente, caracterizada por que presenta una concentración comprendida entre $0,001$ y $1,5 \text{ mol.l}^{-1}$ de dicho complejo de fórmula (I).

3. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la proporción de DOTA-Ca es de un 0,002 a un 5 % en moles/moles, siendo esta proporción calculada con respecto a la proporción de complejo de fórmula (I) en dicha composición.

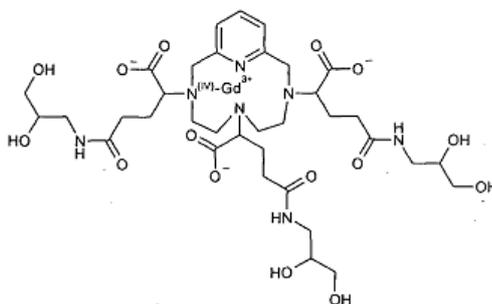
4. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que su pH está comprendido entre 4,5 y 8,5, preferentemente entre 5 y 6,5.

5. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que comprende además un tampón elegido entre los tampones lactato, tartrato, malato, maleato, succinato, ascorbato, carbonato, Tris, HEPES, MES y las mezclas de los mismos.

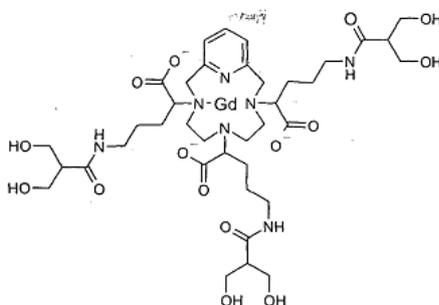
6. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que M se elige entre los iones de un metal paramagnético de número atómico 21-29, 42-44 o 58-70.

7. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada por que M se elige entre los iones de lantánidos.

8. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que el complejo de fórmula (I) se elige entre los complejos de fórmula:



5
y



10 9. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que es estéril.

10. Producto de contraste para la formación de imágenes médicas que comprende la composición farmacéutica líquida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

15 11. Método de formación de imágenes del cuerpo entero o de una parte del cuerpo de un individuo, que comprende una etapa de obtención de una o varias imágenes del cuerpo entero o de una parte del cuerpo de un individuo mediante una técnica de formación de imágenes médicas, en la que dicho cuerpo entero o dicha parte del cuerpo del individuo comprende la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o el producto de contraste de acuerdo con la reivindicación 10 y en la que la o las imágenes está(n) asociada(s) al complejo entre
20 un ligando quelante de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1 y un metal paramagnético contenido en la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o en el producto de contraste de acuerdo con la reivindicación 10.

25 12. Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica líquida tal como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento las etapas sucesivas siguientes:

- a) la disolución del complejo tal como se define en la reivindicación 1, en un medio farmacéuticamente aceptable,
- b) la adición a la solución obtenida al final de la etapa a) de una cantidad de DOTA libre comprendida entre un 0,002 y un 5 % en moles/moles con respecto a la cantidad de complejo de fórmula (I) presente en la composición y,
- c) la adición a la solución obtenida al final de la etapa b) de un 0,002 a un 5 % en moles/moles de una sal de calcio o de óxido de calcio.

35 13. Procedimiento de acuerdo con reivindicación 12, caracterizado por que comprende además una etapa c') de ajuste del pH de la solución obtenida en la etapa b) a un pH de 4,5 a 8,5.

14. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, caracterizado por que comprende además una etapa de esterilización.

40 15. Composición farmacéutica líquida obtenida de acuerdo con el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14.