

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 229**

51 Int. Cl.:

C07F 3/00 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2014** **PCT/EP2014/060600**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2014** **WO14187930**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2014** **E 14727775 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017** **EP 2999706**

54 Título: **Formas cristalinas de ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc (Zn-ADTP)**

30 Prioridad:

23.05.2013 EP 13168851
23.05.2013 US 201361826507 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.10.2017

73 Titular/es:

HAMELN PHARMA PLUS GMBH (100.0%)
Langes Feld 13
31789 Hameln, DE

72 Inventor/es:

SCHICKANEDER, CHRISTIAN;
SMAHOVSKY, VENDEL;
VALACHOVIC, PAVOL;
DEWALD, MATHIAS;
HRADIL, PAVEL;
KRÁLOVÁ, JANKA;
MELNICKY, RADEK;
SLÉZAR, PETR y
KAKALÍK, IVAN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

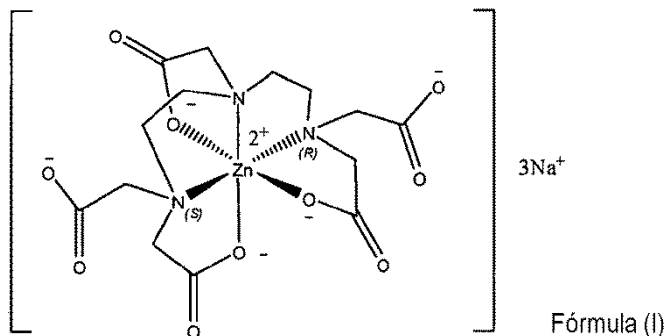
ES 2 639 229 T3

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

Formas cristalinas de ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc (Zn-ADTP)

La presente invención se refiere a la producción de ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc (Zn-ADTP) (forma (I)) y a formas cristalinas de esa sal.



La invención se refiere además a la utilización de ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc como medicamento y en particular a una formulación que puede administrarse de forma oral a un ser humano y/o a un animal que comprende dicho compuesto. Además, la invención se refiere a la utilización de Zn-ADTP o a una formulación oral que comprende dicho compuesto para el tratamiento o la profilaxis de intoxicación con metales pesados y/o radionúclidos.

Estado de la técnica

El ácido dietilentriaminopentaacético (ADTP) en forma de complejo trisódico de cinc es un quelante. Los quelantes se utilizan en la industria de forma estandarizada, debido a que pueden combinarse con metales formando complejos estables, parcialmente de forma selectiva.

En la industria farmacéutica, el ácido dietilentriaminopentaacético se utiliza como complejo de calcio o de cinc. Estos complejos pueden cambiar el catión por otro catión, cuando ese catión presenta una constante de formación de complejos más elevada, es decir que con el formador de complejos forma un complejo más estable. Las soluciones de esas sales se utilizan en Europa y en EE.UU. para la complejación de radionúclidos. (Ménétrier F, Grappin L, Raynaud P, Courtay C, Wood R, Joussineau S, List V, Stradling GN, Taylor DM, Berard P, Morcillo MA & Rencova J (2005) Treatment of accidental intakes of plutonium and americium: Guidance notes. Appl Radiat Isot, 62: 829-846).

Las especialidades farmacéuticas con Zn-ADTP, entre otras, están aprobadas bajo las denominaciones comerciales Pentetate Zinc Trisodium (USA, NDA August 2004, hameln pharmaceuticals) y Zink-Trinatrium-Pentetat (DE, Heyl Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co.).

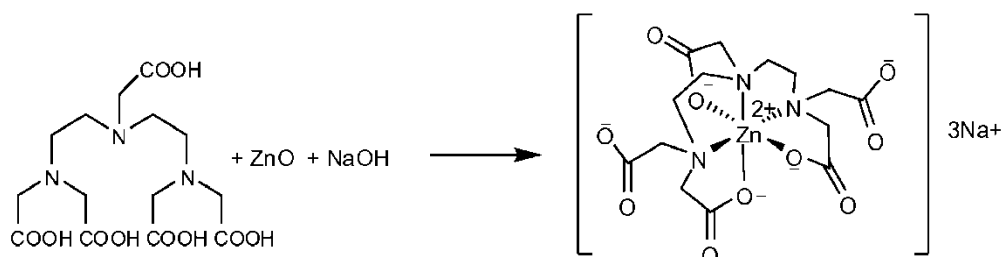
Las especialidades farmacéuticas son administradas por inyección intravenosa. Estas están indicadas para un incidente nuclear, en donde se liberan metales pesados radiactivos, como plutonio, americio y curio. Guilmette, R. A. et al "Effectiveness of continuously infused ADTP therapy in reducing the radiation dose from inhaled ²⁴⁴Cm203 aerosols" HealthPhysics, 1992. vol. 62, N° 4, pp. 311-318.

Actualmente se realizan también intentos para aumentar la disponibilidad oral del complejo (WO 2007/145682).

Para las formas de administración intravenosas, la formación del complejo de cinc en solución es una vía de síntesis satisfactoria. La utilización para la aplicación peroral, sin embargo, presenta mayores exigencias en cuanto a las propiedades físicas del componente activo. El complejo debe estar presente en forma sólida. Preferentemente, debe presentar una constitución estable, que pueda ser manipulada con facilidad.

La síntesis del componente activo fue publicada por primera vez en las DE1223396 y US3480715 (Ejemplo 1).

El método estándar para producir Zn-ADTP consiste en la puesta a disposición de una solución acuosa de ácido dietilentriaminopentaacético de pentasodio y en la adición de cloruro de cinc u óxido de cinc, según el siguiente esquema:



De este modo, el aislamiento del componente activo se alcanza mediante la concentración de la solución de reacción a través de la separación por destilación del agua y posterior secado del producto de reacción.

5 La vía de síntesis presentada en DE1223396, sin embargo, conduce a un producto amorfo que es muy higroscópico y, de modo correspondiente, no puede ser triturado con facilidad.

En una solicitud de Nanotherapeutics, la higroscopia se presenta igualmente como una propiedad desventajosa del Zn-ADTP (WO2007008480, Ejemplo 4). Se informa que el polvo liofilizado en un plazo de 24 hs absorbe más del 10 % en peso de agua.

10 En DE1223396 no se indica en modo alguno la existencia de una forma cristalina, o de diferentes cuerpos polimorfos de Zn-ADTP.

En la Tabla 1 se muestra la higroscopia de la sustancia sólida cuando el producto se obtiene de la manera conocida en el estado de la técnica, a través de la reconcentración de la mezcla de reacción (véase también el Ejemplo 1).

Tabla 1

Tiempo [h] N°	Aumento medio de la masa [%]						
	1	2	4	6	8	24	48
Carga 1	0,51	0,89	1,56	2,35	2,95	7,38	11,92
Carga 2	0,56	0,97	1,73	2,61	3,26	7,82	12,02

15 Después de 12 horas, el aumento de la masa debido a la higroscopia se ubica aproximadamente en 7-8 %, después de 48 horas el aumento de la masa de la muestra se ubica aproximadamente en 12 %. Ése es aproximadamente el orden de magnitudes conocido en el estado de la técnica para el Zn-ADTP. De este modo, la higroscopia del Zn-ADTP tradicional es tan intensa que, en el caso de una exposición lo suficientemente prolongada con respecto a la humedad atmosférica, incluso se funde debido a su higroscopia.

20 El Ca-ADTP, debido a la configuración comparable de electrones de calcio (Ca:[Ar]4s²; Zn:[Ar] 3d¹⁰ 4s²) forma un complejo similar. Sin embargo, debido a los radios atómicos diferentes, el complejo es notablemente más inestable. Por lo tanto, es difícil una comparación de ambos complejos en cuanto a sus propiedades químicas y físicas.

Para la producción de Ca-ADTP se describe un método, en donde a una solución acuosa fría del producto se añade un alcohol para provocar una precipitación (GB944020). No obstante, tampoco en este documento se describe una forma cristalina de dicho complejo.

25 Hasta el momento no se ha logrado presentar el Zn-ADTP en una forma que conduzca a un producto estable, de manera que bajo condiciones atmosféricas pueda procesarse para producir una forma de administración farmacéutica oral.

30 Considerando esta situación, el objeto de la presente invención consiste en proporcionar Zn-ADTP en una forma que bajo condiciones atmosféricas sea más estable que la forma conocida y que se produce hasta el momento. En particular, el objeto de la presente invención consiste en retardar y/o reducir la higroscopicidad del Zn-ADTP. Además, el ADTP según la invención debe ser adecuado para formas de administración farmacéuticas orales.

Dicho objeto se alcanzará a través de ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc (Zn-ADTP) en forma cristalina.

En caso de que se presenten dudas con respecto a la definición del término "cristalino", en el marco de este texto como "cristalino" se entiende que en la sustancia correspondiente los iones o moléculas no se encuentran dispuestos de forma aleatoria, sino de modo uniforme, en una estructura cristalina. Esto se observa en el difractograma de rayos X a través de un patrón de difracción que puede detectarse de forma clara. En las figuras se indican ejemplos de un patrón de difracción de este tipo. Las reflexiones allí mostradas, como se representan por ejemplo en las Tablas 1 y 2, se encuentran dispuestas en el mismo ángulo 2θ , de forma reproducible para cada forma cristalina. Como se ha descrito antes, hasta el momento no se había podido acceder a formas cristalinas del Zn-ADTP. Sorprendentemente se ha comprobado que las formas cristalinas de este tipo pueden producirse a través del procedimiento que se describe a continuación. En particular, sorprendentemente, se ha comprobado que en las formas cristalinas la higroscopia se retarda y en total se reduce. A este respecto se remite también a las formas de realización que se indican más adelante.

Preferentemente, según la invención, el ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc se presenta en una forma cristalina, donde su difractograma de polvo de rayos-X debe asociarse a un difractograma de polvo de rayos-X que presente, al menos, los siguientes picos característicos (Forma I, Figura 1):

Tabla 2

Pos. [$^{\circ}2\theta$.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
6.8836	14,90	48
8.1807	12,54	100
14.477	7,10	52
17.725	5,81	43

o presente al menos los siguientes picos característicos (Forma II, Figura 2):

Tabla 3

Pos. [$^{\circ}2\theta$.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel [%]
11.302	9,08	21
14.892	6,90	32
16.699	6,16	100
21.721	4,75	41

Los difractogramas de polvo de rayos-X en las Figuras 1 y 2 muestran ambas formas I y II cristalinas. En tanto no se indique otra cosa, los datos del difractograma de rayos-X en este texto hacen referencia a tomas que fueron realizadas con radiación Co K-alfa. Una descripción precisa de las tomas del difractograma de rayos X se encuentra en el Ejemplo 7.

Para el experto es evidente que, independientemente de las condiciones de medición totalmente concretas, pueden presentarse desviaciones, tanto en lo que respecta a la ubicación del pico, como también a la intensidad relativa del pico. De manera correspondiente, en el sentido de este texto, el hecho de que " un difractograma de polvo de rayos X debe asociarse a un difractograma de polvo de rayos X con una ubicación determinada del pico y con una

intensidad del pico" significa que el experto puede determinar que la muestra medida corresponde al patrón determinado del pico y a las intensidades correspondientes del pico, considerando la situación especial de medición. Esto significa que los patrones de difracción esencialmente coinciden con las figuras de la forma cristalina preferente, donde preferentemente los picos del difractograma de polvo de rayos X de las formas cristalinas preferentes según la invención respectivamente se han desplazado en como máximo $\pm 0,5$, de manera especialmente preferente en $\pm 0,3$, con respecto a su posición, preferentemente en cuanto a su valor d , en comparación con los datos proporcionados en este texto. En particular las intensidades indicadas en las tablas deben considerarse en este contexto sólo como información, y no de manera limitante para la forma cristalina relacionada con la invención.

- 5
- 10 La Forma I se produce por ejemplo cuando se utiliza metanol para precipitar Zn-ADTP desde una solución acuosa caliente. Véase también el Ejemplo 2.

De manera especialmente preferente, según la invención, el ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc se encuentra presente en una forma cristalina, donde su difractograma de polvo de rayos X debe asociarse a un difractograma de polvo de rayos X, donde al menos uno o incluso todos los picos indicados en la siguiente tabla, de forma adicional con respecto a la Tabla 3, muestran en el difractograma de polvo de rayos X la forma cristalina de Zn-ADTP (Forma I, Figura 1):

15

Tabla 4 Lista de picos (Forma I)

Pos. [$^{\circ}2\theta$.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
6.8836	14.90	48
8.1807	12.54	100
13.781	7.46	7
14.477	7.10	52
17.725	5.81	43
20.567	5.01	4

La Forma II se produce, por ejemplo, cuando el agua es separada de la mezcla de reacción a través de destilación azeotrópica con n-butanol (véase, por ejemplo, el Ejemplo 5, más abajo) y el producto se cristaliza a partir de la mezcla de reacción. Una lista de picos más incluyente para la Forma II se indica más abajo (Tabla 5, Tabla 6), donde se considera preferente que más allá de los picos indicados al menos uno, dos, tres o preferentemente todos los picos indicados adicionalmente en la siguiente tabla se hallen en la forma cristalina de Zn-ADTP en el difractograma de polvo de rayos X.

20

Tabla 5 Lista de picos (Forma II)

Pos. [$^{\circ}2\theta$.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
11.302	9,08	21
11.384	9,02	86
14.892	6,90	32
16.699	6,16	100

Pos. [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
20.038	5,14	6
20.962	4,92	8
21.721	4,75	41
22.840	4,52	6
26.436	3,91	3
27.139	3,81	4
27.291	3,79	5
28.494	3,63	1
32.168	3,23	5
33.734	3,08	10
34.426	3,02	1
36.161	2,88	8
36.777	2,84	2
42.811	2,45	6
43.183	2,43	5

Las formas cristalinas de Zn-ADTP según la invención (en particular las preferentes) se caracterizan además por una estabilidad química elevada y por una higroscopicidad reducida. De este modo, el Zn-ADTP según la invención no sólo es superior en cuanto a su higroscopicidad absoluta con respecto a los productos conocidos por el estado de la técnica, sino también en cuanto a la velocidad de absorción del agua.

- 5 De manera correspondiente, un ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc según la invención se considera preferente cuando el ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc, partiendo de un contenido de agua de 8 % en peso en el caso de un almacenamiento al 65% de humedad atmosférica y 25 °C durante 48 h, absorbe ≤ 10 % en peso de agua.

- 10 Se considera preferente un ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc según la invención, el cual, partiendo de un contenido de agua de 8 % en peso en el caso de un almacenamiento al 65% de humedad atmosférica y 25 °C durante 48 h, absorbe ≤ 7 % en peso de agua.

- 15 Una absorción de agua retardada en especial presenta la ventaja de que durante el procesamiento de la forma cristalina según la invención del Zn-ADTP se requieren medidas menos exigentes en cuanto a la reducción de la humedad ambiente, donde en un caso ideal las formas según la invención pueden ser procesadas posteriormente incluso sin medidas especiales, por ejemplo para formulaciones farmacéuticas.

La siguiente Tabla 1 muestra la comparación entre el Zn-ADTP amorfo producido de forma convencional y dos formas cristalinas según la invención. De este modo, las muestras respectivamente utilizadas fueron sometidas al mismo proceso de presecado (véanse los Ejemplos 3 y 4). Las muestras fueron expuestas durante el período indicado respectivamente en la tabla a 25 °C y con una humedad atmosférica del 65% de humedad relativa.

- 5 La Tabla 6 muestra la comparación entre el Zn-ADTP amorfo producido de forma convencional y las dos formas cristalinas.

Tabla 6

Tiempo [h] N°	Aumento medio de la masa [%]						
	1	2	4	6	8	24	48
Forma I (del Ejemplo 2)	0,32	0,54	0,92	1,34	1,64	3,91	6,81
Forma II, A (del Ejemplo 3)	0,34	0,57	1,00	1,49	1,84	4,42	5,07
Forma II, B (del Ejemplo 4)	0,41	0,72	1,29	1,97	2,43	5,18	5,25
Amorfo I (del Ejemplo 1)	0,51	0,89	1,56	2,35	2,95	7,38	11,92
Amorfo II (del Ejemplo 1)	0,56	0,97	1,73	2,61	3,26	7,82	12,02

- 10 Las formas cristalinas según la invención muestran por tanto un aumento de la masa de menos del 10%, preferentemente de menos del 7%, de forma especialmente preferente de menos del 6% después de 48 horas bajo las condiciones mencionadas.

- 15 También la absorción de agua absoluta de las formas cristalinas según la invención se mejora notablemente en comparación con las formas amorfas conocidas por el estado de la técnica. Estas últimas, en el caso de una exposición lo suficientemente prolongada con respecto a la humedad atmosférica, tienden a fundirse. De manera correspondiente, según la invención se considera preferente un ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc según la invención, el cual, después de un almacenamiento al 65% de humedad atmosférica y 25 °C durante 200 h, permanezca en el estado sólido.

- 20 Se considera aún más preferente un ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc según la invención, el cual, después de un almacenamiento a 65% de humedad atmosférica y 25°C durante 200 h comprenda un contenido total de ≤ 16 % en peso, preferentemente de ≤ 15 % en peso, de forma aún más preferente de ≤ 14 % en peso de agua.

- La ventaja de la higroscopicidad más reducida (de forma absoluta) reside en particular en el hecho de que las formas cristalinas según la invención se mantienen de forma fiable como cuerpos sólidos, mientras que las formas amorfas de Zn-ADTP conocidas por el estado de la técnica incluso tienden a fundirse. Gracias a ello, a través de las formas según la invención son posibles varias otras aplicaciones.

- 25 De manera correspondiente, forma parte de la invención un ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc para la utilización como medicamento. Del modo antes descrito, hasta el momento no era posible acceder a las formas cristalinas y, de manera correspondiente, si bien ya existía una necesidad, tampoco podían utilizarse en el área de la medicina.

- 30 Considerando esta situación y en particular las propiedades mejoradas (principalmente con respecto a la higroscopicidad) forma parte de la invención una formulación en particular farmacéutica, la cual puede ser suministrada de forma oral a un ser humano y/o a un animal, la cual comprende Zn-ADTP según la invención.

- 35 Una pluralidad de formulaciones útiles, en particular para la administración oral y de forma completamente preferente farmacéutica, son posibles de forma conveniente debido a la estabilidad mejorada del Zn-ADTP según la invención. Una formulación que puede administrarse de forma oral es una formulación que, debido a sus componentes, y preferentemente también debido a su consistencia, puede ser administrada a un animal o a un ser humano, en particular a un ser humano. Dentro de este contexto, una formulación farmacéutica es una composición

que preferentemente cumple con los requisitos establecidos para los productos farmacéuticos, en particular en Alemania.

Preferentemente, la formulación que puede administrarse de forma oral, en particular la formulación farmacéutica que puede administrarse de forma oral, es una formulación sólida que contiene un excipiente adecuado. La formulación sólida puede realizarse como una compresión directa del componente activo o puede comprender otras sustancias como excipientes, seleccionadas del grupo compuesto por agentes de carga, en particular almidón (almidón de maíz, de patata o de trigo), lactosa, glucosa, manitol o sorbitol; agentes ligantes, en particular MCC (celulosa microcristalina) o almidón; aglutinantes de humedad/adhesivos para la granulación, en particular pegamentos de almidón, éter de celulosa, colodión o gelatina; agentes disgregantes, en particular almidón de patata, almidón de maíz, PVP, carbopol o peróxido de magnesio y agentes lubricantes.

Forma parte de la invención también la utilización de Zn-ADTP según la invención o de una formulación que puede administrarse de forma oral, la cual comprende Zn-ADTP según la invención, para el tratamiento o la profilaxis de intoxicación con metales pesados y/o radionúclidos. De este modo, la forma de aplicación preferente se vincula en particular a los radionúclidos. El Zn-ADTP según la invención, así como la formulación que lo contiene, se considera especialmente efectiva en cuanto a los metales pesados y/o a los radionúclidos seleccionados del grupo compuesto por uranio, curio, plutonio y americio, donde los dos últimos mencionados se consideran especialmente preferentes.

Forma parte de la invención un procedimiento para producir ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc según la invención, el cual comprende los siguientes pasos:

- a) reacción de ácido tetraetilo pentaacético con óxido de cinc o con otra sal de cinc en presencia de agua,
- b) doble concentración de la solución de reacción a ≤ 15 % del volumen inicial y adición consecutiva de un disolvente orgánico, y
- c) aislamiento del producto de reacción cristalino.

Con este procedimiento según la invención puede producirse de forma excelente en particular la Forma I antes descrita.

Forma parte de la invención también un procedimiento para producir ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc según la invención, el cual comprende los siguientes pasos

- a) reacción de ácido tetraetilo pentaacético con óxido de cinc o con otra sal de cinc en presencia de agua,
- b) separación del 90 - 99 % en peso, preferentemente del 94 a 96 % en peso del agua de la mezcla de reacción, donde se añade 15 - 100 % en peso, preferentemente 20-60 % en peso, de forma especialmente preferente de 20 a 45 % en peso de disolvente orgánico, referido al contenido de agua antes de iniciar la separación del agua, paralelamente o antes de iniciar la separación del agua,
- c) eventualmente adición de otros disolventes orgánicos después del paso b),
- d) otra separación de agua y preferentemente también de disolvente orgánico hasta que la temperatura del vapor se sitúe en el intervalo de $\pm 5^\circ\text{C}$ de la temperatura de ebullición del disolvente orgánico y/o hasta que se produzca la cristalización, y
- e) aislamiento del producto de reacción cristalino.

Este procedimiento según la invención es particularmente adecuado para la producción de la Forma II cristalina.

En general, el Zn-ADTP según la invención puede producirse a través de la neutralización de ácido dietilentriaminopentaacético en solución acuosa, mediante hidróxido de sodio y una adición posterior de óxido de cinc. Como óxido de cinc son posibles también otras sales de cinc.

Para el método según la invención se considera ventajoso que el disolvente (orgánico) se seleccione de manera que la solubilidad del Zn-ADTP en el disolvente sea menor que 1 g/ml.

Debido a que el producto según la invención puede disolverse muy bien en agua, durante la fabricación del producto según la invención el agua debe separarse de la mezcla de reacción (véase arriba).

En principio es posible separar agua por ejemplo a través de destilación al vacío, donde antes o mientras tanto debe agregarse un disolvente adecuado, para reemplazar una parte del agua. Del modo antes descrito, se considera preferente que como disolvente de este tipo se añada el 15 - 100 % en peso, preferentemente el 20 - 45 % en peso de disolvente orgánico, referido al contenido de agua antes del inicio de la separación del agua.

El producto según la invención se obtiene de forma especialmente fiable cuando se controla cuánto volumen de agua fue separado de la solución de reacción. Esto es posible por ejemplo recogiendo el agua, donde como

alternativa, sin embargo, también la temperatura de destilación es un buen indicador para el contenido de agua que permanece en la mezcla de reacción.

5 En este contexto, la destilación azeotrópica se trata de un método de extracción de agua particularmente adecuado, en donde el agua es extraída de forma gradual y la parte de agua que permanece en la mezcla de reacción es inversamente proporcional a la temperatura.

La destilación azeotrópica es un método corriente para extraer agua de un producto de reacción oleoso, véase también EP1413575, Ejemplo 5. Como medio de selección se utiliza tolueno. Otro ejemplo para la extracción de agua de un producto de reacción a través de destilación azeotrópica se describe en EP0449445.

10 De manera correspondiente, se considera ventajoso que el disolvente (orgánico) utilizado forme con el agua un azeótropo. De este modo se posibilita la separación del agua mediante la destilación azeotrópica, donde preferentemente el agua se extrae de la mezcla de reacción hasta que el producto en la mezcla puede comenzar a cristalizar con calor. De este modo, después de alcanzar el contenido de agua preferente de tan sólo aproximadamente 1- 10 % en peso, preferentemente de 4-6 % en peso del contenido de agua original, así como de
15 también añadir nuevamente disolvente orgánico.

Además, según la invención, puede ser preferente reconducir nuevamente hacia la solución de reacción el disolvente orgánico durante la destilación azeotrópica. Además, en este contexto puede ser preferente separar por destilación también disolvente orgánico después de extraer el agua, en el marco de la destilación azeotrópica.

20 Normalmente, la destilación de agua y eventualmente de disolvente orgánico tiene lugar hasta que se produce un líquido a modo de miel, el cual preferentemente precipita en la superficie del reactor y se vuelve más denso al avanzar la separación del agua.

En formas de realización preferentes del método según la invención el producto comienza a solidificarse a una temperatura del vapor de 97-98 °C.

25 Preferentemente, al alcanzar una temperatura del vapor de 110 °C (en particular en el marco de una destilación azeotrópica con n-butanol como disolvente orgánico), el producto cristalino según la invención ha precipitado.

Preferentemente, éste es aislado entonces a través de un paso de filtración.

Los disolventes orgánicos que deben utilizarse para el procedimiento según la invención preferentemente se seleccionan del grupo compuesto por acetona, n-butanol, 2-metil-1-propanol, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, 2-metil-2-propanol, tolueno y acetato de etilo.

30 De este modo, para la producción de la Forma cristalina I se considera especialmente preferente que el disolvente orgánico sea metanol, mientras que para la Forma cristalina II el disolvente orgánico que debe ser utilizado de forma especialmente preferente es el tolueno o de forma aún más preferente el n-butanol.

35 Sin embargo, tampoco hay ningún inconveniente en utilizar para el procedimiento según la invención otros disolventes que con agua formen un azeótropo. Del modo antes indicado, la separación del agua a través de destilación azeotrópica se considera ventajosa en el procedimiento según la invención, pero no es necesaria para cada disolvente. Resultados similares pueden alcanzarse también cuando la solución de reacción se concentre de forma suficiente a través de (cualquier) destilación y a continuación se añada un disolvente (orgánico) a la solución de reacción acuosa.

40 Los pasos preferentes para los procedimientos según la invención son la neutralización del ácido tetraetilo pentaacético utilizado mediante una solución de hidróxido de sodio y/o el enfriamiento de la mezcla de reacción, en particular antes de una filtración.

Sin embargo, puesto que en principio es posible recoger el filtrado de la suspensión caliente, el aislamiento del producto de reacción según la invención es posible de forma comparativamente rápida, donde en el líquido filtrado quedan impurezas.

45 De este modo, en particular en el marco del procedimiento preferente, es posible aprovechar dos efectos: por una parte se trata de la solubilidad reducida del Zn-ADTP en determinados disolventes orgánicos y, por otra parte, de la capacidad de determinados disolventes de formar un azeótropo con agua, para controlar así de forma óptima las condiciones de separación del agua y el progreso de la separación del agua. Las propiedades mencionadas anteriormente fueron utilizadas para separar agua de mezclas de reacción, donde sin embargo es sorprendente que

mediante los métodos según la invención y en particular mediante los métodos preferentes según la invención sea posible obtener Zn-ADTP en una forma cristalina definida con propiedades reproducibles del producto y con una higroscopicidad reducida y, con ello, con una estabilidad mejorada.

5 El método según la invención considerado como preferente, en forma de destilación azeotrópica, posee en particular las siguientes ventajas:

- Es comparativamente sencillo determinar la cantidad del agua que ha permanecido en la mezcla de reacción (debido a la temperatura - proporcionalidad), en particular cuando se compara con otros métodos de separación de agua, como por ejemplo la destilación al vacío. Lo mismo se aplica naturalmente también para la cantidad de agua separada de la mezcla de reacción.
- 10 – Al utilizar los disolventes preferentes, en particular en el caso de n-butanol en combinación con una destilación azeotrópica, una ventaja reside en la solubilidad reducida del producto en el disolvente y además en un elevado rendimiento de la reacción.
- Además es posible recuperar el disolvente orgánico, en particular n-butanol, lo cual reduce los costes de fabricación.
- 15 – En el procedimiento según la invención se considera especialmente preferente que se obtenga sólo una forma polimorfa.

Ejemplos

Ejemplo 1: Producción de Zn-ADTP amorfo

20 Se disolvieron 152,5 g de NaOH en 1,7 L de agua y la solución se enfrió a 30 °C. A continuación se añadieron 500 g de ADTP mediante agitación, agitándose hasta producir una solución clara (aproximadamente 20 min). Se añadieron 103,4 g de óxido de cinc a la solución y la solución se agitó durante la noche, hasta producir una solución clara.

El valor del pH se reguló a 7,0 con una solución al 10% en peso de NaOH y se filtró la solución. A continuación la solución se concentró en vacío a 40 °C con agitación intensa y se secó 90 °C a 2,5 KPa durante 17 horas.

Resulta 641,1 g, corresponde a 96,5 % de la teoría. Pureza según HPLC: 99,6 %; contenido de agua: 7,16 %.

25 Ejemplo 2: Producción de Zn-ADTP cristalino, Forma I

Se disolvieron 296 g de NaOH en 3,4 L de agua y la solución se enfrió a 30 °C. A continuación se añadió 1 kg de ADTP mediante agitación, agitándose hasta producir una solución clara (aproximadamente 20 min). Se añadieron 207 g de óxido de cinc a la solución y la solución se agitó durante la noche, hasta producir una solución clara.

30 El valor del pH se reguló regulado a 7,01 con una solución al 10% en peso de NaOH y se filtró la solución. A continuación la solución se concentró en vacío a 40 °C mediante agitación, y se añadieron 3,2 L de metanol. La solución se concentró nuevamente, de manera que se destilaron 3 litros de líquido. Se añadieron nuevamente 2 litros de metanol, de modo que una sustancia sólida de cristalizó por completo. Los cristales se separaron por filtración y se secaron a 90 °C a 2,5 KPa durante 17 horas.

35 Resulta 812,4g, es decir 61,14% de la teoría. Pureza según HPLC: 99,6 %; agua según titulación Karl Fischer: 5,49 %.

Ejemplo 3: Producción de Zn-ADTP cristalino, Forma II

40 En un aparato con separador de agua se disolvieron 296 g de NaOH en 3,4 L de agua y 1 kg de ADTP se añadió mediante agitación. Se añadieron 207 g de óxido de cinc y el valor del pH se reguló a 7,0. A la suspensión se le añadió 1 litro de n-butanol y la solución se calentó mediante separación de agua (destilación azeotrópica), hasta que se produjo una cristalización. Después del enfriamiento de la solución de reacción el producto cristalino se separó por filtración.

El secado del producto a 90 °C a 2,5 KPa durante 17 horas dio como resultado 1,3 kg, corresponde a 100 % de la teoría; contenido según HPLC 101,6 %, contenido de agua: 8 %.

Ejemplo 4: Producción de Zn-ADTP cristalino, Forma II

5 En un aparato con separador de agua se disolvieron 296 g de NaOH en 3,4 L de agua y 1 kg de ADTP se añadió mediante agitación. Se añadieron 207 g de óxido de cinc y el valor del pH se reguló a 7,0. Aproximadamente 2,5 litros de agua se separaron por destilación. A continuación se añadió a la solución 1 litro de n-butanol y se calentó con separación de agua hasta que se produjo una cristalización. Después del enfriamiento de la solución de reacción el producto cristalino se separó por filtración.

El secado del producto a 90 °C a 2,5 KPa durante 17 horas dio como resultado 1,2 kg, correspondiente a 92 % de la teoría; contenido según HPLC 100,0 %, contenido de agua: 7,6 %.

Ejemplo 5:

10 Se añadieron 5 kg de ácido dietilentriaminopentaacético a una solución de 1,48 kg de hidróxido de sodio en agua (17 kg). A continuación se añadió 1,04 kg de óxido de cinc y la mezcla de reacción se agitó.

Como siguiente paso se añadió diatomita (1,0 kg), la suspensión se filtró a través de un filtro adecuado y a continuación se lavó con agua. Después se añadieron al filtrado 22 kg de butanol y esa mezcla se sometió a una destilación azeotrópica bajo presión atmosférica.

15 El agua se separó durante la destilación y se controló de forma regular el volumen del agua separada, así como la temperatura de destilación. La fase de n-butanol se condujo nuevamente hacia el recipiente de reacción y durante la destilación azeotrópica se añadieron a la mezcla de reacción gradualmente 6 kg de n-butanol, para reemplazar parcialmente el agua separada.

20 Al alcanzar una temperatura de 101 - 102 °C se añadió más n-butanol (12 kg) y la destilación continuó hasta que se alcanzó una temperatura de 110 °C en la mezcla de reacción. A continuación ya no se añadió n-butanol a la mezcla de reacción y se separó todo el n-butanol.

La suspensión a ebullición se agitó y el producto de reacción se separó mediante filtración. De este modo, en principio es posible enfriar la mezcla de reacción o filtrarla en caliente.

25 Finalmente, el producto final se secó en un desecador de vacío a 90 °C y se obtuvo el producto deseado (forma cristalina II).

El líquido restante, así como la fase de butanol, pudieron ser destilados y el butanol recuperado pudo ser utilizado para la siguiente carga.

Ejemplo 6: Determinación de la higroscopicidad

30 La higroscopicidad del Zn-ADTP se controló midiendo el aumento de peso en un ambiente controlado. En el caso de una temperatura del aire (25 ± 2) °C y de una humedad atmosférica (60 ± 5) % en una cámara de estabilidad (Thermo TEC) se controlaron los pesos de respectivamente dos muestras (5 .000g) (balanza analítica, XS 205, Mettler Toledo). El peso se registró después de 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 horas.

Ejemplo 7: Determinación de los difractogramas de polvo de rayos X

35 Los patrones de difractograma de polvo de rayos X de las formas sólidas del Zn-ADTP se determinaron dentro del rango de 2 theta de 2° a 51° en un difractómetro de polvo con focalización de Bragg-Brentano, Philips, modelo 1730/10 (Philips, Holanda), donde el difractómetro estaba conectado a un ordenador portátil para una evaluación posterior.

40 El instrumento estaba equipado con un tubo de rayos X, el cual proporciona radiación Co K α , longitud de ondas 0,179021 nm. Las condiciones de medición fueron las siguientes: tensión de excitación: 40 kV, intensidad de la corriente anódica: 35 mA, Tamaño de paso: 0,02°, Tiempo de paso 2,4 segundos.

Muestra: superficie lisa, colocada en un soporte de muestras de níquel. La muestra fue medida y conservada a temperatura ambiente. En las mediciones se utilizaron muestras en forma de discos de polvo ligeramente comprimidos. Antes de las mediciones las muestras de material se trituraron muy suavemente utilizando un mortero de ágata y un cuenco de ágata.

Las características cualitativas del patrón de difracción, es decir las posiciones del pico y las intensidades relativas de las muestras medidas, se indican (en todo el texto) en una tabla (valores D e intensidad, así como $^{\circ}2\theta$).

Los resultados de las mediciones de las muestras correspondientes se indican en las Figuras 1 y 2, así como en las tablas que se encuentran más arriba.

REIVINDICACIONES

1. Ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc (Zn-ADTP) en forma cristalina.

2. Ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc según la reivindicación 1, donde el difractograma de polvo de rayos-X del ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc debe asociarse a un difractograma de polvo de rayos-X que presente, al menos, los siguientes picos característicos (Forma I):

Pos. [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel [%]
6.8836	14,90	48
8.1807	12,54	100
14.477	7,10	52
17.725	5,81	43

o debe asociarse a un difractograma de polvo de rayos-X que presente, al menos, los siguientes picos característicos (Forma II):

Pos. [°2Th.]	Espaciado d [Å]	Int. Rel. [%]
11.302	9,08	21
14.892	6,90	32
16.699	6,16	100
21.721	4,75	41

3. Ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc según la reivindicación 1 o 2, donde el ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc, partiendo de un contenido de agua de 8 % en peso en el caso de un almacenamiento al 65% de humedad atmosférica y 25 °C durante 48 h, absorbe ≤ 10 % en peso de agua.

4. Ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc según una de las reivindicaciones anteriores, donde el ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc, partiendo de un contenido de agua de 8 % en peso en el caso de un almacenamiento al 65% de humedad atmosférica y 25 °C durante 48 h, absorbe ≤ 7 % en peso de agua.

5. Ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc según una de las reivindicaciones anteriores, donde el ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc, después de un almacenamiento al 65% de humedad atmosférica y 25 °C durante 200 h, permanece en el estado sólido.

6. Ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc según una de las reivindicaciones anteriores, donde el ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc, después de un almacenamiento al 65% de humedad atmosférica y 25 °C durante 200 h, contiene ≤ 16 % en peso de agua.

7. Ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc según una de las reivindicaciones anteriores, donde el ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc, después de un almacenamiento al 65% de humedad atmosférica y 25 °C durante 200 h, contiene ≤ 14 % en peso de agua.

8. Ácido dietilentriaminopentaacético con complejo trisódico de cinc según una de las reivindicaciones anteriores para la utilización como medicamento.

9. Formulaci3n que puede ser administrada de forma oral a un ser humano y/o a un animal que contiene 1cido dietilentriaminopentaac3tico con complejo tris3dico de cinc seg3n una de las reivindicaciones anteriores.
10. 1cido dietilentriaminopentaac3tico con complejo tris3dico de cinc seg3n una de las reivindicaciones 1 a 8 o formulaci3n que puede ser administrada de forma oral a un ser humano o a un animal seg3n la reivindicaci3n 9, para el tratamiento o la profilaxis de intoxicaci3n con metales pesados y/o radion3clidos.
11. Procedimiento para producir 1cido dietilentriaminopentaac3tico con complejo tris3dico de cinc seg3n una de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende los siguientes pasos:
- a) reacci3n de 1cido tetraetilo pentaac3tico con 3xido de cinc o con otra sal de cinc en presencia de agua,
 - b) doble concentraci3n de la soluci3n de reacci3n a ≤ 15 % del volumen inicial y adici3n consecutiva de un disolvente org1nico, y
 - c) aislamiento del producto de reacci3n cristalino.
12. Procedimiento para producir 1cido dietilentriaminopentaac3tico con complejo tris3dico de cinc seg3n una de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende los siguientes pasos:
- a) reacci3n de 1cido tetraetilo pentaac3tico con 3xido de cinc o con otra sal de cinc en presencia de agua,
 - b) separaci3n de 90 a 99 % en peso del agua de la mezcla de reacci3n, donde se a1ade de 15 a 100 % en peso de disolvente org1nico, referido al contenido de agua antes de iniciar la separaci3n del agua, paralelamente o antes de iniciar la separaci3n del agua,
 - c) eventualmente adici3n de otros disolventes org1nicos despu3s del paso b),
 - d) otra separaci3n de agua hasta que la temperatura del vapor se sit3e en el intervalo de $\pm 5^{\circ}\text{C}$ de la temperatura de ebullici3n del disolvente org1nico y/o hasta que se produzca la cristalizaci3n, y
 - e) aislamiento del producto de reacci3n cristalino.
13. Procedimiento seg3n la reivindicaci3n 11 o 12, donde el disolvente org1nico se selecciona del grupo compuesto por acetona, n-butanol, 2-metil-1-propanol, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, 2-metil-2-propanol, tolueno y acetato de etilo.
14. Procedimiento seg3n la reivindicaci3n 11, donde el disolvente org1nico es metanol o procedimiento seg3n la reivindicaci3n 12, donde el disolvente org1nico es n-butanol.
15. Procedimiento seg3n una de las reivindicaciones 11 a 14, donde la concentraci3n, as3 como la separaci3n de agua en b) tiene lugar a trav3s de destilaci3n azeotr3pica.

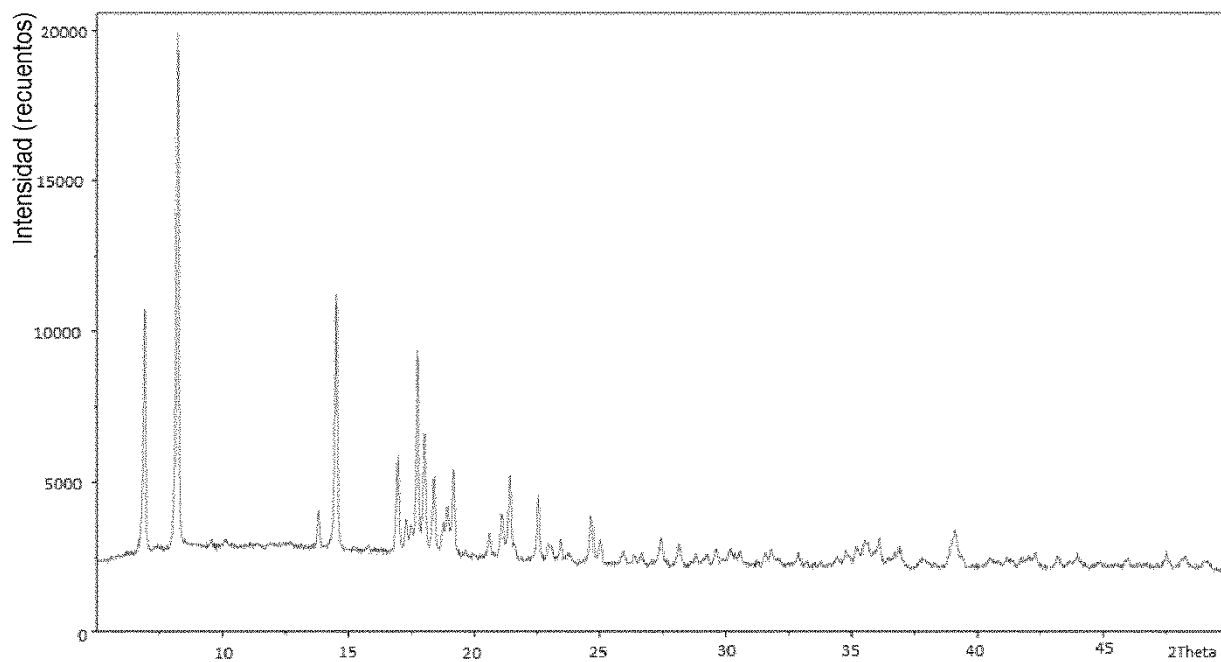


Fig. 1

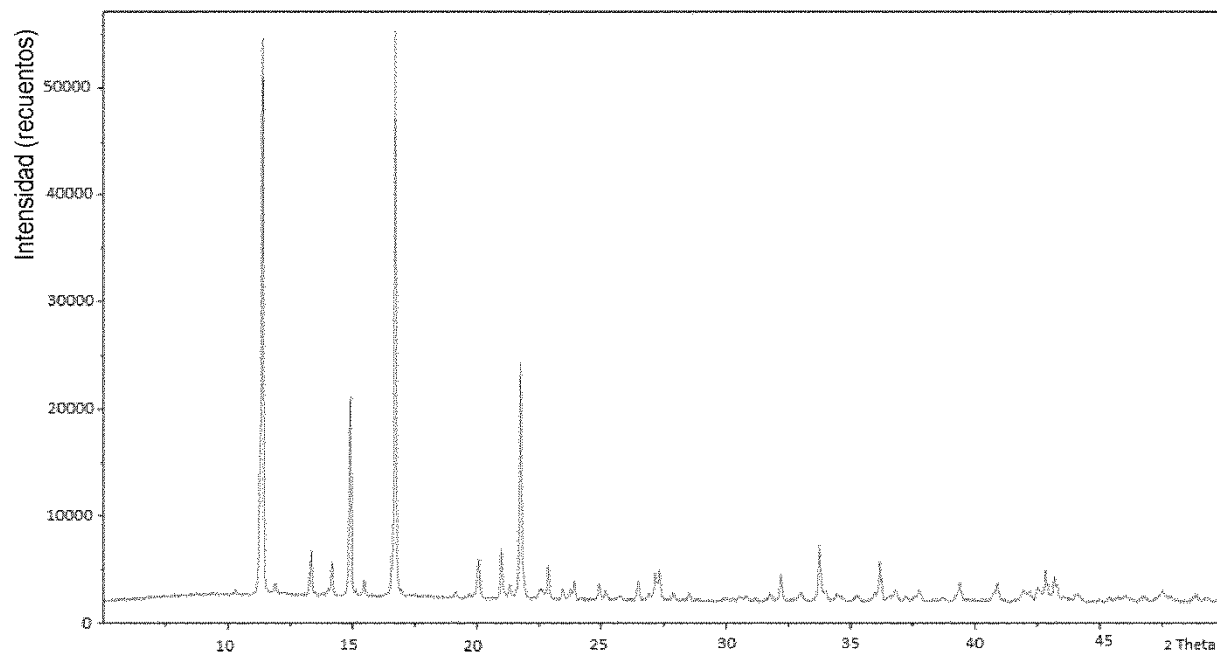


Fig. 2