

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 420**

51 Int. Cl.:

A61K 49/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2015 PCT/AT2015/000088**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16015066**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2015 E 15734058 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 3046590**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de un preparado líquido farmacéutico**

30 Prioridad:

31.07.2014 AT 6082014

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

13.02.2018

73 Titular/es:

**SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG (100.0%)
Boltzmannngasse 11
1090 Wien, AT**

72 Inventor/es:

**WELZIG, STEFAN;
SCHUECKER, RAFFAEL;
KÄLZ, BEATE;
GUNGL, JÓZSEF;
GERDES, KLAUS y
BRAUNRATH, ROSWITHA**

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 654 420 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la fabricación de un preparado líquido farmacéutico

5 La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un preparado líquido farmacéutico que contiene un complejo del quelato macrocíclico DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético) con gadolinio y, adicionalmente, como base lisina o meglumina.

El preparado fabricado de acuerdo con la invención se puede utilizar como agente de contraste.

10 Por el documento EP 2 242 515 B1, se conoce un procedimiento del tipo genérico que sirve, por ejemplo, para la fabricación de ácido gadotérico-sal de meglumina.

15 El procedimiento conocido por el documento EP 2 242 515 B1 para la fabricación de una fórmula farmacéutica líquida, que contiene un complejo de quelato macrocíclico con un lantánido, comprende las siguientes etapas:

- fabricación de una composición líquida farmacéutica que contiene el complejo de quelato macrocíclico con un lantánido y quelato macrocíclico libre, que no se encuentra presente en forma de un excipiente X[X',L], siendo L el quelato macrocíclico y siendo X y X' un ion metálico, y lantánido libre, por medio de mezcla de una solución de quelato macrocíclico libre y lantánido libre para así obtener complejación del lantánido por medio del quelato macrocíclico, siendo las cantidades de quelato macrocíclico libre y lantánido libre tales que no se complejice todo el lantánido;
- medición de la concentración de lantánido libre en la fórmula farmacéutica así obtenida, siendo la concentración del quelato macrocíclico libre igual a 0;
- 25 - ajuste de las concentraciones de quelato libre y de lantánido libre mediante adición de la cantidad de quelato macrocíclico libre a la fórmula así obtenida que sea necesaria para, en primer lugar, concluir la complejación del lantánido libre para obtener ningún lantánido libre y, en segundo lugar, para alcanzar la concentración deseada de quelato macrocíclico libre en la fórmula farmacéutica líquida acabada, correspondiéndose la cantidad de quelato macrocíclico libre en la fórmula farmacéutica líquida acabada con la proporción de quelato macrocíclico libre referida a la cantidad de quelato macrocíclico complejizado en la fórmula farmacéutica líquida acabada.

El procedimiento conocido por el documento EP 2 242 515 B1 es relativamente laborioso y, a escala comercial, difícilmente aplicable, ya que son necesarias numerosas etapas de ajuste.

35 Además, una realización ulterior del procedimiento descrito en el ejemplo 2 del documento EP 2 242 515 B1 no proporciona ningún producto descrito en el documento EP 2 242 515 B1, dado que la complejación, siguiendo estrictamente las etapas de procedimiento del ejemplo 2 solo se efectúa en torno al 88 %. El resto de gadolinio y DOTA se queda, por tanto, sin complejizar y la especificación indicada en la reivindicación 1 en el punto 1c de $C_{ch\ 1}$ igual a 0 (concentración de quelato macrocíclico libre igual a cero) no se cumple. Véase a este respecto el ejemplo de comparación.

40 Dado que los componentes que forman el complejo se presentan en forma complejizada y en forma libre, no es posible un ajuste de quelato en exceso como se expone en el punto 1d de la reivindicación 1 del documento EP 2 242 515 B1.

45 La invención se basa en el objetivo de proporcionar un procedimiento del género mencionado al principio que sea más sencillo de ejecutar y produzca el preparado farmacéutico deseado, por ejemplo, ácido gadotérico-sal de meglumina.

50 De acuerdo con la invención, el objetivo se resuelve con un procedimiento del género mencionado al principio que comprende las siguientes etapas:

- a) fabricación de una solución acuosa que contiene DOTA libre, gadolinio libre y, como base, lisina o meglumina,
- b) determinación de los contenidos de DOTA libre y de gadolinio libre en la solución obtenida de acuerdo con la etapa a),
- 55 c) adición de gadolinio libre o DOTA libre para ajustar en la solución un excedente estequiométrico de DOTA libre, efectuándose la adición de DOTA libre y de gadolinio libre de tal manera que no se encuentre presente en el preparado gadolinio libre,
- d) ejecución de la complejación a temperatura elevada,
- 60 e) adición de más base para ajustar el valor pH,
- f) ajuste del volumen final del preparado.

Se puede reconocer que el procedimiento de acuerdo con la invención, debido a la particular ejecución del procedimiento, se puede ejecutar de manera sencilla y, de manera sorprendente, produce un preparado que se puede utilizar como agente de contraste sin que haya peligro de que en el agente de contraste esté contenido gadolinio libre.

- Una característica del procedimiento de acuerdo con la invención es la reacción de DOTA con gadolinio con presencia de una base. En la invención, antes de la primera medición del contenido de DOTA libre y de gadolinio libre, se lleva a la reacción los tres componentes DOTA, gadolinio y lisina o meglumina (en el reactor) de manera conjunta. Es por la presencia de una base por lo que se obtiene un medio que completa la reacción de complejación y provoca que los componentes que forman el complejo contenidos en escasa cantidad (gadolinio) se complejicen por completo de tal modo que el contenido de gadolinio libre sea igual a cero. Mediante medición del exceso de DOTA libre, se puede ajustar posteriormente la dosis de gadolinio de tal modo que el contenido de DOTA libre se puede ajustar en un intervalo de 200 - 1500 ppm, referido al complejo.
- 5
- 10 En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se puede proceder de tal modo que, para la fabricación de la solución de acuerdo con la etapa a), en primer lugar, se diluya DOTA en agua a temperatura elevada y después se añada gadolinio.
- 15 En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se puede proceder de tal modo que la adición de DOTA libre y de gadolinio libre se efectúe de tal modo que en el preparado no se encuentre presente gadolinio libre.
- 20 En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se puede proceder de tal modo que la complejación se complete mediante adición adicional de una base como lisina o meglumina.
- 25 En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se puede proceder de tal modo que la solución se remueva al ejecutar las etapas a) y/o d). En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se puede proceder de tal modo que se utilice como base meglumina o lisina.
- 30 En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se puede proceder de tal modo que en la etapa c) se efectúe la adición de gadolinio en dos o más de dos cantidades parciales.
- 35 En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se puede proceder de tal modo que se añada DOTA libre en forma de una solución y/o gadolinio libre en forma de una solución.
- 40 En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se puede proceder de tal modo que el gadolinio se añada como óxido (Gd_2O_3). En este caso, se presenta gadolinio como catión trivalente.
- 45 En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se puede proceder de tal modo que la concentración de DOTA libre en el preparado se sitúe en 180 - 2000 ppm, preferentemente entre 200 a 1500 ppm.
- 50 En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se puede proceder de tal modo que la concentración de gadolinio libre en el preparado se situé por debajo de 10 ppm.
- 55 En una forma de realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se puede proceder de tal modo que el valor pH se ajuste en la etapa e), particularmente a temperatura ambiente, a un valor entre 7,0 y 7,2.
- 60 En la figura se refleja el desarrollo fundamental del procedimiento de acuerdo con la invención.
- Al ejecutar el procedimiento de acuerdo con la invención para la fabricación de un preparado farmacéutico líquido mediante complejación de DOTA con gadolinio pueden realizarse, por ejemplo, las siguientes etapas:
- Se diluye DOTA en agua a elevada temperatura con el objetivo de su inyección.
En otra etapa, se añade una cantidad de gadolinio previamente calculada prestándose atención a que la cantidad calculada de gadolinio debe ser sub-estequiométrica, es decir, que DOTA está presente en exceso estequiométrico.
- La complejación se efectúa a elevadas temperaturas durante un periodo de tiempo que es suficiente para formar un complejo de gadolinio y DOTA.
- La reacción de las sustancias (DOTA y gadolinio) se completa mediante adición de una base necesaria para ello (por ejemplo, meglumina o lisina).
- A continuación, se determina la concentración de DOTA libre y de gadolinio libre para asegurar que se presenta una cantidad sub-estequiométrica de gadolinio y una mayor concentración de DOTA.
- 65 Mediante subsiguiente ajuste de las concentraciones de las partes libres mencionadas anteriormente (gadolinio y DOTA), se controla la concentración de tal modo que la concentración de gadolinio libre en el preparado final sea

igual a cero y la concentración de DOTA libre se sitúe entre 200 y 1500 ppm, calculada sobre el complejo.

La formación del complejo puede realizarse a una temperatura en el intervalo entre 60°C y 95°C.

- 5 Los tiempos de reacción para la formación del complejo dependen del desarrollo del procedimiento. Por ejemplo, se puede remover durante dos horas y, después, dejar reposar diez horas.

El ajuste del contenido de DOTA libre y del contenido de gadolinio libre se puede efectuar no solo con ayuda de sustancias sólidas, sino también con ayuda de soluciones previamente fabricadas de las dos sustancias.

- 10 A continuación, se reproduce un ejemplo comparativo en el que se ha aplicado el método de trabajo del ejemplo 2 del documento EP 2 242 515 B1.

- 15 El planteamiento del ejemplo 2 del documento EP 2 242 515 B1 se ha reducido por el factor 500, lo que se corresponde con un tamaño de fórmula de laboratorio de 200 ml de volumen total.

La proporción del peso de las materias primas no se ha modificado.

- 20 Tras mezclar DOTA y óxido de gadolinio en agua a 80 °C, se obtuvo una solución. En el transcurso de 48 horas, se extrajeron varias pruebas y se determinó el contenido de DOTA libre y de complejo. Se puso de manifestó que, por un lado, en ningún momento el contenido de complejo superó el 88 % y, por otro lado, correlacionado con esto, que el contenido de DOTA libre se situaba por debajo del 11 % (véase tabla 1). Del cálculo de fórmula se obtiene un exceso de óxido de gadolinio, por lo que cabría esperar en caso de complejación completa un contenido de DOTA libre igual a cero. Dado que, sin embargo, en la fórmula estaba presente una parte considerable de DOTA sin complejizar, la complejación no fue completa.

- 30 Por ello, no era posible un ajuste del DOTA libre en este momento, como se describe en el documento EP 2 242 515 B1, ejemplo 2, paso 3. Hasta que no se agregó meglumina no se generó un medio que completó la complejación y elevó el contenido de complejo de manera clara (véase tabla 1).

Mucho más importante es, sin embargo, que de manera general solo es posible un ajuste del contenido de DOTA libre dentro de los límites deseados tras adición de meglumina, dado que mediante la adición de meglumina el DOTA libre ya presente en la solución se complejiza por completo (DOTA libre < 50 ppm).

- 35 Los resultados de este ejemplo comparativo contradicen, pues, la enseñanza del documento EP 2 242 515 B1.

Tabla 1. Valores de medición en el ejemplo comparativo.

Tiempo de reacción tras mezclar DOTA y óxido de gadolinio	Contenido de DOTA libre	Contenido de complejo
1 h	11.4 %	
2 h	11.4 %	
3 h	11.4 %	
4 h	11.5 %	
8 h	11.9 %	
24 h	12.5 %	234 mg/ml
31 h	13.6 %	230 mg/ml
48 h	15.8 %	229 mg/ml
48 h; tras adición de meglumina	< 50 ppm	262 mg/ml

- 40 El procedimiento desarrollado de acuerdo con la invención resuelve este problema añadiéndose meglumina ya antes de la primera determinación del contenido de DOTA libre y de complejo a la fórmula inicial de la reacción. Se aplica un exceso estequiométrico de DOTA, por medio de lo cual se garantiza una transposición completa de gadolinio al complejo y que el contenido de gadolinio libre en la primera determinación de contenido sea igual a cero. Con ayuda de los valores medidos de la tabla 2, se puede reconocer claramente que es la adición de meglumina lo que genera un medio que completa la complejación. Así es posible sin problema un ajuste del contenido de DOTA libre mediante adición de gadolinio (véase tabla 2).

Tabla 2. Valores de medición del procedimiento de acuerdo con la invención.

Etapa del procedimiento	Contenido de DOTA libre	Contenido de complejo
Mezcla de DOTA y óxido de gadolinio	12.7 %	252 mg/ml
30 min tras adición de meglumina	2.1 %	283 mg/ml
60 min tras adición de meglumina	1.7 %	
90 min tras adición de meglumina	0.15 %	
60 min tras adición de gadolinio	0.11 %	
90 min tras adición de gadolinio	0.10 %	280 mg/ml
Ajuste del volumen final	994 ppm	278 mg/ml
Final de la fabricación, tras 18 h	981 ppm	278 mg/ml

A continuación, se reproducen ejemplos de realización del procedimiento de acuerdo con la invención.

5 Ejemplo 1:

En 150 ml de agua a una temperatura de 75 °C, se suspendieron 40,5 g de DOTA. Se añadieron 17,8 g de óxido de gadolinio y se removió la fórmula a 75 °C durante 2 horas. La solución obtenida fue mezclada con 19,5 g de meglumina y fue removida a 75 °C durante una hora. Después se determinó el contenido de DOTA libre, gadolinio libre y complejo y se ajustó el contenido final de DOTA libre en exceso. La concentración de gadolinio libre era igual a cero y la concentración de DOTA libre en exceso se ajustó a un valor entre 200 y 1500 ppm, calculado sobre el complejo. La fórmula de reacción fue completada a un volumen total de 200 ml y filtrada.

15 Ejemplo 2:

En 150 ml de agua a una temperatura de 75 °C se suspendieron 7,8 g de óxido de gadolinio. Se añadieron 40,5 g de DOTA y se removió la fórmula a 75 °C durante 2 horas. Se añadieron otros 10,0 g de óxido de gadolinio y se removió de nuevo a 75 °C durante 15 minutos. La solución obtenida fue mezclada con 19,5 g de meglumina y removida a 75 °C durante una hora. Después se determinó el contenido de DOTA libre, gadolinio libre y complejo y se ajustó el contenido final de DOTA libre en exceso. La concentración de gadolinio libre era igual a cero y la concentración de DOTA libre en exceso se ajustó a un valor entre 200 y 1500 ppm, calculado sobre el complejo. La fórmula de reacción fue completada a un volumen total de 200 ml y filtrada.

25 Ejemplo 3:

En 150 ml de agua a una temperatura de 75 °C se suspendieron 13,5 g de DOTA. Se añadieron 5,9 g de óxido de gadolinio y se removió la fórmula a 75 °C durante 30 minutos. Se añadieron otros 13,5 g de DOTA y 5,9 g de óxido de gadolinio y se removió a 75 °C durante 30 minutos. Se añadieron otra vez 13,5 g de DOTA y 6,0 g de óxido de gadolinio y se removió a 75 °C durante 30 minutos. La solución obtenida fue mezclada con 19,5 g de meglumina y se removió a 75 °C durante una hora. Después se determinó el contenido de DOTA libre, gadolinio libre y complejo y se ajustó el contenido final de DOTA libre en exceso. La concentración de gadolinio libre era igual a cero y la concentración de DOTA libre en exceso se ajustó a un valor entre 200 y 1500 ppm, calculado sobre el complejo. La fórmula de reacción fue completada a un volumen total de 200 ml y filtrada.

35 Como se muestra en los ejemplos, en el procedimiento de acuerdo con la invención se puede ajustar el contenido final de DOTA en exceso a 200 - 1500 ppm.

40 El contenido de gadolinio libre al ejecutar el procedimiento de acuerdo con la invención siempre es cero, dado que se trabaja con un exceso de DOTA. En el procedimiento de acuerdo con la invención se añade gadolinio para ajustar la proporción de DOTA en el intervalo indicado.

45 Al ejecutar el procedimiento de acuerdo con la invención, se pueden adicionar alternamente las sustancias gadolinio y DOTA. Por ejemplo, se puede añadir en cada caso un tercio de la cantidad establecida en intervalos de media hora.

Al comienzo del procedimiento de acuerdo con la invención se puede poner previamente gadolinio. A continuación, se añade una parte, por ejemplo, un cuarto, de la cantidad establecida de DOTA. La solución así obtenida se

remueve, por ejemplo, a 80°C, por ejemplo, durante 2 horas, y después se añade a la solución la cantidad restante de DOTA.

En resumen, el ejemplo de realización de la invención puede describirse de la siguiente manera:

- 5 Un procedimiento para la fabricación de un preparado farmacéutico líquido, que contiene un complejo de gadolinio y DOTA, así como una base como lisina o meglumina, comprende, por ejemplo, las siguientes etapas:
- 10 a) Se fabrica una solución acuosa compuesta de DOTA, gadolinio y una base como meglumina o lisina.
b) En la solución obtenida de acuerdo con la etapa a), se determina el contenido de DOTA libre y de gadolinio libre.
c) Se añade gadolinio libre y/o DOTA libre para ajustar el contenido de DOTA libre a 200 - 1500 ppm, en relación con el complejo.
15 d) La complejación se puede efectuar a temperatura elevada.
e) Se añade más base para ajustar el valor pH final.
f) Se ajusta el volumen final del preparado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la fabricación de un preparado líquido farmacéutico que contiene un complejo de DOTA y gadolinio, así como una base como, por ejemplo, lisina o meglumina, **caracterizado por** las siguientes etapas:
- a) se fabrica una solución acuosa de DOTA, gadolinio y una base como meglumina o lisina,
 b) en la solución obtenida de acuerdo con la etapa a), se determina el contenido de DOTA libre y de gadolinio libre,
 10 c) se añade gadolinio libre y/o DOTA libre para establecer en la solución obtenida de acuerdo con la etapa a) un contenido de DOTA libre de 200 - 1500 ppm, en relación con el complejo, efectuándose la adición de DOTA libre y de gadolinio libre de tal manera que no se encuentre presente en el preparado gadolinio libre,
 d) la complejación se efectúa a temperatura elevada,
 e) se añade más base para ajustar el valor pH y
 15 f) se ajusta el volumen final.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que**, para la fabricación de la solución de acuerdo con la etapa a), en primer lugar, se diluye DOTA en agua a temperatura elevada y después se añade gadolinio.
- 20 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** la complejación se completa mediante adición adicional de una base como lisina o meglumina.
4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** la etapa a) se realiza a una temperatura entre los 60°C y 95°C.
- 25 5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** la solución se remueve al ejecutar las etapas a) y/o d).
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** en la etapa c) la adición de gadolinio libre y/o DOTA libre se efectúa en dos o más de dos cantidades parciales.
- 30 7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** se añade DOTA libre en forma de una solución y/o gadolinio libre en forma de una solución.
- 35 8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el gadolinio se añade como óxido (Gd_2O_3) y en el estado de oxidación +3.
9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** la concentración de DOTA libre en el preparado asciende a 180 - 2000 ppm, preferentemente de 200 a 1500 ppm, referido al complejo.
- 40 10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por que** la concentración de gadolinio libre en el preparado se sitúa por debajo de 10 ppm.
- 45 11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado por que** el valor pH se ajusta en la etapa e), particularmente a temperatura ambiente, a un valor entre 7,0 y 7,2.

