(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 701 099**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/14	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 49/10	(2006.01)
A61K 49/18	(2006.01)
C07C 227/40	(2006.01)
C07F 5/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2015** **PCT/EP2015/066512**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2016** **WO16012386**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2015** **E 15738381 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018** **EP 3172186**

(54) Título: **Preparación de una forma sólida de gadobenato de dimeglumina**

(30) Prioridad:

24.07.2014 EP 14178283

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

MAZZON, ROBERTA;
FRETTA, ROBERTA y
ANELLI, PIER LUCIO

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 701 099 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

Preparación de una forma sólida de gadobenato de dimeglumina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una forma sólida del gadobenato de dimeglumina. Más particularmente, la invención se refiere a un proceso que usa disolventes de disolución y de precipitación apropiados que permite recoger la sal compleja de gadobenato de dimeglumina como polvo filtrable que puede emplearse, por ejemplo, para la preparación de formulaciones contrastográficas inyectables para su uso en el campo del diagnóstico por imágenes.

Estado de la técnica

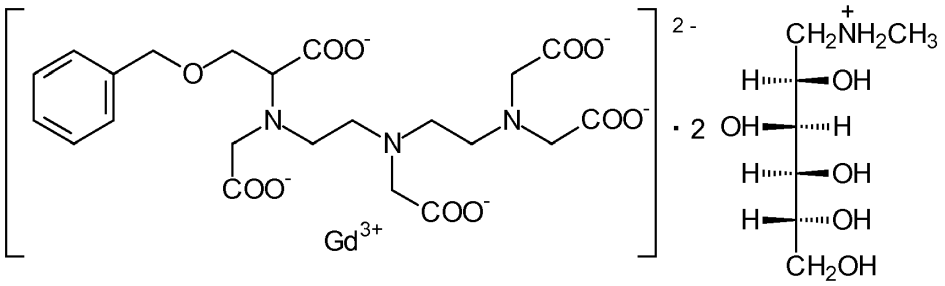
La obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI) es una técnica de diagnóstico por imágenes renombrada que se usa cada vez más en diagnósticos clínicos para un número creciente de indicaciones.

El éxito indiscutible de esta técnica está determinado por las ventajas que ofrece, incluyendo una resolución temporal y espacial magnífica, la excelente capacidad de diferenciar tejidos blandos y su seguridad, debido a su no invasividad y la ausencia de cualquier radiación ionizante, a diferencia de, por ejemplo, los rayos X, PET y SPECT.

La fuerte expansión de la MRI médica se ha beneficiado adicionalmente del desarrollo de una clase de compuestos, los agentes de contraste de MRI, que provoca una variación dramática de las tasas de relajación de protones del agua en los tejidos/órganos/fluidos en los que se distribuyen, proporcionando de ese modo información fisiológica además de un aumento de la resolución anatómica que pueden comúnmente en las imágenes de MRI sin contraste. Los agentes de contraste para su uso en la técnica de obtención de imágenes por MRI incluyen normalmente un ion metálico paramagnético, más comúnmente un ion de gadolinio, que está complejado con un ligando quelante aminopolicarboxílico, o un derivado adecuado del mismo.

Los ejemplos adecuados de compuestos complejos paramagnéticos que están en el uso clínico actual como agentes de contraste de MRI incluyen, por ejemplo: Gd-DTPA (sal de N-metilglucamina del complejo de gadolinio del ácido dietilentriaminopentaacético, comercializada como Magnevist®), Gd-DOTA (sal de N-metilglucamina del complejo de gadolinio del ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético, comercializada como DOTAREM®) y Gd-HPDO3A (complejo de gadolinio del ácido 10-(2-hidroxipropil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético, comercializado como ProHance®). Además de estos agentes, que están diseñados para un uso completamente general, otro agente que ha resultado de interés particular al ser tanto adecuado para su uso general como para la obtención de imágenes del SNC y el tejido hepático, es GD-BOPTA.

La sal de dimeglumina del Gd-BOPTA (el complejo de gadolinio del ácido 4-carboxi-5,8,11-tris(carboximetil)-1-fenil-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oico, que tiene la fórmula proporcionada a continuación en el presente documento, y conocido de otro modo como gadobenato de dimeglumina, the Merck Index, XIII ed. 2001, n.º 4344), es el componente activo del agente de contraste de MRI usado comúnmente conocido comercialmente como MultiHance®, que es una disolución acuosa 0,5 M de este compuesto.



Como los agentes de contraste se administran comúnmente a pacientes humanos por vía intravenosa, en forma de inyectable formulaciones acuosas, asuntos críticos en su preparación son el grado de pureza con el que se aíslan y su solubilidad en agua. De hecho, las normas de calidad fijadas por las autoridades internacionales para compuestos farmacéuticos son particularmente estrictas, especialmente para fármacos previstos para inyección. Por tanto, la preparación de un agente de contraste en una forma física pura, estable y conveniente representa, en la mayoría de los casos, el punto más desafiante y crucial que debe abordarse por parte de cualquier fabricante.

En esta medida, una forma física adecuada debe ser, por ejemplo, la que permita una recuperación fiable y práctica del compuesto previsto en la forma final, lista para su uso en aplicaciones *in vivo*, sin la necesidad de etapas de purificación o formulación adicionales, y que también pueda almacenarse de manera segura durante tiempos

prolongados. Sin embargo, siempre que sea posible, generalmente se prefiere una forma sólida soluble en agua del producto químico, que se purifique y se almacene de la manera más sencilla.

La preparación del componente activo de MultiHance® se ha descrito por ejemplo en los documentos EP0230893 y EP2503990. En más detalle, el complejo de gadobenato de dimeglumina se obtiene en una disolución acuosa mediante la reacción del ligando BOPTA con una sal de gadolinio, por ejemplo, haluro o acetato, o con el óxido de metal Gd_2O_3, en presencia de N-metil-D-glucamina (conocido de otro modo como meglumina).

Los intentos por aislar este agente de contraste como polvo filtrable por medio de técnicas tradicionales, tales como cristalización, evaporación de disolvente o liofilización no han sido satisfactorios conduciendo, más bien, a la formación de productos oleosos, sólidos gomosos o pegajosos o vítreos que, además de no ser adecuados para un uso industrial, a menudo carecen de la solubilidad en agua necesaria.

Un proceso conocido para obtener este agente de contraste de MRI en una forma sólida soluble en agua es uno que hace uso de la técnica de secado por pulverización tal como se da a conocer en el documento EP2503990. El gadobenato de dimeglumina sólido recogido mediante secado por pulverización presenta una buena solubilidad en agua y humectabilidad y, en general, buenas propiedades de manipulación, tales como, por ejemplo, buena fluidez, estabilidad, baja higroscopicidad y baja electrostaticidad.

En un ejemplo comparativo dado a conocer en el documento EP2503990 (reproducido en el ejemplo 12 de la sección experimental en el presente documento) se describe un intento insatisfactorio por aislar el compuesto mediante precipitación, concretamente añadiendo una disolución acuosa de gadobenato de dimeglumina (al 43% p/p) a disolvente de propanol.

Técnicas de cristalización usando “antidisolventes” se describen, por ejemplo, por Tung, H.; Paul, L. E.; Midler, M.; Mc Cauley, J.A.; Crystallization of organic compounds, capítulo 9, John Wiley & Sons, 2009**.**

Sumario de la invención

Se ha encontrado ahora inesperadamente que el gadobenato de dimeglumina puede obtenerse en una forma física sólida y convenientemente filtrable mediante el uso de disolventes de disolución y precipitación y condiciones operativas apropiados.

En particular, se ha observado que cuando se añade una disolución de gadobenato de dimeglumina en un disolvente altamente polar a un disolvente orgánico, que actúa como antidisolvente, se observa la formación de partículas sólidas del complejo, que pueden filtrarse y secarse para obtener el compuesto de gadobenato de dimeglumina en la forma sólida deseada con altos rendimientos y de una manera fiable.

Por consiguiente, la presente invención se refiere en general a un proceso para la preparación de una forma sólida del compuesto de gadobenato de dimeglumina que, esencialmente, comprende:

a) obtener una disolución de dicho compuesto en un disolvente A adecuado,

b) añadir la disolución obtenida a un disolvente orgánico B que actúa como antidisolvente, induciendo así la formación de una forma sólida del compuesto de gadobenato de dimeglumina en cuestión que precipita,

c) recoger el precipitado sólido obtenido.

Según otro aspecto, la invención se refiere al gadobenato de dimeglumina en la forma sólida obtenida con el proceso de precipitación de la presente invención. La forma sólida del gadobenato de dimeglumina recogida con el proceso de la invención es un polvo filtrable, soluble en agua, blanco que tiene un tamaño medio de partícula comprendiendo entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 300 µm, incluso más preferiblemente entre aproximadamente 5 y 100 µm.

El proceso de la presente invención conduce al aislamiento del compuesto de gadobenato que, ventajosamente, cumple con las normas de calidad fijadas por las autoridades internacionales para compuestos farmacéuticos.

Además, ventajosamente, la forma sólida del Gd-BOPTA-dimeglumina aislado con el proceso de la presente invención es soluble en agua de manera óptima y, una vez recogido, puede almacenarse convenientemente listo para su uso en la preparación de la formulación MultiHance® mediante una simple disolución del compuesto sólido recogido en la cantidad apropiada de una disolución acuosa farmacéuticamente aceptable, incluyendo, por ejemplo, agua estéril para inyecciones (WFI), consintiendo de ese modo una simplificación conveniente de la etapa de fabricación de la formulación comercializada.

Descripción detallada de la invención

Los disolventes A adecuados para el uso de la invención, concretamente para preparar una disolución del gadobenato de dimeglumina según la etapa a) del proceso propuesto, incluyen disolventes altamente polares, seleccionados preferiblemente de agua, disolventes acuosos incluyendo soluciones salinas, disolventes orgánicos altamente polares, y mezclas adecuadas de los mismos. A este respecto, el papel asumido por la cantidad de agua, o disolvente acuoso, que puede estar presente en la disolución de gadobenato de dimeglumina es particularmente relevante. De hecho, las disoluciones que contienen agua de gadobenato de dimeglumina según la invención, que permiten concretamente la precipitación de una forma sólida del compuesto complejo, incluyen una cantidad en peso del compuesto de gadobenato al menos igual a o, preferiblemente, que supera la cantidad (en peso) del agua opcionalmente presente en la disolución. En otras palabras, la cantidad en peso de agua opcionalmente presente en la disolución es como máximo igual a o, preferiblemente, es menor que la cantidad en peso del gadobenato de dimeglumina en disolución.

Por otro lado, los antidisolventes apropiados según la presente invención, identificados en el presente documento como antidisolventes B o como disolvente B que actúa como antidisolvente, se seleccionan, por ejemplo, de disolventes orgánicos de polaridad moderada que son miscibles con los disolventes A correspondientes.

En esta medida, y a menos que se disponga lo contrario, con la expresión “antidisolvente” (o disolvente de precipitación, o codisolvente, tal como se usan en el presente documento de manera intercambiable) tal como se usa en el presente documento en particular con referencia al disolvente B, identificado de lo contrario como “disolvente B que actúa como antidisolvente” o “antidisolvente B”, quiere decirse un líquido o disolvente miscible con el disolvente (o mezcla de disolventes) A en el que el gadobenato de dimeglumina está solubilizado de manera adecuada, que actúa disminuyendo la solubilidad de este compuesto en la mezcla resultante, (es decir la mezcla obtenida mediante la adición de la disolución del gadobenato de dimeglumina en el disolvente A al disolvente B), induciendo así la formación de un precipitado sólido de este mismo compuesto que puede aislarse mediante filtración (véase, por ejemplo, citado anteriormente, Tung, H.; Paul, L. E.; Midler, M.; Mc Cauley, J.A. Crystallization of organic compounds, John Wiley & Sons, 2009).

Por tanto, por un lado, el antidisolvente B debe ser capaz de mezclarse (esencialmente sin separación de fases) con disolvente A mientras que, por el otro lado, debe poder, una vez mezclado con la disolución de gadobenato de dimeglumina en un disolvente A, para promover una precipitación sustancialmente cuantitativa de gadobenato de dimeglumina como sólido filtrable, preferiblemente superior al 70%, más preferiblemente al 80% y, lo más preferiblemente, mayor del 90% del gadobenato en disolución.

La selección apropiada de disolventes orgánicos A y antidisolventes B para el uso de la presente invención puede basarse en su coeficiente de reparto octanol-agua (o constante de reparto o razón de reparto, tal como se usan alternativamente en la técnica relevante y se usan en el presente documento de manera intercambiable), expresado normalmente como log P.

El coeficiente de reparto de octanol-agua P es un parámetro ampliamente conocido que se usa ampliamente en el campo químico relevante, por ejemplo, para estimar cómo de hidrófila o hidrófoba es una sustancia química. El valor del coeficiente de reparto de octanol/agua, expresado como log P, de un amplio número de sustancias orgánicas, incluyendo la mayoría de los disolventes orgánicos usados comúnmente ya se ha determinado, y están disponibles tablas con valores de log P medidos, por ejemplo, de manuales comunes de química y física (para más detalles sobre el coeficiente de reparto P, su significado y su determinación, así como tablas que enumeran coeficientes de reparto octanol-agua de un amplio número de compuestos orgánicos, incluyendo disolventes orgánicos véase, por ejemplo, the CRC Handbook of Chemistry and Physic, 82ª edición, 2001-2002, desde la página 16-43 hasta 16-47, y la bibliografía citada).

Los disolventes orgánicos A para el uso de la presente invención pueden seleccionarse entre aquellos que tienen un valor de log P igual a, o menor de, -0,5, más preferiblemente que oscila entre -1,5 y -0,50 y, lo más preferiblemente, desde aproximadamente -1,10 hasta -0,5, o mezclas adecuadas de los mismos.

Los ejemplos no limitativos de estos disolventes incluyen, por ejemplo, metanol (log P = -0,74), DMAC (log P = -0,77), DMF (log P= -1,01), DMSO (log P = -1,35), glicoles tales como, por ejemplo, etilenglicol (log P = -1,36) y dietilenglicol (log P = -1,47) y mezclas o mezclas acuosas adecuadas de los mismos. Entre ellos, para el uso de la invención se prefiere particularmente el metanol, o mezclas acuosas del mismo (con referencia a los valores de log P enumerados anteriormente, o en otro punto en la descripción véanse, por ejemplo, las tablas de coeficientes de reparto de octanol/agua proporcionadas por el CRC Handbook citado anteriormente o proporcionadas por la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU., disponibles por ejemplo en el sitio web http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus).

Los antidisolventes B apropiados para el uso de la presente invención incluyen disolventes orgánicos miscibles con el disolvente A elegido, que tienen normalmente un valor de log P superior a -0,5, que comprende preferiblemente entre -0,5 y aproximadamente 2,0, más preferiblemente, entre -0,5 y 1,5 y, lo más preferiblemente, entre -0,5 y 1,0. En particular, cuando el disolvente A elegido para el uso de la invención es un disolvente acuoso, los antidisolventes

B se seleccionan preferiblemente de aquellos que tienen valores de log P menores, que oscilan por ejemplo entre -0,5 y 1,0, y, preferiblemente, entre -0,5 y 0,5.

Por otro lado, cuando el disolvente A es un disolvente orgánico, o una mezcla del mismo tal como se dijo anteriormente (incluyendo con agua), el antidisolvente B apropiado para el uso de la invención se selecciona preferiblemente de aquellos que tienen valores de log P que superan el del disolvente orgánico A usado (o el del disolvente en la mezcla que tiene un log P superior) de al menos 0,25 y, preferiblemente, de al menos 0,5. Sin embargo, se prefiere una diferencia entre los dos valores de log P no superior a aproximadamente 3,5, con el fin de no poner en peligro la miscibilidad del disolvente y el antidisolvente requerida por el proceso de la presente invención. En otras palabras, cuando tanto el disolvente A como el antidisolvente B según la invención comprenden disolventes orgánicos, la diferencia (o delta, tal como se usa en el presente documento de manera intercambiable) entre los respectivos valores de log P (en el caso de mezclas, el valor superior para la mezcla de disolvente A y el valor inferior para la mezcla de disolvente B) es un número que oscila, por ejemplo, entre 0,25 y aproximadamente 3,5, preferiblemente entre 0,5 y 3 y, más preferiblemente, entre 0,5 y 2.

A partir de todo lo anterior, los ejemplos no limitativos de antidisolventes B según la invención incluyen, por ejemplo, cetonas tales como acetona (log P = -0,24), metilisobutilcetona (MIBK) (log P = 0,56), 2-butanona (log P = 0,29) y ciclohexanona (log P = 0,81); alcoholes C_2-C_5 tales como 2-propanol (log P = 0,05), 2-butanol (log P = 0,65), etanol (log P = -0,30), n-butanol (log P = 0,84), 2-metil-1-propanol (log P = 0,76), 1-metoxi-2-propanol (log P = -0,437) y alcohol t-butílico (log P = 0,35); éter tal como dietil éter (log P = 0,89), metil t-butil éter (log P = 0,94), dietilenglicoldimetil éter (diglima) (log P = -0,36), tetrahidrofurano (THF) (log P = 0,46) y 2-MetF (log P = 1,85); ésteres tales como acetato de etilo (EtAcO) (log P = 0,73), así como disolventes orgánicos tales como acetonitrilo (log P = -0,34) y nitrometano (log P = -0,33).

Entre ellos se prefieren MIBK, acetato de etilo, 2-butanol, diglima, acetona y 2-propanol, prefiriéndose especialmente los últimos dos cuando la disolución de partida del gadobenato de dimeglumina se obtiene en un disolvente acuoso A.

La tabla 1 en la sección experimental comprende algunos ejemplos representativos, no limitativos, de disolventes orgánicos A (columna vertical, en el lado izquierdo de la tabla) y antidisolventes B (fila superior en la tabla) según la invención y valores de log P correspondientes. En la intersección (entre la línea de disolvente y la columna de antidisolvente) la tabla muestra el valor de la delta entre los dos valores de log P calculada para el par en cuestión de disolvente orgánico A:-antidisolvente B.

Por tanto, un objeto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una forma sólida del compuesto de gadobenato de dimeglumina de la fórmula (II) anterior que comprende las etapas principales de:

a) obtener una disolución del gadobenato de dimeglumina en un disolvente A seleccionado de agua, disolventes acuosos, disolventes orgánicos que tienen un valor de log P igual a o menor de -0,5 y mezclas o una mezcla acuosa adecuadas de los mismos, en el que la cantidad en peso del agua opcionalmente presente en la disolución es como máximo igual a o menor que la cantidad en peso del compuesto de gadobenato comprendido en la disolución;

b) añadir la disolución obtenida a un disolvente orgánico B apropiado que actúa como antidisolvente, para conseguir la formación de una forma sólida del gadobenato de dimeglumina;

c) recoger la forma sólida obtenida del gadobenato de dimeglumina.

Según el proceso propuesto, en primer lugar, se obtiene una disolución del compuesto de gadobenato de dimeglumina en un disolvente A, tal como se expuso anteriormente.

En esta medida, la concentración del gadobenato en la disolución obtenida puede variar de manera adecuada desde el 1% hasta un límite superior determinado basándose en la solubilidad del gadobenato de dimeglumina en el disolvente, o mezcla de disolventes, elegido y alcanzando un valor de hasta aproximadamente el 70%, por ejemplo, cuando el disolvente A es agua o un disolvente acuoso, tal como, por ejemplo, una solución salina, en el que el compuesto de gadobenato tiene una solubilidad superior. Sin embargo, se prefieren concentraciones superiores (del compuesto de gadobenato en el disolvente A), por ejemplo, de al menos el 10% o, preferiblemente, iguales a o superiores al 20%, para el uso de la invención, reduciendo convenientemente el desperdicio de disolvente orgánico.

En esta medida, la disolución de partida del compuesto de gadobenato de dimeglumina en el disolvente A puede obtenerse de manera adecuada a una temperatura inferior a 100ºC y, por ejemplo, comprendiendo entre 20ºC y 100ºC, permitiendo el uso de una temperatura superior, por ejemplo, comprendiendo preferiblemente entre 35ºC y hasta aproximadamente 85ºC, disoluciones de partida más concentradas.

Según una realización preferida, el proceso de la invención comprende obtener una disolución adecuada del gadobenato de dimeglumina en agua o un disolvente acuoso A. En esta medida, y tal como se comentó

anteriormente, la concentración de dicha disolución es de al menos el 50% p/p, es decir una disolución en la que la cantidad en peso del compuesto de gadobenato es al menos igual a la del agua en la disolución, contrarrestando de ese modo la alta solubilidad e higroscopicidad de este compuesto en un medio acuoso, lo que puede afectar a la precipitación de la forma sólida del compuesto complejo.

Más particularmente, según una implementación práctica, la etapa a) del proceso de la invención comprende obtener una disolución acuosa del gadobenato de dimeglumina haciendo reaccionar el ligando quelante BOPTA con óxido de gadolinio (Gd_2O_3), en agua y en presencia de meglumina, a una temperatura de reacción de por ejemplo desde 40ºC hasta 100ºC y, preferiblemente, de aproximadamente 80ºC, y entonces, opcionalmente, concentrar de manera adecuada la disolución obtenida. Alternativamente, la disolución acuosa del gadobenato de dimeglumina obtenida en primer lugar según la etapa a) del proceso propuesto se deriva del proceso industrial para la preparación de este compuesto complejo. En esta medida, la concentración de dicha disolución de gadobenato de dimeglumina obtenida industrialmente se ajusta entonces a un valor deseado, preferiblemente mediante la evaporación parcial de agua, lo que puede realizarse según métodos convencionales, hasta una concentración final de al menos el 50% p/p, tal como se ha dicho, que oscila preferiblemente entre el 53% y el 65% y, más preferiblemente, entre el 60% y el 65% p/p.

Según una realización alternativa, la etapa a) del proceso de la invención comprende obtener una disolución del gadobenato de dimeglumina en un disolvente orgánico A.

En esta medida, la disolución acuosa del gadobenato de dimeglumina, obtenida por ejemplo del proceso industrial para la preparación del compuesto complejo de gadobenato de dimeglumina, se trata para eliminar el disolvente de agua, normalmente mediante concentración a vacío o destilación, hasta una concentración final por ejemplo superior al 65% (p/p) y hasta un residuo oleoso, o, alternativamente, mediante liofilización de la disolución industrial, y el residuo obtenido entonces se diluye, o se solubiliza, dependiendo del caso, con la cantidad apropiada de un disolvente orgánico A conduciendo a una disolución orgánica del gadobenato de dimeglumina de la concentración deseada. Dicha concentración es de al menos aproximadamente el 5% p/p y, preferiblemente, superior al 10%, más preferiblemente superior al 15%, y lo más preferiblemente superior al 20% hasta un límite superior que depende de la solubilidad del gadobenato de dimeglumina en el disolvente A elegido, y alcanzando, por ejemplo, un valor de aproximadamente el 50% (p/p) en los disolventes orgánicos preferidos, en los que el gadobenato muestra una solubilidad aumentada.

Por ejemplo, cuando se usa metanol como disolvente A, según una de las realizaciones preferidas de la presente invención, se obtiene una disolución de partida del compuesto de gadobenato en este disolvente con una concentración que oscila entre el 25% y aproximadamente el 50% y, más preferiblemente, entre el 35% y aproximadamente el 50%, siendo el límite superior anterior consistente con la solubilidad del complejo de gadobenato en este disolvente. Cuando, en su lugar, se usan disolventes orgánicos A en los que el gadobenato de dimeglumina es menos soluble, tal como es el caso, por ejemplo, de DMF, entonces también pueden usarse provechosamente disoluciones de gadobenato menos concentradas, que oscilan por ejemplo entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 15% (p/p), sin incurrir en reducciones no deseadas del rendimiento de precipitación.

La disolución orgánica del compuesto de gadobenato obtenido según la etapa a) del proceso de la invención puede incluir, opcionalmente, una cantidad de agua, por ejemplo, un residuo de disolvente acuoso. En esta medida, la cantidad (en peso) de agua o disolvente acuoso residual en la disolución orgánica se expresa convenientemente en el presente documento haciendo referencia a la cantidad (en peso) de gadobenato en disolución, como tanto por ciento de la cantidad en peso del compuesto de gadobenato de dimeglumina, según la siguiente ecuación

$$\%\ \text{de cantidad de agua} = 100 \times \frac{\text{cantidad de agua (g)}}{\text{cantidad de gadobenato de dimeglumina (g)}}$$

Según lo anterior, la cantidad de agua en la disolución orgánica según la invención es menor de aproximadamente el 55% y, preferiblemente menor del 35% de la cantidad en peso del gadobenato de dimeglumina en disolución; más preferiblemente la cantidad de agua en la disolución es de desde el 5% hasta el 20% y, de manera particularmente preferible, desde el 8% hasta el 15% de la cantidad en peso del complejo de gadobenato en disolución.

En una realización todavía alternativa de la invención, la etapa a) del proceso comprende obtener una disolución de partida adecuada del gadobenato de dimeglumina mediante la solubilización de compuesto de gadobenato sólido, por ejemplo recuperado mediante un procedimiento de secado por pulverización, o, alternativamente, mediante liofilización de una disolución acuosa del producto, en la cantidad apropiada del disolvente A seleccionado conduciendo a una disolución de gadobenato de la concentración deseada.

Una vez preparada, la disolución recogida del gadobenato de dimeglumina en el disolvente A se añade al antidisolvente B apropiado.

En particular, según la etapa b) del proceso de la presente invención, la disolución del gadobenato de dimeglumina que se deriva de la etapa a) se añade lentamente a un antidisolvente B adecuado mantenido, durante todo el tiempo de la adición, en condiciones de agitación y temperatura apropiadas, provocando así la precipitación progresiva de una forma sólida filtrable de dicho agente de contraste en cuestión.

A este respecto, la cantidad en peso de antidisolvente B que se usa según el proceso de la invención supera preferiblemente la del compuesto de gadobenato de dimeglumina dentro de la disolución (de este agente de contraste) que se deriva de la etapa a) del proceso. En particular, la cantidad en peso del antidisolvente B es preferiblemente al menos 4 veces superior, por ejemplo, desde 4 hasta 100 veces, preferiblemente desde 4 hasta 50 y, más preferiblemente, desde 4 hasta 20 veces la cantidad (en peso) del gadobenato de dimeglumina en disolución.

Según el proceso de la presente invención, la adición de la disolución de gadobenato al antidisolvente apropiado se realiza preferiblemente de manera gradual a lo largo del tiempo, por ejemplo, en porción o, preferiblemente, gota a gota, o con una tasa de flujo constante, funcionando según medios convencionales, en un tiempo que dura hasta 10 horas, preferiblemente desde 1 hasta 8 horas, y, más preferiblemente, que oscila entre 2 y 6 horas. A lo largo de dicho periodo de adición, el antidisolvente B es mantiene de manera apropiada con agitación vigorosa y a una temperatura adecuada, por ejemplo, por debajo de 50ºC.

Más particularmente, según una realización preferida, la etapa b) del proceso de la presente invención comprende añadir, a lo largo de un periodo de tiempo apropiado, tal como se detalló anteriormente, la disolución del gadobenato de dimeglumina (en el disolvente A) al antidisolvente B apropiado. El antidisolvente B se mantiene preferiblemente (durante todo el tiempo de la adición) con agitación vigorosa. La mezcla de adición (incluyendo el antidisolvente B y la disolución añadida del gadobenato de dimeglumina) también se mantiene preferiblemente a una temperatura controlada que oscila, por ejemplo, entre 0 y 50ºC, preferiblemente entre 0 y 25ºC, más preferiblemente entre 0 y 10ºC e, incluso más preferiblemente, entre 0 y 5ºC, aunque pueden usarse provechosamente temperaturas por debajo de 0ºC, por ejemplo comprendiendo preferiblemente entre 0 y -10ºC, cuando el disolvente A es un disolvente orgánico.

La expresión “agitación vigorosa” tal como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, comprende una agitación de al menos 200 rpm (revoluciones por minuto) y, preferiblemente, desde 250 hasta 450 rpm, cuando se funciona a una escala preindustrial o piloto, o una agitación vigorosa correspondiente que puede obtenerse con equipamiento industrial, cuando se funciona a una escala industrial.

En términos prácticos, según una implementación práctica preferida del proceso propuesto, una disolución acuosa de partida del compuesto de gadobenato, obtenida por ejemplo mediante la concentración adecuada de la disolución acuosa del proceso industrial para la preparación del compuesto complejo de gadobenato de dimeglumina, se añade a lo largo de un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 4 horas y, preferiblemente, de desde 4 hasta 8 horas, a un antidisolvente apropiado agitado y enfriado de manera adecuada (durante todo el tiempo de adición) a una temperatura de desde 0 hasta 10ºC y, preferiblemente, desde 0 hasta 5ºC.

Cuando, en su lugar, se obtiene una disolución del gadobenato de dimeglumina en un disolvente orgánico A, según una realización particularmente preferida del proceso de la invención, la precipitación casi cuantitativa de gadobenato sólido se obtiene ventajosamente a lo largo de un periodo de tiempo que oscila, preferiblemente, entre 2 y 6 horas, y, más preferiblemente, en menos de 4 horas, considerando el tiempo de adición de la disolución de gadobenato en el antidisolvente B mantenido, este último, con agitación a temperaturas próximas a o menores de temperatura ambiente, por ejemplo que oscilan entre 10ºC y 25ºC.

De todo lo anterior, aplicando las condiciones de funcionamiento expuestas por el proceso de la presente invención, se obtiene la precipitación progresiva de la forma sólida del gadobenato de dimeglumina, que por tanto puede recogerse mediante filtración, según la etapa c) del proceso de la invención.

En esta medida, por ejemplo, el gadobenato sólido obtenido puede recogerse inmediatamente de manera adecuada, es decir al final de la adición, o, alternativamente, el precipitado puede mantenerse con agitación, por ejemplo durante unas pocas horas, a la misma temperatura o incluso menor, por ejemplo desde 0 hasta 10ºC, tal como se describe en mayor detalle en la sección experimental más adelante, y entonces filtrarse para dar la forma sólida deseada del agente de contraste con buen rendimiento y de una manera fiable.

Más particularmente, la etapa c) del proceso de la invención comprende recoger, mediante filtración, el gadobenato de dimeglumina en forma sólida obtenido mediante precipitación en la etapa b) del proceso; el precipitado recogido se lava preferiblemente con antidisolvente B y entonces se seca, por ejemplo, a presión reducida, para obtener un residuo pulverulento sólido blanco.

Alternativamente, el filtrado húmedo puede lavarse de manera apropiada, o lavarse adicionalmente, con un disolvente más volátil, normalmente un disolvente de bajo punto de ebullición tal como acetona o un éter adecuado, tal como se detalla mejor en la sección experimental que sigue, obteniendo de ese modo mediante filtración y una etapa de secado apropiada una forma sólida del gadobenato de dimeglumina con una cantidad minimizada de agua o disolvente orgánico residual.

Según una realización de la invención, la etapa c) del presente proceso se lleva a cabo en condiciones de aire normales o, según una realización alternativa, puede llevarse a cabo de manera adecuada bajo una atmósfera inerte.

En esta medida, se prefieren particularmente condiciones de trabajo que usan una atmósfera inerte cuando el disolvente A es agua o un disolvente acuoso tal como, por ejemplo, aquel en el que se disuelve el gadobenato de dimeglumina obtenido directamente mediante el proceso industrial para la preparación del compuesto complejo de Gd-BOPTA. En este caso, de hecho, puede obtenerse un sólido húmedo higroscópico, que preferiblemente se filtra, se lava y se seca bajo una atmósfera inerte, normalmente bajo una atmósfera de nitrógeno o argón.

De todo lo anterior, el proceso de la presente invención permite aislar y recoger convenientemente la sal de meglumina del complejo de gadobenato con altos rendimientos y en una forma sólida sustancialmente pura, es decir con cantidades insignificantes de subproductos o materiales sin reaccionar, tales como el agente quelante libre o el metal libre.

Ventajosamente, además, el proceso de la presente invención permite recuperar gadobenato de dimeglumina en una forma sólida soluble en agua, trabajable, adecuada para la preparación de composiciones inyectables farmacéuticas del complejo de compuesto de gadobenato, a partir de sustancialmente cualquier lote de producción del producto. Por ejemplo, puede recuperarse gadobenato de meglumina de lotes de producción que pueden obtenerse, por motivos accidentales o problemas técnicos o procedimentales, en una forma vítrea o gomosa no deseable, o, en cualquier caso, en una forma que no es altamente soluble en agua, y por tanto inadecuada para la preparación de la composición de agente de contraste inyectable.

En esta medida, los ejemplos 11, 12 y 13 de la sección experimental más adelante muestran que una forma sólida soluble en agua y trabajable de manera adecuada del GD-BOPTA-dimeglumina puede recuperarse convenientemente usando el proceso de la invención a partir de un sólido gomoso recuperado según el ejemplo comparativo 2C del documento EP2503990, o una forma sólida vítrea o no trabajable del complejo, por ejemplo, formada durante una preparación alterada del agente de contraste.

Por tanto, en una realización adicional, la presente invención se refiere a un proceso para la recuperación de gadobenato de dimeglumina en una forma sólida soluble en agua y trabajable de manera adecuada, que comprende obtener una disolución del gadobenato de dimeglumina según la etapa a) del proceso solubilizando una forma insoluble en agua o difícilmente trabajable de dicho compuesto complejo en un disolvente A adecuado.

La invención se refiere además a la forma sólida del gadobenato de dimeglumina obtenida directamente mediante el proceso de la invención, tal como se describió de manera amplia anteriormente.

En esta medida, la forma sólida del gadobenato de dimeglumina obtenida según la invención es un sólido en polvo estable, soluble en agua, que tiene un tamaño de partícula de desde 1 µm hasta 300 µm, y comprendiendo preferiblemente entre 5 µm y 100 µm.

Tal como se ha comentado anteriormente, al compuesto complejo recogido con el proceso propuesto se le dota de una buena estabilidad, una trabajabilidad favorable y, especialmente, una solubilidad óptima en agua. De hecho, ha demostrado que presenta características de disolución en agua óptimas, requiriendo menos de 1 ml de agua por 1 g de producto a 25-30º C, para tener una disolución lista completa en menos de cinco minutos.

Además, tras su aislamiento, el producto sólido recogido puede almacenarse convenientemente durante periodos de tiempo prolongados, por ejemplo hasta 2 años cuando se almacena de manera apropiada, (es decir bajo una atmósfera inerte) en una forma que está lista para su uso en la preparación de la formulación MultiHance®, mediante una simple disolución del compuesto sólido en la cantidad apropiada de una disolución acuosa farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, el agua estéril para inyecciones (WFI) o cualquier otro medio acuoso apropiado, según procedimientos empleados comúnmente en la técnica.

Por ejemplo, la forma sólida del gadobenato de dimeglumina recogida en la etapa c) del proceso puede almacenarse y transportarse sin necesidad de un control de temperatura específico y en particular puede suministrarse a hospitales y médicos para la formulación *in situ* para dar una disolución administrable lista para usar sin requerir que tales usuarios tengan instalaciones de almacenamiento especiales.

Preferiblemente, en un caso de este tipo, puede suministrarse en forma de un kit de dos componentes, que puede incluir dos recipientes independientes o un recipiente de cámara doble. En el primer caso, un primer recipiente

contiene la forma sólida del gadobenato y el segundo recipiente contiene un portador fisiológicamente aceptable. Los ejemplos de portadores adecuados incluyen, por ejemplo, agua, normalmente estéril, agua libre de pirógenos (que también puede indicarse como agua para inyección), disolución acuosa tal como solución salina (que ventajosamente puede estar equilibrada de modo que el producto final para inyecciones no sea hipotónico), o disoluciones acuosas de una o más sustancias de ajuste de la tonicidad tales como sales o azúcares, alcohol sacárico, glicoles u otros materiales de poliol no iónicos (por ejemplo glucosa, sacarosa, glicerol, glicoles y similares).

Preferiblemente, el recipiente es un vial sellado con un tapón convencional, en el que el vial que contiene el producto sólido de la etapa c) se sella con un tapón a través del que puede inyectarse el líquido portador almacenado en el segundo recipiente usando una jeringa opcionalmente precargada. En un caso de este tipo, una jeringa puede usarse como el recipiente conveniente del segundo componente y también se usa entonces para inyectar el agente de contraste.

En el último caso, preferiblemente el recipiente de cámara doble es una jeringa de cámara doble y una vez que la forma sólida del gadobenato de dimeglumina se ha reconstituido y entonces se ha mezclado de manera adecuada o se ha sacudido suavemente, el recipiente puede usarse directamente para inyectar el agente de contraste.

Por tanto, además de proporcionar un producto puro sólido de una manera fiable, con buenos rendimientos, el proceso de la invención permite simplificar convenientemente y estandarizar completamente la preparación de la formulación comercializada MultiHance®.

De manera interesante, además, el proceso propuesto permite conseguir todos estos resultados usando equipamiento multiusos convencional, es decir sin requerir instrumentos o tecnología dedicados específicamente, tal como, por ejemplo, un secador por pulverización, haciendo de ese modo que el proceso de la presente invención sea ventajosamente flexible y versátil.

De todo lo anterior, resultará evidente que el proceso de la presente invención, que comprende obtener una disolución adecuada de dicho compuesto en un disolvente A, añadir, con agitación y condiciones de temperatura apropiadas, dicha disolución obtenida a un antidisolvente orgánico B adecuado, induciendo así la precipitación de partículas sólidas del compuesto complejo que se recogen mediante filtración, se lavan y se secan a presión reducida y, opcionalmente, bajo atmósfera inerte, permite el aislamiento de una forma sólida soluble en agua del gadobenato de dimeglumina que puede almacenarse convenientemente, o envasarse como kit de partes, listo para su uso en la preparación simplificada y fiable de la formulación comercializada MultiHance®.

De manera notable, el proceso de la invención puede emplearse convenientemente incluso a gran escala, para la preparación de un compuesto de gadobenato de dimeglumina previsto para el uso como agentes de diagnóstico.

Los siguientes ejemplos de la práctica de la presente invención pretenden dar soporte a la consistencia y fiabilidad del proceso de la presente invención. Sin embargo, debe entenderse que las realizaciones particulares que ilustran la presente invención pretenden ser ilustrativas y no limitan en modo alguno el alcance de la invención.

PARTE EXPERIMENTAL

Ejemplo 1: preparación de una disolución acuosa de gadobenato de dimeglumina

Se añadió una disolución de BOPTA (209,7 g; ensayo 92%, 0,375 mol) y N-metil-D-glutamina (meglumina) (146,4 g; 0,750 mol) en agua (240 ml) a una suspensión de óxido de gadolinio (68,85 g; 0,190 mol) en agua (210 ml) y se mantuvo la mezcla con agitación a 80ºC durante aproximadamente 75 min.

Entonces se enfrío la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró, y se ajustó su pH a 6,9-7,0 mediante la adición de meglumina. La disolución obtenida (concentración: 0,53 mol/l, correspondiente a aproximadamente el 46% (p/p)) se ajustó al valor deseado, por ejemplo, mediante concentración a vacío.

Ejemplo 2: preparación de gadobenato de dimeglumina sólido mediante el uso de un disolvente acuoso y 2-propanol, respectivamente como disolvente A y antidisolvente B.

En un reactor de 3 l, equipado con un agitador mecánico, se añadió 2-propanol (1858 g) y se enfrío hasta 2ºC. Entonces se concentró adicionalmente una disolución acuosa de gadobenato de dimeglumina obtenida como en el ejemplo 1 (310,2 g, al 62,7% p/p, correspondiente a una cantidad en peso de agua del 59,5%, calculada como la razón en tanto por ciento frente a la cantidad en peso de gadobenato en la disolución) y mantenida a temperatura ambiente, se añadió gota a gota en 6 h a 2-propanol, mantenido con agitación intensa (300 rpm). La suspensión espesa obtenida se agitó a 2ºC durante 16 h más. Entonces se filtró en una atmósfera inerte y el sólido recogido se lavó con 2-propanol (450 ml).

El sólido húmedo se secó durante 5 h a 30 mbar y 30ºC, obteniendo un polvo blanco (193,8 g; rendimiento del 93,4%, calculado sobre una base anhidra y libre de disolvente; pérdida con el secado del 6,3%; contenido en agua del 3,0%).

Ejemplo 3: preparación de gadobenato de dimeglumina sólido mediante el uso de un disolvente acuoso y acetona, respectivamente como disolvente A y antidisolvente B.

En un reactor de 3 l, equipado con un agitador mecánico, se añadió acetona (1700 g) y se enfrío hasta 2ºC. Entonces se añadió gota a gota en 6 h una disolución acuosa de gadobenato de dimeglumina (180,0 g; 62,7% p/p), mantenida a temperatura ambiente, manteniendo el reactor de 3 l con agitación intensa (300 rpm). La mezcla se agitó a 2ºC durante 16 h más. Entonces se filtró en una atmósfera inerte y se lavó con acetona (700 ml).

El sólido húmedo se secó durante 5 h a 30 mbar y 30ºC, obteniendo un polvo blanco (108,6 g; rendimiento del 90,1%, calculado sobre una base anhidra y libre de disolvente; pérdida con el secado del 6,4%; contenido en agua del 3,91%).

Ejemplo 4: preparación de gadobenato de dimeglumina sólido mediante el uso de MeOH y 2-propanol, respectivamente como disolvente A y antidisolvente B.

Se concentró a presión reducida (50-70 mbar; 50ºC) una disolución de gadobenato de dimeglumina (0,5 M; 350 ml), preparada según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, para dar un residuo oleoso. El residuo se disolvió en 170 g de MeOH a 40ºC (concentración de la disolución obtenida de gadobenato de dimeglumina: aproximadamente el 48%, contenido en agua del 14%, calculado como razón en tanto por ciento frente a la cantidad en peso de gadobenato en la disolución). Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la disolución obtenida se añadió en 5 h a un reactor de 3 l que contenía 2-propanol (1500 g), enfriado previamente hasta 2ºC; durante la adición se mantuvo el reactor con agitación (250 rpm). La mezcla se agitó a 2ºC durante 16 h más y entonces se filtró en atmósfera de nitrógeno; el sólido húmedo se lavó con 2-propanol (500 ml).

El sólido húmedo se secó durante 5 h a 35 mbar y 30ºC, y durante 4 h a 8 mbar 40ºC, obteniendo un polvo blanco (183,2 g; rendimiento del 95,4%, calculado sobre una base anhidra y libre de disolvente; pérdida con el secado del 3,60%).

Ejemplo 5: preparación de gadobenato de dimeglumina sólido mediante el uso de MeOH y acetona, respectivamente como disolvente A y antidisolvente B.

Se concentró a presión reducida (50-70 mbar; 50ºC) una disolución de gadobenato de dimeglumina (0,5 M; 186,5 ml), preparada según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, para dar un residuo oleoso. El residuo se disolvió en 140 g de MeOH a 40ºC (concentración de la disolución de gadobenato de dimeglumina de aproximadamente el 47%, contenido en agua del 11%, calculado como razón en tanto por ciento frente a la cantidad en peso de gadobenato en la disolución). Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la disolución obtenida se añadió (tiempo de adición: 4 h) a un reactor de 1,5 l que contenía acetona (800 g) mantenida a 25ºC y con agitación durante todo el tiempo de adición. La mezcla se agitó a 25ºC durante 1 h más, entonces se filtró y el sólido húmedo se lavó con acetona (500 ml).

El sólido húmedo se secó durante 16 h a 35 mbar y 40ºC, obteniendo un polvo blanco (109,1 g; rendimiento del 98,1% calculado sobre una base anhidra y libre de disolvente; pérdida con el secado del 11,3%).

El sólido se secó adicionalmente a 60ºC y 10 mbar durante otras 40 h hasta alcanzar una pérdida con el secado del 4,6%.

Ejemplo 6: preparación de gadobenato de dimeglumina sólido mediante el uso de MeOH y acetato de etilo, respectivamente como disolvente A y antidisolvente B.

Se cargó un reactor de 1,5 l, equipado con un agitador mecánico, con acetato de etilo (800 g) y se enfrío hasta 5ºC. Entonces se añadió, gota a gota, una disolución de gadobenato de dimeglumina en metanol (220 g; 45% p/p; contenido en agua del 3,52%, calculado como razón en tanto por ciento frente a la cantidad en peso de gadobenato en la disolución), mantenida a temperatura ambiente, al acetato enfriado, en un tiempo de aproximadamente 6 h. La mezcla obtenida se agitó a 5ºC durante 1 hora más, entonces se filtró y se lavó con acetato de etilo (400 ml).

El sólido húmedo recogido se secó durante 16 h a 25 mbar y 40ºC, obteniendo un polvo blanco (103,4 g; rendimiento cuantitativo, calculado sobre una base anhidra y libre de disolvente; pérdida con el secado del 3,83%).

Ejemplo 7: preparación de gadobenato de dimeglumina sólido mediante el uso de MeOH y diglima, respectivamente como disolvente A y antidisolvente B.

En un reactor de 2 l, equipado con un agitador mecánico, se añadió diglima (800 g) y se enfrío hasta 10ºC. Entonces se añadió en 3 h disolución de gadobenato de dimeglumina en metanol (285 g; 35% p/p; contenido en agua del 3,42%, calculado como razón en tanto por ciento frente a la cantidad en peso de gadobenato en la disolución), mantenida a temperatura ambiente, manteniendo el reactor con agitación intensa. La mezcla se agitó a 10ºC durante 2 h más, entonces se filtró el sólido, se lavó con diglima (300 ml) y se secó durante 16 h a 25 mbar y 40ºC, y durante otras 25 h a 60ºC y 5 mbar obteniendo un polvo blanco (110,9 g; rendimiento del 96,4%, calculado sobre una base anhidra y libre de disolvente; pérdida con el secado del 12,4%).

El sólido obtenido se suspensión entonces adicionalmente en acetona (300 g), mantenida con agitación durante 4 h, se filtró y se secó durante 45 h a 10 mbar y 60ºC obteniendo 96,8 g de un sólido final (rendimiento 98,1, pérdida con el secado del 1,5%; contenido en agua del 0,92%).

Ejemplo 8: preparación de gadobenato de dimeglumina sólido mediante el uso de DMF y 2-propanol, respectivamente como disolvente A y antidisolvente B.

Se concentró parcialmente a presión reducida (90-120 mbar; 50ºC; agua destilada 50 g) una disolución de gadobenato de dimeglumina (0,5 M; 150 ml), preparada según el procedimiento descrito en el ejemplo 1. El residuo se diluyó en DMF (610 g) y se continuó con la destilación para eliminar una cantidad adicional de agua (25 g). Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la disolución obtenida (concentración de gadobenato de dimeglumina del 11,0%, contenido en agua del 36,4% (calculado como razón en tanto por ciento frente a la cantidad en peso de gadobenato en la disolución)) se añadió en 4 h a un reactor de 3 l que contenía 2-propanol (1000 g), mantenido con agitación a 5ºC. La mezcla se agitó a 5ºC durante 1 h más. Entonces se filtró y el sólido húmedo se lavó con 2-propanol (500 ml).

El sólido húmedo se secó durante 24 h a 5 mbar y 40ºC, obteniendo un polvo blanco (74,3 g; rendimiento del 89,6%, calculado sobre una base anhidra y libre de disolvente; pérdida con el secado del 4,24%).

Ejemplo 9: preparación de gadobenato de dimeglumina sólido mediante el uso de una disolución acuosa de gadobenato que tiene una concentración del 50% (p/p) y 2-propanol como antidisolvente B.

En un reactor de 1,5 l, equipado con un agitador mecánico, se añadió 2-propanol (850 g) y se enfrío hasta 2ºC.

Entonces, manteniendo el reactor con agitación intensa, se añadió en 3 h una disolución acuosa de gadobenato de dimeglumina (90,4 g, concentración del 50% p/p), mantenida a temperatura ambiente; la suspensión obtenida se agitó a 2ºC durante 1,5 h más.

El gadobenato de dimeglumina precipitó inicialmente como un sólido poco consistente, pero, al final de la adición, el precipitado empezó a volverse pegajoso, formando progresivamente costras y grumos.

Se repitió la preparación en las mismas condiciones, con la única diferencia de que, justo al acabar la adición, se filtró inmediatamente la suspensión espesa, trabajando bajo nitrógeno. Se obtuvo así un sólido ligeramente pegajoso, que se lavó con acetona (100 g) y se secó a 35ºC y 20 mbar durante 16 h, obteniendo un polvo grueso blanco (31,6 g; rendimiento del 69,0%, calculado sobre una base anhidra y libre de disolvente; pérdida con el secado del 1,2%; contenido en agua del 0,7%).

Ejemplo 10: preparación de gadobenato de dimeglumina sólido mediante el uso de una disolución acuosa de gadobenato con una concentración del 53% (p/p) y 2-propanol como antidisolvente B.

En un reactor de 1,5 l, equipado con un agitador mecánico, se añadió 2-propanol (850 g) y se enfrío hasta 2ºC. Entonces, manteniendo el reactor con agitación intensa, se añadió en 2,5 h una disolución acuosa de gadobenato de dimeglumina, preparada tal como se describe en el ejemplo 1 y se concentró adicionalmente (102 g; concentración del 53,3% p/p), mantenida a temperatura ambiente.

La mezcla se agitó a 2ºC durante 1 h más. El sólido se filtró y se secó a 30ºC y 30 mbar durante 17 h (40,7 g; rendimiento del 70,9%, calculado sobre una base anhidra y libre de disolvente; pérdida con el secado del 5,2%; contenido en agua del 1,83%).

Ejemplo 11: Recuperación de gadobenato de dimeglumina soluble en agua a partir de una forma vítrea, insoluble en agua, del complejo usando MeOH y 2-butanol, respectivamente como disolvente A y antidisolvente B.

Se liofilizó una disolución de gadobenato de dimeglumina (0,5 M; 172 ml), preparada según el procedimiento descrito en el ejemplo 1. Se obtuvo un sólido vítreo que entonces se disolvió con 122 g de MeOH a 45ºC (concentración de gadobenato de dimeglumina del 40% p/p; contenido en agua del 14,6% (calculado como razón en tanto por ciento frente a la cantidad en peso de gadobenato en la disolución)). La disolución obtenida se enfrió hasta 20ºC y entonces se añadió, en aproximadamente 3 h, a un reactor de 1 l cargado con 2-butanol (726 g) enfriado a

10-15ºC y mantenido con agitación. Entonces se agitó la mezcla a 15ºC durante una hora más, entonces se filtró y el sólido húmedo se lavó con acetona (250 g).

El sólido húmedo se secó a vacío durante 18 h a 40ºC, y durante 5 h a 60ºC obteniendo un polvo blanco (84,3 g; rendimiento del 94,4% calculado sobre una base anhidra y libre de disolvente; pérdida con el secado del 1,90%).

Ejemplo 12: Recuperación de gadobenato de dimeglumina soluble en agua a partir de una forma no trabajable del compuesto complejo usando MeOH y acetona, respectivamente como disolvente A y antidisolvente B.

Trabajando según las condiciones notificadas en el ejemplo comparativo 2C del documento EP2503990, se añadió gota a gota una disolución de gadobenato de dimeglumina (0,5 M; 100 ml, aproximadamente al 43% p/p) a un reactor que contenía 2-propanol (2 l) agitado a temperatura ambiente; se obtuvo un sólido gomoso pegajoso, que formaba grumos y costras en las paredes y el agitador del reactor. Se eliminó el disolvente mediante decantación y se disolvió el sólido en MeOH (130 g) a 45ºC. La disolución obtenida se concentró a presión reducida (70-90 mbar; 35ºC) para obtener un peso final de 130,8 g (concentración de gadobenato de dimeglumina del 40,4% p/p; contenido en agua del 10,1% (calculado como razón en tanto por ciento frente a la cantidad en peso de gadobenato en la disolución).

La disolución obtenida se enfrió hasta 25ºC y entonces se añadió, en 2 h, a un reactor que contenía acetona (450 g) mantenida, durante todo el tiempo de adición, a 19ºC y con agitación vigorosa. La mezcla se mantuvo a 19ºC y con agitación durante 4 h más, entonces se filtró y el sólido húmedo se lavó con acetona (150 g).

El sólido húmedo se secó a vacío durante 17 h a 40ºC, y durante 43 h a 60ºC (43,9 g; rendimiento del 86,9% calculado sobre una base anhidra y libre de disolvente; pérdida con el secado del 4,6%).

Ejemplo 13: Recuperación de gadobenato de dimeglumina soluble en agua a partir de una forma insoluble en agua del compuesto complejo usando etilenglicol y 2-propanol, respectivamente como disolvente A y antidisolvente B y lavando el sólido húmedo recogido con diisopropil éter.

Se liofilizó una disolución de gadobenato de dimeglumina (0,5 M; 66,3 ml), preparada según el procedimiento descrito en el ejemplo 1. Se obtuvo un sólido vítreo que se disolvió sucesivamente a 45ºC con 61,4 g de etilenglicol, obteniendo 100 g de una disolución de gadobenato de dimeglumina con una concentración del 35,1% p/p y un contenido en agua residual del 10,1% (calculado como razón en tanto por ciento frente a la cantidad en peso de gadobenato en la disolución).

En un reactor de 1 l, equipado con un agitador mecánico, se añadió 2-propanol (450 g) y se enfrío hasta 10ºC. Entonces se añadió en 1 h la disolución de gadobenato de dimeglumina en etilenglicol, mantenida a temperatura ambiente, manteniendo el reactor con agitación intensa. El precipitado sólido obtenido se filtró y se lavó con diisopropil éter (100 g); entonces se resuspendió el panel húmedo con 300 g de diisopropil éter y se mantuvo con agitación durante 2 h. El sólido se filtró y se secó durante 17,5 h a 25 mbar y 40ºC (30,76 g; rendimiento del 87%, calculado sobre una base anhidra y libre de disolvente; pérdida con el secado del 0,7%).

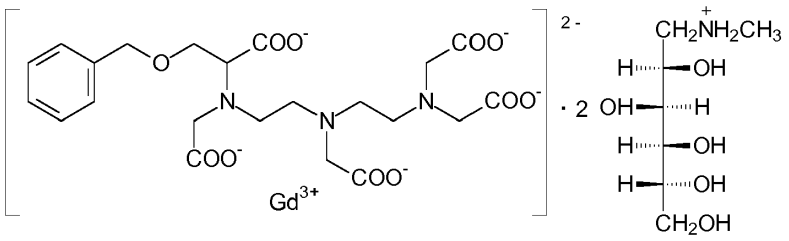
Tabla 1

		ANTIDISOLVENTE B											
Disolvente orgánico A		Aceto-na	MIBK	2-pro-panol	2-bu-tanol	Digli-ma	AcOEt	1-Metoxi-2-propanol	THF	Dietil éter	2-Bu-tanona	n-Buta-nol	CH_3CN
	Log P	-0,24	0,56	0,05	0,65	-0,36*	0,73	-0,44	0,46	0,89	0,29	0,84	-0,33
MeOH	-0,74	0,5	1,3	0,79	1,39	0,38	1,47	0,30	1,2	1,63	1,03	1,58	0,41
DMF	-1,01	0,77	1,57	1,06	1,66	0,65	1,74	0,57	1,47	1,9	1,3	1,85	0,68
DMAC	-0,77	0,53	1,33	0,82	1,42	0,41	1,50	0,33	1,23	1,66	1,06	1,61	0,44
DMSO	-1,35	1,11	1,91	1,4	2	0,99	2,08	0,91	1,81	2,24	1,64	2,19	1,02
ETILEN-GLICOL	-1,36*	1,12	1,92	1,41	2,01	1	2,09	0,92	1,82	2,25	1,65	2,20	1,03
DIETILEN-GLICOL	-1,47*	1,23	2,03	1,52	2,12	1,11	2,2	1,03	1,93	2,36	1,76	2,31	1,14

Los valores de log P son de CRC Handbook of Chemistry and Physic, 82 edición, 2001-2002, desde la página 16-43 hasta 16-47, o (marcado con *) de la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU., por el Instituto Nacional de Salud de los EE. UU.

REIVINDICACIONES

1.- Un proceso para la preparación de una forma sólida de compuesto de gadobenato de dimeglumina de fórmula



que comprende:

a) obtener una disolución del gadobenato de dimeglumina en un disolvente A seleccionado de agua, disolventes acuosos, disolventes orgánicos que tienen un valor de log P igual a o menor de -0,5 y mezclas de los mismos, en el que la cantidad en peso del agua opcionalmente presente en la disolución es como máximo igual a o menor que la cantidad en peso del gadobenato de dimeglumina comprendido en la disolución;

b) añadir la disolución obtenida de gadobenato de dimeglumina a un antidisolvente B, para obtener una forma sólida del gadobenato de dimeglumina; y

c) recoger la forma sólida obtenida del gadobenato de dimeglumina.

2.- El proceso según la reivindicación 1, en el que el antidisolvente B se mantiene con agitación y a una temperatura por debajo de 50ºC.

3.- El proceso según la reivindicación 2, en el que la temperatura está comprendida entre 0 y 25ºC.

4.- El proceso según la reivindicación 3, en el que la etapa a) comprende obtener una disolución del gadobenato de dimeglumina en un disolvente orgánico A que tiene un valor de log P de desde -1,5 hasta -0,5.

5.- El proceso según la reivindicación 3, en el que la etapa a) comprende obtener una disolución del gadobenato de dimeglumina en agua o un disolvente acuoso A con una concentración de al menos el 50% p/p.

6.- El proceso según la reivindicación 5, en el que la concentración de la disolución obtenida de gadobenato de dimeglumina es de desde el 53% hasta el 65% (p/p).

7.- El proceso según la reivindicación 4, que comprende concentrar una disolución acuosa de gadobenato de dimeglumina hasta una concentración de desde el 65% (p/p) hasta un residuo, y entonces diluir dicha disolución concentrada, o solubilizar dicho residuo, con una cantidad del disolvente orgánico A para dar una disolución orgánica del gadobenato de dimeglumina.

8.- El proceso según la reivindicación 7, en el que la disolución orgánica comprende una cantidad de agua o disolvente acuoso residual que, en peso, es menor del 35% de la cantidad en peso del gadobenato de dimeglumina en disolución.

9.- El proceso según la reivindicación 4 o una cualquiera de las reivindicaciones 7 - 8, en el que el disolvente orgánico A se selecciona del grupo que consiste en: metanol, DMSO, DMAC, DMF, etilenglicol, dietilenglicol y mezclas de los mismos.

10.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en el que etapa b) comprende añadir la disolución acuosa obtenida de gadobenato de dimeglumina a un antidisolvente B que tiene un valor de log P que oscila entre -0,5 y 1,0.

11.- El proceso según la reivindicación 10, en el que el antidisolvente B se mantiene con agitación a una temperatura de desde 0 hasta 10ºC.

12.- El proceso según la reivindicación 11, en el que la adición de la disolución de gadobenato de dimeglumina al antidisolvente B se realiza en un tiempo que oscila entre 1 y 8 horas.

13.- El proceso según la reivindicación 10, en el que el antidisolvente B se selecciona de acetona y 2-propanol.

14.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 7 – 9, en el que la etapa b) comprende añadir la disolución orgánica obtenida del gadobenato de dimeglumina a un antidisolvente B que tiene un valor de log P que oscila entre -0,5 y aproximadamente 2,0, y superar el del disolvente orgánico A de un valor que oscila entre 0,25 y aproximadamente 3,5.

15.- El proceso según la reivindicación 14, en el que el antidisolvente B se mantiene con agitación y a una temperatura de desde 10 hasta 25ºC.

16.- El proceso según las reivindicaciones 15, en el que la adición de la disolución de gadobenato de dimeglumina al antidisolvente B se realiza en un tiempo de desde 2 hasta 6 horas.

17.- El proceso según la reivindicación 14, en el que el antidisolvente B se selecciona del grupo que consiste en: cetonas seleccionadas de MIBK, 2-butanona y ciclohexanona; alcoholes C_2-C_5 seleccionados de 2-propanol, 2-butanol, etanol, n-butanol, 2-metil-1-propanol, alcohol t-butílico y 1-metoxi-2-propanol; éteres seleccionados de dietil éter, metil-t-butil éter, diglima, THF y 2-MetF; acetato de etilo; acetonitrilo y nitrometano.

18.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, en el que la cantidad en peso del antidisolvente B es al menos 4 veces la cantidad en peso del gadobenato de dimeglumina.

19.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18, en el que la etapa c) comprende recoger mediante filtración, llevada a cabo opcionalmente bajo una atmósfera inerte, la forma sólida de gadobenato de dimeglumina obtenida en la etapa b) del proceso, lavar opcionalmente el compuesto húmedo recogido con un disolvente de bajo punto de ebullición, y secarlo.

20.- El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el par disolvente A:-antidisolvente B se selecciona del grupo que consiste en agua:2-propanol; disolvente acuoso:acetona; MeOH:2-propanol; MeOH:acetona; MeOH:AcOEt; MeOH:diglima; DMF:2-propanol; MeOH:2-butanol; etilenglicol:2-propanol; MeOH:n-butanol; MeOH:MIBK.

21.- El proceso según la reivindicación 1, en el que la etapa a) del proceso comprende obtener una disolución de gadobenato de dimeglumina solubilizando una forma sólida gomosa o vítrea insoluble en agua o que puede trabajarse difícilmente de dicho compuesto complejo en un disolvente A.