

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 780 599**

51 Int. Cl.:

**A61K 49/10** (2006.01)

**C07F 5/00** (2006.01)

**C07D 257/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2012** **E 14172784 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 2896405**

54 Título: **Preparación de gadobutrol de alta pureza**

30 Prioridad:

**21.04.2011 DE 102011100128**

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

**26.08.2020**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH  
(100.0%)  
Alfred Nobel Strasse 10  
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**PLATZEK, JOHANNES y  
TRETMANN, WILHELM**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

**ES 2 780 599 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).

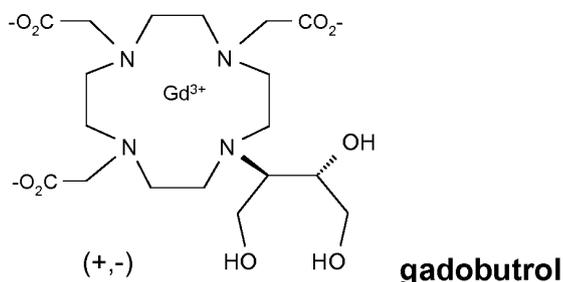
## DESCRIPCIÓN

Preparación de gadobutrol de alta pureza

La presente divulgación se refiere a un procedimiento para preparar gadobutrol de alta pureza, a gadobutrol con una pureza mayor del 99,7 o el 99,8 o el 99,9 % y a al uso para preparar una formulación farmacéutica para aplicación parenteral.

Los desarrollos más recientes en el campo de los agentes de contraste de RM que contienen gadolinio (documento EP 0448191 B1, Patente de EE.UU. 5.980.864, documento EP 0643705 B1, documento EP 0986548 B1, documento EP 0596586 B1) incluyen al agente de contraste para TRM gadobutrol (Gadovist® 1.0) que se ha aprobado durante un tiempo relativamente prolongado en Europa y más recientemente también en los EE.UU. con el nombre Gadavist®.

La acción de contraste se basa en el gadobutrol, un complejo no iónico que consiste en gadolinio(III) y el ligando macrocíclico ácido dihidroxihidroxiimetilpropil-tetraazaciclododecanotriacético (butrol), que entre otras cosas, en las dosificaciones recomendadas clínicamente, permite los obtener tiempos de relajación más cortos en los protones del agua de los tejidos.



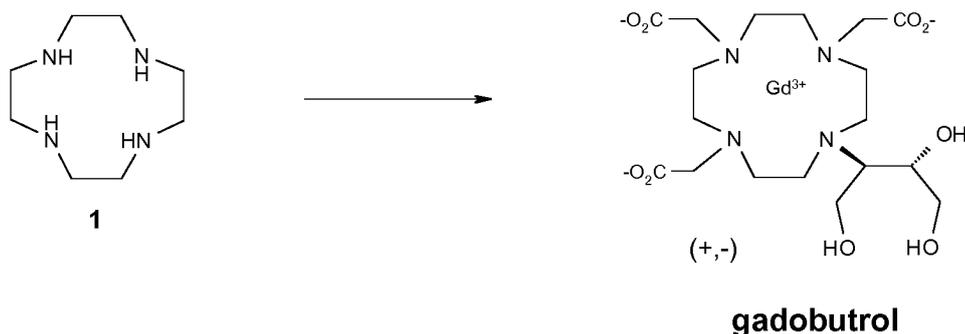
Debido a su importancia para el diagnóstico por imágenes, en particular el diagnóstico por IRM, los complejos de metales, en particular el complejo de gadolinio N-(1-hidroxiimetil-2,3-dihidroxiopropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano "gadobutrol" (documento DE 4009119) puede prepararse por diversas rutas. A pesar del progreso conseguido en comparación con los procedimientos originales, aún existe la necesidad de síntesis que sean menos dañinas para el medio ambiente y más rentables y que sean apropiadas para implementar especialmente a escala industrial. En particular, existe una alta demanda de altas capacidades de producción de productos de alta calidad. En años más recientes, ha habido una tendencia a reemplazar algunos o todos los agentes de contraste de cadena abierta por agentes de contraste cíclicos. En este punto, existe el requisito de producir productos particularmente puros, que además también deberían ser rentables. En general, estos son requisitos mutuamente excluyentes, ya que los productos de alta calidad son costosos de producir debido a las medidas de purificación específicas que son necesarias. Para un óptimo control de calidad, es necesario que haya disponible un procedimiento muy confiable para la determinación analítica que permita la detección y cuantificación de todos los componentes minoritarios que estén presentes.

Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento económicamente favorable para producir gadobutrol y también de un procedimiento analítico que permita la detección selectiva y la cuantificación de cantidades mínimas de componentes minoritarios (monitorización de la producción).

Unos aspectos muy importantes en la preparación de gadobutrol son la calidad y los costes de producción del producto final. Debido a los requisitos de las regulaciones, deben satisfacerse altas normativas de calidad. En este contexto tienen interés la pureza y el contenido del compuesto activo. Con relación a la pureza, en particular es necesario monitorizar el espectro de subproductos. Debe realizarse una calificación y evaluación toxicológica de los componentes minoritarios. En consecuencia, en la memoria descriptiva se da una lista de los mismos y se define la máxima cantidad en que aparecen en el producto. Debido a razones de seguridad del producto y por el bien del paciente, el espectro de subproductos y/o la presencia de contaminantes individuales se mantienen en el nivel más bajo posible.

En este contexto, el polimorfismo del compuesto activo es importante, porque está estrechamente relacionado con la solubilidad en agua y la vida útil. En consecuencia, es deseable que el procedimiento de acuerdo con la invención produzca la forma polimórfica que tiene la mejor solubilidad en agua y que sea más estable en el almacenamiento.

La técnica anterior describe la preparación con alto rendimiento de gadobutrol comenzando a partir de un cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) de fórmula 1, que se conoce a partir de las referencias (documento DE19608307).



La técnica anterior más cercana más (Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093 y documento DE 19724186 A, documento DE19608307 A) y el documento EP 1343770 B1 describen procedimientos en los que el ligando butrol se aísla como un complejo de litio y se convierte adicionalmente para dar el producto final.

- 5 El documento EP 0988294 A1 se refiere a un procedimiento para la preparación de complejos de quelantes macrocíclicos con iones trivalentes metálicos paramagnéticos, que comprende: a) la reacción de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano con ortoformiato de trietilo para dar 5H,9bH-2a,4a,7,9a-octahidrotetraazacicloocta[cd]pentaleno; b) la reacción de carboximetilación en agua; c) la reacción de hidrólisis en condiciones básicas; d) la alquilación de acuerdo con procedimientos conocidos con un epóxido en agua; e) la complejación de acuerdo con procedimientos conocidos llevada a cabo en agua mediante la adición de una sal metálica paramagnética; f) la purificación por diafiltración, desalando al final la solución acuosa sobre resinas de intercambio iónico y g) la cristalización o la recuperación.
- 10

- 15 El documento US 5994536 A se refiere al procedimiento para la mono- y la 1,7-bis-N-β-hidroxi alquilación de cicleno, a los correspondientes complejos de mono- y 1,7-bis-N-β-hidroxi alquil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-Li-sal como productos intermedios en el procedimiento y al uso del complejo N-(6-hidroxi-2,3-dimetil-1,3-dioxepan-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-Li-sal para la producción de gadobutrol.

Describe la reacción de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano con 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5,1,0]octano y cloruro de litio en isopropanol a temperaturas elevadas, en la que el producto obtenido se aísla de MTB-éter. Este producto se hace reaccionar además con ácido cloroacético y NaOH.

- 20 Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento que permita que se produzca gadobutrol con alto rendimiento y con la más alta pureza (conforme a la memoria descriptiva).

- El objeto de la invención se logra mediante un procedimiento para producir gadobutrol de alta pureza (= el complejo con gadolinio de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxi propil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) caracterizado porque el material de partida cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) se hace reaccionar con 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y cloruro de litio en isopropanol a temperaturas elevadas, después se destila en agua y se alquila con monocloroacetato de sodio en medio alcalino, se trata en condiciones clorhídricas, las sales se retiran mediante la adición de metanol y el ligando bruto se hace reaccionar con óxido de gadolinio en agua a temperaturas elevadas, después el pH se ajusta con hidróxido de litio a 7,1-7,4, la solución se concentra y se añade etanol en una cantidad tal que se alcance un contenido de agua del 7,0-9,5 %, después la mezcla se calienta a reflujo durante al menos 60 minutos y el producto bruto, después de enfriarse, se aísla y se seca a 46 °-48 °C, el producto bruto se disuelve después en agua y se purifica en una cascada de intercambiadores iónicos, en el que la solución se hace pasar en primer lugar a través del intercambiador iónico ácido y después a través del básico, la solución purificada, que tiene una conductancia de < 20 μS/cm, después se concentra, se trata con carbón activado, se somete a filtración estéril y mediante la adición dosificada de etanol, se ajusta a un contenido de agua en el intervalo del 10 - 12 %, después se lleva a ebullición a reflujo y se enfría y el producto se aísla y se seca a 53-55 °C.
- 25
- 30
- 35

- Se desvela un procedimiento para producir butrol de alta pureza (= el complejo con gadolinio de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxi propil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) que comprende la reacción del material de partida cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) con 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y cloruro de litio en alcohol a temperaturas elevadas, alquilación con monocloroacetato de sodio en medio alcalino, tratamiento en condiciones ácidas, retirada de las sales y adición de óxido de gadolinio, después el ajuste de pH con hidróxido de litio a un valor neutro a ligeramente básico, concentración de la solución y adición de alcohol, después calentar a reflujo y, después de enfriar, aislar y secar el producto bruto, disolución del producto bruto en agua y purificación en un intercambiador iónico, después tratamiento con carbón activado seguido de filtración estéril, después se lleva a ebullición a reflujo, enfriamiento y aislamiento y secado del producto.
- 40

- 45 Se desvela además un procedimiento, en el que el material de partida cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) se hace reaccionar con 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y cloruro de litio en isopropanol a temperaturas elevadas, después se destila sobre agua y se alquila con monocloroacetato de sodio en medio alcalino, se trata en condiciones clorhídricas, se retiran las sales mediante la adición de metanol y el ligando bruto se hace reaccionar con

óxido de gadolinio en agua a temperaturas elevadas, después el pH se ajusta con hidróxido de litio a 7,1-7,4, la solución se concentra y se añade etanol en una cantidad tal que se alcanza un contenido de agua del 7 - 17 %, preferentemente el 8,0-9,0 %, después la mezcla se calienta a reflujo durante al menos 60 minutos y el producto bruto, después del enfriamiento, se aísla y se seca, preferentemente se seca a 46°-48 °C, el producto bruto se disuelve después en agua y se purifica en una cascada de intercambiadores iónicos, en la que la solución se hace pasar primero a través del intercambiador iónico ácido y después a través del básico, la solución purificada, que tiene una conductancia de < 40 µS/cm, después se concentra, se trata con carbón activado, se somete a filtración estéril y, por adición dosificada de etanol, se ajusta a un contenido de agua dentro en el intervalo del 7 - 17 %, preferentemente el 11 %, después se lleva a ebullición a reflujo y se enfría y el producto se aísla y se seca.

Este es en particular un procedimiento en el que el material de partida cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) se hace reaccionar con 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y cloruro de litio en isopropanol a temperaturas elevadas, después se destila sobre agua y se alquila con monocloroacetato de sodio en medio alcalino y se trata en condiciones clorhídricas, se retiran las sales por adición de metanol y el ligando bruto se hace reaccionar con óxido de gadolinio en agua a temperaturas elevadas, el pH se ajusta después con hidróxido de litio a 7,1-7,4, la solución se concentra y se añade etanol en una cantidad tal que se alcanza un contenido de agua de en particular preferentemente el 8,5 %, después la mezcla se calienta a reflujo durante al menos 60 minutos y el producto bruto, después del enfriamiento, se aísla y se seca a 46 °-48 °C, el producto bruto se disuelve después en agua y se purifica en una cascada de intercambiadores iónicos, en el que la solución se hace pasar primero a través del intercambiador iónico ácido y después a través del básico, la solución purificada, que tiene una conductancia de < 20 µS/cm, después se concentra, se trata con carbón activado, después se somete a filtración estéril y, por adición dosificada de etanol durante un período de 120 minutos, se ajusta a un contenido de agua del 10 - 12 %, preferentemente el 11 %, después se lleva a ebullición a reflujo y se enfría y el producto se aísla y se seca, preferentemente se seca a 53-55 °C.

En una realización preferida el procedimiento de la invención se caracteriza porque el material de partida cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) se hace reaccionar con 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y LiCl en isopropanol a temperaturas elevadas, después se destila sobre agua y se alquila con monocloroacetato de sodio en medio alcalino y se trata en condiciones clorhídricas, se retiran las sales por adición de metanol y el ligando bruto se hace reaccionar con óxido de gadolinio en agua a temperaturas elevadas, el pH se ajusta después con hidróxido de litio a 7,1-7,4, la solución se concentra y se añade etanol en una cantidad tal que se alcanza un contenido de agua de preferentemente el 8,5 %, la mezcla se calienta después a reflujo durante al menos 60 minutos y el producto bruto, después del enfriamiento, se aísla y se seca a 46 °-48 °C, el producto bruto se disuelve en agua y se purifica en una cascada de intercambiadores iónicos, en el que la solución se hace pasar primero a través del intercambiador iónico ácido, la solución purificada, que tiene una conductancia de < 20 µS/cm, se concentra, se trata con carbón activado, después se somete a filtración estéril y, por adición dosificada de etanol durante un período de 120 minutos, se ajusta a un contenido de agua del 10 - 12 %, después se lleva a ebullición a reflujo y se enfría y el producto se aísla y se seca a 53-55 °C.

En una realización preferida el procedimiento de la invención se caracteriza porque el Gadobutrol obtenido tiene una pureza (de acuerdo con HPLC) de más del 99,7 % que comprende menos del 0,01 % de iones gadolinio(III) libres, comprendiendo un contenido de disolvente etanol residual de menos de 200 ppm y comprendiendo una proporción de ligando butrol (=N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) de menos del 0,03 %.

Para la cascada de intercambiadores iónicos, en el procedimiento se emplean los siguientes intercambiadores: Los intercambiadores adecuados son los intercambiadores iónicos comerciales habituales.

De manera ventajosa, el intercambiador iónico ácido usado es Amberlite IRC 50, y el intercambiador básico usado es IRA 67. Después de esta purificación por una cascada de intercambiadores iónicos, en la que la solución se hace pasar primero a través del intercambiador iónico ácido y después a través del básico, la solución purificada de esa manera, que tiene una conductancia < 20 µS/cm, después se concentra, se trata con carbón activado, tal como por ejemplo carbón activado Norit SX Plus, después se somete a filtración estéril y, por adición dosificada de etanol durante un período de 120 minutos, se ajusta a un contenido de agua de preferentemente el 11 %, después se lleva a ebullición a reflujo y se enfría y el producto se aísla y se seca a 53-55 °C.

A continuación se da en detalle una descripción detallada del procedimiento novedoso de acuerdo con la invención:

- Después de complejar el ligando butrol, presente en una solución acuosa, con óxido de gadolinio (120 minutos, 90 °C) y del ajuste del pH con hidróxido de litio monohidrato a un pH 7,1 - 7,4, la mezcla se concentra sustancialmente a presión reducida. A la solución que queda se le añade etanol. En este punto, se asegura que el contenido final de agua que se alcanza sea del 7,0 - 9,5 %, preferentemente el 8,0 - 9,0 %, y en particular preferentemente del 8,5 % (este se obtiene mediante una adición adicional de etanol o como alternativa agua). La mezcla se calienta a reflujo (60 minutos), y se continúa con la agitación a una temperatura de la camisa de 100 °C durante 480 minutos. La mezcla se enfría a 20 °C. El producto bruto se aísla usando una centrifuga o una nuez a presión, y la torta de filtro se lava con etanol y después se seca a 58 °C (camisa) bajo presión reducida hasta que se alcanza una temperatura interna de 48 °C.

- El producto bruto (gadobutrol, bruto) se disuelve en agua. Se realiza una purificación adicional con una cascada de intercambiadores iónicos de la siguiente manera: la solución acuosa se añade inicialmente a un intercambiador iónico ácido AMBERLITE IRC 50. El eluato se añade después directamente al intercambiador básico IRA 67. El eluato se bombea de retorno sobre el intercambiador ácido, etc. La solución se recicla hasta que la conductividad de la solución haya alcanzado un valor de < 20 uS/cm. Después, la solución se concentra cuidadosa y suavemente a 5 kPa en un evaporador de capa delgada. El tratamiento con el intercambiador iónico proporciona un producto que ya es de muy alta calidad. El análisis muestra que aún hay presentes cantidades muy pequeñas de los siguientes componentes:

Véase la Figura 14, fórmula III

Debido a su carga negativa, el Gd-DOTA se adsorbe por completo sobre el intercambiador de aniones. Gd-DO3A es un compuesto eléctricamente neutro y por lo tanto no se absorbe sobre el intercambiador iónico. A diferencia de las otras dos impurezas (los ligandos di-TOBO y el ligando butrol), Gd-DO3A tiene una naturaleza más lipófila. Sin embargo, sorprendentemente, el análisis detecta los ligandos di-TOBO diastereoméricos (los potenciales complejos de Gd, que no son muy estables, pueden perder gadolinio en el intercambiador de cationes). Además, se observa la presencia de ligando butrol libre (en este punto, también, el intercambiador iónico ácido puede sustraer Gd del complejo). Para una persona experta en la materia, la presencia de los ligandos di-TOBO y el ligando butrol después de esta etapa de purificación es sorprendente, porque se podría esperar que las sustancias que potencialmente contienen grupos amina y ácidos serían absorbidos cuantitativamente sobre el intercambiador iónico.

Como los 3 subproductos mencionados son las impurezas críticas que en todos los casos deben mantenerse tan bajas como sea posible, se requiere una etapa de purificación adicional. En este punto, deben elegirse las condiciones de tal manera que se obtenga un máximo rendimiento con calidad óptima.

Mediante la adición de agua, la fracción concentrada que contiene producto, proveniente de la purificación por intercambio iónico se ajusta a una concentración del 19,1 al 20,9 % (p/p). Esto es seguido del tratamiento con carbón activado, cuyo propósito es la mayor reducción posible del valor de endotoxina del producto (preparación para administración parenteral). Para este fin, el producto se agitó con NORIT SX Plus (conductividad 20 µS) a 20 °C durante 60 minutos y después se separó del carbono por filtración, y el filtrado se filtra a través de un filtro estéril de bujías y se concentra suavemente a presión reducida (temperatura de la camisa como máximo de 80 °C). La temperatura de la camisa se baja hasta 75 °C y se añade una primera cantidad parcial de etanol, después se añade una segunda cantidad parcial de etanol durante un período de 120 minutos de tal manera que la temperatura (interna) no cae por abajo de los 72 °C. El contenido de agua de la solución se determina de acuerdo con Karl-Fischer. El valor debería ser del 10,0 al 12,0, preferentemente del 10,5-11,5 %, en particular preferentemente del 11 %. Si no se alcanza el valor diana, puede ajustarse de forma precisa mediante la adición adicional de agua o etanol. Después, la mezcla se hierve a reflujo durante 120 minutos. La mezcla se deja enfriar hasta 20 °C y el producto se aísla usando una centrifuga o una nuez a presión, lavándose la torta de filtro con etanol.

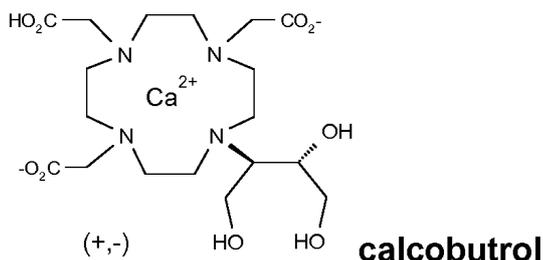
El secado de gadobutrol puro se lleva a cabo a presión reducida a una temperatura interna de >53 °C y con una temperatura de la camisa de 55 °C. El producto final se usa para llenar saquitos de PE recubiertos de aluminio. Mediante la selección apropiada de los parámetros de secado, es posible reducir la cantidad residual de etanol a < 202 ppm.

La divulgación también se refiere a gadobutrol de una pureza (de acuerdo con HPLC) de más del 99,7 o el 99,8 o el 99,9 % y a gadobutrol de una pureza de más del 99,7 o el 99,8 o el 99,9 %, que comprende iones gadolinio(III) libres en una cantidad de menos del 0,01 %,

teniendo un contenido de disolvente etanol residual de menos de 200 ppm y comprendiendo el ligando butrol (= N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) en una proporción de menos del 0,03 %.

Un requisito es mantener el contenido del formador de complejo libre (ligando butrol, fórmula 3) tan bajo como sea posible.

Durante la preparación del producto farmacéutico GADOVIST® se añade a la formulación un ligero exceso de formador de complejo (en el orden de aproximadamente el 0,1 %) en forma del complejo calcio/butrol (Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093). El calcobutrol es un aditivo en las formulaciones farmacéuticas de gadobutrol y tiene la tarea de evitar una liberación de gadolinio libre en la formulación (soluciones) (véase el documento EP 0 270 483 B2).



Este enfoque asegura la máxima estabilidad de las soluciones acuosas y permite su almacenamiento durante un período de tiempo relativamente prolongado. El problema que se encuentra durante el almacenamiento de agentes de contraste que comprenden gadolinio en solución acuosa es la trans-quelación de gadolinio a partir del complejo con iones metálicos provenientes del vidrio de los viales (por ejemplo Zn, Cr, etc.), que también forman complejos estables y podrían dar como resultado la formación de iones gadolinio libres tóxicos. Si a la formulación no se le añade un exceso de formador de complejo, se forma gadolinio libre. A diferencia de esto, el complejo con calcio termodinámicamente menos estable del ligando butrol intercambia fácilmente el calcio. Como el calcio es un elemento que se encuentra naturalmente en el cuerpo, es toxicológicamente aceptable y de esa manera asegura una absoluta seguridad para el paciente (la formación de gadolinio libre puede excluirse con absoluta certeza).

El exceso de formador de complejo (en forma del complejo con calcio) en la formulación está limitado por una especificación muy estrecha (0,08 - 0,14 %), y el uso de gadobutrol de alta pureza en el cual la proporción de ligando butrol es tan bajo como sea posible es por lo tanto una condición previa porque de otra manera el exceso total de formador de complejo sería > 0,14 % en moles (suma del complejo calcio/butrol y ligando butrol). Esto hace que se obtengan lotes "fuera de las especificaciones", es decir lotes que no satisfacen las especificaciones, en la producción farmacéutica, que podrían dar como resultado considerables pérdidas económicas. Esto representó un grave problema en la preparación inicial del gadobutrol, y por lo tanto hubo una gran necesidad de controlar este componente minoritario (ligando butrol) por un procedimiento de producción estable y por un procedimiento analítico sensible.

Una condición previa esencial para la preparación de gadobutrol de alta pureza es un procedimiento analítico especial que permita la detección y cuantificación de productos principales y subproductos (impurezas). Durante un tiempo prolongado, el principal problema específicamente en el análisis del gadobutrol fue esta cuantificación de la proporción de ligando butrol libre. Como la detección solo se realizaba por un procedimiento de titulación no selectivo (véanse los ejemplos), también se midieron los ligandos di-TOBO (véase el esquema de fórmulas más adelante) y se mostró la suma. Todos los lotes de gadobutrol preparados de acuerdo con la técnica anterior se caracterizaron por este "procedimiento de la suma". Con respecto al límite crítico descrito anteriormente basado en el contenido del formador de complejo libre (ligando butrol), esta era una situación absolutamente poco satisfactoria, que era necesario resolver. Además del objeto de proporcionar un procedimiento de preparación óptimo para dar un producto de excelente calidad, por lo tanto otro objeto consistió en proporcionar un procedimiento analítico para la monitorización selectiva de las impurezas principales que permita la determinación del contenido de ligando butrol y ligando di-TOBO con una exactitud del < 0,01 %. Solo al combinar el análisis y el procedimiento de preparación, es posible producir gadobutrol de > 99,7 % (= > calidad 99,9 % en un punto/pico).

El procedimiento novedoso de acuerdo con la invención posibilita, por combinación de condiciones de cristalización específicamente controladas, junto con un procedimiento analítico altamente selectivo, detectar subproductos < 0,01 %, y de esa manera proporcionar muy buen control sobre la pureza del compuesto activo gadobutrol y mantener el nivel de impurezas tan bajo como sea posible.

El esquema de preparación a continuación sirve para ilustrar el origen de las impurezas principales del gadobutrol: Véase la Figura 12, fórmulas II

Comenzando a partir de cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano), que se conoce de las referencias, en una primera etapa se condensa con el anillo biclotrioxaoctano (TOBO) como se describe en el documento EP 0986548 B1 (Schering AG) (la apertura del epóxido con cloruro de litio en isopropanol a reflujo da lugar al complejo N-(6-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxepan-5-il)-1,4,7,10-tetraaza ciclododecano/LiCl). Además del compuesto mono-sustituido que se desea, se obtienen como subproductos dos compuestos adicionales. Estos son los productos doblemente alquilados (Di-TOBO = complejo 1,7- y 1,4-bis(N-(6-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxepan-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano/LiCl), que se obtienen de manera similar en forma de los complejos con Li (4 diastereómeros de compuestos sustituidos en 1,4 y 1,7 en forma racémica, es decir, un total de 8 especies). Después de la reacción, los productos no se aíslan sino que la mezcla se continúa procesando directamente. El producto bruto de esta etapa de reacción aún comprende cicleno residual sin reaccionar (1) que se lleva a la siguiente etapa (por destilación, el disolvente isopropanol se reemplaza por agua).

En la siguiente etapa, usando la sal sódica del ácido cloroacético, los productos se alquilan en condiciones básicas controladas para dar los correspondientes ácidos acéticos (fase butrol). Esto es importante mantener el pH > 12 en todo momento. En esta etapa del procedimiento, las impurezas contenidas en el producto principal se alquilan, también, para dar un espectro de impurezas característico en esta fase. Además de los ligandos di-TOBO diastereoméricos, a partir del cicleno se forman DOTA y DO3A (por alquilación incompleta). Después de continuar el tratamiento ácido con ácido clorhídrico, las sales (principalmente NaCl) se separan por filtración después de la adición de metanol y el ligando butrol se prepara como una solución acuosa para la complejación con óxido de gadolinio.

La complejación con óxido de gadolinio en agua da el correspondiente producto bruto que, como componente principal, comprende esencialmente gadobutrol. Sin embargo, los subproductos descritos anteriormente son de manera similar ligandos complejantes de gadolinio y proporcionan los correspondientes complejos de Gd (4 complejos Gd-di-TOBO diastereoméricos, Gd-DOTA, Gd-DO3A).

En dichos aspectos, el procedimiento es análogo al procedimiento de la técnica anterior. La técnica anterior describe

el uso de etanol para la cristalización de gadobutrol bruto y puro y también se menciona etanol acuoso.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que, mediante la selección apropiada de los parámetros de cristalización tanto en las fases de gadobutrol bruto como puro, es posible obtener rendimientos excelentes y calidades de producto superiores.

- 5 Lo novedoso es el procedimiento específico que se describe a continuación que permite la preparación de gadobutrol de alta pureza teniendo purezas (de acuerdo con HPLC) de > 99,7 o 99,8 o 99,9 % en 4 etapas de procedimiento:

Etapa del procedimiento	Procedimiento	Límites críticos
1.	la cristalización a partir de etanol que tiene un contenido de agua definido proporciona un producto bruto: gadobutrol, bruto	contenido de agua 7,0-9,5 % preferentemente 8,0-9,0 % en particular preferentemente 8,5 %
2.	la purificación con intercambiador iónico da una solución acuosa de gadobutrol que ya está altamente purificado	conductividad < 20 uS/cm es importante que la solución se haga pasar primero a través del intercambiador ácido.
3.	la cristalización a partir etanol que tiene un contenido definido de agua proporciona un producto bruto: gadobutrol, puro	contenido de agua 10 - 12 % preferentemente 10,5-11,5 % en particular preferentemente 11 %
4.	secado bajo presión reducida	> 53 °C y < 55 °C

- 10 Un factor importante en el procedimiento novedoso de acuerdo con la invención es, sorprendentemente, el exacto ajuste a un contenido de agua particular en la cristalización tanto del producto bruto como el puro. Sorprendentemente, los límites son muy estrechos y el rendimiento óptimo se obtiene solo dentro de este intervalo. Sorprendentemente, al seleccionar un contenido específico de agua, es posible reducir la cantidad tanto de las impurezas lipófilas (por ejemplo DO3A) como también de las impurezas fuertemente hidrófilas (los ligandos di-TOBO, ligando butrol), con un rendimiento total de gadobutrol óptimo. Para una persona experta en la materia, esto no fue obvio, y por lo tanto fue sorprendente para todos.

- 15 Los rendimientos totales que se obtienen en el procedimiento novedoso de acuerdo con la invención (comenzando a partir de ciclono) son excelentes y se muestran en la tabla a continuación:

Etapa del procedimiento	Rendimiento
ciclono a gadobutrol, bruto	casi cuantitativo (> 96 %)
purificación con intercambiador iónico	74,1 %
cristalización final	96,9 %
rendimiento total (comenzando a partir de ciclono)	<b>70 %</b>

En combinación con la muy alta pureza, tal alto rendimiento total da lugar a una significativa mejora en términos económicos del procedimiento de producción.

- 20 La siguiente representación esquemática resume cómo el rendimiento total y la pureza se relacionan con el contenido de agua en la cristalización final (el principio también es válido para la primera cristalización): Véase la Figura 4: Rendimiento, pureza y contenidos de agua después de la cristalización final

- 25 Con el aumento del contenido de agua (lado izquierdo), se observa una disminución del rendimiento y al mismo tiempo un aumento de las impurezas lipófilas. Con la disminución del contenido de agua (lado derecho), el rendimiento aumenta; sin embargo, al mismo tiempo aumenta la proporción de impurezas hidrófilas. En consecuencia, fue muy sorprendente que tal alto rendimiento total (en comparación con la técnica anterior) pueda obtenerse combinado con excelente calidad.

- 30 Un punto adicional importante del procedimiento de acuerdo con la invención se basa en el hecho de que en la preparación se obtiene prácticamente solo un polimorfo principal (también se observa un segundo polimorfo no deseado, pero solo en cantidades insignificantes). Las propiedades físicas son de gran interés y son muy importantes porque se relacionan con la estabilidad de almacenamiento y la solubilidad del producto. Con una vida útil prolongada, es posible fabricar soluciones madre de producto que después pueden usarse para producir la preparación farmacéutica, en el presente caso GADOVIST®, a demanda. Esto permite una óptima flexibilidad en el procedimiento de preparación.

- 35 Se descubrió están presentes 2 polimorfos en forma de los monohidratos (contenido de agua 3-3,5 %):

**Monohidrato I y monohidrato II** (véanse los ejemplos en la parte posterior)

Se ha descubierto que, cuando se alcanza una pureza muy alta, preferentemente > 99,7 o 99,8 o 99,9 %, lo que está presente es sustancialmente el polimorfo I. Esto es importante ya que este polimorfo también tiene propiedades más favorables en comparación con el polimorfo II, en particular con respecto a la solubilidad de los polimorfos en agua.

5 La mejor solubilidad del polimorfo I asegura una preparación óptima de las formulaciones farmacéuticas (soluciones para administración parenteral en agua). De particular interés aquí es la solución de GADOVIST® 1 molar que se basa específicamente en la alta solubilidad del gadobutrol. Cuanto mejor sea la solubilidad del material en la producción farmacéutica, mejor y más reproducible será el procedimiento. Esto asegura una alta seguridad y reproducibilidad de la preparación.

10 En una realización adicional preferida el procedimiento de la invención se caracteriza por que el Gadobutrol obtenido tiene un contenido de agua del 3,0 al 3,5 %.

**Solubilidad de los polimorfos I y II en agua**

La tabla a continuación muestra la solubilidad de los dos polimorfos I y II de gadobutrol a 20 °C en agua

Polimorfo	Solubilidad en agua (g/l)
monohidrato I	1081 ± 2
monohidrato II	922 ± 9

15 Los valores determinados para la solubilidad de gadobutrol muestran que es soluble en agua en casi cualquier proporción. Sorprendentemente, el polimorfo I monohidrato I es más soluble que el monohidrato II. Esto es favorable con respecto al procedimiento de preparación de la formulación, pero no tiene efecto sobre la seguridad de la preparación (en el caso del polimorfo II, es necesaria una agitación más prolongada / en general, los lotes que comprenden una proporción de polimorfo II no se usan para favorecer un procedimiento de preparación normalizado).

**Estabilidad de almacenamiento**

20 Se almacenaron tres lotes del monohidrato I y un lote del monohidrato II en condiciones ICH. Ambas formas permanecieron sin cambios durante 6 meses a 40 °C / 75 % de humedad atmosférica relativa y durante 36 meses a 25 °C / 60 % de humedad atmosférica relativa y 30 °C / 75 % de humedad atmosférica relativa. No se observaron productos de descomposición y no hubo cambios sustanciales en otros parámetros de las especificaciones. Durante el almacenamiento, los lotes mantuvieron su estado sólido.

**Comportamiento de los monohidratos durante la preparación del producto farmacéutico**

30 Se observaron diferencias entre los dos monohidratos I y II durante la disolución del compuesto activo. En general, el tiempo necesario para obtener el monohidrato I en solución es de 45 minutos a 40-50 °C. Durante este tiempo, el monohidrato II se disolvió de manera incompleta. Para la disolución, fueron necesarios períodos de tiempo significativamente más prolongados.

**Caracterización analítica del gadobutrol**

35 Como ya se mencionó, el principal problema en el análisis fue el análisis de la diferenciación y cuantificación del ligando butrol y el ligando di-TOBO. Sorprendentemente, se descubrieron condiciones que permiten la determinación de estas impurezas principales con una precisión analítica del < 0,01 %, lo que representa un gran progreso en toda la cadena de producción. Con este procedimiento, por primera vez, fue posible diferenciar los procedimientos de cristalización con respecto a su eficiencia y productividad. Las siguientes tablas muestran los parámetros esenciales de este procedimiento (véanse también los ejemplos).

**Condiciones de la HPLC**

Longitud de la columna:	250 mm
Diámetro interno:	4,6 mm
Fase estacionaria 1:	Luna Fenilo-Hexilo 3 µm
Temperatura de la columna:	50 °C
Temperatura del automuestreador:	10 °C
Caudal:	1,0 ml/min
Detector Corona:	100 pA

(continuación)

**Condiciones de la HPLC**

Detector UV: 195 nm

Caudal: 1,0 ml/min

Parámetros del gradiente:

fase móvil A: Ácido fórmico al 0,0025 % de fuerza + 0,5 % de acetonitrilo

fase móvil B: Acetonitrilo

Etapa	Tiempo [min]	A [%]	B [%]	Perfil del gradiente
1	0,0	100	0	---
2	15,0	100	0	isocrático
3	30,0	75	25	lineal
4	30,1	100	0	lineal
5	40,0	100	0	equilibrado

La calidad de los lotes de gadobutrol preparados por el procedimiento novedoso de acuerdo con la invención para la cristalización específica puede resumirse como sigue:

Parámetro analítico	Valores de medición encontrados
pureza (HPLC)	> 99,7 o 99,8 o 99,9 %
Gd3+ libre	< 0,01 %
ligando butrol	< 0,03 %
ligando di-TOBO	< 0,03 %
Gd-DO3A	< 0,03 %
impurezas no especificadas	< 0,03 %
contenido	98 - 102 %
endotoxinas	< 0,5 UE
cantidad residual de disolvente etanol	< 200 ppm

5

El procedimiento de acuerdo con la invención permite la producción rentable del gadobutrol en lotes individuales en una escala de 100 kg. En este punto, al seleccionar los parámetros de cristalización, fue posible obtener un rendimiento óptimo combinado con una óptima pureza. Debido a la alta pureza, es posible producir el polimorfo I de una manera reproducible, lo que significa en principio una gran flexibilidad con respecto al almacenamiento del compuesto activo y en segundo lugar una buena velocidad de disolución en la producción farmacéutica de la formulación.

10

Se desvela además el uso del gadobutrol de alta pureza para producir una formulación farmacéutica para administración parenteral. Las condiciones de una preparación tal se conocen a partir de la técnica anterior y son familiares para las personas expertas en la materia (documento EP 0448191 B1, Patente CA 1341176, documento EP 0643705 B1, documento EP 0986548 B1, documento EP 0596586 B1).

15

La invención se ilustra mediante los ejemplos a continuación, en los que se usaron los siguientes procedimientos analíticos:

**Procedimientos:****1). Procedimientos usados para determinar la pureza:**

20

El procedimiento que se describe a continuación se usó en primer lugar y también sirvió para determinar las purzas de los procedimientos de preparación descritos en la técnica anterior.

### 1.1. Procedimiento: valoración fotométrica no selectiva de formadores de complejo libres

#### Principio del procedimiento

El compuesto activo se cuantifica por valoración. El cambio de color se monitoriza fotométricamente.

#### Reactivos

- 5 solución 1 N de hidróxido de sodio  
 ácido clorhídrico al 1 % [m/V]  
 agua  
 Rg 0688, solución indicadora/tampón III
- 10 solución de sulfato de gadolinio 0,00025 N solución patrón  
 solución de edetato de sodio 0,00025 M solución patrón

#### Procedimiento de prueba

Para laboratorios que comprenden robots para el análisis automatizado, el procedimiento de trabajo a continuación no es válido; se reemplaza por el correspondiente procedimiento de trabajo de laboratorio.

#### Solución de prueba

- 15 En un vaso de precipitados de 50 ml, se disuelven 0,2250 - 0,2750 g de la sustancia de prueba, m, en un vaso de precipitados de 50 ml en 5,00 ml de solución de sulfato de gadolinio, V[1]. Después se calienta la solución en un baño de agua en ebullición durante 15 min. Después del enfriamiento, se añaden 10,0 ml de Rg 0688 solución indicadora/tampón III y el pH se ajusta a 5,0 0,1 usando ácido clorhídrico al 1 % [p/v] o solución de hidróxido de sodio 1 N. El pH se mide potenciométricamente usando un electrodo de vidrio de combinación.

#### 20 Práctica

Con agitación magnética, se valora la solución de edetato de sodio, V[2], en la solución de prueba hasta alcanzar el punto final determinado electrónicamente. El cambio de color de violeta-rojo pasando por amarillo-anaranjado a amarillo se monitoriza fotométricamente. La evaluación se lleva a cabo graficando la curva o usando el software de los instrumentos. El punto de equivalencia se determina prolongando la línea inicial y la tangente; la lectura del volumen de la valoración corresponde a la solución patrón, V[2], consumida.

25

#### Condiciones de prueba

instrumento:	por ejemplo Titroprocessor 682, de Metrohm
fotómetro:	por ejemplo fotómetro de fibra óptica 662
longitud de onda:	570 nm
valor inicial de transmisión:	15 %
bureta:	por ejemplo Dosimat 665; precisión de dosificación 10 ml 0,005 ml
velocidad de valoración:	alta
agitador:	agitación intensa

#### Cálculos

formador de complejo libre en %, calc. como butrol (ZK 00150307), calc. para sustancia anhidra y libre de disolvente

$$= \frac{(V[1] \times T[1] - V[2] \times T[2]) \times 0,00025 \times 450,49 \times 10}{m \times (100 - (W + LM))}$$

- V[1] = consumo de solución de sulfato de gadolinio en ml  
 V[2] = consumo de solución PATRÓN de edetato de sodio en ml  
 T[1] = título de la solución de sulfato de gadolinio  
 T[2] = título de la solución de edetato de sodio  
 M = sustancia de prueba pesada, en g  
 W = resultado de la medición del procedimiento de prueba como % de agua  
 LM = resultado de la medición del procedimiento de prueba como % de etanol  
 450,49 = masa molar de ZK 00150307 en g/mol

1 ml de solución patrón de edetato de sodio corresponde a 450,49 mg de ZK 00150307.

## 2). Procedimiento novedoso selectivo para la determinación de butrol y ligando di-TOBO

5 En el contexto del desarrollo del procedimiento novedoso para la preparación de gadobutrol de acuerdo con la invención, se desarrolló un procedimiento de HPLC muy específico para la diferenciación del ligando butrol de otras impurezas (por ejemplo: del ligando di-TOBO):

### Parámetros del procedimiento

#### Condiciones de la HPLC

Longitud de la columna:	250 mm
Diámetro interno:	4,6 mm
Fase estacionaria 1:	Luna Fenilo-Hexilo 3 µm
Temperatura de la columna:	50 °C
Temperatura del automuestreador:	10 °C
Caudal:	1,0 ml/min
Detector Corona:	100 pA
Detector UV:	195 nm
Caudal:	1,0 ml/min

#### Parámetros del gradiente:

fase móvil A: Ácido fórmico al 0,0025 % de fuerza + 0,5 % de acetonitrilo  
 fase móvil B: Acetonitrilo

Etapa	Tiempo [min]	A [%]	B [%]	Perfil del gradiente
1	0,0	100	0	- - -
2	15,0	100	0	isocrático
3	30,0	75	25	lineal
4	30,1	100	0	lineal
5	40,0	100	0	equilibrado

fase móvil A: 50 µl de ácido fórmico al 50 % de fuerza en 995 g de agua + 5 ml de ACN pipeteado usando una pipeta de transferencia calidad del ácido fórmico: para HPLC o CL-EM  
 calidad del acetonitrilo: *Hypergrade*

solución de prueba: en matraces de 10 ml, las muestras se disuelven en la fase móvil A y el matraz se llena hasta la marca.

volumen de inyección: 20 µl

Notas: pesada: 25,0 mg/10 ml  
 Las muestras han de cargarse en viales de polipropileno.

La tabla a continuación muestra los tiempos de retención del gadobutrol y las impurezas principales relevantes:

#### Tiempos de retención y tiempos de retención relativos

N.º	Nombre	TR [min]	TRR
1	ligando di-TOBO	2,9	0,22
1b	Gd-di-TOBO	3,3	0,25
2	ligando butrol	4,85	0,36
<b>3</b>	<b>gadobutrol</b>	<b>13,3</b>	<b>1,00</b>

(continuación)

N.º	Nombre	TR [min]	TRR
4	Gd-DO3A	15,3	1,15
5	GD-DO3A	30,2	2,27

**Síntesis de Gd-di-TOBO (N.º 1b, el contraión usado fue acetato en vez de cloruro):**

- 5 Para un procedimiento de determinación sin ambigüedades del complejo de gadolinio del ligando di-TOBO, este se preparó especialmente (documento EP 0985548 B1, Ejemplo 1). Sin embargo, se descubrió en las investigaciones que no hay complejo con Gd del ligando di-TOBO presente en el producto final (el complejo no es suficientemente estable y probablemente se descompone sobre el intercambiador iónico ácido)  
Véase la Figura 13, Fórmulas III  
Véase la Figura 5 - Espectros EM

**10 Ejemplo 1**

Preparación de gadobutrol (Complejo con Gd de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxiopropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano)

- 15 De manera similar al Ejemplo 1 y al Ejemplo 5 de la publicación abierta a la inspección pública EP 0986548 B1, el gadobutrol bruto, empezando con cicleno, se prepara en una reacción en un solo recipiente y después se purifica en intercambiadores iónicos y finalmente se convierte por cristalización en gadobutrol puro.

**A. Preparación de gadobutrol bruto**

Inicialmente se cargan 160 kg de cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano), 154 kg de 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y 34,7 kg de cloruro de litio en 325 kg de isopropanol y se calienta a reflujo durante 1320 minutos.

- 20 Se añaden 1250 l de agua y la mezcla se destila hasta alcanzar una temperatura interna de 78 °C. Después, la mezcla se recoge con 805 l de agua, y se añaden 375 kg de monocloroacetato de sodio a 35 °C, seguidos de 120 kg de solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 % de fuerza. La mezcla se calienta a una temperatura interna de 65 °C, y se añaden otros 85 kg de solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 % de fuerza. Si el pH cae por debajo de 12, se reajusta con 10 kg de solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 % de fuerza (paso a paso). La mezcla se agita a una temperatura interna de 65 °C durante 90 minutos. Después del enfriamiento a 50 °C, se añaden 240 kg de ácido clorhídrico acuoso al 36 % de tal manera que el pH sea ahora de 3,1 - 4,9 (de ser apropiado, debe añadirse ácido clorhídrico adicional; es importante alcanzar el pH diana). Después, una temperatura de la camisa de 95 °C y a presión reducida, el disolvente se separa por destilación (mezcla de isopropanol/agua) hasta una total cantidad de 1200 kg.

- 30 A 40 °C, se añaden 2554 kg de metanol y el pH se lleva a 1,4 o menos (1,1 - 1,3, óptimo 1,2) usando 282 kg de ácido clorhídrico acuoso al 36 %. La mezcla se agita a 40 °C durante 35 minutos. Después, la mezcla se enfría a 20 °C y el cloruro de sodio (NaCl) precipitado se separa usando una centrífuga o un filtro de nuez a presión (la torta de filtro se lava con metanol porque el producto se encuentra en solución). Se añaden 996 (esto aún se está examinando) l de agua y el metanol se separa sustancialmente por destilación a una temperatura de la camisa de 90 °C (25 kPa), con agua, la mezcla se concentra hasta una masa de 966 kg, y después se añaden otros 1200 l de agua. A esta solución se añaden 155 kg de óxido de gadolinio y la mezcla se calienta a 95 °C durante 120 minutos. La mezcla se deja enfriar hasta 50 °C y se ajusta a un pH de 7,1 - 7,4 usando hidróxido de litio monohidrato (esto requiere aproximadamente 85 kg de hidróxido de litio monohidrato). Después, a una temperatura de la camisa de 120 °C y a presión reducida, se separan por destilación 895 kg de agua. La mezcla se deja enfriar hasta 73 °C, se añaden 5286 kg de alcohol (MEK = metil etil cetona desnaturalizada) y se comprueba el contenido de agua usando el procedimiento de Karl-Fischer. El contenido de agua se ajusta al 8,5 %. (Si el valor es menor de 7,0, se añade una cantidad de agua calculada apropiadamente. Si el valor es mayor del 9,5 %, se añade una cantidad apropiada de etanol. Para el procedimiento, es importante que el valor esté en el intervalo de 7,0 a 9,5). Después, la mezcla se calienta a reflujo (78 °C) durante 60 minutos. Finalmente, se produce una cristalización espontánea. La mezcla se agita a una temperatura de la camisa de 100 °C durante 480 minutos y después se deja enfriar hasta 20 °C.

- 45 El producto se aísla usando una centrífuga o una nuez a presión, lavándose la torta de filtro dos veces con etanol. En una secadora de paletas, el producto bruto se seca a una temperatura de la camisa de 58 °C durante 90 minutos a presión reducida (hasta alcanzar una presión de < 6,2 kPa y una temperatura de > 46 °C) o se lava con etanol tres veces y se seca a < 34 °C. Después, el producto se seca a una temperatura interna de 48 °C durante 60 minutos. El producto bruto se enfría a 20 °C y se carga en los recipientes. Esto da 540 kg de un polvo cristalino incoloro (rendimiento > 96 %).

**B. Purificación con intercambiador iónico de gadobutrol bruto**

Parte del lote que se preparó anteriormente se purifica como sigue:

Se disuelven 120 kg de gadobutrol bruto en 1200 kg de agua e inicialmente se bombean sobre una columna que contiene intercambiador iónico ácido (AMBERLITE IRC 50). El eluato se bombea directamente sobre una columna con intercambiador iónico básico (IRA 67) y el eluato se bombea después de retorno sobre el intercambiador iónico ácido (y así sucesivamente). La solución se recircula hasta que se alcanza un valor límite de conductividad de < 20 uS/cm.

La solución se transfiere a un evaporador de capa fina y se concentra cuidadosamente a 5 kPa (89 kg en aproximadamente 585 l de agua, rendimiento 74,1 %)

### C. Cristalización final para dar gadobutrol bruto

- 10 Se añaden 16 kg de carbón activado NORIT SX PLUS a 324 kg de gadobutrol bruto (solución en agua al 19,1 - 20,9 % de fuerza) (conductividad 20 uS), y la mezcla se agita a 20 °C durante 60 minutos. El carbón activado se separa por filtración y se lava dos veces con agua. La solución filtrada que contiene producto se filtra después a través de un filtro de bujía estéril y se concentra a una temperatura de la camisa de 80 °C a presión reducida (cantidad de destilado de aproximadamente 1600 l). La temperatura de la camisa se eleva después hasta 75 °C y, en una primera etapa, se dosifican 100 kg de alcohol, después la temperatura de la camisa se aumenta hasta 98 °C (temperatura interna > 75 °C), y se añaden otros 1360 kg de alcohol, de manera tal que la temperatura interna no caiga por debajo de los 72 °C (tiempo total para la adición dosificada de aproximadamente 120 minutos). En este punto de tiempo, el contenido de agua de la solución se determina de acuerdo con la prueba de Karl-Fischer. Idealmente, el valor debería ser el **10 - 12** %.
- 15 Si el valor es mayor o menor, se lleva a exactamente el **11** % por adición de agua o alcohol (en pequeñas porciones). Una vez que se consigue el contenido de agua que se desea, la mezcla se calienta a reflujo durante 120 minutos. La mezcla se deja enfriar hasta 20 °C, el producto se aísla usando una centrífuga o una nuez a presión y la torta de filtro se lava con etanol. Después, el producto se seca bajo presión reducida (temperatura de la camisa 55 °C) hasta alcanzar una temperatura interna > 53 °C. Después, el producto se carga en bolsas de PE recubiertas de aluminio.
- 20 Rendimiento: 314 kg (96,9 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro, polimorfo I  
 contenido de agua (Karl-Fischer): 3,1 %  
 cantidad de disolvente etanol residual: < 200 ppm  
 contenido: 100,4 % (en comparación con la referencia externa)  
 HPLC (100 % procedimiento): > 99,7 % (99,8 o 99,9 %)  
 Gd<sup>3+</sup> libre: < 0,01 %
- 25 ligando butrol: < 0,03 %  
 ligando di-TOBO en general < 0,03 %  
 Gd-DO3A: no detectable < 0,03 %  
 endotoxina: < 0,5 UE  
 impurezas no especificadas: < 0,03 %
- 30
- 35 La tabla a continuación muestra los datos analíticos de 6 lotes tomados durante el transcurso de la producción de gadobutrol y producidos mediante el procedimiento descrito anteriormente:

Nº de lote	Especificación	1	2	3	4	5	6
Tamaño de lote [kg]		338,1	254,2	446,6	209,6	241,9	289,6
etanol: (GC)	≤ 2000 ppm	< LOQ					
impurezas : (HPLC)	butrol ≤ 0,05 %	< 0,03 %*	< 0,03 %*	< 0,03 %*	< 0,03 %*	< 0,03 %*	< 0,03 %*
impurezas : (HPLC)	Cualquiera sin especificar ≤ 0,05 %	< 0,03 %*	< 0,03 %*	< 0,03 %*	< 0,03 %*	< 0,03 %*	< 0,03 %*
Impurezas : (HPLC)	total ≤ 0,30 %	< 0,03 %	< 0,03 %	< 0,03 %	< 0,03 %	< 0,03 %	< 0,03 %
gadolinio libre : (titulación fotométrica)	≤ 0,01 % **	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %	< 0,01 %
agua: (Karl Fischer)	≤ 7,0 %	3,1 %	3,1 %	3,1 %	3,4 %	3,2 %	3,1 %
contenido de gadolinio: (ICP)	255 a 265 mg / g	260 mg / g	259 mg / g	255 mg / g	259 mg / g	263 mg / g	261 mg / g
	98,0 a 102,0 %, calculado como gadobutrol **	99,9 %	99,7 %	99,7 %	99,7 %	101,0 %	100,3 %
prueba para gadobutrol: (HPLC)	98,0 a 102,0 % **	100,2 %	100,4 %	100,2 %	100,3 %	100,9 %	100,0 %

### Ejemplo 2

#### Caracterización de polimorfos I y II

## 1. Difracción de Rayos X

Las ilustraciones gráficas a continuación muestran los espectros de difracción de Rayos X de los dos polimorfos en comparación con el material amorfo.

### Procedimiento

#### 5 Difracción de Rayos X en polvo (XRPD)

La medición se llevó a cabo en el modo de transmisión usando el Difractómetro para polvo STOE STADI P.

Detector:	detector sensible a la posición lineal
radiación:	radiación $\text{CuK}\alpha 1$ monocromatizada de germanio ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ )
Modo:	transmisión
Intervalo de barrido:	$3^\circ \leq 2\theta \leq 40^\circ$ o $3^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$
Ancho de etapa:	$0,5^\circ$ o $1,0^\circ$
Tiempo de medición:	$t \geq 60 \text{ s/etapa}$
Preparación de la muestra:	capa fina

Véase la Figura 6 Difractograma de rayos X del polimorfo I monohidrato I (arriba) en comparación con el difractograma teórico calculado del monohidrato (abajo)

10 Véase la Figura 7, difractograma de rayos X del polimorfo II monohidrato II

Véase la Figura 8, difractograma de rayos X del gadobutrol amorfo

## 2. Espectros IR

Véase la Figura 9, espectro IR del monohidrato I (preparación nujol)

Véase la Figura 10, espectro IR del monohidrato II (preparación nujol)

15 Véase la Figura 11, espectro IR del material amorfo (preparación nujol)

## 3. Análisis térmico diferencial (DTA) y termogravimetría (TG)

### Procedimiento

Las mediciones simultáneas de DTA/TG se registran en un Seteram DSC 111.

Velocidades de calentamiento:	5 K/min
Intervalo de temperatura:	$25^\circ \text{C} - 250^\circ \text{C}$ (parcialmente hasta $500^\circ \text{C}$ )
Gas de purga:	nitrógeno seco
Portamuestras:	crisoles de aluminio

20 Véase la Figura 1, Trazos DTA/TG del monohidrato I

Véase la Figura 2, Trazos DTA/TG del monohidrato II

Véase la Figura 3, Trazos DTA/TG de la fase amorfa

Descripción de las figuras y fórmula

25 Figura 1 Trazos DTA/TG del monohidrato I

Figura 2 Trazos DTA/TG del monohidrato II

Figura 3 trazos DTA/TG de la fase amorfa

Figura 4 Rendimiento, pureza y contenidos de agua después de la cristalización final

Figura 5 Espectros EM

30 Figura 6 Difractograma de rayos X del polimorfo monohidrato (arriba) en comparación con el difractograma teórico calculado del monohidrato (abajo)

Figura 7 Difractograma de rayos X del polimorfo II monohidrato II

Figura 8 Difractograma de rayos X de gadobutrol amorfo

Figura 9 Espectro IR del monohidrato (preparación nujol)

Figura 11 Espectro IR del material amorfo (preparación nujol)

35 Figura 12 Fórmulas I

Figura 13 Fórmulas II

Figura 14 Fórmulas III

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para producir gadobutrol de alta pureza (= el complejo con gadolinio de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxiopropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano), **caracterizado porque** el material de partida cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) se hace reaccionar con 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y cloruro de litio en isopropanol a temperaturas elevadas, después se destila en agua y se alquila con monocloroacetato de sodio en medio alcalino, se trata en condiciones clorhídricas, las sales se retiran mediante la adición de metanol y el ligando bruto se hace reaccionar con óxido de gadolinio en agua a temperaturas elevadas, después el pH se ajusta con hidróxido de litio a 7,1-7,4, la solución se concentra y se añade etanol en una cantidad tal que se alcance un contenido de agua del 7,0-9,5 %, después la mezcla se calienta a reflujo durante al menos 60 minutos y el producto bruto, después de enfriarse, se aísla y se seca a 46 °-48 °C, el producto bruto se disuelve después en agua y se purifica en una cascada de intercambiadores iónicos, en el que la solución se hace pasar en primer lugar a través del intercambiador iónico ácido y después a través del básico, la solución purificada, que tiene una conductancia de < 20 µS/cm, después se concentra, se trata con carbón activado, se somete a filtración estéril y, mediante la adición dosificada de etanol, se ajusta a un contenido de agua en el intervalo del 10 - 12 %, después se lleva a ebullición a reflujo y se enfría y el producto se aísla y se seca a 53-55 °C.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el material de partida cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) se hace reaccionar con 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y LiCl en isopropanol a temperaturas elevadas, después se destila sobre agua y se alquila con monocloroacetato de sodio en medio alcalino y se trata en condiciones clorhídricas, se retiran las sales por adición de metanol y el ligando bruto se hace reaccionar con óxido de gadolinio en agua a temperaturas elevadas, el pH se ajusta después con hidróxido de litio a 7,1-7,4, la solución se concentra y se añade etanol en una cantidad tal que se alcanza un contenido de agua de preferentemente el 8,5 %, la mezcla se calienta después a reflujo durante al menos 60 minutos y el producto bruto, después del enfriamiento, se aísla y se seca a 46 °-48 °C, el producto bruto se disuelve en agua y se purifica en una cascada de intercambiadores iónicos, en el que la solución se hace pasar primero a través del intercambiador iónico ácido, la solución purificada, que tiene una conductancia de < 20 µS/cm, se concentra, se trata con carbón activado, después se somete a filtración estéril y, por adición dosificada de etanol durante un período de 120 minutos, se ajusta a un contenido de agua del 10 - 12 %, después se lleva a ebullición a reflujo y se enfría y el producto se aísla y se seca a 53-55 °C.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el Gadobutrol obtenido tiene una pureza (de acuerdo con HPLC) de más del 99,7 % comprendiendo menos del 0,01 % de iones gadolinio(III) libres, que comprende un contenido de disolvente etanol residual de menos de 200 ppm y que comprende una proporción de ligando butrol (= N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxiopropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) de menos del 0,03 %.
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** el Gadobutrol obtenido tiene un contenido de agua del 3,0 al 3,5 %.

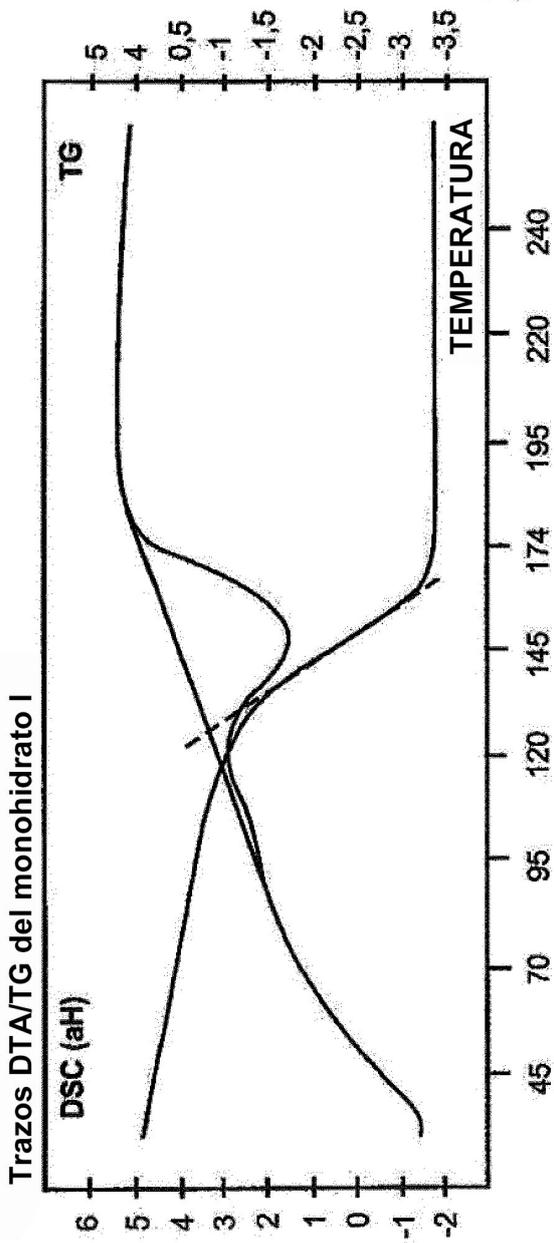


Fig. 1

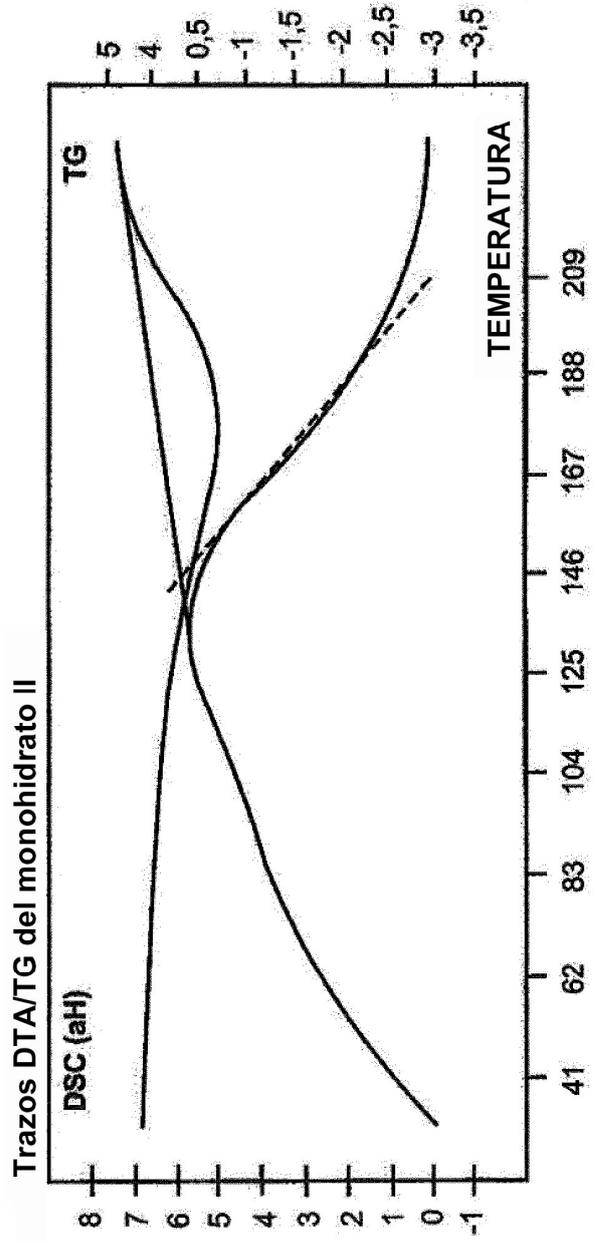


Fig. 2

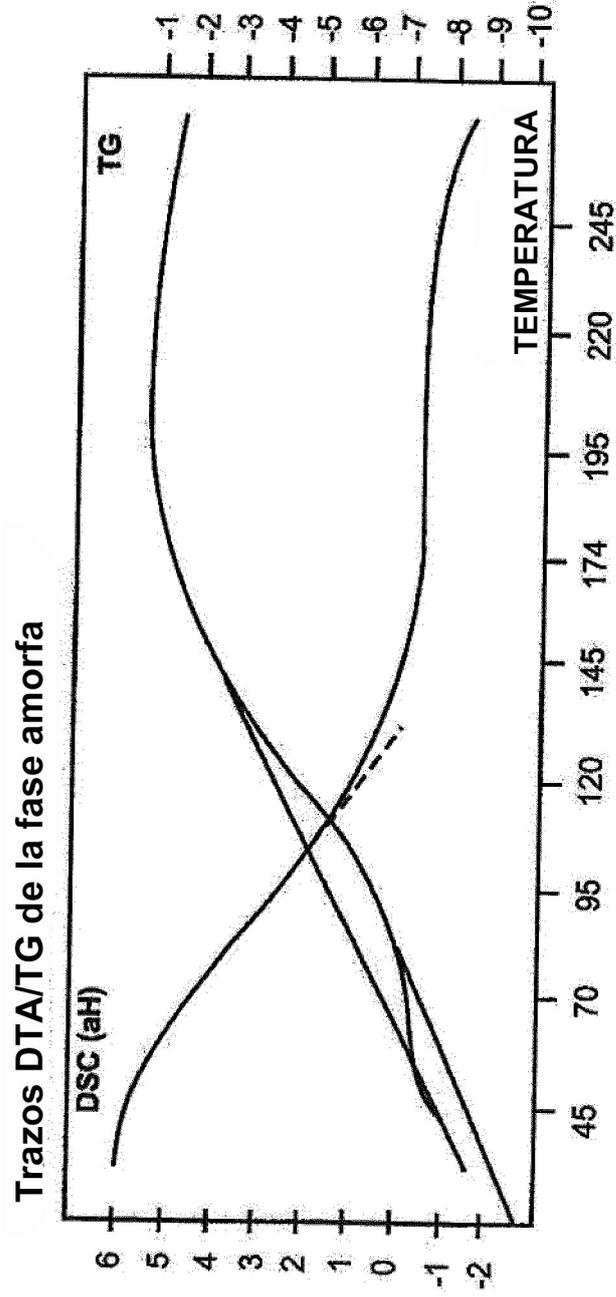
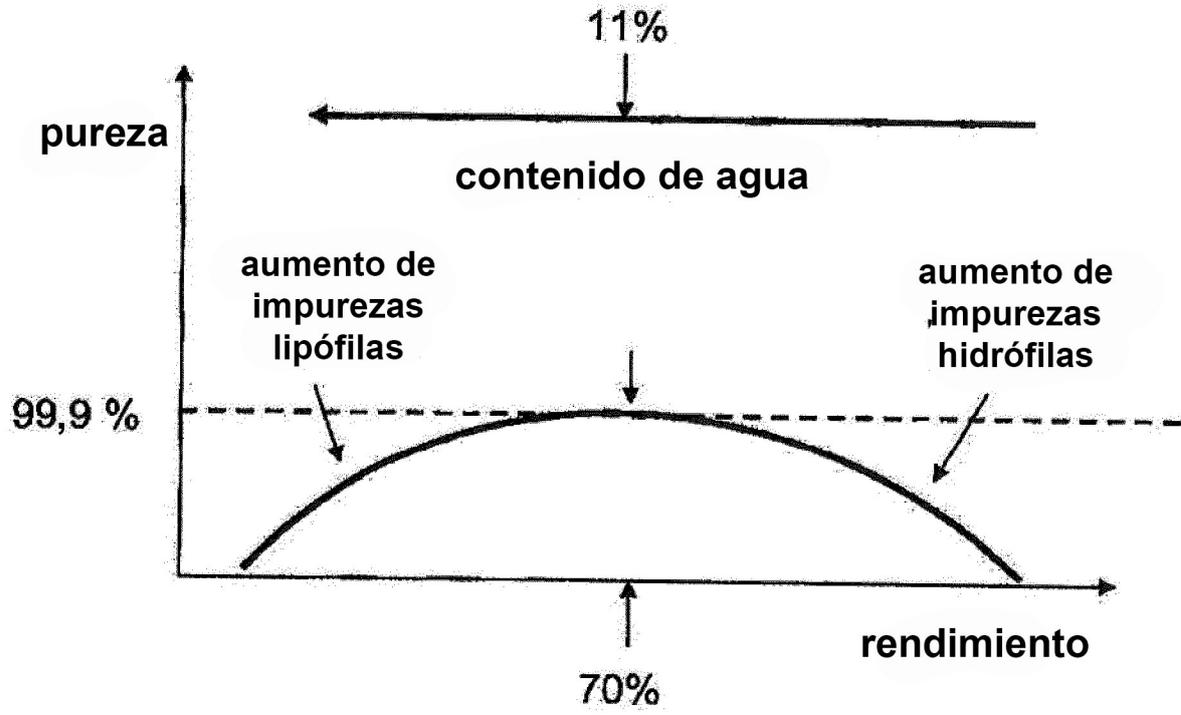


Fig. 3

Fig. 4 Rendimiento, pureza y contenidos de agua después de la cristalización final



Espectros - EM

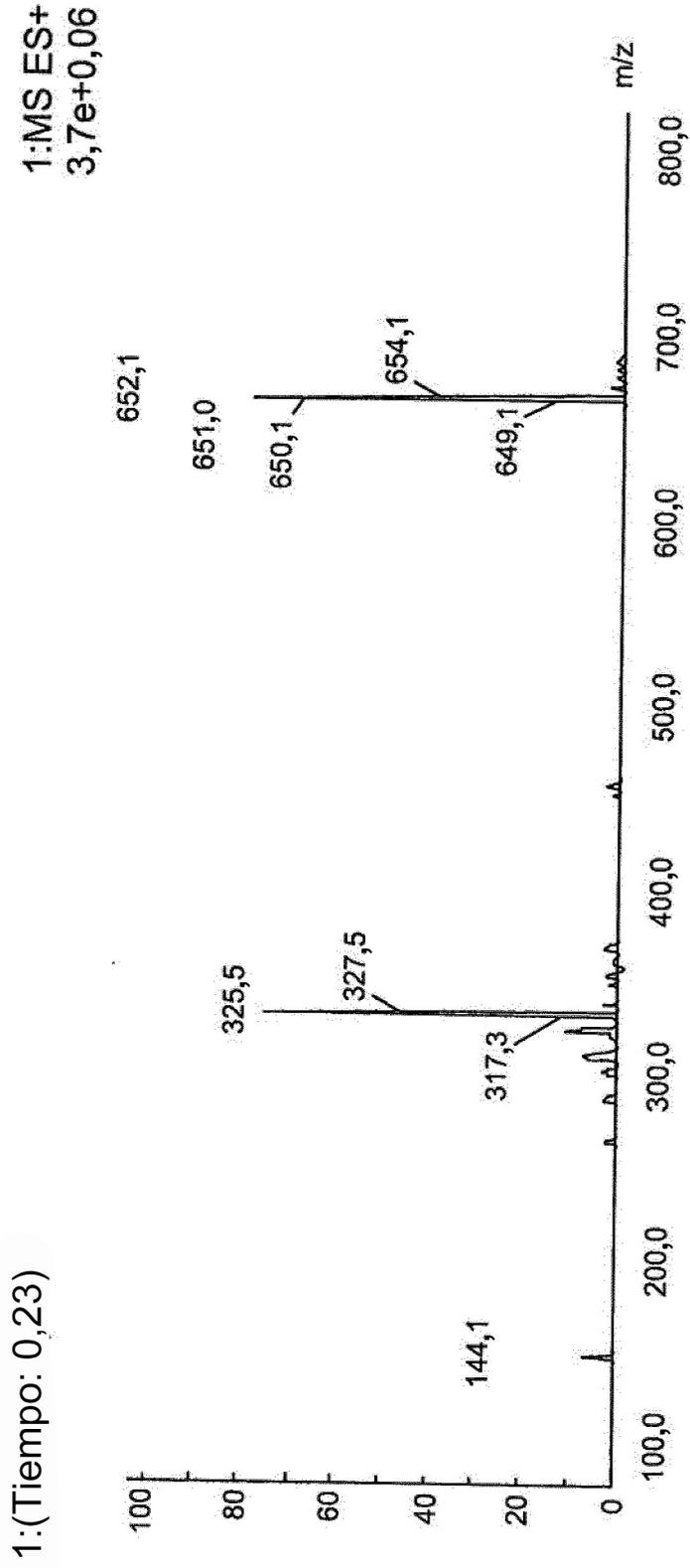


Fig. 5a

Espectros - EM

2:(Tiempo: 0,27)

2:MS ES+  
1,8e+0,05

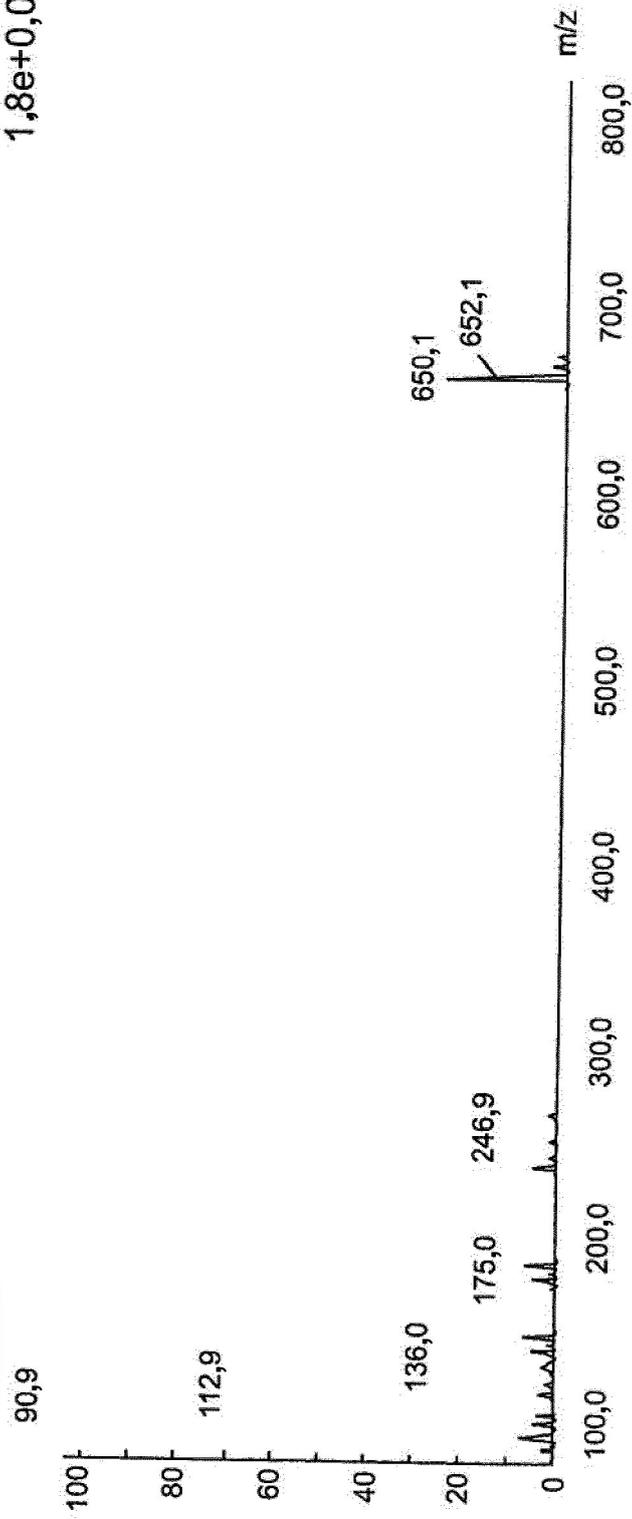


Fig. 5b

Fig.6

Difractograma de rayos X del polimorfo monohidrato (arriba) en comparación con el difractograma teórico calculado del monohidrato (abajo)

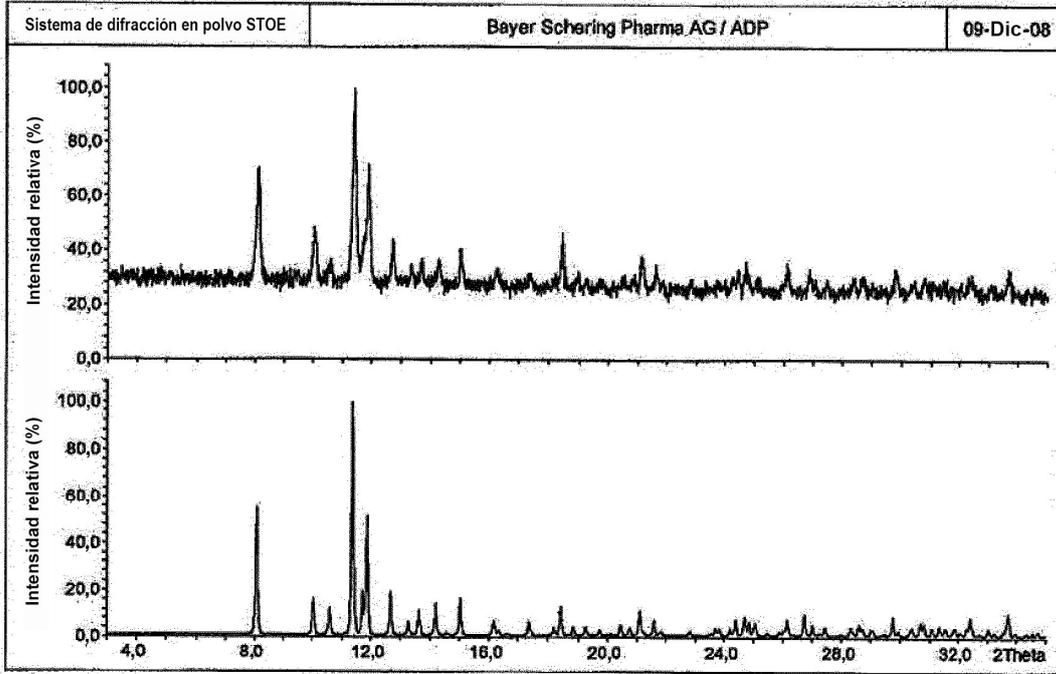


Fig. 7

Difractograma de rayos X del polimorfo II monohidrato II

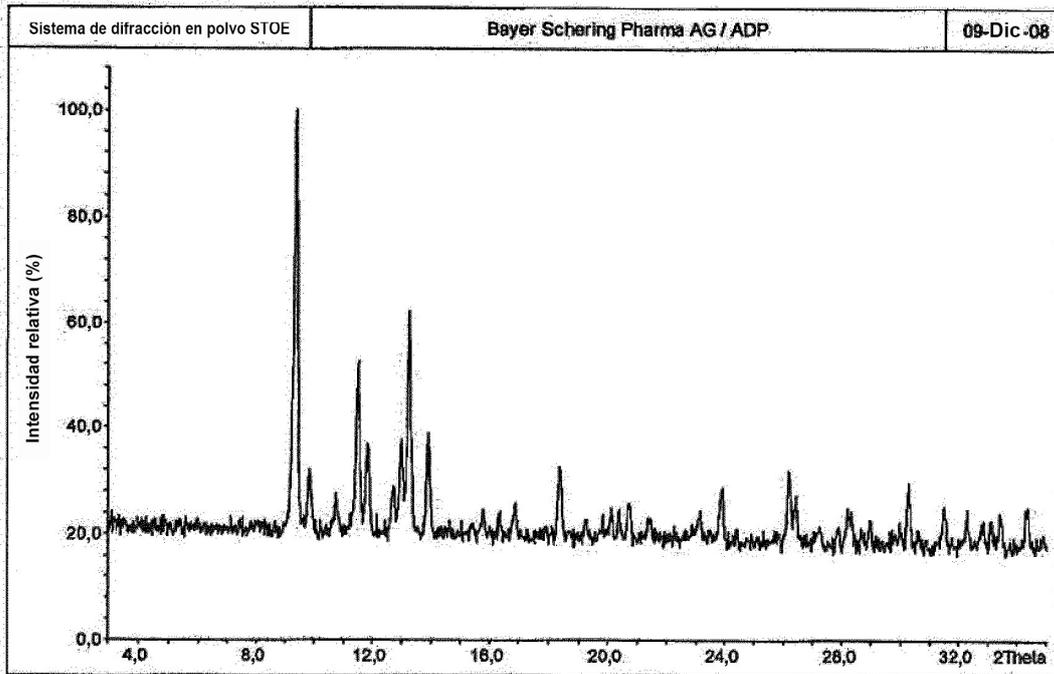
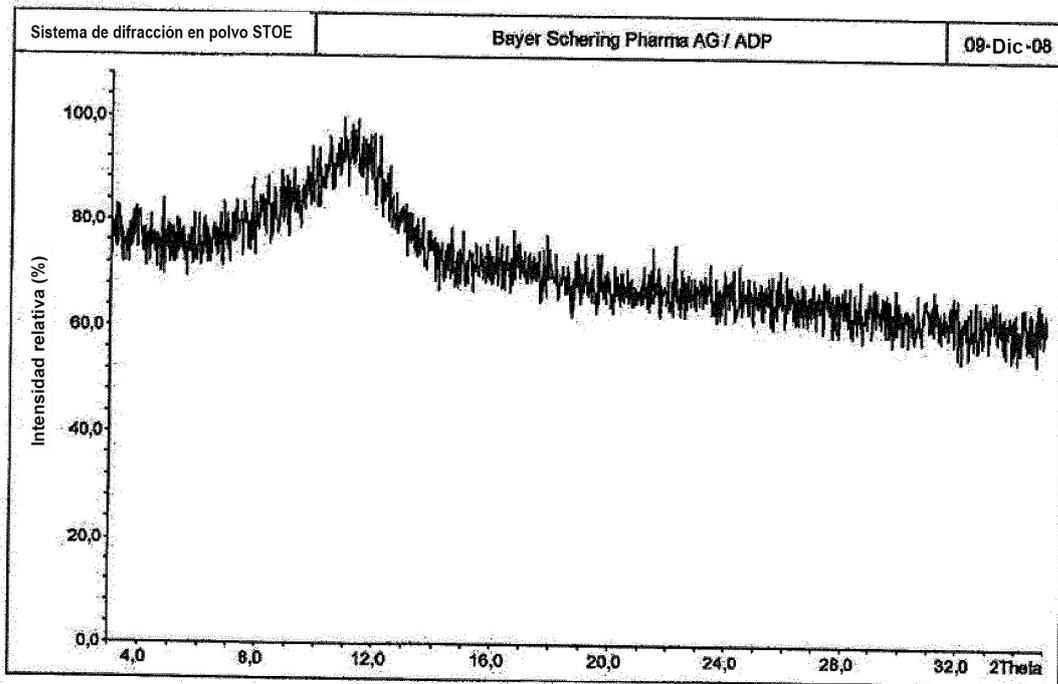


Fig. 8

Difractograma de rayos X de gadobutrol amorfo\*



\*obtenido secando por congelación una solución ac. al 20 %

Fig.9

Espectro IR del monohidrato I (preparación nujol)

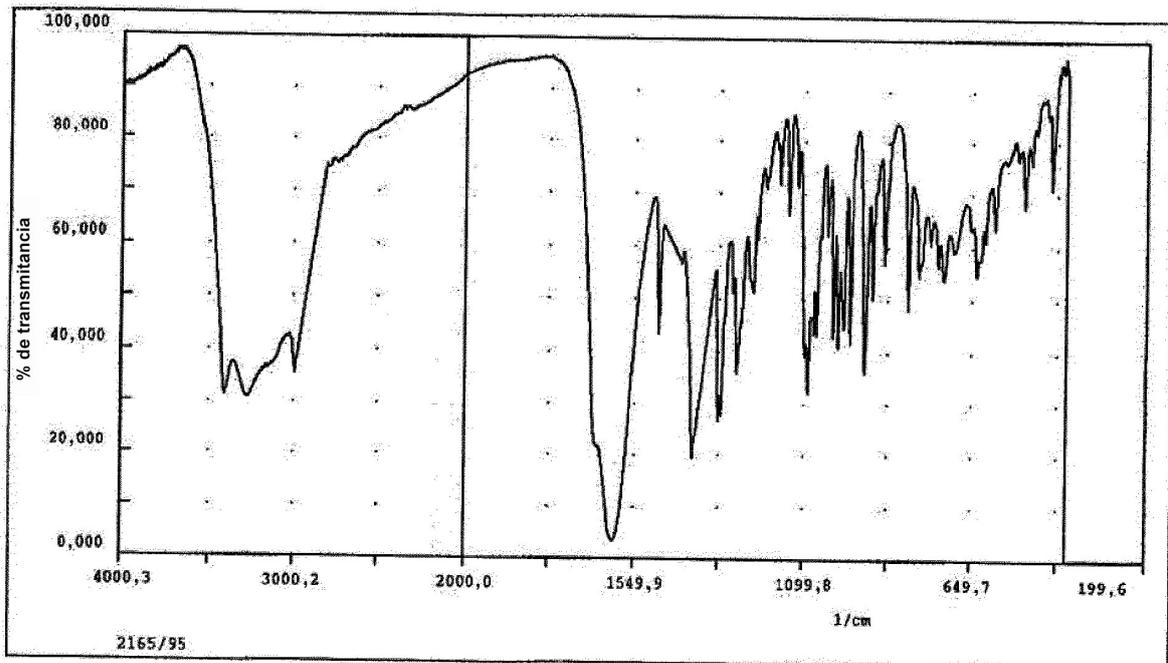


Fig. 10

Espectro IR del monohidrato II (preparación nujol)

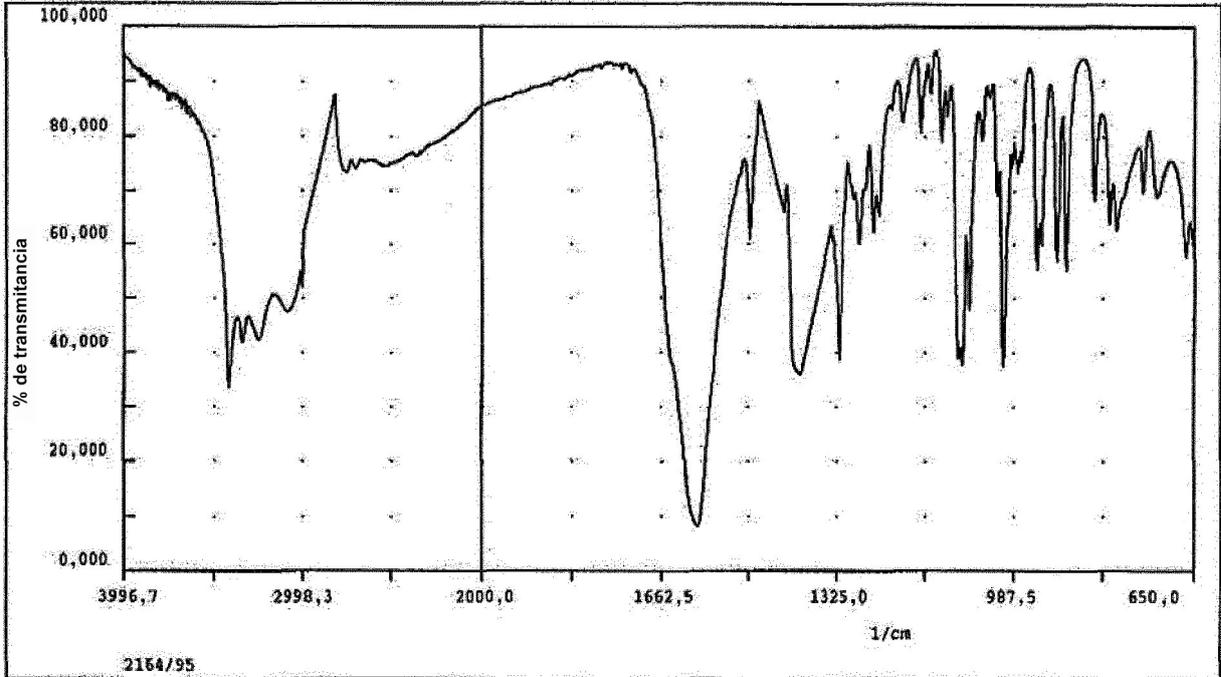
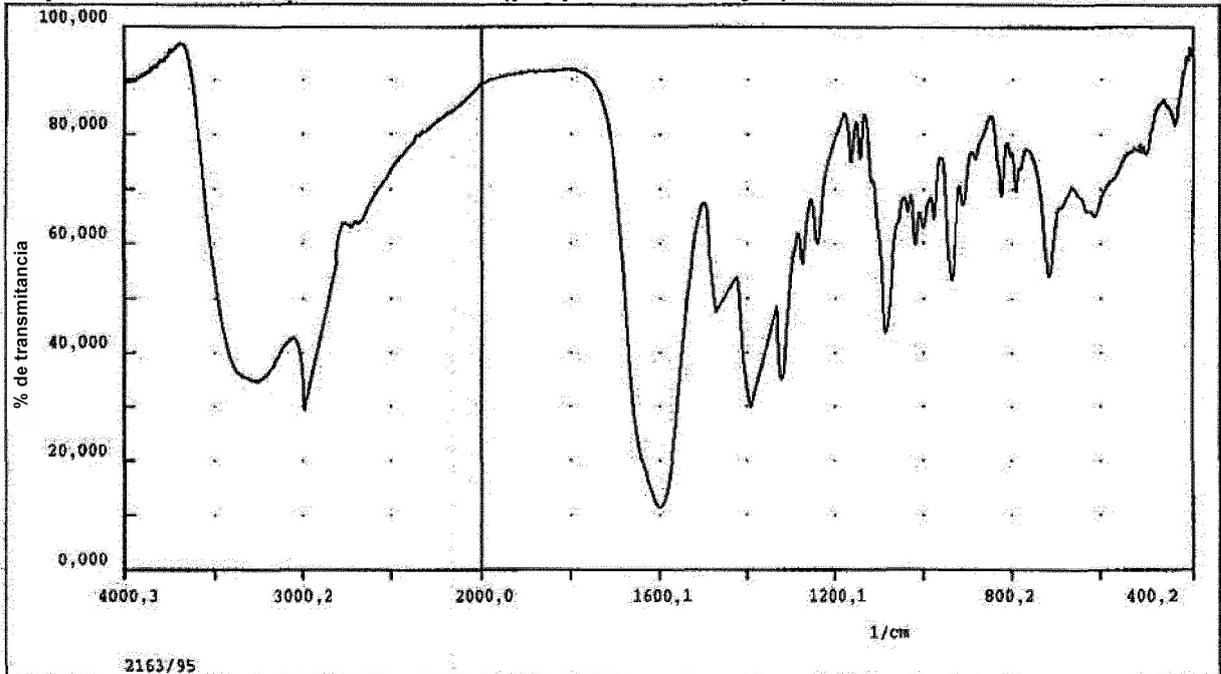


Fig. 11

Espectro IR del material amorfo (preparación nujol)



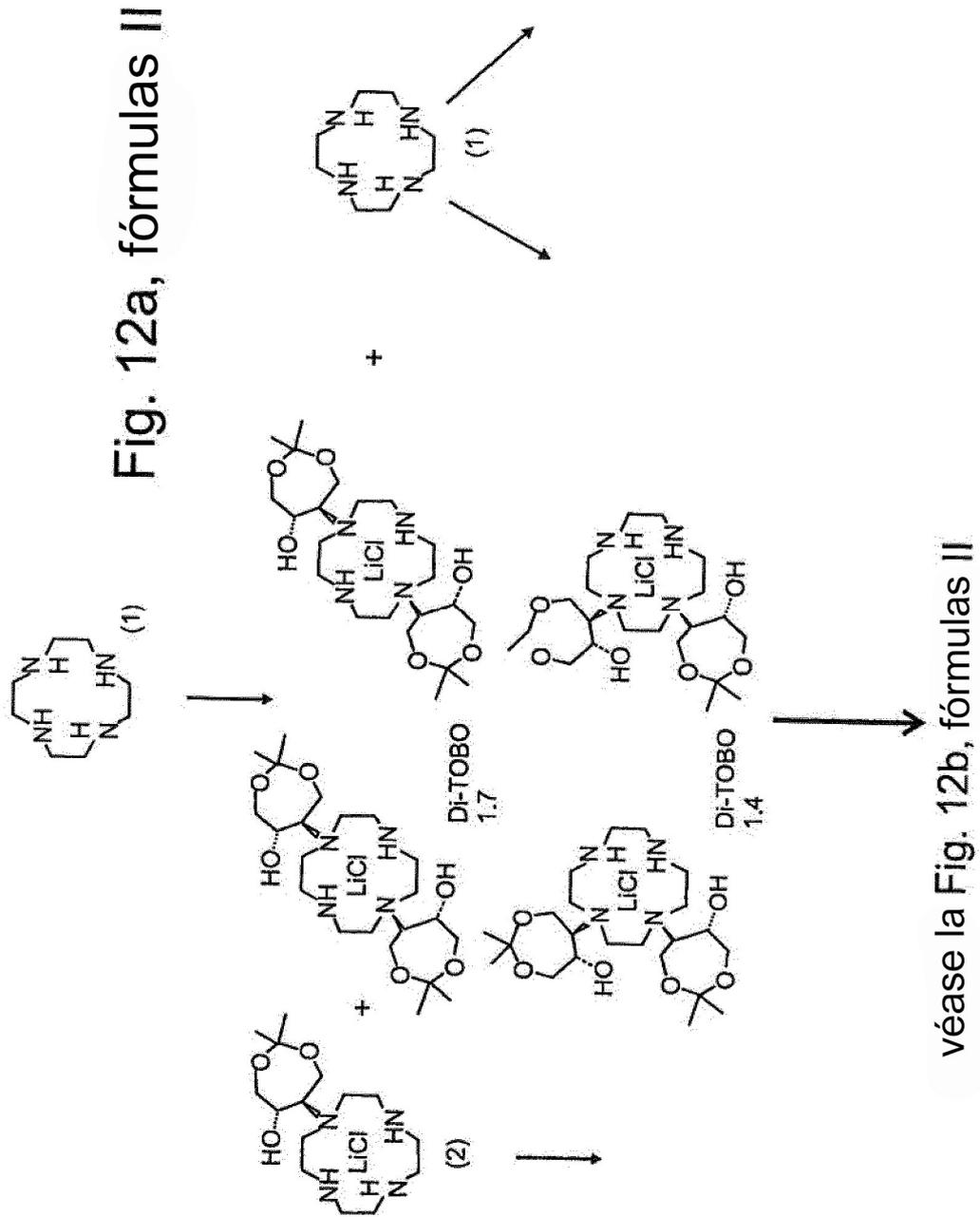


Fig. 12b, fórmulas II

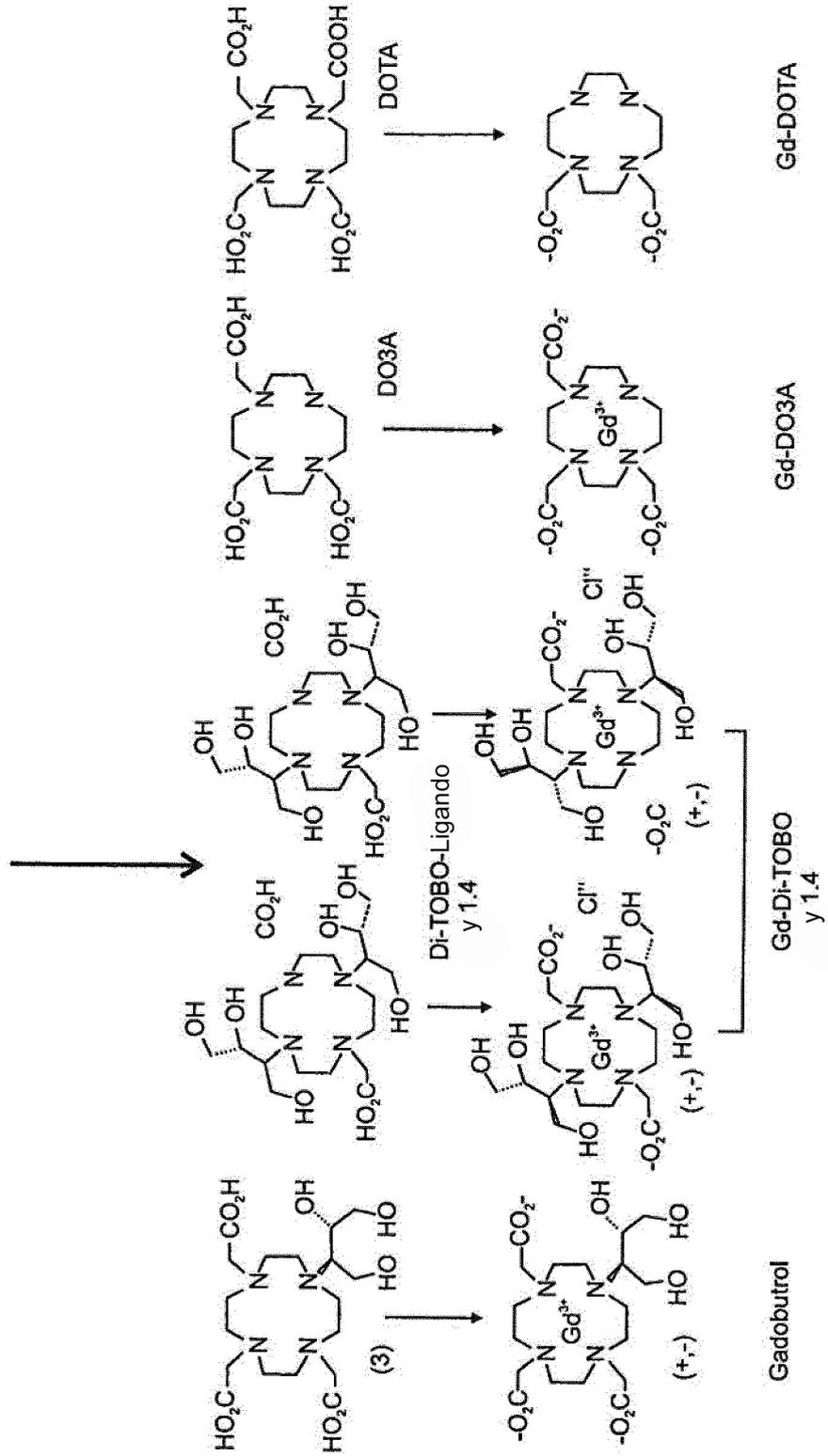




Fig. 14 fórmulas III

