

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 188**

51 Int. Cl.:

**A61K 49/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2010 PCT/EP2010/056603**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.11.2010 WO10130814**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2010 E 10720154 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 2429590**

54 Título: **Procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica de quelato de lantánido**

30 Prioridad:

**13.05.2009 FR 0953147**

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

**10.11.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PORT, MARC**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 792 188 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica de quelato de lantánido

5 La invención se refiere a un procedimiento de preparación eficiente desde el plano industrial de formulaciones farmacéuticas de quelatos de iones de metales paramagnéticos y al uso de estas formulaciones para la preparación de agentes de contraste para la formación de imágenes por Resonancia Magnética.

10 Se conocen muchos agentes de contraste a base de quelatos de lantánidos (metal paramagnético), en particular de gadolinio, descritos, por ejemplo, en el documento US 4 647 447. Se comercializan varios productos, en concreto quelatos macrocíclicos, tales como el gadoterato DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético) y el gadoteridol HPDO3A y quelatos lineales tales como el DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético) y el DTPA-BMA (gadodiamida).

15 En el organismo, los quelatos de lantánido están en situación de equilibrio químico, lo que puede conducir a un riesgo de liberación no deseada de lantánido y más especialmente de gadolinio. Así, el experto en la materia se ve obligado a buscar soluciones que limiten este riesgo para resolver el problema complejo de la tolerancia en el paciente de manera completamente segura. Este problema es aún más delicado cuando la administración de agentes de contraste a menudo se repite durante exámenes de diagnóstico y/o para la guía y el seguimiento de la eficacia de un tratamiento terapéutico.

20 En la técnica anterior se describen varios ejes de mejora de la tolerancia de quelatos de gadolinio. Hace más de veinte años, en concreto a través del documento US 5 876 695, el experto en la materia ha trabajado en formulaciones que comprenden, además del quelato complejante del lantánido, un exceso de quelato. Este exceso está destinado a compensar una liberación no deseada del lantánido, viniendo el quelato en exceso a complejar el lantánido (ion metálico Gd<sup>3+</sup>) liberado. El documento US 5 876 695 describe en particular un exceso de quelato lineal, en particular de DTPA libre. Los documentos EP 450 078, US 5 876 695 y US 2004/0170566 describen, en concreto, el uso de excipientes que se escriben en forma X[X', L] donde X' es un catión metálico (en concreto calcio) complejado por el quelato y X es un catión metálico usado para obtener una sal no cargada del complejo [X', L] (cargada negativamente de lo contrario). Generalmente, X y X' se eligen independientemente uno del otro de entre los iones de sodio, zinc, magnesio y calcio, representando L el quelato. Por lo tanto, este excipiente permite agregar quelato en exceso.

25 A pesar de todos estos estudios de la técnica anterior, el problema complejo de la tolerancia sigue siendo actual, en concreto en situaciones con un mayor riesgo de tolerancia para la administración de productos de contraste IRM. Por otro lado, ha aparecido recientemente un nuevo problema en materia de tolerancia, a saber, una patología llamada NSF (*nephrologic systemic fibrosis* - fibrosis nefrogénica sistémica o dermopatía fibrogénica), que podría correlacionarse al menos en parte con la existencia de gadolinio en el organismo. Esta enfermedad ha conducido a una alerta por parte de las autoridades sanitarias sobre agentes de contraste gadolínicos comercializados para ciertas categorías de pacientes.

30 En definitiva, este problema de la tolerancia de quelatos de lantánidos sigue siendo complejo e importante.

35 El solicitante ha mostrado en la solicitud pendiente FR0851055 la importancia y la dificultad de obtener a escala industrial para quelatos macrocíclicos y en particular el DOTA, formulaciones que comprenden un exceso de quelato libre y en un rango de concentración estrecho y preciso [del 0,002 al 0,4 %] mol/mol y en particular del 0,025 al 0,25 %. Por quelato libre, se hace referencia a un quelato no complejado por un lantánido o un catión metálico, por lo tanto, a diferencia de la técnica anterior, no en forma de un excipiente de fórmula X[X', L] con X, X' y L tales como se han definido anteriormente. Para resolver este problema, el solicitante ha logrado desarrollar un procedimiento de preparación de una formulación de quelato macrocíclico, preferiblemente el DOTA, el DO3A, el HPDO3A o el PCTA, preferiblemente aún el DOTA, comprendiendo dicho procedimiento al menos una etapa de ajuste de las cantidades entre el quelato y el lantánido para obtener en la solución farmacéutica final (generalmente líquida inyectada al paciente), un exceso de quelato mol/mol comprendido entre el 0,002 y el 0,4 % y más especialmente entre el 0,02 y el 0,3 %, muy ventajosamente entre el 0,025 y el 0,25 %.

40 El procedimiento descrito en este documento comprende ventajosamente las etapas siguientes:

- 1) mezcla del quelato y del lantánido para obtener la complejación del lantánido por el quelato macrocíclico, generalmente en caliente (ventajosamente entre 60 y 90 °C, preferiblemente alrededor de 80 °C).
- 2) medición de las cantidades del quelato y/o del lantánido libre en la solución obtenida en la etapa 1)
- 3) ajuste de las cantidades de quelato y/o de lantánido.

Las etapas 2 y 3 se hacen por cualquier medio apropiado después de haber realizado la complejación.

45 Generalmente, se agrega una cantidad de quelato o de lantánido para alcanzar la concentración objetivo de entidades libres, generalmente de DOTA libre. Así se obtiene al final de la etapa 3) una solución farmacéutica ajustada generalmente en forma líquida, que comprende el complejo, en particular DOTA-Gd y un exceso de quelato libre, en

particular DOTA libre (del 0,1 al 0,2 %, por ejemplo).

Al final de la etapa 3, o bien esta formulación ajustada en forma líquida es la solución inyectada al paciente (en caso necesario después de agregación de excipientes farmacéuticos a esta solución), o bien esta formulación ajustada en forma líquida se transforma (generalmente por evaporación, liofilización, concentración o atomización), en un polvo que podrá volver a disolverse (en caso necesario con agregación de excipientes farmacéuticos a esta solución) para inyectar al paciente.

Se recuerda que muchas variantes de realización están incluidas en el alcance de la solicitud pendiente FR0851055.

Según una de estas variantes, la solución farmacéutica ajustada obtenida después de complejación (etapa 1) anteriormente) se adiciona con el excipiente de la formulación final administrada al paciente, siendo este excipiente ventajosamente la meglumina para el DOTA-Gd. La solución farmacéutica ajustada líquida obtenida entonces está lista para ser administrada al paciente. Para el DOTA, por ejemplo, la solución administrada contiene el complejo DOTA-Gd y un ligero exceso de DOTA libre. Según otra variante, esta solución farmacéutica obtenida después de complejación se transforma en polvo, para obtener esta formulación ajustada en forma de un polvo. Para el DOTA, por ejemplo, este polvo contiene el complejo DOTA-Gd y el ligero exceso de DOTA libre objetivo. Si se ha introducido el excipiente de formulación (meglumina, por ejemplo) desde el principio o poco después de la complejación y antes de la transformación en polvo, se obtiene un polvo que contiene el complejo y el excipiente. Se obtiene así en polvo, la sal de meglumina del ácido gadotérico DOTA-Gd, conteniendo este polvo el DOTA-Gd y DOTA libre en exceso en el rango de valor objetivo.

Según otra variante la solución farmacéutica ajustada procedente de la complejación se transforma en material de tipo polvo, por cualquier procedimiento apropiado, volviendo a continuación este polvo a disolverse con, por un lado, un eventual nuevo ajuste por agregación a esta solución de DOTA libre, por ejemplo y, por otro lado, una agregación del excipiente de formulación, siendo este excipiente ventajosamente la meglumina para el DOTA-Gd. Se obtiene una solución líquida final lista para administrar al paciente.

De entre los procedimientos industriales de preparación de un polvo, el solicitante ahora ha estudiado más de cerca el procedimiento de ajuste en el caso de la precipitación. En efecto, el procedimiento por precipitación en un disolvente o una mezcla de disolventes es ventajoso para una producción industrial.

El experto en la materia deduce directamente del texto y de los ejemplos del documento FR0851055 que se puede precipitar la solución obtenida al final de la etapa 1) o al final de la etapa 3), en un disolvente orgánico apropiado, para obtener un polvo que podrá volver el mismo a disolverse, inyectándose esta solución al paciente. Tal como se describe en la solicitud pendiente FR0851055, las proporciones en el polvo del DOTA-Gd y del DOTA libre son generalmente las mismas entre, por un lado, la solución ajustada y, por otro lado, el polvo.

Sin embargo, al realizar pruebas, el solicitante ahora ha constatado que la precipitación planteaba un problema adicional de optimización a escala de los lotes industriales teniendo en cuenta las cantidades y los disolventes usados. Más precisamente, el solicitante ha notado que la transformación por precipitación, de la solución líquida S obtenida en la etapa 1 o al final de la etapa 3), del procedimiento descrito en el documento FR0851055, en un polvo P, generalmente va acompañada de una modificación de proporciones de las entidades, entre, por un lado, esta solución farmacéutica S y, por otro lado, el polvo P, con respecto a las entidades:

- i) el quelato complejado (complejo DOTA-Gd, por ejemplo)
- ii) el quelato libre (DOTA libre, por ejemplo) tal como se ha definido anteriormente.

Para controlar el procedimiento por precipitación y en particular para asegurarse de que la solución de formulación farmacéutica que se va a administrar contenga la cantidad de exceso de quelato libre objetivo (DOTA libre en particular, del 0,002 % al 0,4 %), el solicitante ha desarrollado un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica de quelato de lantánido (ventajosamente de quelato macrocíclico de lantánido) (con o sin un excipiente farmacéutico tal como la meglumina) en forma de polvo, comprendiendo este polvo un exceso de quelato libre mol/mol comprendido entre el 0,002 y el 0,4 %, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas sucesivas:

- 1) etapa 1: mezcla del quelato (ventajosamente del quelato macrocíclico) y del lantánido para obtener la complejación del lantánido por el quelato, comprendiendo la solución de complejación obtenida además del complejo quelato-lantánido, una cantidad X1 de exceso de quelato libre
- 2) etapa 2: preferiblemente medición de X1 y eventual ajuste de X1 para tener X1 comprendido entre el 0,002 y el 0,4 % mol/mol
- 3) etapa 3: precipitación de la solución de complejación obtenida en la etapa 1) o en la etapa 2) en un disolvente orgánico para obtener un polvo de complejo quelato-lantánido, conteniendo el polvo una cantidad X2 de exceso de quelato libre,
- 4) etapa 4: eventual ajuste de X2 para obtener:

4.a) X2 está comprendido entre el 0,002 y el 0,4 % mol/mol y más especialmente entre el 0,02 y el 0,3 %

mol/mol, muy ventajosamente entre el 0,025 y el 0,25 % mol/mol y

4.b) X2 corresponde a entre 0,1 y 5 veces X1, ventajosamente entre 0,2 y 2 veces X1, en concreto entre 0,5 a 1,5 veces X1

5) etapa 5: preferiblemente medición de X2

Por quelato libre, se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier quelato no complejado por un lantánido o un catión metálico, por lo tanto, a diferencia de la técnica anterior, no en forma de un excipiente de fórmula  $X[X', L]$  con X, X' y L tales como se han definido anteriormente.

La etapa 4) de ajuste de X2 puede llevarse a cabo agregando o eliminando quelato libre por cualquier medio apropiado (resina, por ejemplo) o agregando o eliminando lantánido.

Ventajosamente X2 pertenece a los rangos:

1)  $[0,1 - 0,95] \cdot X1$  (X2 corresponde a entre 0,1 y 0,95 veces X1), aún más ventajosamente  $[0,2 - 0,95] \cdot X1$ , particularmente  $[0,5 - 0,95] \cdot X1$ , más particularmente  $[0,6-0,9] \cdot X1$  o

2)  $[1,05 - 5] \cdot X1$  (X2 corresponde a entre 1,05 y 5 veces X1), aún más ventajosamente  $[1,05 - 2] \cdot X1$ , en particular  $[1,05-1,5] \cdot X1$ , aún más particularmente  $[1,05-1,3] \cdot X1$ .

Según realizaciones, el disolvente de la etapa 3) se elige de entre: etanol, metanol, propanol, isopropanol, metiletilacetona, acetato de etilo y sus mezclas (incluyendo agua/disolvente en cualesquiera proporciones) conocidos por el experto en la materia, ventajosamente el etanol, el metanol y el propanol.

Según realizaciones, el disolvente de la etapa 3) se usa según una relación de 5 a 20 volúmenes de disolvente para un volumen de solución de complejación, ventajosamente de 10 a 20 volúmenes de disolvente para un volumen de solución de complejación.

Según realizaciones, el disolvente de la etapa 3) se usa a una temperatura comprendida en el rango  $[0 - 80 \text{ }^\circ\text{C}]$ , en concreto entre 30 y 70  $^\circ\text{C}$ .

Según realizaciones, se efectúa una concentración parcial de la solución de complejación (por ejemplo, por evaporación), antes de realizar la etapa 3) de precipitación en el disolvente.

Según realizaciones, el pH de la solución de complejación usado en la etapa 3) está comprendido entre 1 y 9.

Ventajosamente, se usarán durante la etapa 3) las siguientes condiciones:

PH:  $[2 - 8]$

[disolvente etanol]: de 10 a 20 volúmenes para un volumen de solución de complejación Temperatura:  $[0; 50] \text{ }^\circ\text{C}$

Ventajosamente, el polvo obtenido en la etapa 3) o en la etapa 4) vuelve a disolverse para formar una composición farmacéutica en forma líquida.

La etapa 1 usa preferiblemente un exceso de quelato, ventajosamente de DOTA, con respecto a las proporciones estequiométricas para obtener una cantidad X1 de quelato libre, ventajosamente del DOTA libre.

La etapa 1 puede hacerse en una sola etapa o eventualmente en varias etapas sucesivas por medición y ajuste para tener una cantidad X1 de quelato libre, ventajosamente del DOTA libre (preferiblemente entre el 0,002 y el 0,4 % mol/mol). Por ejemplo, la etapa 1) comprende las siguientes subetapas sucesivas:

1.1. complejación en solución

1.2. medición del quelato, ventajosamente del DOTA y/o del lantánido libre (ventajosamente Gd)

1.3. adición de quelato, ventajosamente de DOTA, para complejar el eventual lantánido libre (si lo hay al final de la etapa 1) y para obtener una cantidad X1 de quelato libre, ventajosamente de DOTA libre (preferiblemente entre el 0,002 y el 0,4 % mol/mol).

Por "lantánido libre", se entiende, en el sentido de la presente divulgación, cualquier lantánido no complejado y, en particular, no complejado por el quelato.

Esta variante con etapa 1.1 a 1.3 es ventajosa porque el aislamiento de un polvo permite poder purificar el producto.

El quelato de lantánido es el complejo DOTA-Gd.

Así, el control de la etapa de precipitación acoplada con la medición previa de la cantidad X1 de DOTA libre, proporciona un ajuste de la tasa de DOTA, que permite resolver los problemas de la invención.

Generalmente, se efectuarán las mediciones detalladas para cada lote de fabricación industrial. También se podrá, siempre que se controle completamente la caracterización de los productos usados, construir una matriz de referencia de calibración obtenida gracias a la etapa (o a las etapas) de medición y ajuste descrita en la solicitud.

5 Para el experto en la materia, está claro que unas subetapas de optimización pueden intercalarse entre estas etapas principales.

La precipitación de la etapa 3) puede realizarse agregando el disolvente a la solución de complejación o de manera inversa agregando la solución de complejación al disolvente.

10 Según una realización, la solución de la etapa 1 no comprende el contraión positivo (generalmente la meglumina o el ion Na<sup>+</sup>). Así, la etapa 3 consistirá en precipitar, no el DOTA-Gd en forma de sal generalmente de sodio o de meglumina (más precisamente [DOTA-Gd]<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup> o [DOTA-Gd]<sup>-</sup>, CH<sub>2</sub>OH-(CHOH)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), sino su forma protonada [DOTA-Gd]<sup>-</sup>, H<sup>+</sup>, realizándose esta etapa en medio ácido.

15 Según otra realización, además ventajosa y no descrita en la técnica anterior, la solución de la etapa 1 comprende el contraión positivo (meglumina en particular); así, la etapa 3 consiste en precipitar según condiciones apropiadas (en particular de pH y de cantidad de disolvente) el DOTA-Gd sal de meglumina [[DOTA-Gd]<sup>-</sup>, CH<sub>2</sub>OH-(CHOH)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>]. Para esto se usan, por ejemplo, de 10 a 20 volúmenes, por ejemplo, de 10 a 15 volúmenes, de disolvente etanol o metanol para un volumen de complejación, ventajosamente a un pH entre 5 y 8 y una temperatura de 25-60 °C. Esto permite usar un complejo DOTA-Gd en forma de sal, más estable que en forma protonada (debido a las constantes de complejación).

20 Para este fin, la invención también se refiere a un procedimiento tal como se ha descrito anteriormente en la solicitud, siendo la solución de complejación de la etapa 1 una solución de DOTA-Gd sal de meglumina o sal de sodio, no estando el complejo [DOTA-Gd] en su forma protonada en esta solución. De manera muy preferida, la solución de complejación de la etapa 1 es una solución de [DOTA-Gd] sal de meglumina, lo que tiene la ventaja con respecto a una solución de DOTA-Gd de sal de sodio, cuando se prepara una formulación de meglumina ventajosa para el paciente desde el punto de vista de la tolerancia, de no tener que reemplazar a continuación el sodio por la meglumina, operación que es industrialmente compleja.

25 Por otro lado, se precisa que el procedimiento por precipitación de la presente solicitud incluye el procedimiento descrito y una variante por cristalización que se traduce por una modificación de las proporciones de las entidades quelato complejado y quelato libre entre, por un lado, la composición farmacéutica en forma de solución líquida y, por otro lado, la composición farmacéutica en forma de polvo.

30 Ahora se describen unos ejemplos detallados que ilustran el procedimiento de preparación de formulaciones de quelato de lantánido con etapa de precipitación y más particularmente la preparación por precipitación de formulaciones que comprenden un exceso de quelato para el DOTA.

40 La siguiente tabla muestra un ejemplo de las cantidades usadas para la fabricación de una solución de 100 litros de DOTA (cantidad industrial).

<i>Componente</i>	<i>Cantidad</i>
DOTA(1)	20,100 kg (es decir, 0,497 M)
Óxido de gadolinio (expresado como producto anhidro) Gd <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9,135 kg (es decir, 0,252 M)
Meglumina (expresada en producto anhidro)	9,215 kg
Solución de ajuste de DOTA al 15 % (m/v) csp tasa de DOTA libre	15-35 mg por 100 ml
Solución de meglumina a 2 N csp pH=6,8-7,4 a 20 °C	
Agua ppi ... csp	100 litros
(1) ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético	

45 Etapa 1.1: complejación en solución

El DOTA y el óxido de gadolinio se dispersan en el agua ppi a aproximadamente 80 °C. El óxido de gadolinio en presencia de DOTA forma un complejo-ácido soluble en el agua.

50 En un tanque de fabricación de 100 litros, se introducen 40 litros de agua ppi a 80 °C, se inicia la inyección de nitrógeno, luego, se incorporan con agitación los 20,100 kg de DOTA y los 9,135 kg de óxido de gadolinio. La complejación se realiza a pH inferior a 6.

Etapas 1.2. y 1.3.: ajuste de las entidades libres

El ajuste de la solución se efectúa ventajosamente por óxido de gadolinio o de DOTA.

Al final de la etapa 1.1, las siguientes etapas tienen lugar:

5

- 1.2. extracción de una muestra y dosificación del gadolinio libre,
- 1.3. agregación de una solución de ajuste de DOTA csp en una cantidad de 15-35 mg por 100 ml

10

Se obtiene una solución de complejación S con una tasa X1 de quelato libre que se puede medir (etapa 2). Se puede eliminar también cualquier gadolinio residual gracias a una resina chelex, por ejemplo, enjuagada previamente con agua (una cuantificación del gadolinio libre puede realizarse por una dosificación colorimétrica con Arsenazo (III) antes de esta eliminación y eventualmente también después). Para ello, la mezcla de reacción puede llevarse a pH 5 (la resina es más eficaz). Se deja el conjunto 2 horas con agitación a temperatura ambiente. El pH aumenta entre 6,5 y 7. La resina se elimina por filtración.

15

El valor X1 (en porcentaje mol/mol) está, según los lotes, por ejemplo, comprendido entre el 0,005 y el 0,1 %, en concreto del 0,01 al 0,05 % mol/mol de DOTA libre (DOTA no complejado por el Gd, ni por cationes tales como Ca<sup>2+</sup>).

20

Etapa 3: precipitación de la solución de complejación

La solución obtenida en la etapa 2 puede adicionarse directamente al disolvente, pero se realiza, generalmente para reducir las cantidades de solución que se van a tratar, una concentración al vacío previa sin modificación significativa de la tasa de DOTA libre.

25

La solución acuosa de DOTA-Gd se concentra al vacío a una temperatura inferior a 80 °C (por ejemplo, entre 20 y 60 °C, por ejemplo, de 50 a 70 °C) hasta una concentración de 0,5 kg (+/- 0,2 kg) por kg de solución. La solución se enfría a temperatura ambiente.

30

Para una cantidad de 1 Kg de solución concentrada, se agrega una solución de 5 a 20 litros (preferiblemente de 10 a 20 litros y generalmente 20 litros) de etanol en 1 kg de solución concentrada. El DOTA-Gd precipitado obtenido se filtra, luego, se recoge en 3-4 litros de etanol.

35

Incorporada a una cantidad industrial de 100 Kg de solución de DOTA-Gd, así se usará, por ejemplo, una cantidad del orden de 2.000 litros de etanol para efectuar la precipitación.

El producto obtenido se seca al vacío a una temperatura inferior a 80 °C.

40

Se usa, por ejemplo, el siguiente etanol desnaturalizado: etanol 95 %, mezcla de acetato de etilo e isopropanol 5 %.

El compuesto obtenido por precipitación (polvo) contiene una cantidad X2 de quelato libre. Según los disolventes usados, se obtiene una cantidad X2 (en porcentaje mol/mol) que varía según las pruebas, por ejemplo, entre el 0,02 % y el 0,15 % mol/mol.

45

Por otro lado, los resultados no siempre son idénticos según si la precipitación se realiza a partir de una solución de DOTA-Gd (con exceso X1 de DOTA libre) con meglumina o de una solución de DOTA-Gd (con exceso X1 de DOTA libre) sin meglumina, teniendo la meglumina que tomarse en cuenta desde el punto de vista de la solubilización.

Etapa 2bis eventual después de la etapa 2 y antes de la etapa 3: enfriamiento

50

La solución final de la etapa 2 se enfría a 30 °C, por ejemplo, por circulación de agua fría en la doble camisa del tanque Etapa 2ter eventual después de la etapa 2bis y antes de la etapa 3: ajuste del pH y de la masa volumétrica. La función ácida del complejo formado se salifica por meglumina y el pH a 20 °C se ajusta a 6,8 - 7,4. La concentración se ajusta por adición de agua ppi.

55

Se introducen en el tanque de fabricación:

- 9,125 kg de meglumina
- y una solución de meglumina a pH = 7,3 -7,4 a 2 N
- y agua ppi csp

60

Etapa 5 después de la etapa 3 o 4:

65

El producto precipitado en polvo obtenido vuelve a disolverse en solución acuosa farmacéutica (que comprende generalmente la meglumina), a continuación se filtra, luego, se pone en viales esterilizados generalmente por autoclave.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica líquida de quelato de lantánido, que comprende un exceso de quelato libre mol/mol comprendido entre el 0,002 y el 0,4 %, siendo el quelato DOTA, siendo el lantánido Gadolinio, siendo el quelato de lantánido el complejo DOTA-Gd y comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas sucesivas:
- 1) etapa 1: mezcla del quelato y del lantánido para obtener la complejación del lantánido por el quelato, comprendiendo la solución de complejación obtenida además del complejo quelato-lantánido, una cantidad X1 de exceso de quelato libre,
  - 2) etapa 2: preferiblemente medición de X1 y eventual ajuste de X1 para tener X1 comprendido entre el 0,002 y el 0,4 % mol/mol,
  - 3) etapa 3: precipitación o cristalización de la solución de complejación obtenida en la etapa 1) o en la etapa 2) en un disolvente orgánico elegido de entre el etanol, el metanol, el propanol, el isopropanol, la metiletilacetona, el acetato de etilo y sus mezclas, incluyendo acuosas, según una relación de 5 a 20 volúmenes de disolvente para un volumen de solución de complejación, a una temperatura comprendida en el rango [0; 80 °C, para obtener un polvo de complejo quelato-lantánido, conteniendo el polvo una cantidad X2 de exceso de quelato libre,
  - 4) etapa 4: ajuste de X2 para obtener:
    - 4.a) X2 comprendido entre el 0,002 y el 0,4% y más especialmente entre el 0,02 y el 0,3 % mol/mol, muy ventajosamente entre el 0,025 y el 0,25 % mol/mol y
    - 4.b) correspondiendo X2 a entre 0,2 y 2 veces X1, en concreto entre 0,5 y 1,5 veces X1, perteneciendo X2 ventajosamente al rango:  $[0,5 - 0,95]*X1$  o al rango  $[1,05-1,3]*X1$ ,
  - 5) etapa 5: preferiblemente medición de X2,
  - 6) etapa 6: disolución del polvo obtenido en la etapa 4), que lleva a una formulación farmacéutica líquida de quelato de lantánido, que comprende un exceso de quelato libre mol/mol comprendido entre el 0,002 y el 0,4 %.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la etapa 3) es una precipitación de la solución de complejación obtenida en la etapa 1) o en la etapa 2) en un disolvente orgánico elegido de entre el etanol, el metanol, el propanol, el isopropanol, la metiletilacetona, el acetato de etilo y sus mezclas, incluyendo acuosas, según una relación de 5 a 20 volúmenes de disolvente para un volumen de solución de complejación, a una temperatura comprendida en el rango [0; 80 °C, para obtener un polvo de complejo quelato-lantánido, conteniendo el polvo una cantidad X2 de exceso de quelato libre.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que la etapa 1) se realiza en una sola etapa o en varias etapas sucesivas por medición y ajuste, para tener una cantidad X1 de quelato libre, comprendiendo ventajosamente la etapa 1) las siguientes subetapas sucesivas:
- 1.1) complejación en solución del lantánido por el quelato,
  - 1.2) medición del quelato y/o del lantánido libre,
  - 1.3) adición de quelato libre, para complejar el lantánido libre si queda al final de la etapa 1.1) y para obtener una cantidad X1 de quelato libre.
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el disolvente de la etapa 3) se elige de entre el etanol, el metanol, el propanol.
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la etapa 3) se conduce a un pH comprendido entre 1 y 9, preferiblemente entre 2 y 8.
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el disolvente de la etapa 3) se usa según una relación de 10 a 20 volúmenes de disolvente para un volumen de solución de complejación.
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que se efectúa una concentración parcial de la solución de complejación antes de realizar la etapa 3) de precipitación del disolvente.
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que el disolvente de la etapa 3) se usa a una temperatura comprendida en el rango [30; 70 °C].
9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizado por que, la solución de complejación de la etapa 1 es una solución de [DOTA-Gd] sal de meglumina.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por que la meglumina se agrega en la etapa 1) y por que la etapa 3) consiste en una precipitación y en precipitar la sal de meglumina de DOTA-Gd.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por que la etapa 3) se efectúa en 10 a 15 volúmenes de

etanol o de metanol para un volumen de complejación, a un pH entre 5 y 8 y a una temperatura comprendida entre 25 y 60 °C.

5 12. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la etapa 1) conduce al complejo de DOTA-Gd en su forma protonada.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que la etapa 3) consiste en una precipitación y en precipitar el DOTA-Gd en su forma protonada en medio ácido.