



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P20200922 T1



HR P20200922 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA  
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

**C07D 257/02** (2006.01)  
**A61K 49/10** (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 18.09.2020.

(21) Broj predmeta: P20200922T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 09.06.2020.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2017072683  
Datum podnošenja međunarodne prijave: 11.09.2017.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 17768733.2  
Datum podnošenja europske prijave patenta: 11.09.2017.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2018059914  
Datum međunarodne objave: 05.04.2018.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3519394 A1  
Datum objave europske prijave patenta: 07.08.2019.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3519394 B1  
Datum objave europskog patenta: 27.05.2020.

(31) Broj prve prijave: 16190812

(32) Datum podnošenja prve prijave: 27.09.2016.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

**Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE**  
**Johannes Platzek, Grottkauer Strasse 55, 12621 Berlin, DE**  
**Wilhelm Trentmann, Gasselstiege 419, 48159 Münster, DE**

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

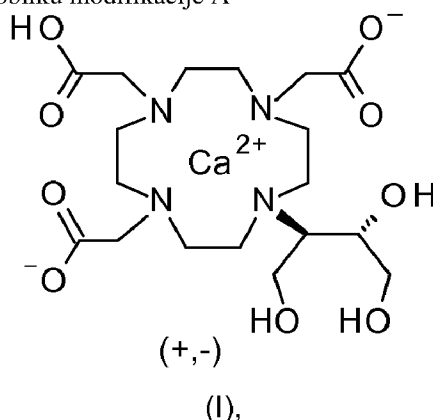
(54) Naziv izuma:

**POSTUPAK ZA PROIZVODNJU KRISTALNOG OBLIKA MODIFIKACIJE A KALKOBUTROLA**

HR P20200922 T1

## PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj s formulom (I) u kristalnom obliku modifikacije A



- 5     **naznačen time što** dijagram rendgenske difrakcije praška spoja pokazuje vrhove maksimuma kuta 2-theta na 7,6°, 9,1°, 11,1°, 11,3°, 11,9° i 12,3°.
2. Spoj s formulom (I) prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time što** je monohidrat s 2,0 – 2,5 masenih % etanola.
3. Postupak za proizvodnju spoja s formulom (I) prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time što** se dekompleksira gadolinijev kompleks dihidroksi-hidroksi-metilpropil-tetraazaciklododekan-trioctene kiseline (gadobutrol), istaložena gadolinijeva sol se uklanja, zatim se otopina sa slobodnim ligandima veže na kiseli ionski izmjenjivač, zatim se eluira s vodenom baznom otopinom, zatim se kompleksira s kalcij<sup>2+</sup> ionima, zatim se stehiometrija Ca:butrol prilagođava na 1:1, zatim se provodi kristalizacija iz vodene otopine etanola s udjelom vode od 9 - 11 masenih % vode i zatim se proizvod suši, te se tako izolira spoj s formulom (I) prema patentnom zahtjevu 1 ili 2.
- 10
4. Postupak za proizvodnju spoja s formulom (I) prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time što** se gadolinijev kompleks dihidroksi-hidroksi-metilpropil- tetraazaciklododekan-trioctene kiseline (gadobutrol) dekompleksira s oksalnom kiselinom u vodi uz zagrijavanje, istaloženi gadolinijev oksalat se odfiltrira, zatim se slobodni ligand veže na kiseli ionski izmjenjivač, zatim se eluira vodenom otopinom amonijaka, te se nakon koncentriranja otopina kompleksira s kalcij<sup>2+</sup> ionima, zatim se stehiometrija Ca:butrol prilagođava na 1:1, zatim se zagrijava pod refluksom iz vodenog etanola s udjelom vode od 9 - 11 masenih % vode, zatim se hladi, nakon izolacije se suši, te se tako izolira spoj s formulom (I) prema patentnom zahtjevu 1 ili 2.
- 15
5. Postupak za proizvodnju spoja s formulom (I) prema patentnom zahtjevu 3 ili 4, **naznačen time što** se za kompleksiranje upotrebljava kalcijev karbonat.
6. Postupak za proizvodnju spoja s formulom (I) prema patentnom zahtjevu 3, 4 ili 5, **naznačen time što** se za kompleksiranje upotrebljava kalcijev karbonat i što se kompleksiranje provodi u temperaturnom rasponu od  $\geq 20$  °C i  $\leq 25$  °C.
- 20
7. Spoj s formulom (I) prema patentnim zahtjevima 1 ili 2, **naznačen time što** je proizveden jednim od postupaka prema jednom od zahtjeva 3, 4, 5 ili 6.
8. Spoj s formulom (I) prema patentnim zahtjevima 1 ili 2 s čistoćom od  $\geq 99,0\%$ .
- 25
9. Spoj s formulom (I) prema patentnim zahtjevima 1 ili 2 s čistoćom od  $\geq 99,7\%$ .
- 30
10. Uporaba spoja s formulom (I) prema jednom od zahtjeva 1, 2, 7, 8 ili 9 **naznačena time što** je za proizvodnju galenskih formulacija gadobutrola.