

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2010.12.15	(73) Titular(es): BRACCO IMAGING S.P.A VIA EGIDIO FOLLI 50 20134 MILANO IT
(30) Prioridade(s): 2009.12.16 EP 09179438	
(43) Data de publicação do pedido: 2012.10.24	(72) Inventor(es): FEDERICO MAISANO FEDERICO CRIVELLIN IT IT
(45) Data e BPI da concessão: 2014.03.26 111/2014	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS QUELATOS**

(57) Resumo:

O PRESENTE INVENTO ASSENTA GERALMENTE NUM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS QUELATOS, COMPREENDENDO A INTERACÇÃO SELECTIVA ENTRE UMA MATRIZ SÓLIDA E UM AGENTE QUELANTE. EM MAIS DETALHE, O PRESENTE INVENTO PERMITE A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS QUELATOS ÚTEIS COMO AGENTES DE DIAGNÓSTICO OU TERAPÊUTICOS QUER POR UM PROCEDIMENTO EM LOTE OU COLUNA, EM RENDIMENTOS ELEVADOS DE FORMA FIDEDIGNA.

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS QUELATOS"

O presente invento assenta geralmente num processo para a preparação de compostos quelatos, compreendendo a interacção selectiva entre uma matriz sólida e um agente quelante. Em mais detalhe, o presente invento permite a preparação de compostos quelatos úteis como agentes de diagnóstico ou terapêuticos quer por um procedimento em lote ou coluna, em rendimentos elevados de forma fidedigna.

DESCRIÇÃO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS QUELATOS"

O presente invento relaciona-se com um processo para a preparação de compostos quelatos, compreendendo a interacção de troca iónica selectiva entre um suporte sólido e um agente quelante. Em mais detalhe, o presente invento permite a preparação de compostos quelatos úteis como agentes de diagnóstico.

Antecedentes

Agentes de contraste (ou meios de contraste) são uma classe de compostos correntemente utilizados em várias técnicas de imagiologia médica para intensificar o contraste de estruturas ou fluidos dentro do corpo.

De um ponto de vista químico, os agentes de contraste são caracterizados por características estruturais, geralmente dependentes da técnica de imagiologia para a qual são pretendidos. Em Imagiologia de Ressonância Magnética (MRI) e em técnicas de medicina nuclear, ambos os agentes de contraste e terapêuticos são usualmente compostos constituídos por um ião metálico adequado, que forma um quelato com um agente quelante apropriado, de modo a formar um composto quelato (também indicado como complexo

paramagnético). Até este ponto, os procedimentos comuns conhecidos na técnica para a preparação dos ditos complexos prevêm a reacção de um agente quelante, geralmente um derivado poliamino de ácido carboxílico, com um dado derivado metálico (e.g. um derivado metálico paramagnético ou um lantanídeo, ou mesmo um radioisótopo destes), num meio adequado. O agente quelante pode ser comprado e usado como tal, ou pode ser funcionalizado ou mesmo totalmente sintetizado, por exemplo, de acordo com procedimentos conhecidos na técnica (ver dentre outros WO 00/30688), Bracco).

A EP 0230893 revela a preparação de uma série de compostos quelatos por reacção de vários agentes quelantes como cloretos metálicos, em água. Apesar dos bons rendimentos e reprodutibilidade do processo revelado os passos finais de purificação são geralmente realizados de modo a remover os sais residuais formados durante a reacção de complexação.

Uma alternativa a este procedimento pode ser representada, por exemplo, pela reacção de um agente quelante com um óxido metálico em vez de um halogeneto metálico, de modo a evitar a formação dos sais mencionados acima como produtos secundários, (ver, por exemplo EP 0434345, onde um complexo paramagnético é preparado pela reacção de um derivado tetrazaciclododecano com Gd_2O_3 num sistema de solvente aquoso). Esta metodologia sofre contudo de um problema representado pela baixa solubilidade do

óxido metálico de partida no meio de reacção. Portanto, têm de ser dedicados cuidados particulares para ultrapassar esta questão principal, tal como, *e.g.*, agitação vigorosa e temperaturas elevadas, com o risco consequente de degradação do produto ou reacções secundárias a poderem ocorrer.

Lever et al. em *Nuclear Medicine & Biology*, Vol. 23 pp1013-1017 (1996) descreve a marcação de um fármaco quelante pela adsorção de chumbo radioactivo (^{203}Pb) numa resina Chelex®, seguida de quelação do metal pelo contacto da resina com o fármaco quelante, *i.e.*, ácido dimer-captosuccínico (DMSA) ou ácido dibromosuccínico (DBSA). Contudo, quando o processo é realizado usando um método de coluna, é necessariamente eluído um grande excesso de agente quelante de modo a captar o metal da resina, com a consequência de ser recuperada uma grande quantidade de ácido não complexado na solução final juntamente com o complexo marcado com um radioisótopo. Por outro lado, num método por lote, o processo descrito ocorreu com rendimentos ainda mais baixos.

Do exposto acima é aparente que existe ainda a necessidade de um modo conveniente e geralmente aplicável, também em escala industrial, para a preparação de compostos quelatos numa forma pura, de modo a evitar as desvantagens supra mencionadas.

Verificámos agora que quando um metal escolhido é

adsorvido numa matriz sólida e um agente quelante aminocarboxílico é posto em contacto com a dita matriz, pode ser selectivamente formado o composto quelato metálico correspondente, em rendimentos elevados e numa forma substancialmente isenta de produtos secundários ou material que não reagiu, de uma forma fidedigna e segura.

Sumário do Invento

O presente invento relaciona-se com um processo para a preparação de um composto quelato metálico ou um sal deste, compreendendo os passos de:

a. pôr em contacto uma composição líquida contendo um componente de ião metálico com um suporte sólido, para formar um suporte de quelato metálico; e

b. pôr em contacto o dito suporte de quelato metálico com uma composição líquida contendo um agente quelante aminocarboxílico ou um sal deste.

Suportes sólidos preferidos são suportes sólidos de troca catiónica, com mais preferência resinas de troca catiónica, mesmo com maior preferência resinas funcionalizadas com funcionalidades iminodiacéticas.

De acordo com um modelo de realização preferido do invento, em ambos os passos acima a) e b) o suporte sólido é aplicado numa coluna e é eluído com a composição

líquida adequada a um dado caudal, durante um intervalo de tempo adequado.

Caudais preferidos são caudais constantes de cerca de 1-50 volume-cama/h, enquanto, os tempos de eluição de coluna preferidos são desde cerca de 30 minutos até cerca de 3 horas.

Composições líquidas preferidas são sistemas aquosos, com mais preferência água ou mistura de água com solventes orgânicos ou inorgânicos, ou mesmo sistemas aquosos tamponizados.

O componente ião metálico do passo a) é de preferência seleccionado a partir do grupo consistindo de: sais inorgânicos tais como halogenetos (e.g. cloreto, brometo e semelhantes), sais orgânicos, tais como acetato e semelhantes, quer na forma anidra quer hidratada, em que cloreto e acetato são particularmente preferidos.

No que respeita aos iões metálicos, iões preferidos são seleccionados a partir do grupo consistindo de: iões metálicos de transição e iões metálicos lantanídeos (i.e. iões daqueles elementos metálicos tendo número atómico variando de 21 a 30, de 39 a 48, de 57 a 80 e de 89 a 103).

A solução de sal metálico tem de preferência um valor de pH no intervalo desde cerca de 3 até cerca de 8, de preferência desde 4 a 6.

Uma vez o metal adsorvido no suporte sólido de acordo com o passo a), a composição líquida contendo um agente quelante aminocarboxílico é posta em contacto com o dito suporte de acordo com o passo b), de preferência por eluição da coluna.

O agente quelante é de preferência dissolvido no mesmo sistema aquoso no qual o componente ião metálico foi dissolvido, em que um agente quelante preferido é representado por um composto aminocarboxílico que é capaz de remover selectivamente o ião metálico adsorvido na matriz. Particularmente preferidos são os derivados de ácido pentacarboxílico tais como 4-carboxi-5,8,11-tris(carboximetil)-1-fenil-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-óico (BOPTA) e ácido dietileno-triamina-pentacético (DTPA). De acordo com um modelo de realização preferido, o suporte sólido após o passo a) é sujeito a um passo de lavagem, antes de realizar o passo subsequente b), de modo a remover qualquer vestígio de metal residual não suportado no material sólido.

Ainda num modelo de realização preferido, o presente invento relaciona-se com um processo compreendendo os passos de:

a. pôr em contacto uma solução de acetato de gadolínio em água para injeção tendo uma concentração de 10-100 mM com uma resina iminodiacética funcionalizada a um

pH de 3-8, para formar uma resina quelatada com gadolínio;
e

b. pôr em contacto a dita resina quelatada com gadolínio com uma solução de BOPTA-sal meglumina 1:2 com uma concentração de 0,1-0,15 M em água para injeção.

Descrição detalhada do invento

O presente invento refere-se a um processo para a preparação de um composto metálico quelato ou um sal deste, compreendendo os passos de:

a. pôr em contacto uma composição líquida contendo um componente de ião metálico com um suporte sólido, para formar um suporte com quelato metálico; e

b. pôr em contacto o dito suporte de quelato metálico com uma composição líquida contendo um agente quelante aminocarboxílico ou um sal deste.

Salvo providenciado de outra forma, com o termo "agente quelante" (também indicado como "parte quelante" ou "ligando" ou "quelante") pretendemos partes químicas, agentes, compostos ou moléculas, quer per se ou na forma de um sal delas, capazes de formar um complexo contendo pelo menos uma ligação de coordenação com o metal.

Com os termos "composto quelato" ou "complexo

quelato" ou "complexo" pretende-se significar um composto consistindo de um ião metálico ligado a um agente quelante. A expressão "matriz sólida" ou "suporte sólido" ou "material sólido" pretende incluir qualquer tipo de suporte de troca iónica, tal como por exemplo resina, gel, materiais poliméricos e semelhantes.

Assim, o termo "adsorvido em" é usado para indicar que o ião metálico está ligado ao suporte sólido, de modo a constituir um suporte sólido com metal. De acordo com um modelo de realização preferido do invento, o suporte sólido como tal ou eventualmente em suspensão, por exemplo, num meio aquoso como água, é aplicado numa coluna, tipicamente uma coluna cromatográfica seleccionada dentre as correntemente usadas em síntese orgânica.

Antes de ser usado, o suporte sólido é opcionalmente tratado para remover eventuais impurezas que possam passar pela coluna e ser recolhidas no eluente, usando procedimentos conhecidos na técnica, tais como, lavagens múltiplas com água.

Como mencionado antes, os compostos quelatos do presente invento são selectivamente obtidos pondo em contacto uma composição líquida contendo o agente quelante aminocarboxílico escolhido, com um suporte sólido carregado com um ião metálico seleccionado. O complexo desejado é tipicamente obtido por uma interacção de troca de ião metálico entre o suporte sólido e o agente quelante escolhido.

Em mais detalhe, o suporte sólido liga-se reversivelmente a um dado ião metálico presente no meio líquido, removendo assim ou trocando-o do líquido com o qual o suporte é posto em contacto. Tal contacto pode ser realizado, por exemplo, misturando o suporte sólido com o meio líquido mencionado ou, de preferência, por eluição do último através de uma coluna contendo o suporte sólido.

Nesta direcção, suportes sólidos preferidos são materiais de troca iónica seleccionados a partir de resinas, géis ou materiais poliméricos. Com mais preferência o suporte sólido é um suporte de troca catiónica, com maior preferência, uma resina de troca catiónica, ainda com mais preferência uma resina quelante de catião.

Também preferidos, são aquelas resinas de troca catiónica funcionalizadas de forma variada, em que as mais preferidas são as resinas derivatizadas com ácido imino-diacético ou partes tioureia.

Exemplos não limitativos dos ditos suportes sólidos são, de entre outros, Amberlite® IRC 748 I (Rohm e Haas Company, Filadélfia, EUA) Purolite® S-390 (The Purolite Company, Bala Cynwyd, PA, EUA), Lewatit® TP207 e Lewatit® TP 208 (Lanxess AG, Leverkusen, Germany), Chelex® 100 (Bio-Rad Laboratories, Richmond, CA, EUA), sendo esta última particularmente preferida.

A coluna contendo o suporte sólido é carregada de acordo com o passo a) mencionado acima, com o meio líquido contendo o componente ião metálico, por exemplo, por gravidade ou por eluição de pressão modificada, ou por uma bomba adequada, durante um intervalo de tempo adequado e com um caudal monitorizado. Estas condições devem permitir que a resina adsorva reversivelmente o metal, tipicamente por complexação, de modo a constituir uma resina sólida carregada com um ião metálico.

Dependendo do suporte sólido, ou da concentração ou da viscosidade da composição líquida contendo o ião metálico escolhido, os tempos de eluição preferidos são desde cerca de 30 minutos até cerca de 3 horas, em que caudais monitorizados preferidos são caudais constantes de cerca de 1-50 volume-cama/h.

Tipicamente, a eluição (ou no caso de eluições múltiplas realizadas reciclando o mesmo meio eluído) através da coluna ocorre até uma percentagem desejada do suporte, e.g. cerca de 70-100% da capacidade teórica da matriz, estar quelada com o ião metálico. A quantidade eficaz do metal carregado pode ser adequadamente monitorizada medindo a concentração metálica na solução eluída, e calculando por diferença a quantidade molar total do metal carregado.

Os componentes ião metálico são seleccionados a partir de sais inorgânicos tais como halogenetos (e.g. cloreto, brometo e semelhantes), e sal orgânico, tal como

acetato e semelhantes, quer na forma anidra quer hidratada. Componentes de ião metálico preferidos são acetato ou cloreto.

O ião metálico é seleccionado a partir do grupo consistindo de: iões de metais de transição e iões de metais lantanídeos (*i.e.* iões daqueles elementos metálicos tendo número atómico variando de 21 a 30, de 39 a 48, de 57 a 80 e de 89 a 103) alumínio (III), gálio (III), índio (III), estanho (II), e chumbo (II), em que iões de lantanídeos e metais de transição são preferidos. Num modelo de realização ainda preferido do invento, o ião metálico é gadolínio (III), e o sal metálico é cloreto de gadolínio (GdCl_3) ou acetato de gadolínio ($\text{Gd}(\text{OAc})_3$).

Como introduzido acima, no passo a) do presente processo, a matriz sólida é carregada com o componente ião metálico inicialmente descrito, estando o último presente no meio líquido. De preferência, o componente ião metálico é dissolvido num sistema aquoso. Sistemas preferidos são seleccionados a partir de: água, água destilada, água isenta de pirogénio, água para injeção (também indicada como WFI). O sistema aquoso pode ainda compreender um solvente orgânico polar, tal como solventes orgânicos polares, álcoois ($\text{C}_1\text{-C}_4$) inferiores, tetrahydrofurano (THF), e semelhantes, incluindo misturas destes.

A solução de sal metálico deve preferencialmente ter um valor de pH no intervalo de cerca de 3-8, com mais preferência compreendido entre 4 e 6. Com respeito a isto,

a solução contém preferencialmente um sistema tampão ou, quando necessário, o pH pode ser ajustado pela adição de uma quantidade adequada de uma base, tal como, por exemplo, uma base alcalina ou semelhante.

A concentração do ião metálico na solução aquosa varia desde 5 a 200 mM, de preferência desde 10 a 100 mM.

O suporte sólido obtido no passo a) é de preferência lavado com um meio líquido aquoso para remover o excesso metálico e, em caso disso, alguns iões metálicos fracamente ligados. Com esta finalidade, e para facilitar a remoção de eventuais vestígios do metal livre, podem ser incluídos aniões seleccionados neste meio líquido, tal como, mas não limitado a, aniões de ácidos orgânicos, e.g., acetato, propionato, succinato, citrato, etc.

Após este passo de lavagem, uma composição líquida contendo o agente quelante aminocarboxílico é posto em contacto com o metal carregado no suporte sólido, de acordo com o passo b), de preferência por percloração através da coluna sob condições monitorizadas, durante um período de tempo de cerca de 10 a 180 min. O agente quelante é dissolvido num meio líquido seleccionado dentre aqueles definidos acima, para o passo a), de modo a constituir um meio líquido de agente quelante. De acordo com isto, são preferidos sistemas aquosos e mesmo com maior preferência, a solução aquosa é a mesma para os mesmos passos a) e b).

O agente quelante é representado por um composto aminocarboxílico o qual é capaz de remover selectivamente o ião metálico adsorvido no material sólido. Nesta direcção, os agentes quelante preferidos são ácidos aminocarboxílicos quer cíclicos ou acíclicos seleccionados a partir de: BOPTA BOPTA ácido (4-carboxi-5,8,11-tris(carboximetil)-1-phenyl-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-óico), DTPA (ácido dietileno-triamina-pentacético, DOTA (ácido 3,6-dioxaoctano-1,8-diamina-NNN'-N'-tetracético), EDTA (ácido etilenodiamina-tetracético), HEDTA (ácido N-hidroxietil-etilenodiamina-triacético), CDTA (1,2-ciclo-hexilenodinitro-tetracético), NTA (ácido nitrilotriacético) e semelhantes; em que derivados de ácido pentacarboxílico BOPTA e DTPA são os mais preferidos.

De modo a aumentar a solubilidade do agente quelante no sistema aquoso, uma base inorgânica tal como NaOH, Na₂CO₃ e semelhantes, ou uma base orgânica, tal como amónia, meglumina e semelhantes, é adicionada à solução, de preferência numa proporção estequiométrica de 1 a 5 equivalentes, relativamente ao agente quelante, formando assim o sal correspondente do agente quelante. De preferência, a base é meglumina e a proporção molar preferida é 2:1 relativamente ao agente quelante.

A concentração da solução deve ser escolhida de forma adequada, de modo a ser obtida uma eluição eficiente e conveniente através da coluna.

A quantidade molar do agente quelante em solução não deve contudo estar em excesso relativamente à quantidade de metal realmente presente na matriz, de modo a evitar a eluição do agente quelante em excesso juntamente com o complexo formado.

Concentrações preferidas são de 50 mM a 150 mM, com maior preferência de 60 mM a 100 mM.

O processo é monitorizado de forma adequada usando métodos analíticos, *e.g.*, detecção UV ou cromatografia em camada fina (TLC) ou titulações complexométricas.

Como descrito de forma extensa, os compostos quelatos do presente invento são selectivamente obtidos pondo em contacto uma composição líquida contendo o agente quelante aminocarboxílico escolhido, com uma matriz sólida carregada com um ião metálico seleccionado, em linha com os passos a) e b) descritos previamente.

De forma vantajosa, o presente processo permite a recuperação do complexo final em rendimentos elevados (>90%) e numa forma substancialmente pura, *i.e.* basicamente com quantidades indetectáveis de produtos secundários ou materiais que não reagiram, tais como o agente quelante livre, ou o metal livre.

De facto, como também indicado na parte experimental abaixo, o complexo quelato é recolhido com um teor de impurezas inferior a 0,5%. Além disso, não é

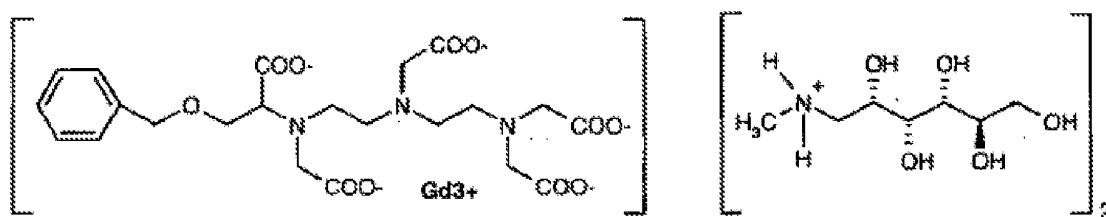
necessário excesso de agente quelante, e o processo é convenientemente realizado usando água como solvente, a qual é um solvente não tóxico e amigo do ambiente.

Num procedimento representativo e de acordo com um modelo de realização preferido, o ligando BOPTA é dissolvido em água para injeção (WFI) contendo cerca de 2 equivalentes de meglumina, à temperatura ambiente, formando uma solução 1:2 de BOPTA-sal meglumina, com uma concentração de cerca de 0,1-0,15 M. Tal solução é então eluída através de uma coluna contendo a resina Amberlite® IRC 748i, saturada com iões Gd(III), a uma taxa de eluição de cerca de 1 a 1,5 volume-cama/h. Mesmo com maior preferência, o presente processo compreende os passos de:

a. pôr em contacto uma solução de acetato de gadolínio em água para injeção tendo uma concentração de 10-100 mM com uma resina iminodiacética funcionalizada a um pH de 3-8, para formar uma resina quelatada com gadolínio; e

b. pôr em contacto a dita resina quelatada com gadolínio com uma solução de BOPTA-sal meglumina 1:2 com uma concentração de 0,1-0,15 M em água para injeção.

O complexo salificado desejado de meglumina Gd-BOPTA de Fórmula (1) é assim obtido selectivamente em rendimento elevado (>90%, pureza >99,5%, medida por análise de HPLC) com quantidade indetectável de ligando livre ou outros produtos secundários.



Fórmula (I)

Os agentes quelantes obtidos pelo presente processo são usados, por exemplo, na preparação de formulações injectáveis conforme os requisitos e as directivas exigidas pelas várias autoridades reguladoras. Por exemplo, a concentração da solução de agente quelato pode ser ajustada para valores adequados por evaporação, nanofiltração ou adição, por exemplo, de WFI (ou qualquer outro meio adequado) e a adição de ingredientes farmacêuticos suplementares (*i.e.* adjuvantes, estabilizadores, veículos, agentes de neutralização farmacêuticamente aceitáveis e semelhantes) pode ser necessária antes de submeter a composição a um passo final de esterilização.

Da mesma forma, este passo final pode ser realizado por procedimentos correntemente utilizados na técnica, por exemplo por processos de saturação de vapor a pressão elevada.

De acordo com isto, a solução de gadobenato de meglumina obtida como descrito previamente, pode ser usada, por exemplo, na preparação da formulação do agente de contraste comercialmente disponível, correntemente conhecida como MultiHance®.

Alternativamente, o composto quelato do presente processo, é isolado na forma sólida, por meio de procedimentos conhecidos na técnica, tais como, por exemplo, evaporação do solvente, liofilização, secagem por pulverização, e semelhantes. Tal forma sólida pode ser convenientemente armazenada ou utilizada, por exemplo como parte de um kit, pretendido para objectivos diagnósticos ou terapêuticos.

A partir de tudo acima, será aparente que o processo do presente invento, compreendendo a formação de uma matriz suportada por metal (passo a) seguido por uma interacção de troca iónica (passo b)) permite de forma vantajosa a preparação de vários compostos quelatos, por um procedimento eficiente e com ganho de tempo, evitando substancialmente as desvantagens relacionadas com os procedimentos da técnica anterior. Além disso, o presente processo permita a recuperação do complexo final em rendimentos elevados e numa forma substancialmente pura, *i.e.* basicamente com quantidades indetectáveis de produtos secundários ou materiais que não reagiram, tais como o ligante livre, ou o metal livre.

É de salientar que o processo do invento pode ser utilizado de forma conveniente para a síntese, mesmo numa larga escala, de compostos quelatos paramagnéticos, pretendidos para usar como agentes diagnóstico.

Os exemplos seguintes da prática do presente invento pretendem ser ilustrativos e de forma nenhuma limitativos do âmbito do invento.

Parte Experimental

Exemplo 1: Carregamento da resina com iões metálicos

Foi preparada uma coluna de 10x90 mm com 5 g de Amberlite® IRC748I (Rohm and Haas Company, Filadélfia, EUA) em água. Uma solução de acetato de gadolínio hidratado 10-100 mM (325678, Aldrich) (teor mínimo 0,75 mmol Gd) foi posta a circular através da coluna durante 3 horas a 5 mL/min.

Então, os iões metálicos fracamente ligados foram removidos lavando a coluna com 30 mL de uma solução de acetato de sódio 0,5-2 M pH 6, seguido por água até não aparecer mais gadolínio no caudal. A ausência de Gadolínio foi provada deitando 100 µL do caudal da coluna em 400 µL de solução de Laranja de Xilenol (Laranja de Xilenol 0,005% em tampão MES 0,2 M pH 5,8): não deve ficar violeta.

Exemplo 2: Preparação do complexo-procedimento na coluna

Uma solução de BOPTA dimeglubina 86 mM (7,5 mL) foi deitada na coluna preparada como descrito no Exemplo 1

e eluída com água a uma caudal de 0,2 mL/min. A corrida foi monitorizada por absorvância no UV, pH e condutividade. Foram recolhidas fracções de 1-mL.

As fracções contendo gadobenato (absorvância no UV) foram reunidas (11 mL). A concentração de gadobenato foi determinada por análise por HPLC: 56 mM, responsável pelo rendimento de 96%. Não foram detectados Gd ou BOPTA livres por titulações complexométricas.

Exemplo 3: Preparação do complexo-procedimento de lote

A resina preparada como descrito no Exemplo 1 foi transferida para um tubo de ensaio de polipropileno de 15 mL, com a adição de 4 mL de água e 7,5 mL de BOPTA dimeglumina 88 mM. A resina foi suavemente agitada durante 1 h à temperatura ambiente. No final da incubação a resina foi transferida novamente para a coluna e a solução foi recuperada com uma seringa. Foi adicionada água à resina (2x7 mL), retirada com a seringa e combinada com a solução prévia de Gadobenato. Rendimento: 23,5 mL de Gadobenato 26 mM, responsável por 93% de rendimento. Não foram detectados Gd livre ou BOPTA livre por titulações complexométricas.

Lisboa, 2 de junho de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Um processo para a preparação de um composto quelato metálico ou um sal deste, compreendendo os passos de:

a. pôr em contacto uma composição líquida contendo um componente de ião metálico com um suporte sólido, para formar um suporte com quelato metálico; e

b. pôr em contacto o dito suporte de quelato metálico com uma composição líquida contendo um agente quelante aminocarboxílico ou um sal deste,

em que o dito componente ião metálico é seleccionado a partir de sais metálicos orgânicos e inorgânicos quer na forma anidra quer na hidratada e o ião metálico é seleccionado a partir do grupo consistindo de: metal de transição, lantanídeo, alumínio (III), gálio (III), índio (III), estanho (II) e chumbo (II).

2. O processo de acordo com a reivindicação 1 compreende ainda a lavagem com um meio líquido aquoso do suporte do quelato metálico do passo a), antes de realizar o passo b).

3. O processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que o dito suporte sólido iónico é um suporte sólido de troca catiónica.

4. O processo de acordo com a reivindicação 3, em que o suporte sólido é uma resina derivatizada com funcionalidades de ácido iminodiacético ou tioureia.

5. O processo de acordo com a reivindicação 1 em que o íon metálico é gadolínio (III).

6. O processo de acordo com a reivindicação 1 em que o componente íon metálico é acetato de gadolínio.

7. O processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 em que a composição líquida no passo a) e no passo b) é uma solução aquosa.

8. O processo de acordo com a reivindicação 7 em que a composição líquida é água para injeção.

9. O processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, em que o pH da solução de sal metálico está compreendido entre 3 e 8.

10. O processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, em que a composição líquida, contendo o agente quelante aminocarboxílico ou um sal deste, compreende ainda meglumina numa proporção molar de 2:1, relativamente ao agente quelante.

11. O processo de acordo com qualquer uma das

reivindicações de 1 a 10, em que o agente quelante é BOPTA ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

12. O processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 8 a 11, para preparação de gadobentao de dimeglumina, compreendendo os passos de:

a. pôr em contacto uma solução de acetato de gadolínio em água para injeção tendo uma concentração de 10-100 mM com uma resina iminodiacética funcionalizada a um pH de 3-8, para formar uma resina quelatada com gadolínio;
e

b. pôr em contacto a dita resina quelatada com gadolínio com uma solução de BOPTA-sal meglumina 1:2 com uma concentração de 0,1-0,15 M em água para injeção.

Lisboa, 2 de junho de 2014

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 0030688 A
- EP 0434345 A
- EP 0230893 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- LEVER et al. *Nuclear Medicine & Biology*, 1996, vol. 23, 1013-1017