

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-248770-00000-0000

Fecha: 2013-10-21 12:50:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: PREPARACIÓN DE GADOBUTROL DE ALTA PUREZA

SOLICITANTE: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

DIRECCIÓN: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 21 de Octubre de 2013

P2013/000190



No. 13-248770- -00000-0000

Fecha: 2013-10-21 12:50:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000190

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH

Dirección: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania.

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) Johannes PLATZEK (2) Wilhelm TRENTMANN

DIRECCIÓN (1) Grottkauer Str. 55, 12621 Berlin Alemania

(2) Gasselstiege 419, 48159 Münster, Alemania

NACIONALIDAD O DOMICILIO: (1) Y (2) Alemana

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/057013

Fecha Abril 17, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/143355 A1

Fecha Octubre 26, 2012

6

Título (54) PREPARACIÓN DE GADOBUTROL DE ALTA PUREZA

Clasificación Internacional (51) C07D 257/02, C07F 5/00, A61K 49/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Abril 21, 2011

(31) Número de Solicitud

102011 100 128.3

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____

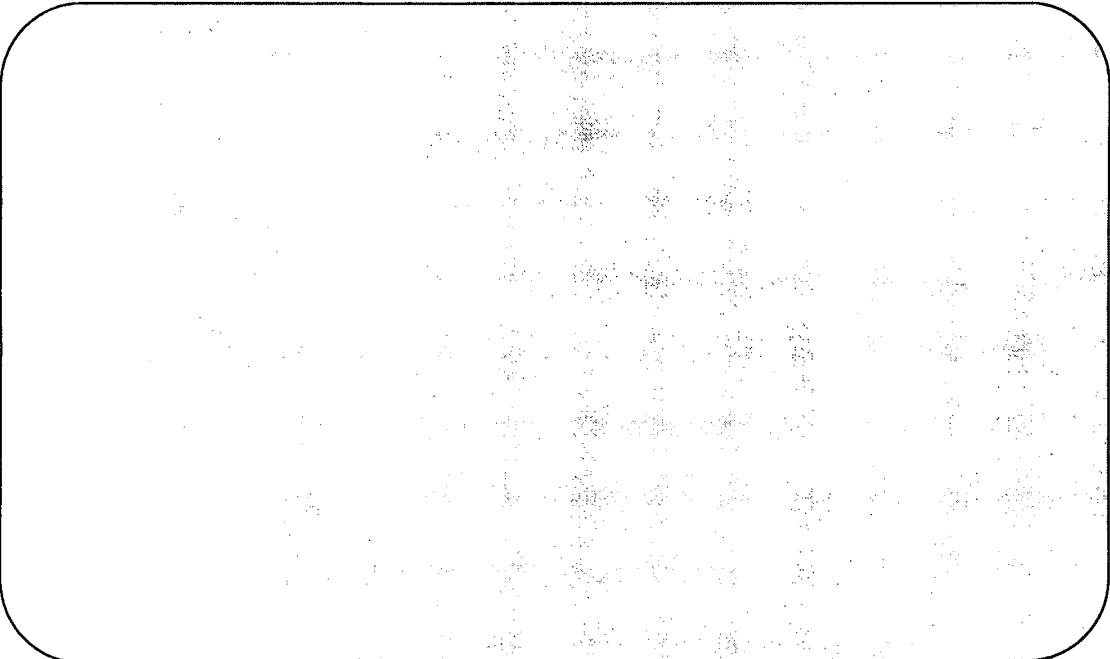
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones. Bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/IB306.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79. 782.747Bta T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 102535
		Bogotá D.C., Octubre 09 de 2013 - 16:51:22

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS	NI 830.122.870
--	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559230534	09/10/2013	9.052.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00 500.000.00
			\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-248770- -00000-0000
Fecha: 2013-10-21 12:50:30 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3

<i>Item</i>	<i>Unidad de Conservación</i>
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
<i>Item</i>	<i>Soporte Documental</i>
	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

El CD Anexo contiene un total de 8 Archivos
8 en formato pdf, los cuales fueron procesados.

grüßend.



No. 13-248770-00000-0000

Fecha: 2013-10-21 12:50:30
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 3

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000190

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH**Dirección: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania.Nacionalidad o Domicilio: AlemanaLugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No. 34-03 BogotáTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: **(1) Johannes PLATZEK (2) Wilhelm TRENTMANN**DIRECCIÓN **(1)** Grottkauer Str. 55, 12621 Berlin Alemania**(2)** Gasselstiege 419, 48159 Münster, AlemaniaNACIONALIDAD O DOMICILIO: **(1) Y (2)** Alemana

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/057013Fecha Abril 17, 2012Publicación Internacional No. WO 2012/143355 A1Fecha Octubre 26, 2012

6

Título (54) PREPARACIÓN DE GADOBUTROL DE ALTA PUREZAClasificación Internacional (51) C07D 257/02, C07F 5/00, A61K 49/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Abril 21, 2011

(31) Número de Solicitud

102011 100 128.3

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones. Bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/IB306.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

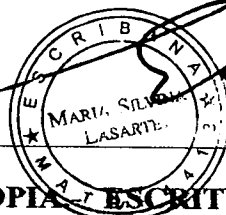
Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____
C.C. 79. 782.747Bta T.P. 74.295



960 24 157



N 015080567

FOLIO 283.- PRIMERA COPIA DE ESCRITURA NÚMERO: SETENTA Y CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH.------

En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **VEINTICUATRO** de **MAYO** del año **DOS MIL DOCE**, ante mí, María Silvina

Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial Número 1.788,

COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,

hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento

Nacional de Identidad Número 20.383.892, con domicilio en la Avenida Del

Libertador 5.954, Piso 7º, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es

mayor de edad.- **INTERVIENE:** por su propio derecho.- Y la compareciente

EXPRESA: PRIMERO: Que la Sociedad **"BAYER INTELLECTUAL**

PROPERTY GmbH", con domicilio en Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim,

Alemania, le confirió, con fecha 25 de Abril de 2.012, en dicho país, un Poder, el cual

mediante escritura número 72, del día de la fecha, otorgada ante mí, al folio 274,

protocolo corriente, de este Registro Notarial Número 1788, a mi cargo, fue

incorporado y transcrito al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista

y en lo pertinente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO:** Manifiesta bajo juramento

que el referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no

haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO:**

En consecuencia, **DICE:** Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE**

PARCIALMENTE el poder mencionado a favor de **Carlos Reinaldo Olarte y/o**

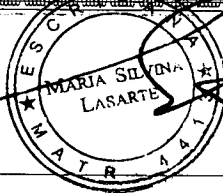
Juan Guillermo Moure Pérez, al solo y único objeto de que en nombre y

representación de la Sociedad **"BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH"**,



N 015080567

y actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten
exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA, que correspondan y realicen
los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el
que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 274.- PRIMERA COPIA.-
ESCRITURA NÚMERO: SETENTA Y DOS.- ...- En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, ..., el día VEINTICUATRO de MAYO del año DOS MIL DOCE, ante
mí ..., COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de
1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del
Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, con domicilio en la Avenida
Del Libertador 5.954, Piso 7º, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es
mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y la compareciente
EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la Autorizante, LA
INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del PODER que fuera
conferido en Leverkusen, Alemania, el día 25 de Abril de 2.012, por la Sociedad
"BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH", con domicilio Alfred-Nobel-
Strasse 10, 40789 Monheim, Alemania, a favor de Gerardo Messerer y/o Dagmar
Messerer y/o Karen Messerer y/o Moeller & CO. S.A., indistintamente, sobre cuya
plena vigencia responde la requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago
constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este
protocolo solicita la compareciente, se encuentra extendido en idioma castellano,
certificadas las firmas por notario en idiomas inglés y alemán, debidamente legalizado
en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre
de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la Traductora Pública
Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo manifestado tiene interés
legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del



N° 015080568

original del instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "PODER Los abajo firmante/s Bayer Intellectual Property GmbH domiciliados en Alfred-Nobel-Strasse 10 40789 Monheim, Alemania declaran por el presente otorgar a Gerardo MESSERER y/o Dagmar MESSERER y/o Karen MESSERER y/o MOELLER & CO. S.A. indistintamente poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán



N 015080568

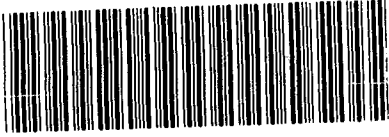
presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier
autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir
pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver
posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar,
recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar
cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento,
pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de
sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en
general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este
mandato. Podrán asimismo sustituir el presente poder en todo o en parte. ... Dado y
firmado en - Sigue una firma ilegible (Aclarado:) Dr. J. Thomaier, ppa. - Sigue una
firma ilegible (Aclarado:) C. Linder".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta
consta: a) La certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma inglés
y alemán, efectuada por el Escribano Público de Leverkusen, Alemania, Klaus
Striewski; y b) La respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Notario
(Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma
alemán, efectuada por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia, Alemania,
Doctor Dumke.- En hoja adjunta sigue la referida traducción al idioma nacional la que
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA (A continuación de un
PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Bayer Intellectual Property
GmbH", con sede en Alfred-Nobel-Strasse 10 - 40789 Monheim, Alemania, figuran
los siguientes textos, que traducidos dicen:) ... Acta N° 656/2012 - 1. Certifico que
las personas llamadas: - Dr. Jörg Thomaier, domicilio comercial: D-40789 Monheim,
Alfred-Nobel-Strasse 10, Alemania, - Sra. Claudia Linder, domicilio comercial: 51368
Leverkusen, Chempark, Alemania, comparecieron ante mí y otorgaron el siguiente



N 015080569

1 documento firmándolo personalmente – todas personas de mi conocimiento –
2 Confirmo que el Dr. Jörg Thomaier y la Sra. Claudia Linder están autorizados como
3 representantes de “Bayer Intellectual Property GmbH”, de Monheim, habiendo tenido
4 a la vista electrónicamente en el día de la fecha el Registro de Comercio del Tribunal
5 Regional de Düsseldorf constatando que los mismos, según el capítulo B 67604 son
6 representantes autorizados.- 2. (Siguen los textos en alemán de su original en inglés) –
7 Leverkusen, 25 de abril de 2012 - (Hay un sello en oblea adherido sobre precinto:
8 Klaus Striewski - Escribano de Leverkusen - Firma (Firmado y aclarado:) Klaus
9 Striewski – Escribano de Leverkusen.- APOSTILLA – (Convención de La Haya del 5
10 octubre de 1961) – País: República Federal de Alemania - Este instrumento público
11 fue firmado por Klaus Striewski en su carácter de Escribano, estando provisto del
12 sello del Escribano Klaus Striewski de Leverkusen.- Certificado en Colonia, el
13 03.05.2012 por el Vicepresidente del Tribunal Regional con el N° 1880/2012 – Sello
14 (Hay un sello:) Presidente del Tribunal Regional de Colonia – 2 - Firma (Firmado y
15 aclarado:) Doctor Dumke.- ... - ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes pertinentes del
16 documento de referencia que en los idiomas alemán e inglés he tenido a la vista y he
17 vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, el 21 de mayo de 2012. Hay una firma
18 ilegible. Hay un sello que dice: “Laura Thieberger-Matrícula de Traductores Alemán-
19 Francés-Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III 98- (La Plata)- Inglés-Tomo III: Folio 14
20 (Cap.)- Tomo III Folio 329 (La Plata)- Colegio de Traductores Públicos N° 173”.- ES
21 COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: “Colegio de Traductores
22 Públicos de la Ciudad de Buenos Aires Corresponde a la Legalización N° 29177/12.
23 Sigue una firma ilegible. Mayra Fiorella Pugliese”.- ...- A continuación sigue la
24 legalización de la firma de la nombrada traductora ...- Constancias Notariales:
25 Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma

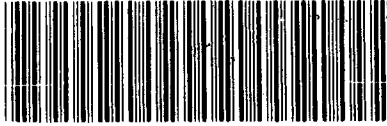
120528 129072



28/05/2012

10 45 21

120528 252762



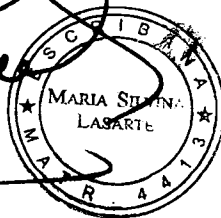
28/05/2012

10 45 21



N 015080569

por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien
así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar
MESSERER. Ante mí: MARÍA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello.-"
ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.-
CUARTO: Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no
significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; b) Que los nombrados
apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes; y
c) Que el presente instrumento no se encuentra alcanzado por el Impuesto de Sellos,
en virtud de no revestir el carácter de oneroso.- **Constancias Notariales: Identidad
de la Compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil):** Se justifica la misma por
conocimiento de la Autorizante.- Informo a la compareciente respecto de los alcances
de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este
instrumento.- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba
de conformidad la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARÍA
SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura
matriz que pasó ante mí, al folio 283 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo.
PARA LA PODERDANTE expido la presente **PRIMERA COPIA** en tres (3) sellos
de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 015080567 al
presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-





L 010811293

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 120528252762/0. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Lunes 28 de Mayo de 2012

ESC. JUAN MANUEL SANCLEMENTE
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

REPÚBLICA ARGENTINA

MINISTERIO *de*
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

-

10. Future

Arroyo Viejo

[illegible]

(12) PUBLICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL BAJO PCT

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
26 de octubre de 2012 (26.10.2012)

(10) Número de publicación internacional
WO 2012/143355 A1

(51) Clasificación internacional de Patentes:

C07D 257/02 (2006.01) **A61K 49/00** (2006.01)
C07F 5/00 (2006.01)

(81) Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/EP2012/057013

(22) Fecha de la presentación internacional

17 de abril de 2012 (17.04.2012)

(25) Idioma de la presentación:

inglés

(26) Idioma de la publicación:

inglés

(30) Datos de la prioridad

10 2011 100 128.3 21 de abril 2011 (21.04.2011) DE

(71) Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US) **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes: (solamente para US) **PLATZEK, Johannes** [DE/DE]; Grottkauer Str. 55, 12621 Berlin (DE). **TRENTMANN, Wilhelm** [DE/DE]; Gasselstiege 419, 48159 Münster (DE).

(84) Estados designados: (en la medida en que no se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional (art. 21(3)).

(74) Representante: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH.**; Creative Campus Monheim, Alfred-Nobel-Str 10, 40789 Monheim (DE).

(54) Título: PREPARACIÓN DE GADOBUTROL DE ALTA PUREZA

(57) Resumen: Proceso para producir gadobutrol de alta pureza con una pureza (de acuerdo con HPLC) mayor de 99,7 ó 99,8 ó 99,9% y su uso para preparar una formulación farmacéutica para administración parenteral. El proceso se lleva a cabo usando condiciones de cristalización específicamente controladas.

Los desarrollos más recientes en el campo de los agentes de contraste de resonancia magnética que contienen gadolinio (EP 0448191 B1, CA Patente 1341176, EP 0643705 B1, EP 0986548 B1, EP 0596586 B1) incluyen el agente de contraste para tomografía de resonancia magnética gadobutrol (Gadovist® 1.0) que ha estado aprobado durante un tiempo relativamente prolongado en Europa y más recientemente también en los EE.UU., con el nombre Gadovist®.



- (51) **International Patent Classification:**
C07D 257/02 (2006.01) *A61K 49/00* (2006.01)
C07F 5/00 (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/EP2012/057013
- (22) **International Filing Date:**
17 April 2012 (17.04.2012)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
10 2011 100 128.3 21 April 2011 (21.04.2011) DE
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).
- (72) **Inventors; and**
- (75) **Inventors/Applicants (for US only):** **PLATZEK, Johannes** [DE/DE]; Grottkauer Str. 55, 12621 Berlin (DE). **TRETMANN, Wilhelm** [DE/DE]; Gasselstiege 419, 48159 Münster (DE).
- (74) **Common Representative:** **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**; Creative Campus Monheim, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

- (81) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) **Title:** PREPARATION OF HIGH-PURITY GADOBUTROL

(57) **Abstract:** What is described is a process for producing high-purity gadobutrol in a purity (according to HPLC) of more than 99.7 or 99.8 or 99.9% and the use for preparing a pharmaceutical formulation for parenteral administration. The process is carried out using specifically controlled crystallization conditions. The more recent developments in the field of the gadolinium-containing MR contrast agents (EP 0448191 B1, CA Patent 1341176, EP 0643705 B1, EP 0986548 B1, EP 0596586 B1) include the MRT contrast agent gadobutrol (Gadovist® 1.0) which has been approved for a relatively long time in Europe and more recently also in the USA under the name Gadavist®.

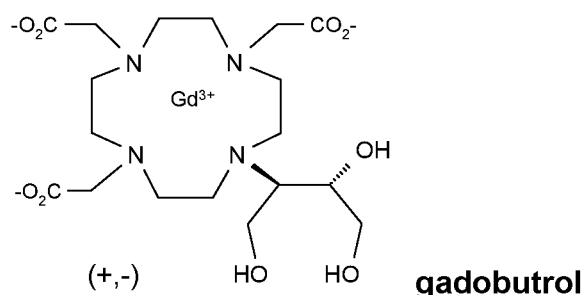


Preparation of high-purity gadobutrol

The invention relates to a process for preparing high-purity gadobutrol, to gadobutrol in a purity of more than 99.7 or 99.8 or 99.9% and to the use for preparing a pharmaceutical formulation for parenteral application.

The more recent developments in the field of the gadolinium-containing MR contrast agents (EP 0448191 B1, US Patent 5,980,864, EP 0643705 B1, EP 0986548 B1, EP 0596586 B1) include the MRT contrast agent gadobutrol (Gadovist® 1.0) which has been approved for a relatively long time in Europe and more recently also in the USA under the name Gadavist®.

The contrast action is based on gadobutrol, a non-ionic complex consisting of gadolinium(III) and the macrocyclic ligand dihydroxyhydroxymethylpropyl-tetraazacyclododecanetriacetic acid (butrol), which leads inter alia at the clinically recommended dosages to shorter relaxation times of protons of the tissue water.



Owing to their importance as imaging diagnostics, in particular as MRI diagnostics, metal complexes, in particular the gadolinium complex N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane “gadobutrol” (DE 4009119) can be prepared by various routes. In spite of progress made compared to the original processes, there is still a need for syntheses which are more environmentally friendly and cost-effective, and are suitable for implementation especially on an industrial scale. In particular, there is a high demand for high product throughput and high quality. In more recent years, there has been a trend to replace some or all of the open-chain contrast agents by cyclic contrast agents. Here, there is the requirement to produce particularly pure products, which should additionally also be cost-effective. In general, these are requirements which are mutually exclusive, since high-quality products are expensive to produce owing to specific purification measures. For optimum quality control, it is necessary to have

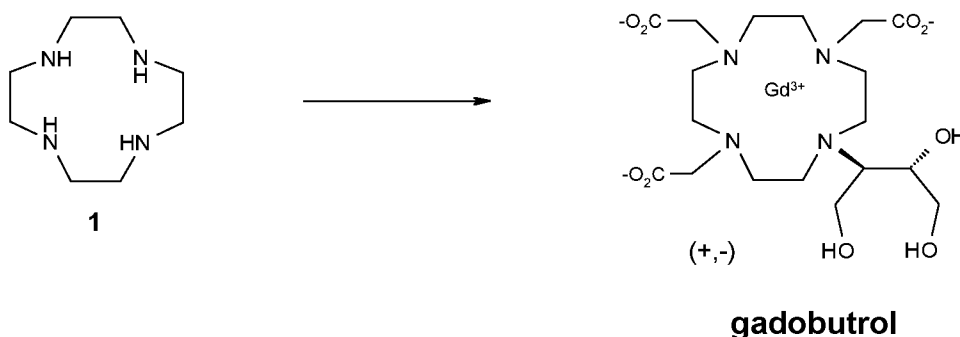
available a highly reliable method for analytical determination which allows detection and quantification of all minor components present.

Accordingly, there is a need for an economically favourable process for producing gadobutrol, and also for an analytical method which allows the selective detection and quantification of minimal amounts of minor components (production monitoring).

Very important aspects in the preparation of gadobutrol are quality and production costs of the end product. Owing to regulatory requirements, high quality standards have to be met. Of interest in this context are purity and content of the active compound. Coupled to purity, it is in particular the spectrum of byproducts which needs to be monitored. Minor components have to be toxicologically qualified and assessed. Accordingly, they are listed in specifications and the maximum occurrence in the product is defined. For reasons of product safety and for the good of the patient, the byproduct spectrum and/or the presence of individual contaminants are kept as low as possible.

In this context, the polymorphism of the active compound is of importance, since this is closely related to the solubility in water and the shelf-life. Accordingly, it is desirable for the process according to the invention to produce the polymorphous form which has the best solubility in water and is most storage-stable.

The prior art describes the high-yield preparation of gadobutrol starting with cyclen (1,4,7,10-tetraazacyclododecane) of the formula **1**, which is known from the literature (DE19608307).



The closest prior art (Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093 and DE 19724186 A, DE19608307 A) and EP 1343770 B1 describes processes where the butrol ligand is isolated as a lithium complex and converted further into the end product.

It is an object of the present invention to provide a process which allows gadobutrol to be produced in high yield and in the highest purity (conforming to the specification).

This object is achieved by the invention, a process for producing high-purity gadobutrol (= the gadolinium complex of N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane) which comprises the reaction of the starting material cyclen (1,4,7,10-tetraazacyclododecane) with 4,4-dimethyl-3,5,8-trioxabicyclo[5,1,0]octane and lithium chloride in alcohol at elevated temperatures, alkylation with sodium monochloroacetate in alkaline medium, work-up under acidic conditions, removal of the salts and addition of gadolinium oxide, then the adjustment of the pH with lithium hydroxide to a neutral to slightly basic value, concentration of the solution and addition of alcohol, then heating under reflux and, after cooling, isolation and drying of the crude product, dissolution of the crude product in water and purification on an ion exchanger, then treatment with activated carbon followed by sterile filtration, then boiling under reflux, cooling and isolation and drying of the product.

This is in particular a process where the starting material cyclen (1,4,7,10-tetraazacyclododecane) is reacted with 4,4-dimethyl-3,5,8-trioxabicyclo[5,1,0]octane and lithium chloride in isopropanol at elevated temperatures, then distilled on water and alkylated with sodium monochloroacetate in alkaline medium, worked up under hydrochloric conditions, the salts are removed by addition of methanol and the crude ligand is reacted with gadolinium oxide in water at elevated temperatures, the pH is then adjusted with lithium hydroxide to 7.1-7.4, the solution is concentrated and ethanol is added in such an amount that a water content of 7 – 17%, preferably 8.0-9.0%, is reached, the mixture is then heated under reflux for at least 60 minutes and the crude product is, after cooling, isolated and dried, preferably dried at 46°-48°C, the crude product is then dissolved in water and purified on an ion exchanger cascade, where the solution is passed first through the acidic and then through the basic ion exchanger, the purified solution, which has a conductance of < 40 µS/cm, is then concentrated, treated with activated carbon, subjected to sterile filtration and, by metered addition of ethanol, adjusted to a water content in the range 7 – 17%,

preferably of about 11%, then boiled under reflux and cooled, and the product is isolated and dried.

This is in particular a process where the starting material cyclen (1,4,7,10-tetraazacyclododecane) is reacted with 4,4-dimethyl-3,5,8-trioxabicyclo[5,1,0]octane and lithium chloride in isopropanol at elevated temperatures, then distilled on water and alkylated with sodium monochloroacetate in alkaline medium and worked up under hydrochloric conditions, the salts are removed by addition of methanol and the crude ligand is reacted with gadolinium oxide in water at elevated temperatures, the pH is then adjusted with lithium hydroxide to 7.1-7.4, the solution is concentrated and ethanol is added in such an amount that a water content of particularly preferably 8.5% is reached, the mixture is then heated under reflux for at least 60 minutes and the crude product is, after cooling, isolated and dried at 46°-48°C, the crude product is then dissolved in water and purified on an ion exchanger cascade, where the solution is passed first through the acidic and then through the basic ion exchanger, the purified solution, which has a conductance of < 20 µS/cm, is then concentrated, treated with activated carbon, then subjected to sterile filtration and, by metered addition of ethanol over a period of 120 minutes, adjusted to a water content of 10 – 12%, preferably 11%, then boiled under reflux and cooled, and the product is isolated and dried, preferably dried at 53-55°C.

For the ion exchanger cascades, the following exchangers are employed in the process:

Suitable exchangers are the customary commercial ion exchangers.

Advantageously, the acidic ion exchanger used is Amberlite IRC 50, and the basic exchanger used is IRA 67. After this purification by an ion exchanger cascade, where the solution is passed first through the acidic and then through the basic ion exchanger, the thus purified solution, which has a conductance of < 20 µS/cm, is then concentrated, treated with activated carbon, such as Norit SX Plus activated carbon, then subjected to sterile filtration and, by metered addition of ethanol over a period of 120 minutes, adjusted to a water content of preferably 11%, then boiled under reflux and cooled, and the product is isolated and dried at 53-55°C.

A detailed description of the novel process according to the invention is given in detail:

- After complexation of the butrol ligand, present in aqueous solution, with gadolinium oxide (120 minutes, 90°C) and adjustment of the pH with lithium hydroxide monohydrate to pH 7.1 – 7.4, the mixture is substantially concentrated under reduced pressure. Ethanol is added to the solution that remains. Here, it is ensured that the final water content reached is 7.0 - 9.5%, preferably 8.0 – 9.0%, and particularly preferably 8.5% (this is achieved by further addition of ethanol or alternatively water). The mixture is heated under reflux (60 minutes), and stirring is continued at a jacket temperature of 100°C for 480 minutes. The mixture is cooled to 20°C. The crude product is isolated using a centrifuge or pressure nutsch, and the filter cake is washed with ethanol and then dried at 58°C (jacket) under reduced pressure until an internal temperature of 48°C is reached.
- The crude product (gadobutrol, crude) is dissolved in water. Further purification is effected via an ion exchanger cascade in the manner below: the aqueous solution is initially added to an acidic ion exchanger AMBERLITE IRC 50. The eluate is then added directly to the basic exchanger IRA 67. The eluate is pumped back onto the acidic exchanger etc. The solution is recycled until the conductivity of the solution has reached a value of < 20 uS/cm. On a thin-layer evaporator, the solution is then concentrated carefully and gently at 50 mbar. The ion exchanger treatment affords a product which is already of very high quality. Analysis shows that very small amounts of the following components are still present:

See Fig. 14, formula III

Owing to its negative charge, Gd-DOTA is adsorbed completely on the anion exchanger. Gd-DO3A is an electrically neutral compound and is therefore not absorbed on the ion exchanger. In contrast to the other two impurities (di-TOBO ligands and butrol ligand), Gd-DO3A has a more lipophilic nature. However, surprisingly, analysis detects the diastereomeric di-TOBO ligands (the potential Gd complexes, which are not very stable, may lose gadolinium

on the cation exchanger). Moreover, the occurrence of free butrol ligand is observed (here, too, the acidic ion exchanger may remove Gd from the complex). For the person skilled in the art, the occurrence of the di-TOBO ligands and the butrol ligand after this purification step is surprising, since it would be expected that potentially substances containing amine and acid groups would be absorbed quantitatively on the ion exchanger.

Since the 3 byproducts mentioned are the critical impurities which in all cases are to be kept as low as possible, a further purification step is required. Here, the conditions have to be chosen such that maximum yield with optimum quality is achieved.

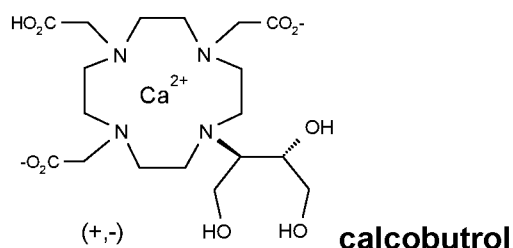
By addition of water, the concentrated product-containing fraction from the ion exchange purification is adjusted to a concentration of from 19.1 to 20.9% (w/w). This is followed by treatment with activated carbon, the purpose of which is the greatest possible reduction of the endotoxin value of the product (preparation for parenteral administration). To this end, the product is stirred with NORIT SX Plus (conductivity 20 μ S) at 20°C for 60 minutes and then separated from the carbon by filtration, and the filtrate is filtered through a sterile filtration candle and concentrated gently under reduced pressure (jacket temperature at most 80°C). The jacket temperature is lowered to 75°C and a first partial amount of ethanol is added, a second partial amount of ethanol is then added over a period of 120 minutes such that the (internal) temperature does not drop below 72°C. The water content of the solution is determined according to Karl-Fischer. The value should be from 10.0 to 12.0, preferably 10.5-11.5%, particularly preferably 11%. If the target value is not reached, it may be set accurately by further addition of water or ethanol. The mixture is then boiled under reflux for 120 minutes. The mixture is allowed to cool to 20°C and the product is isolated using a centrifuge or a pressure nutsch, the filter cake being washed with ethanol.

Drying of gadobutrol, pure is carried out under reduced pressure at an internal temperature of >53°C and a jacket temperature of 55°C. The end product is filled into PE pouches coated with aluminium. By appropriate selection of the drying parameters, it is possible to reduce the residual amount of ethanol to < 202 ppm.

The invention also relates to gadobutrol of a purity (according to HPLC) of more than 99.7 or 99.8 or 99.9% and to gadobutrol of a purity of more than 99.7 or 99.8 or 99.9%, comprising free gadolinium(III) ions in an amount of less than 0.01%, having a residual ethanol solvent content of less than 200 ppm and comprising the butrol ligand (= N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane) in a proportion of less than 0.03%.

One requirement is to keep the content of free complex former (butrol ligand, formula 3) as low as possible.

During the preparation of the pharmaceutical GADOVIST® a slight excess of complex former (of the order of about 0.1%) in the form of the calcium/butrol complex (**Inorg. Chem.** **1997**, 36, 6086-6093) is added to the formulation. Calcobutrol is an additive in the pharmaceutical formulations of gadobutrol and has the task of preventing a release of free gadolinium in the formulation (solutions)(see EP 0 270 483 B2) .



This approach ensures maximum stability of the aqueous solutions and allows storage over a relatively long period of time. The problem encountered during storage of gadolinium-comprising contrast agents in aqueous solution is the trans-chelation of gadolinium from the complex with metal ions from the glass of the vials (for example Zn, Cr, etc.), which also form stable complexes and would result in the formation of toxic free gadolinium ions. If no excess of complex former is added to the formulation, free gadolinium is formed. In contrast, the thermodynamically less stable calcium complex of the butrol ligand readily exchanges the calcium. Since calcium is an element which occurs naturally in the body, it is toxicologically acceptable and thus ensures absolute patient safety (the formation of free gadolinium can be excluded with absolute certainty).

The excess of complex former (in form of the calcium complex) in the formulation is limited by a very narrow specification (0.08 – 0.14%), and the use of high-purity

gadobutrol in which the proportion of butrol ligand is as low as possible is therefore a pre-condition since otherwise the total complex former excess would be $> 0.14 \text{ mol\%}$ (sum of calcium/butrol complex and butrol ligand). This leads to “out of spec” batches, i.e. batches that do not meet the specification, in the pharmaceutical production, which would result in considerable economical losses. This represented a serious problem in the initial preparation of gadobutrol, and there was therefore a pressing need to control this minor component (butrol ligand) by a stable production process and by a sensitive analytical method.

An essential pre-condition for the preparation of high-purity gadobutrol is a special analytical method which allows detection and quantification of main products and byproducts (impurities). For a long time, the main problem specifically in gadobutrol analysis was this quantification of the proportion of free butrol ligand. Since detection was only by a non-selective titration method (see examples), the di-TOBO ligands (see formula scheme below) were also measured and the sum was displayed. All gadobutrol batches prepared in accordance with the prior art were characterized by this “sum method”. With regard to the above-described critical limit based on the content of free complex former (butrol ligand), this was an absolutely unsatisfactory situation, which needed to be resolved. In addition to the object of providing an optimum preparation process affording a product of excellent quality, it was therefore another object to provide an analytical process for selective monitoring of the main impurities allowing the determination of the content of butrol ligand and di-TOBO ligand with an accuracy of $< 0.01\%$. Only by combining analysis and preparation process, it is possible to produce gadobutrol of $> 99.7\%$ ($\Rightarrow 99.9\%$ one spot/peak quality).

The novel process according to the invention makes it possible, by combination of specifically controlled crystallization conditions, along with a highly selective analytical method, to detect byproducts $< 0.01\%$, and thus to provide very good control over the purity of the active compound gadobutrol, and to keep the impurity level as low as possible.

The preparation scheme below serves to illustrate the origin of the main impurities of gadobutrol:

See Fig. 12, formulas II

Starting with cyclen (1,4,7,10-tetraazacyclododecane), which is known from the literature, in a first step the bicyclotrioxaoctane ring (TOBO) is fused on as described in EP 0986548 B1 (Schering AG) (opening of the epoxide with lithium chloride in isopropanol under reflux leads to the N-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane/LiCl complex). In addition to the desired mono-substituted compound, two further compounds are obtained as byproducts. These are the doubly alkylated products (Di-TOBO = 1,7- and 1,4-bis(N-(6-hydroxy-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan/LiCl complex), which are likewise obtained in the form of the Li complexes (4 diastereomers of 1,4- and 1,7-substituted compounds in racemic form, i.e. a total of 8 species). After the reaction, the products are not isolated but the mixture is directly processed further. The crude product of this reaction step still comprises residual unreacted cyclen (1) which is carried over into the next step (by distillation, the isopropanol solvent is replaced with water).

In the next step, using the sodium salt of chloroacetic acid, the products are alkylated under basic-controlled conditions to give the corresponding acetic acids (butrol stage). It is important to keep the pH > 12 at all times. In this process step, the impurities contained in the main product are alkylated, too, giving a characteristic impurity spectrum at this stage. In addition to the diastereomeric DI-TOBO ligands, DOTA and DO3A (by incomplete alkylation) are formed from the cyclen. Following acidic work-up with hydrochloric acid, the salts (mainly NaCl) are filtered off after addition of methanol and the butrol ligand is prepared as an aqueous solution for complexation with gadolinium oxide.

Complexation with gadolinium oxide in water gives a corresponding crude product which, as main component, comprises essentially gadobutrol. However, the byproducts described above are likewise gadolinium-complexing ligands, and they afford the corresponding Gd complexes (4 diastereomeric Gd-di-TOBO complexes, Gd-DOTA, Gd-DO3A).

In these respects, the process is analogous to the prior art procedure. The prior art describes the use of ethanol for crystallization of crude and pure gadobutrol, and aqueous ethanol is also mentioned.

Surprisingly, it has now been found that, by appropriate selection of the crystallization parameters both at the gadobutrol crude and pure stages, it is possible to achieve

excellent yields and superior product qualities.

What is novel is the specific procedure described below which allows the preparation of high-purity gadobutrol having purities (according to HPLC) of > 99.7 or 99.8 or 99.9% in 4 process steps:

Process step	Process	Critical limits
1.	crystallization from ethanol having a defined water content affords a crude product: gadobutrol, crude	water content 7.0-9.5% preferably 8.0-9.0% particularly preferably 8.5%
2.	ion exchanger purification gives an aqueous solution of gadobutrol which is already highly purified	conductivity < 20 uS/cm it is important that the solution is passed through the acidic exchanger first.
3.	crystallization from ethanol having a defined water content affords a crude product: gadobutrol, pure	water content 10 – 12% preferably 10.5-11.5% particularly preferably 11%
4.	drying under reduced pressure	> 53°C and < 55°C

An important factor in the novel process according to the invention is, surprisingly, the exact adjustment to a particular water content in the crystallization of both the crude and the pure product. Surprisingly, the limits are very narrow and yield optimum results only in this range. Surprisingly, by selecting a specific water content, it is possible to decrease the amount of both lipophilic impurities (for example DO3A) and also strongly hydrophilic impurities (Di-TOBO ligands, butrol ligand), with an optimum total yield of gadobutrol. For the person skilled in the art, this was not obvious, and it was therefore surprising for all.

The total yields obtained in the novel process according to the invention (starting with cyclen) are excellent and are shown in the table below:

Process step	Yield
cyclen to gadobutrol, crude	almost quantitative (> 96%)
ion exchanger purification	74.1%
final crystallization	96.9%
total yield (starting from cyclen)	70%

In combination with the very high purity, such a high total yield leads to a significant improvement in economic terms of the production process.

The schematic representation below summarizes how total yield and purity are related to water content in the final crystallization (the principle also applies to the first crystallization):

See Fig. 4 Yield, purity and water contents after final crystallisation

With increasing water content (left side), a decrease in yield and at the same time an increase of lipophilic impurities is observed. With decreasing water content (right side), the yield increases; however, at the same time the proportion of hydrophilic impurities increases. Accordingly, it was very surprising that such a high total yield (compared to the prior art) can be achieved combined with excellent quality.

A further important point of the process according to the invention is based on the fact that virtually only one main polymorph is obtained in the preparation (a second unwanted polymorph is also observed, but only in insignificant amounts). The physical properties are of high interest and very important because they are related to storage stability and solubility of the product. With a long shelf-life, it is possible to manufacture stocks of product which can then be used to produce the pharmaceutical preparation, in the present case GADOVIST®, on demand. This allows optimum flexibility in the preparation process.

It is found that 2 polymorphs are present in the form of the monohydrates (water content 3-3.5%):

Monohydrate I and monohydrate II (see examples in the later part)

It has been found that, when a very high purity, preferably > 99.7 or 99.8 or 99.9%, is reached, what is present is substantially polymorph I. This is important since this polymorph also has more favourable properties compared to polymorph II, in particular with regard to the solubility of the polymorphs in water. The better solubility of polymorph I ensures optimum preparation of the pharmaceutical formulations (solutions for parenteral administration in water). Of particular interest here is the 1 molar GADOVIST® solution which is based specifically on the high solubility of gadobutrol. The better the solubility of the material in the pharmaceutical production, the better and the more reproducible the process. This ensures high safety and reproducibility in the preparation.

Solubility of polymorphs I and II in water

The table below shows the solubility of the two polymorphs I and II of gadobutrol at 20°C in water

Polymorph	Solubility in water (g/l)
monohydrate I	1081 ± 2
monohydrate II	922 ± 9

The values determined for the solubility of gadobutrol show that it is soluble in water in almost any ratio. Surprisingly, polymorph I monohydrate I is more soluble than monohydrate II. This is favourable with respect to the preparation process of the formulation, but has no effect on the safety of the preparation (in the case of polymorph II, longer stirring is required / in general, batches comprising a proportion of polymorph II are not used for the sake of a standardized preparation process).

Stability on storage

Three batches of monohydrate I and one batch of monohydrate II were stored under ICH conditions. Both forms remained unchanged for 6 months at 40°C / 75% relative atmospheric humidity and for 36 months at 25°C / 60% relative atmospheric humidity and 30°C / 75% relative atmospheric humidity. No decomposition products were observed, and no other parameters of the specification were changed substantially. On storage, the batches maintained their solid state.

Behaviour of the monohydrates during the preparation of the pharmaceutical

Differences between the two monohydrates I and II were observed during dissolution of the active compound. In general, the time required to get monohydrate I into solution is 45 minutes at 40-50°C. During this time, monohydrate II was incompletely dissolved. For dissolution, significantly longer periods of time were required.

Analytical characterization of gadobutrol

As already mentioned, the main problem in the analysis was the analysis of the differentiation and quantification of butrol ligand and di-TOBO ligand. Surprisingly, conditions were found which allow the determination of these main impurities with an analytical accuracy of < 0.01%, which represents a major breakthrough in the entire production chain. With this process, for the first time, it was possible to differentiate the crystallization processes with respect to their efficiency and productivity. The tables below show the essential parameters of this method (see also the examples).

HPLC conditions

column length:	250 mm
internal diameter:	4.6 mm
stationary phase1:	Luna Phenyl-Hexyl 3 µm
column temperature:	50°C
autosampler temperature:	10°C
flow rate:	1.0 ml/min
Corona detector:	100 pA
UV detector:	195 nm
flow rate:	1.0 ml/min

Gradient parameters:

mobile phase A:	0.0025% strength formic acid + 0.5% acetonitrile
mobile phase B:	acetonitrile

Step	Time [min]	A [%]	B [%]	Gradient profile
1	0.0	100	0	- - -
2	15.0	100	0	isocratic

3	30.0	75	25	linear
4	30.1	100	0	linear
5	40.0	100	0	equilibration

The quality of the gadobutrol batches prepared by the novel process according to the invention for the specific crystallization can be summarized as follows:

Analytical parameter	Measurement values found
purity (HPLC)	> 99.7 or 99.8 or 99.9%
free Gd ³⁺	< 0.01%
butrol ligand	< 0.03%
di-TOBO ligand	< 0.03%
Gd-DO3A	< 0.03%
unspecified impurities	< 0.03%
content	98 - 102%
endotoxins	< 0.5 EU
residual amount of ethanol solvent	< 200 ppm

The process according to the invention allows the cost-efficient production of gadobutrol in individual batches on a 100 kg scale. Here, by selecting the crystallization parameters, it was possible to achieve optimum yield combined with optimum purity. Owing to the high purity, it is possible to produce polymorph I in a reproducible manner, which means firstly great flexibility with respect to the storage of the active compound and secondly a good dissolution rate in the pharmaceutical production of the formulation.

The invention further comprises the use of the high-purity gadobutrol for producing a pharmaceutical formulation for parenteral administration. The conditions of such a preparation are known from the prior art and are familiar to the person skilled in the art (EP 0448191 B1, CA Patent 1341176, EP 0643705 B1, EP 0986548 B1, EP 0596586 B1).

The invention is illustrated by the examples below, where the following analytical methods were used:

Methods:

1.) Methods used for determining the purity:

The method described below was used first and also served to determine the purities of the preparation processes described in the prior art.

1.1. Method: Non-selective photometric titration of free complex formers

Principle of the method

The active compound is quantified by titration. The colour change is monitored photometrically.

Reagents

sodium hydroxide solution 1N

hydrochloric acid 1% [m/V]

water

Rg 0688, indicator/buffer solution III

gadolinium sulphate solution 0.00025N standard solution

sodium edetate solution 0.00025M standard solution

Test procedure

For laboratories comprising robots for automated analysis, the work procedure below does not apply; it is replaced by the corresponding laboratory work procedure.

Test solution

In a 50 ml beaker, 0.2250 – 0.2750 g of test substance, m, is dissolved in a 50 ml beaker in 5.00 ml of gadolinium sulphate solution, V[1]. The solution is then heated in a boiling water bath for 15 min. After cooling, 10.0 ml of Rg 0688 indicator/buffer solution III are added, and the pH is adjusted to 5.0 ± 0.1 using 1% hydrochloric acid [w/v] or 1N sodium hydroxide solution. The pH is measured potentiometrically using a combination glass electrode.

Practice

With magnetic stirring, sodium edetate solution, V[2], is titrated into the test solution until the electronically determined end point is reached. The change of colour from violet-red via yellow-orange to yellow is monitored photometrically. Evaluation is carried out by plotting the curve or using the instrument software. The equivalence point is determined by extending the start line and the turning tangent; the titration volume read off corresponds to the standard solution, V[2], consumed.

Test conditions

instrument:	e.g. Titroprocessor 682, from Metrohm
photometer:	e.g. fibre-optic photometer 662
wavelength:	570 nm
transmission starting value:	15%
burette:	e.g. Dosimat 665; metering accuracy 10 ml 0.005 ml
titration rate:	high

stirrer: intensive stirring

Calculation

free complex former in%, calc. as butrol (ZK 00150307), calc. for anhydrous and solvent-free substance

$$= \frac{(V[1] \times T[1] - V[2] \times T[2]) \times 0.00025 \times 450.49 \times 10}{m \times (100 - (W + LM))}$$

V[1] = consumption of gadolinium sulphate solution in ml
V[2] = consumption of sodium edetate standard solution in ml
T[1] = titre of gadolinium sulphate solution
T[2] = titre of sodium edetate solution
m = test substance weighed out, in g
W = measurement result of test method water in%
LM = measurement result of test method ethanol in%
450.49 = molar mass of ZK 00150307 in g/mol

1 ml of sodium edetate standard solution corresponds to 450.49 mg of ZK 00150307.

2.) Novel selective method for the determination of butrol and di-TOBO ligand

In the context of the development of the novel preparation process according to the invention for gadobutrol, a very specific HPLC method for differentiation of butrol ligand from other impurities (e.g.: di-TOBO ligand) was developed:

Method parameters

HPLC conditions

column length:	250 mm
internal diameter:	4.6 mm
stationary phase1:	Luna Phenyl-Hexyl 3 µm
column temperature:	50°C
autosampler temperature:	10°C

flow rate:	1.0 ml/min
Corona detector:	100 pA
UV detector:	195 nm
flow rate:	1.0 ml/min

Gradient parameters:

mobile phase A: 0.0025% strength formic acid + 0.5% acetonitrile

mobile phase B: acetonitrile

Step	Time [min]	A [%]	B [%]	Gradient profile
1	0.0	100	0	- - -
2	15.0	100	0	isocratic
3	30.0	75	25	linear
4	30.1	100	0	linear
5	40.0	100	0	equilibration

mobile Phase A: 50 µl of 50% strength formic acid in 995 g of water + 5 ml of ACN pipetted in using a transfer pipette
formic acid quality: for HPLC or LC-MS
acetonitrile quality: Hypergrade

test solution: in 10 ml flasks, the samples are dissolved in mobile phase A, and the flask filled to the mark.

injection volume: 20 µl

notes: weighed out: 25.0 mg/10 ml

The samples have to be filled into polypropylene vials.

The table below shows the retention times of gadobutrol and the relevant main impurities:

Retention times and relative retention times

No.	Name	RT [min]	RRT
1	di-TOBO ligand	2.9	0.22
1b	Gd-di-TOBO	3.3	0.25
2	butrol ligand	4.85	0.36
3	gadobutrol	13.3	1.00
4	Gd-DO3A	15.3	1.15
5	GD-DOTA	30.2	2.27

Synthesis of Gd-di-TOBO (No.1b, the counterion used was acetate instead of chloride):

For an unambiguous determination method for the gadolinium complex of the di-TOBO ligand, this was specially prepared (EP 0985548 B1, Example 1). However, it was found in the investigations that there is no Gd complex of the di-TOBO ligand present in the end product (the complex is not sufficiently stable and probably decomposes on the acidic ion exchanger)

See Fig. 13, formulas III

See Fig. 5 MS-Spectra

Example 1

Preparation of gadobutrol (Gd complex of N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane)

Similarly to Example 1 and Example 5 of the laid-open publication EP 0986548 B1, starting with cyclen, gadobutrol, crude is prepared in a one-pot reaction and then purified on ion exchangers and finally converted by crystallization into gadobutrol, pure.

A. Preparation of gadobutrol, crude

160 kg of cyclen (1,4,7,10-tetraazacyclododecane), 154 kg of 4,4-dimethyl-3,5,8-trioxabicyclo[5,1,0]octane and 34.7 kg of lithium chloride are initially charged in 325 kg of isopropanol and heated under reflux for 1320 minutes.

1250 l of water are added, and the mixture is distilled until an internal temperature of 78°C is reached. The mixture is then made up with 805 l of water, and 375 kg of sodium monochloroacetate are added at 35°C, followed by 120 kg of 50% strength aqueous sodium hydroxide solution. The mixture is heated to an internal temperature of 65°C, and a further 85 kg of 50% strength aqueous sodium hydroxide solution are added. If the pH drops below 12, it is re-adjusted with 10 kg of 50% strength aqueous sodium hydroxide solution (step-wise). The mixture is stirred at an internal temperature of 65°C for 90 minutes. After cooling to 50°C, 240 kg of 36% aqueous hydrochloric acid are added such that the pH is now 3.1 – 4.9 (if appropriate, additional hydrochloric acid has to be added; it is important that the target pH is

reached). At a jacket temperature of 95°C and under reduced pressure, solvent (isopropanol/water mixture) is then distilled off to a total amount of 1200 kg. At 40°C, 2554 kg of methanol are added and the pH is adjusted to 1.4 or less (1.1 – 1.3, optimum 1.2) using 282 kg of 36% aqueous hydrochloric acid. The mixture is stirred at 40°C for 35 minutes. The mixture is then cooled to 20°C and the precipitated sodium chloride (NaCl) is separated off using a centrifuge or a pressure nutsche filter (the filter cake is washed with methanol since the product is in solution). 996 (this is still being examined) l of water are added, and the methanol is substantially distilled off at a jacket temperature of 90°C (250 mbar), with water, the mixture is concentrated to a mass of 966 kg, and a further 1200 l of water are then added. 155 kg of gadolinium oxide are added to this solution, and the mixture is heated at 95°C for 120 minutes. The mixture is allowed to cool to 50°C and adjusted to pH 7.1 – 7.4 using lithium hydroxide monohydrate (this requires about 85 kg of lithium hydroxide monohydrate). At a jacket temperature of 120°C and under reduced pressure, 895 kg of water are then distilled off. The mixture is allowed to cool to 73°C, 5286 kg of alcohol (MEK = methyl ethyl ketone denaturized) are added and the water content is checked using the Karl-Fischer method. The water content is adjusted to 8.5%. (If the value is less than 7.0, an appropriately calculated amount of water is added. If the value is greater than 9.5%, an appropriate amount of ethanol is added. For the process, it is important that the value is in the range from 7.0 to 9.5). The mixture is then heated under reflux (78°C) for 60 minutes. Eventually, spontaneous crystallization occurs. The mixture is stirred at a jacket temperature of 100°C for 480 minutes and then allowed to cool to 20°C. The product is isolated using a centrifuge or pressure nutsche, the filter cake twice being washed with ethanol. In a paddle drier, the crude product is dried at a jacket temperature of 58°C for 90 minutes under reduced pressure (until a pressure of < 62 mbar and a temperature of > 46°C are reached) or washed with ethanol three times and dried at < 34°C. The product is then dried at an internal temperature of 48°C for 60 minutes. The crude product is cooled to 20°C and filled into containers. This gives 540 kg of a colourless crystalline powder (yield > 96%).

B. Ion exchanger purification of gadobutrol, crude

Part of the batch prepared above is purified as follows:

120 kg of gadobutrol, crude are dissolved in 1200 kg of water and initially pumped onto a column which contains acidic ion exchanger (AMBERLITE IRC 50). The eluate is pumped directly onto a column which basic ion exchanger (IRA 67) and the eluate is then pumped back onto the acidic ion exchanger (and so forth). The solution is recirculated until a conductivity limit value of $< 20 \text{ uS/cm}$ is reached.

The solution is transferred to a thin-layer evaporator and carefully concentrated at 50 mbar (89 kg in about 585 l of water, yield 74.1%)

C. Final crystallization to gadobutrol, crude

16 kg of activated carbon NORIT SX PLUS are added to 324 kg of gadobutrol, crude (19.1 – 20.9% strength solution in water) (conductivity 20 uS), and the mixture is stirred at 20°C for 60 minutes. The activated carbon is filtered off and washed twice with water. The product-containing filtrate solution is then filtered through a sterile filter candle and concentrated at a jacket temperature of 80°C under reduced pressure (amount of distillate about 1600 l). The jacket temperature is then raised to 75°C and, in a first step, 100 kg of alcohol are metered in, the jacket temperature is then increased to 98°C ($> 75^\circ\text{C}$ internal temperature), and a further 1360 kg of alcohol are added such that the internal temperature does not drop below 72°C (total time for the metered addition about 120 minutes). At this point in time, the water content of the solution is determined according to Karl-Fischer. Ideally, the value should be **10 - 12%**. If the value is higher or lower, it is adjusted to **11%** exactly by addition of water or alcohol (in small portions). Once the desired water content is achieved, the mixture is heated under reflux for 120 minutes. The mixture is allowed to cool to 20°C, the product is isolated using a centrifuge or pressure nutsche and the filter cake is washed with ethanol. The product is then dried under reduced pressure (jacket temperature 55°C) until an internal temperature of $> 53^\circ\text{C}$ is reached. The product is then filled into aluminium-coated PE bags.

Yield: 314 kg (96.9% of theory) of a colourless crystalline powder, polymorph I

water content (Karl-Fischer): 3.1%

amount of residual ethanol solvent: $< 200 \text{ ppm}$

content: 100.4% (compared to external reference)

HPLC (100% method): $> 99.7\%$ (99.8 or 99.9%)

free Gd³⁺: < 0.01%

butrol ligand: < 0.03%

di-TOBO ligand generally < 0.03%

Gd-DO3A: not detectable < 0.03%

endotoxin: < 0.5 EU

unspecified impurities: < 0.03%

The table below shows the analytical data of 6 batches taken during the course of the gadobutrol production and produced by the process described above:

Batch No.	Specification	1	2	3	4	5	6
Batch size [kg]		338.1	254.2	446.6	209.6	241.9	289.1
ethanol: (GC)	≤ 2000 ppm	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
impurities: (HPLC)	butrol ≤ 0.05%	< 0.03%*	< 0.03%*	< 0.03%*	< 0.03%*	< 0.03%*	< 0.03%
impurities: (HPLC)	any unspecified ≤ 0.05%	< 0.03%*	< 0.03%*	< 0.03%*	< 0.03%*	< 0.03%*	< 0.03%
Impurities: (HPLC)	total ≤ 0.30%	< 0.03%	< 0.03%	< 0.03%	< 0.03%	< 0.03%	< 0.03%
free gadolinium: (photometric titration)	≤ 0.01% **	< 0.01%	< 0.01%	< 0.01%	< 0.01%	< 0.01%	< 0.01%
water: (Karl Fischer)	≤ 7.0%	3.1%	3.1%	3.1%	3.4%	3.2%	3.1%
gadolinium content: (ICP)	255 to 265 mg / g	260 mg / g	259 mg / g	255 mg / g	259 mg / g	263 mg / g	261 mg / g
	98.0 to 102.0%, calculated as gadobutrol **	99.9%	99.7%	99.7%	99.7%	101.0%	100.3%
test for gadobutrol: (HPLC)	98.0 to 102.0% **	100.2%	100.4%	100.2%	100.3%	100.9%	100.0%

Example 2

Characterization of polymorphs I and II

1. X-ray diffraction

The graphical illustrations below show the X-ray diffraction spectra of the two polymorphs compared to the amorphous material.

Method

X-ray powder diffraction (XRPD)

The measurement was carried out in transmission mode using the STOE Powder Diffractometer STADI P.

Detector: linear position sensitive detector
radiation: germanium-monochromatized CuK α 1-radiation ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)
Mode: transmission
Scan range: $3^\circ \leq 2\theta \leq 40^\circ$ or $3^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$
Stepwidth: 0.5° or 1.0°
Measuring time: $t \geq 60 \text{ s/step}$
Sample preparation: thin layer

See Fig. 6 X-Ray diffractogram of polymorph I monohydrate I (above) compared to the calculated theoretical diffractogram of the monohydrate (below)

See Fig. 7, X-Ray diffractogram of polymorph II monohydrate II

See Fig. 8, X-ray diffractogram of amorphous gadobutrol

2. IR spectra

See Fig. 9, IR spectrum of monohydrate I (nujol preparation)

See Fig. 10, IR spectrum of monohydrate II (nujol preparation)

Fig. 11, IP spectrum of amorphous material (nujol preparation)

3. Differential thermal analysis (DTA) and thermogravimetry (TG)

Method

Simultaneous DTA/TG measurements are recorded on a Seteram DSC 111.

Heating rates: 5 K/min

Temperature range: 25°C – 250°C (partly up to 500°C)

Purge gas: dry nitrogen

Sample holder: aluminium crucibles

See Fig. 1, DTA/TG traces of monohydrate I

See Fig. 2, DTA/TG traces of monohydrate II

See Fig. 3, DTA/TG traces of the amorphous phase

Description of the figures and formula

Fig. 1 DTA/TG traces of monohydrat I

Fig. 2 DTA/TG traces of monohydrat II

Fig. 3 DTA/ TG traces of amorphons Phase

Fig. 4 Yield, purity and water contents after final crystallisation

Fig. 5 MS-Spectra

Fig. 6 X-ray diffractogram of polymorph monohydrate (above) compared to the calculated theoretical diffractogram of the monohydrate (below)

Fig. 7 X-ray diffractogram of polymorph II monohydrat II

Fig. 8 X-ray diffractogram of amorphons gadobutrol

Fig. 9 JR Spectrum of monohydrate, (nnjol preparation)

Fig. 11 JR Spectrum of amorphons material (nnjol preparation)

Fig. 12 formulas I

Fig. 13 formulas II

Fig. 14 formulas III

Patent Claims

1. Process for producing high-purity gadobutrol (= the gadolinium complex of N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane) which comprises the reaction of cyclen (1,4,7,10-tetraazacyclododecane) with 4,4-dimethyl-3,5,8-trioxabicyclo[5,1,0]octane and lithium chloride in alcohol at elevated temperatures, alkylation with sodium monochloroacetate in alkaline medium, work-up under acidic conditions, removal of the salts and addition of gadolinium oxide, then the adjustment of the pH with lithium hydroxide to a neutral to slightly basic value, concentration of the solution and addition of alcohol, heating under reflux and, after cooling, isolation and drying of the crude product, dissolution of the crude product in water and purification on an ion exchanger cascade, then treatment with activated carbon followed by sterile filtration, then boiling under reflux, cooling and isolation of the product.
2. Process according to Claim 1, characterized in that the starting material cyclen (1,4,7,10-tetraazacyclododecane) is reacted with 4,4-dimethyl-3,5,8-trioxabicyclo[5,1,0]octane and lithium chloride in isopropanol at elevated temperatures, then distilled on water and alkylated with sodium monochloroacetate in alkaline medium, worked up under hydrochloric conditions, the salts are removed by addition of methanol and the crude ligand is reacted with gadolinium oxide in water at elevated temperatures, the pH is then adjusted with lithium hydroxide to 7.1-7.4, the solution is concentrated and ethanol is added in such an amount that a water content of preferably 7.0 – 17.0%, is reached, the mixture is then heated under reflux for at least 60 minutes and the crude product is, after cooling, isolated and dried at 46°-48°C, the crude product is then dissolved in water and purified on an ion exchanger cascade, where the solution is passed first through the acidic and then through the basic ion exchanger, the purified solution, which has a conductance of < 40 µS/cm, is then concentrated, treated with activated carbon, subjected to sterile filtration and, by metered addition of ethanol, adjusted to a water

content in the range 7 – 17%, then boiled under reflux and cooled, and the product is isolated and dried.

3. Process according to Claim 1 or 2, characterized in that the starting material cyclen (1,4,7,10-tetraazacyclododecane) is reacted with 4,4-dimethyl-3,5,8-trioxabicyclo[5,1,0]octane and LiCl in isopropanol at elevated temperatures, then distilled on water and alkylated with sodium monochloroacetate in alkaline medium and worked up under hydrochloric conditions, the salts are removed by addition of methanol and the crude ligand is reacted with gadolinium oxide in water at elevated temperatures, the pH is then adjusted with lithium hydroxide to 7.1-7.4, the solution is concentrated and ethanol is added in such an amount that a water content of preferably 8.5% is reached, the mixture is then heated under reflux for at least 60 minutes and the crude product is, after cooling, isolated and dried at 46°-48°C, the crude product is dissolved in water and purified on an ion exchanger cascade, where the solution is passed first through the acidic ion exchanger, the purified solution, which has a conductance of < 20 µS/cm, is concentrated, treated with activated carbon, then subjected to sterile filtration and, by metered addition of ethanol over a period of 120 minutes, adjusted to a water content preferably in the range 10 – 12%, then boiled under reflux and cooled, and the product is isolated and dried at 53-55°C.
4. Process according to any of Claims 1 to 3, characterized in that acidic ion exchanger and basic exchanger are used.
5. Process according to any of Claims 1 to 3, characterized in that activated carbon is used.
6. Gadobutrol of a purity (according to HPLC) of more than 99.7%.
7. Gadobutrol of a purity (according to HPLC) of more than 99.8%.
8. Gadobutrol of a purity (according to HPLC) of more than 99.9%.

9. Gadobutrol according to Claim 6 or 7 or 8, comprising polymorph I monohydrate I.
10. Gadobutrol according to any of Claims 6 - 9, comprising less than 0.01% of free gadolinium(III) ions.
11. Gadobutrol according to any of Claims 6 - 9, comprising a residual ethanol solvent content of less than 200 ppm.
12. Gadobutrol according to any of Claims 6, 7 and 8, comprising a proportion of butrol ligand (= N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane) of less than 0.03%.
13. Gadobutrol in a purity (according to HPLC) of more than 99.7 or 99.8 or 99.9%, comprising less than 0.01% of free gadolinium(III) ions, comprising a residual ethanol solvent content of less than 200 ppm and comprising a proportion of butrol ligand (= N-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane) of less than 0.03%.
14. Gadobutrol according to any of Claims 6, 7, 8, 9 and 10 having a water content of from 3.0 to 3.5%.
15. Use of high-purity gadobutrol according to any of Claims 1 to 3 for producing a pharmaceutical formulation for parenteral administration (Gadovist®).

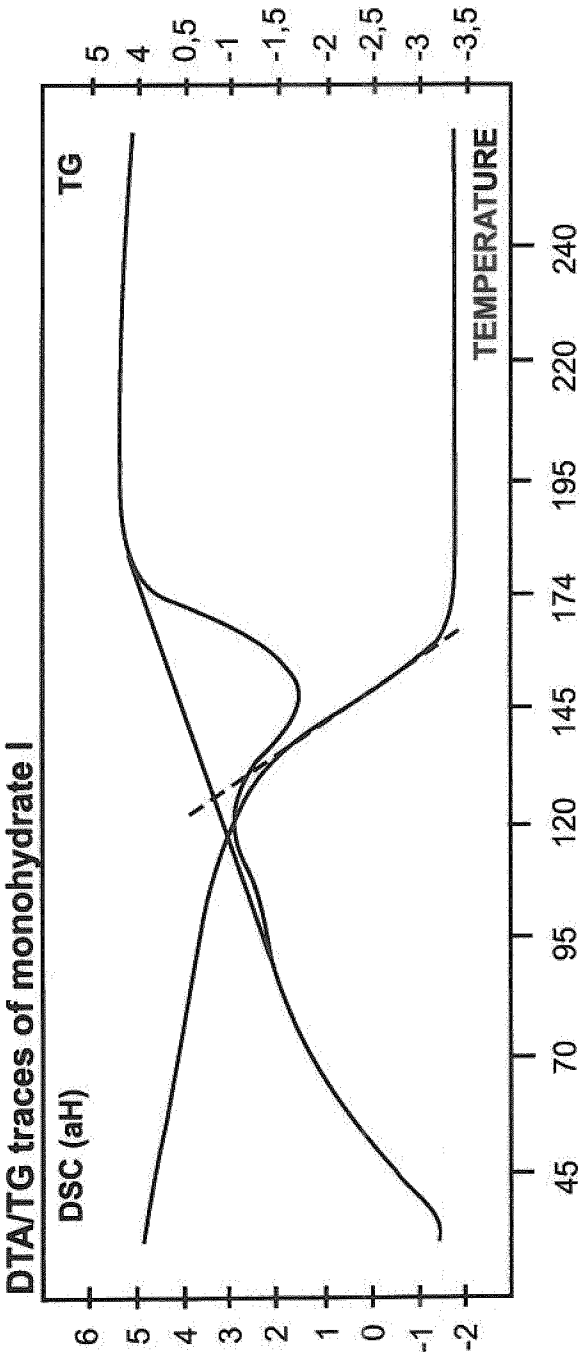


Fig. 1

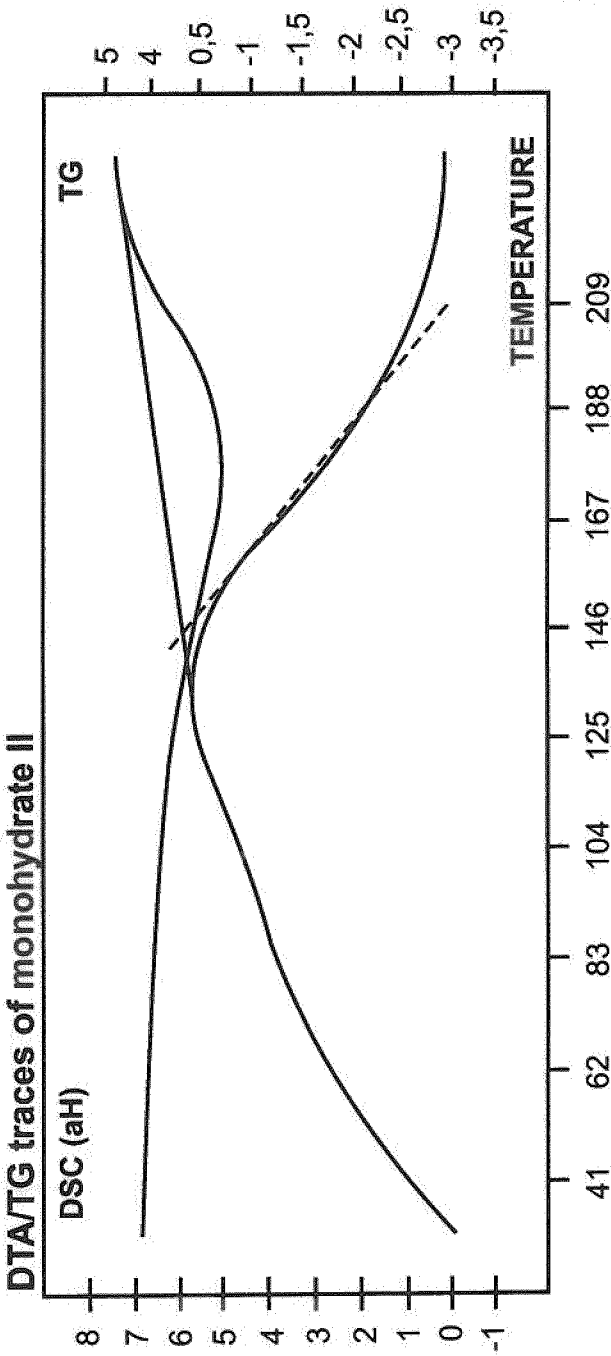


Fig. 2

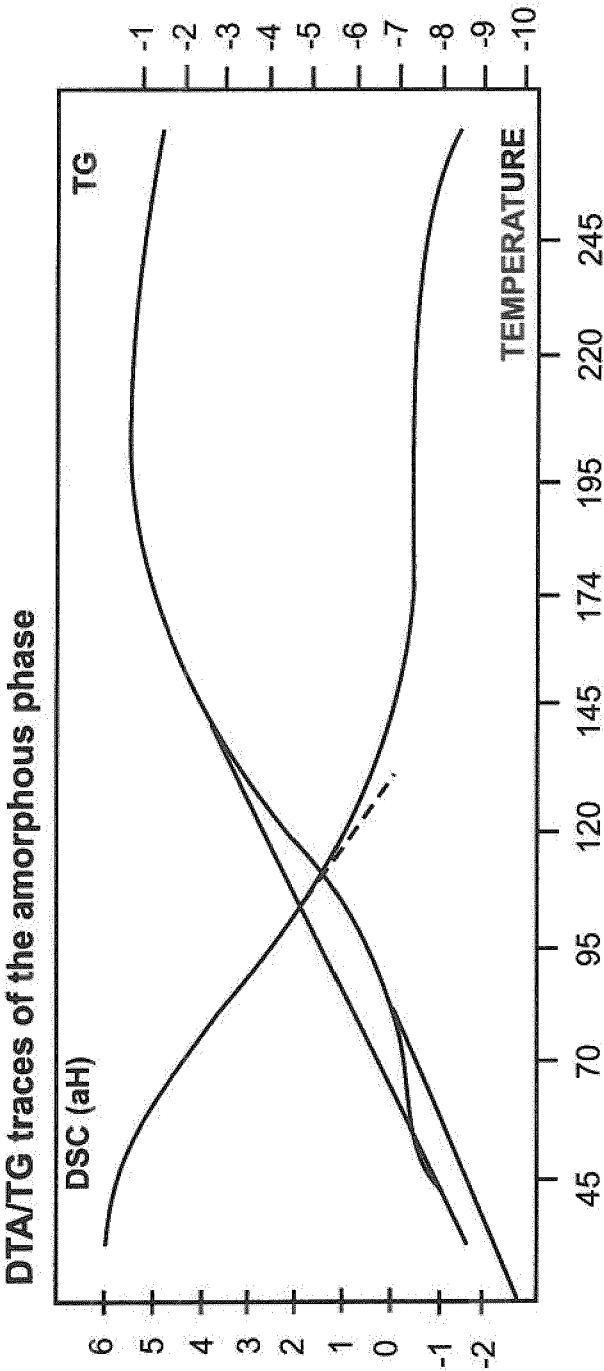
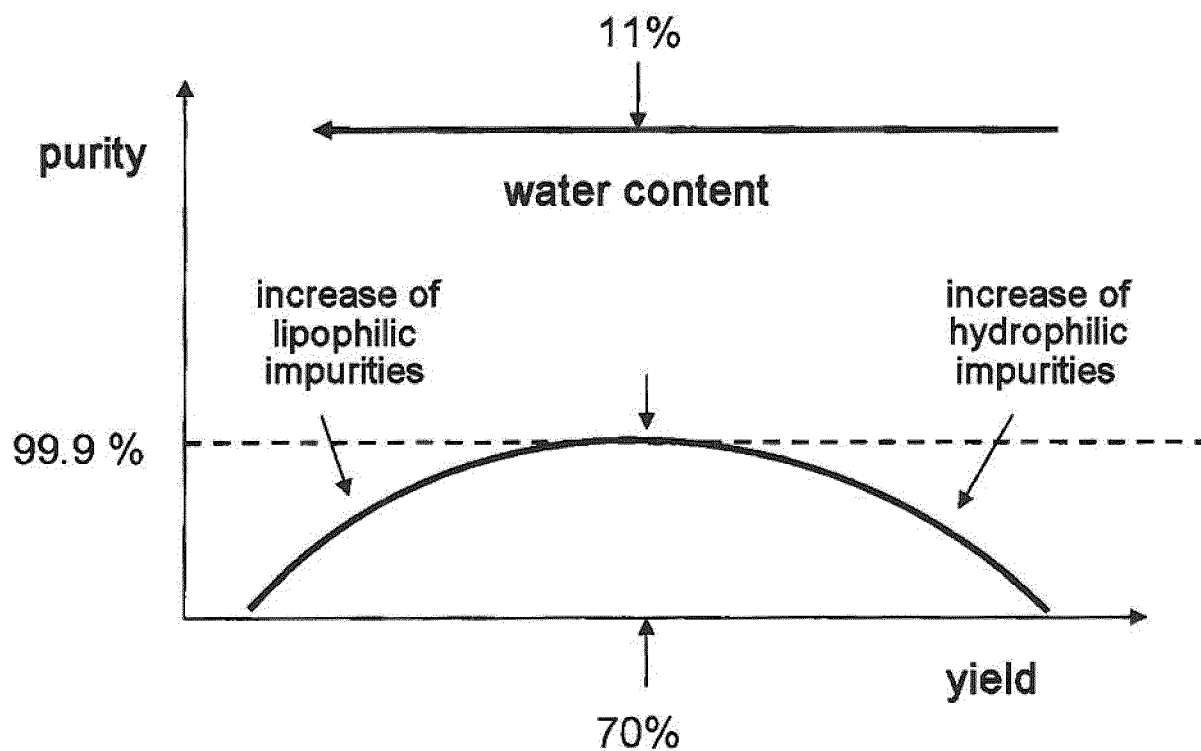


Fig. 3

Fig. 4 Yield, purity and water contents after final crystallisation



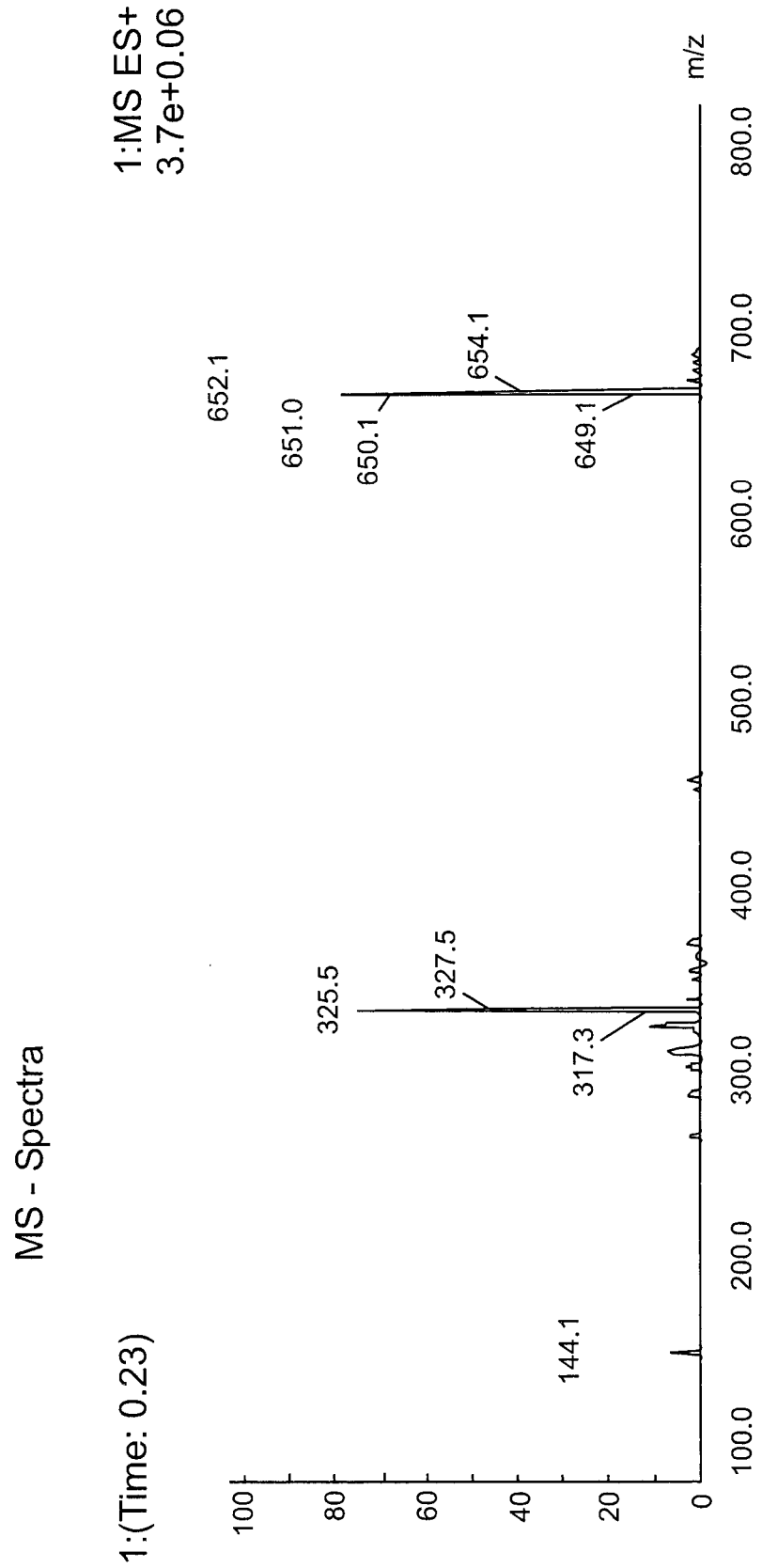


Fig. 5a

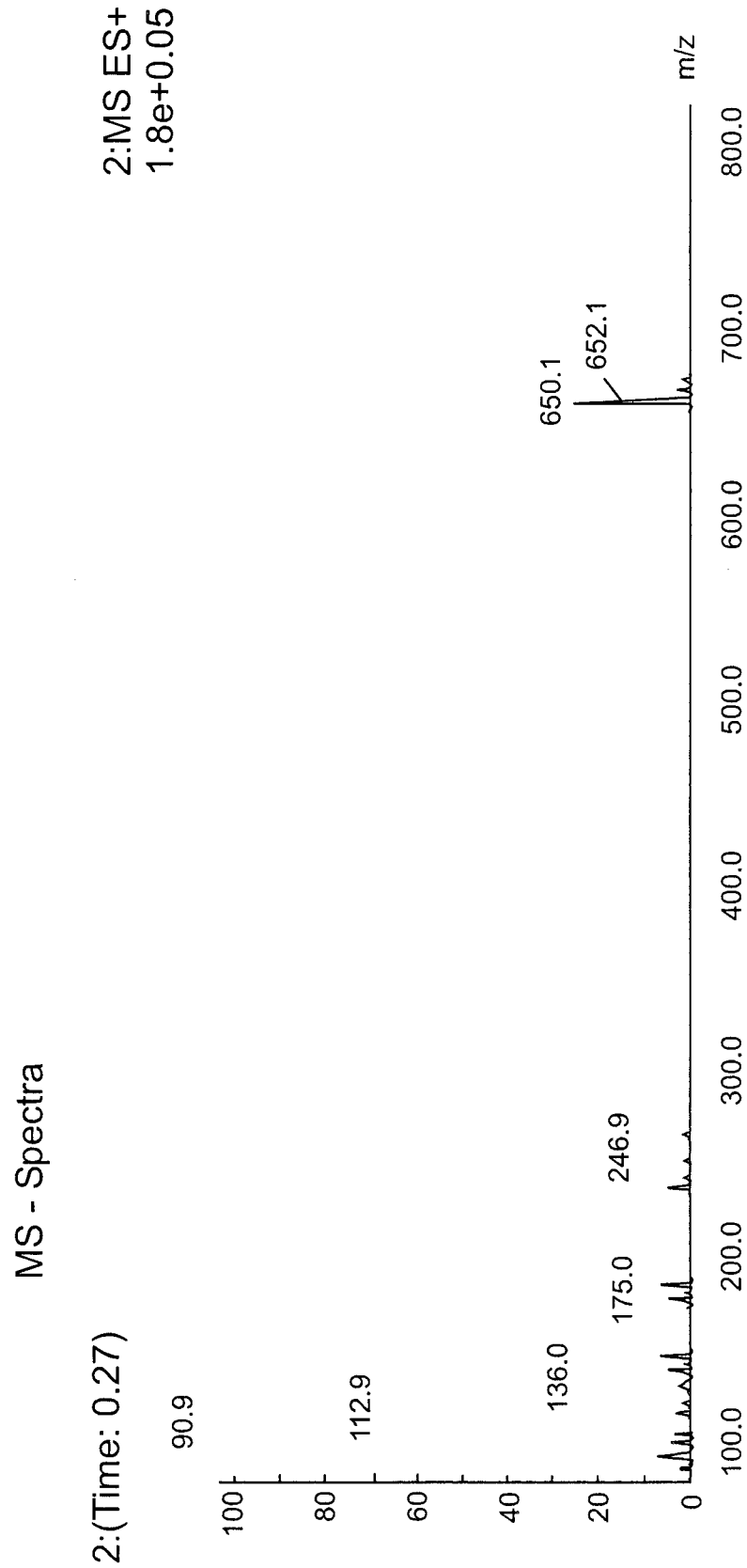


Fig. 5b

Fig.6

X-ray diffractogram of polymorph I monohydrate I (above) compared to the calculated theoretical diffractogram of the monohydrate (below)

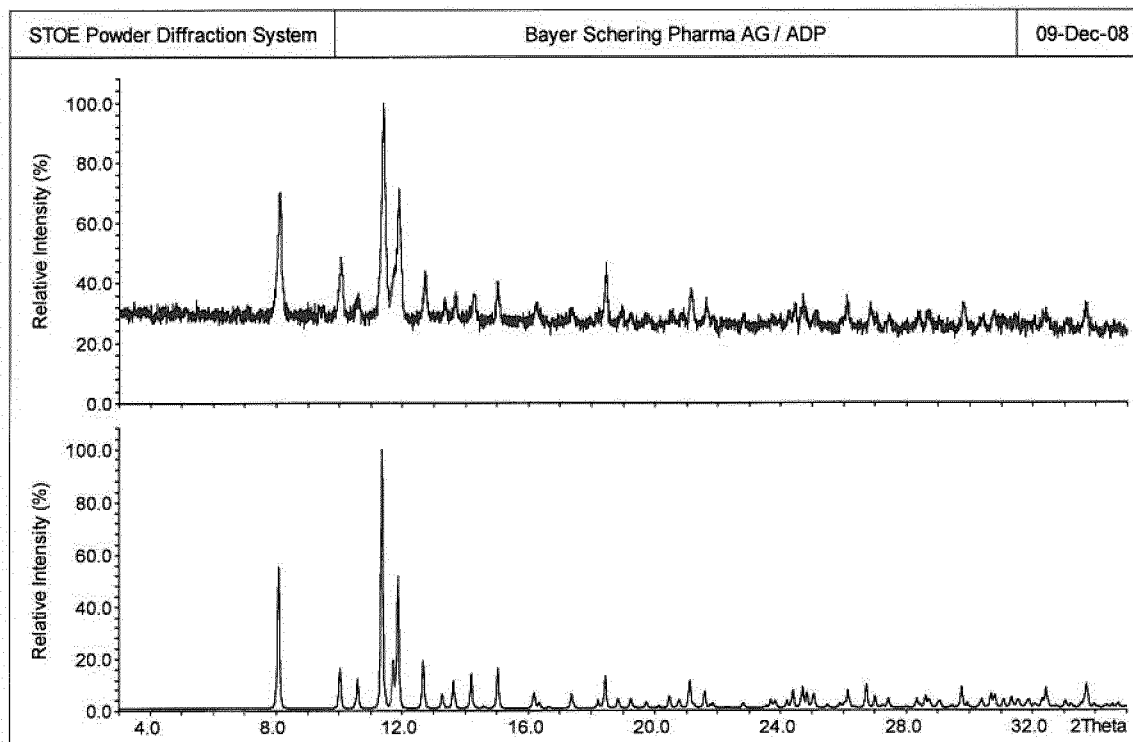


Fig. 7

X-ray diffractogram of polymorph II monohydrate II

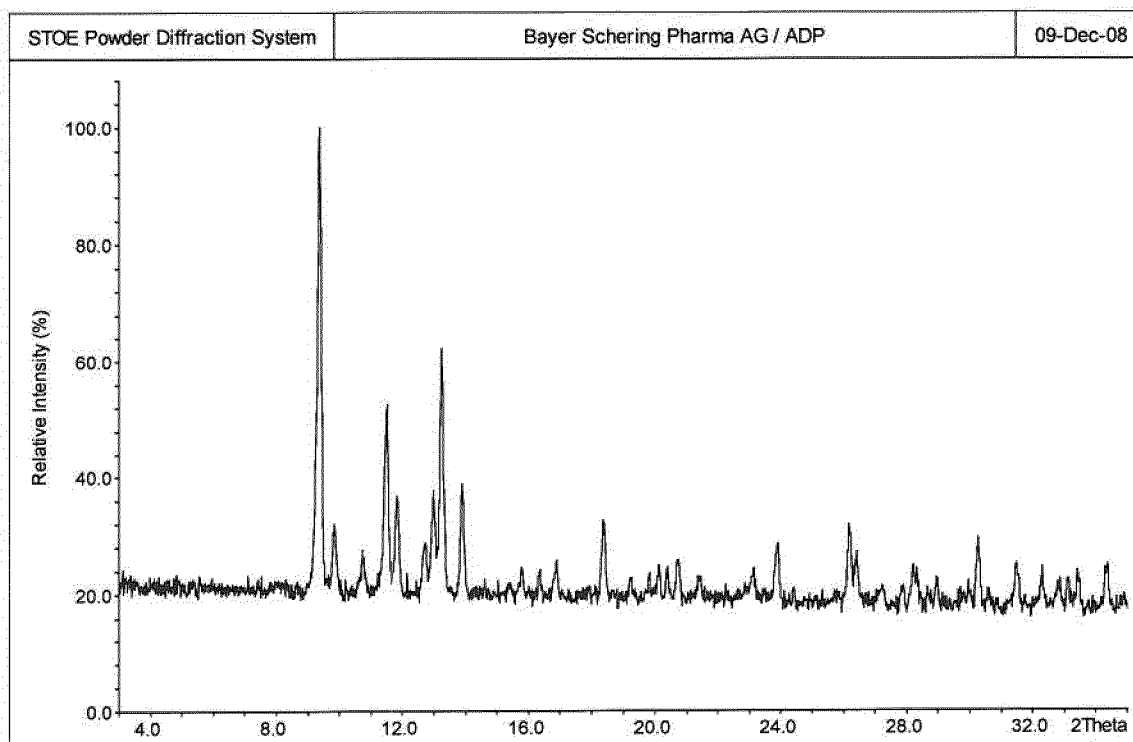
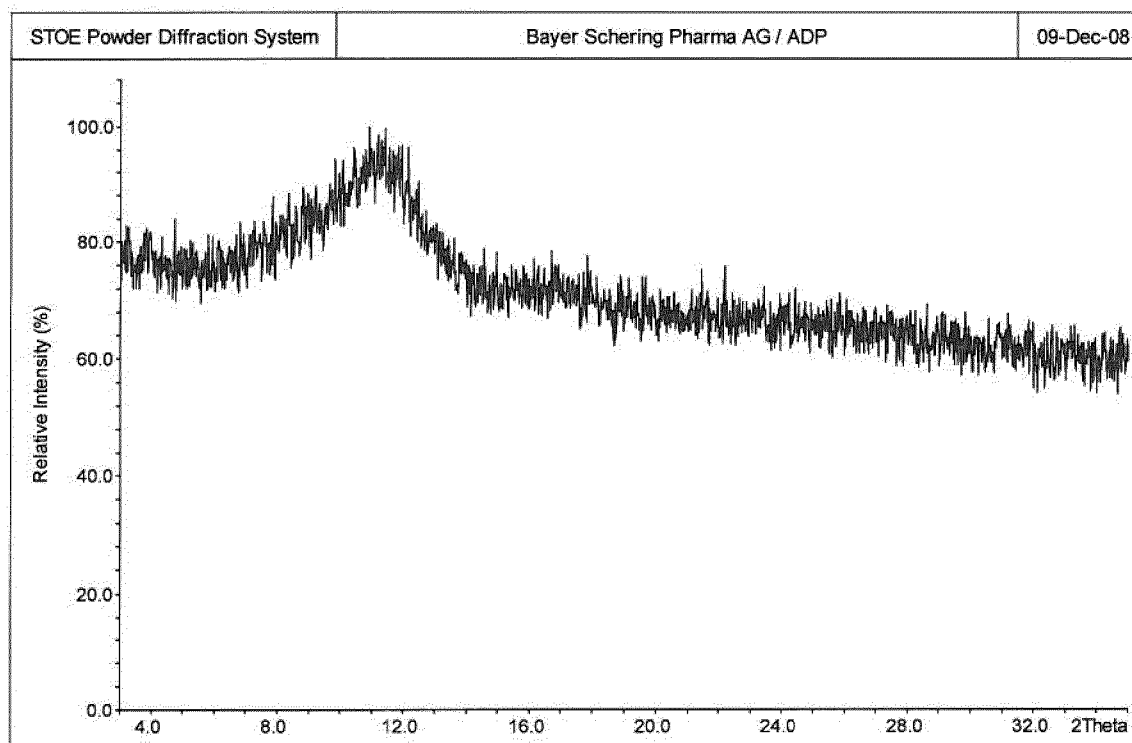


Fig. 8

X-ray diffractogram of amorphous gadobutrol*



*obtained by freeze-drying of a 20% aqu. solution

Fig.9

IR spectrum of monohydrate I (nujol preparation)

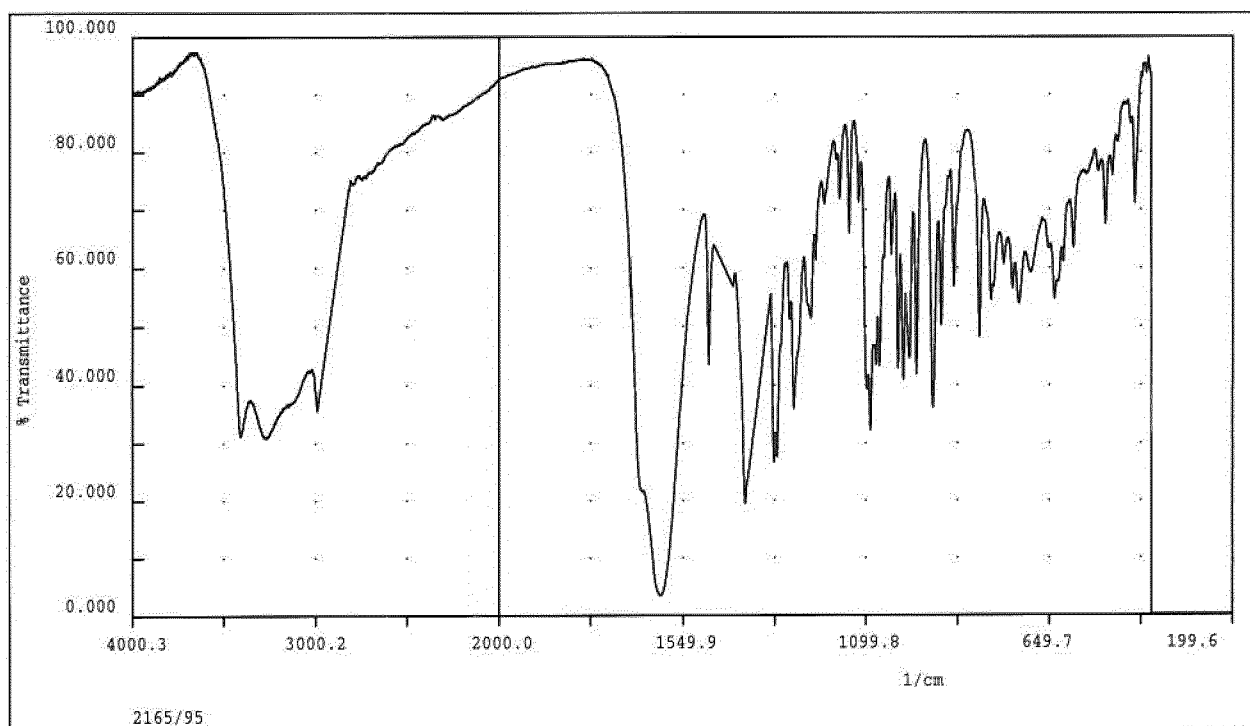


Fig. 10

IR spectrum of monohydrate II (nujol preparation)

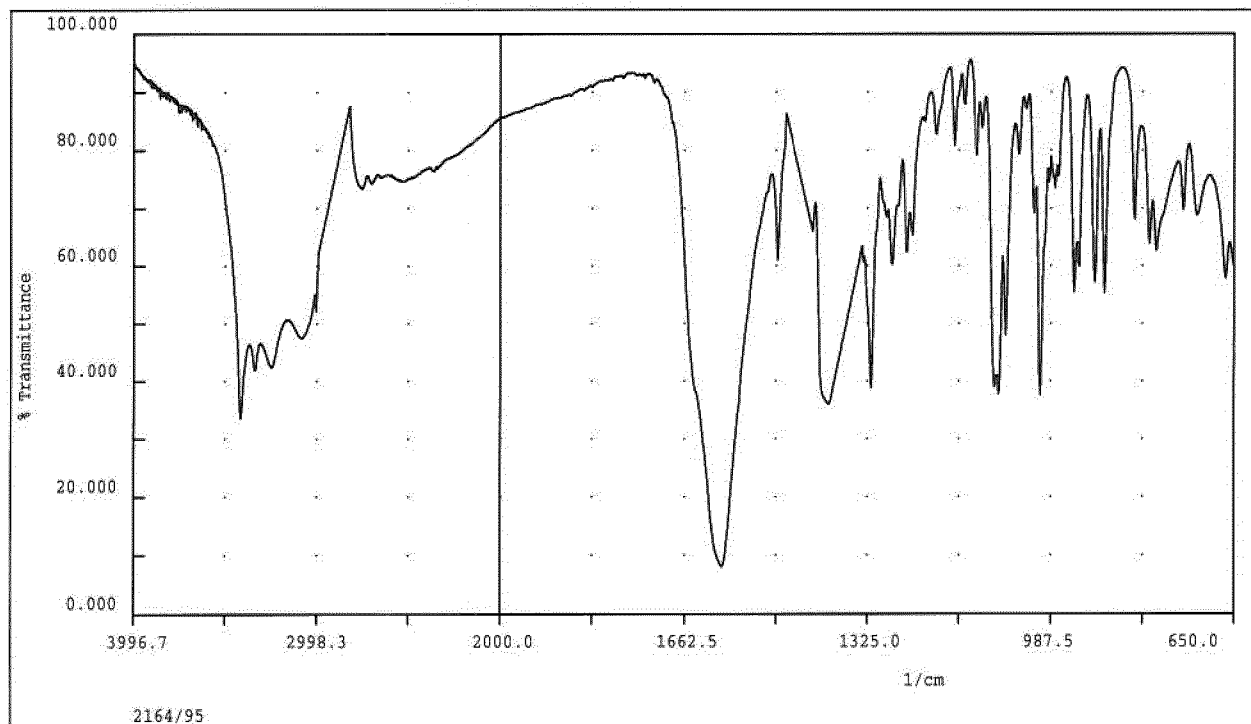
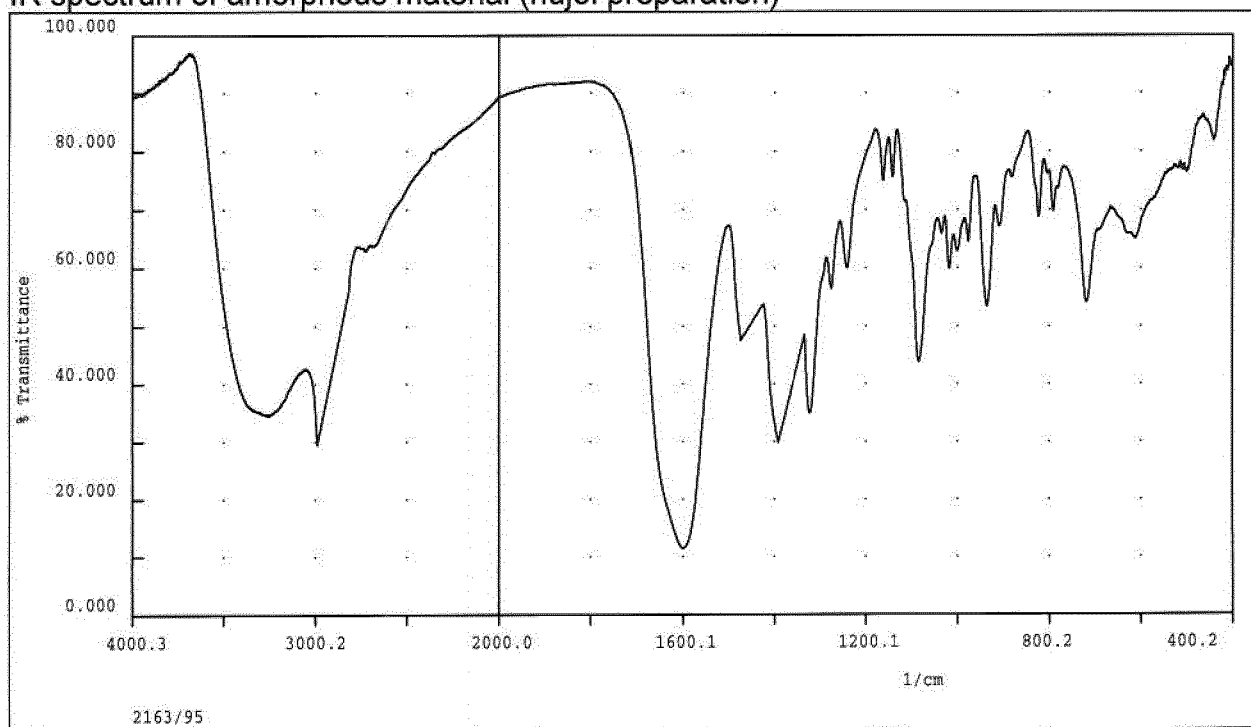


Fig. 11

IR spectrum of amorphous material (nujol preparation)



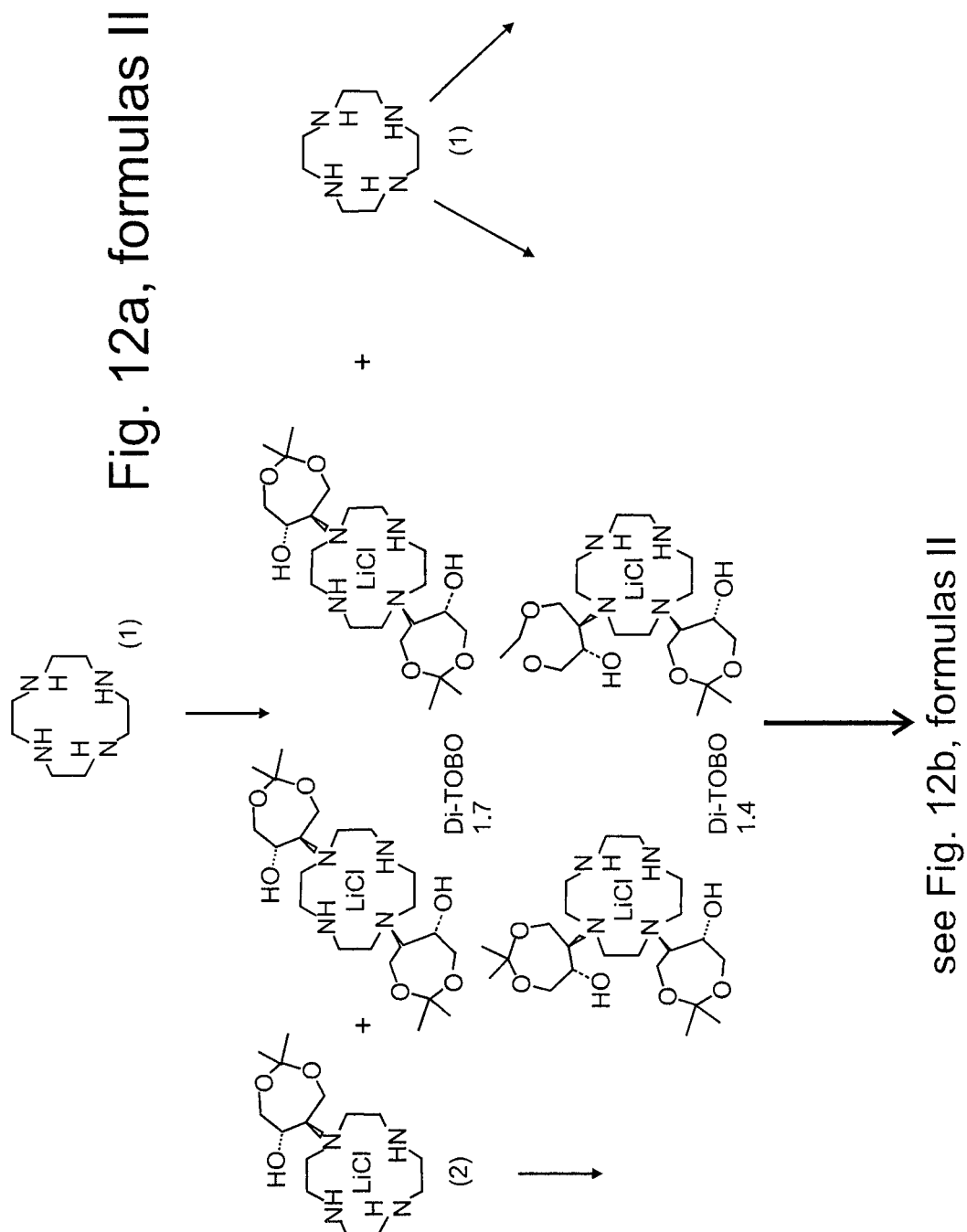
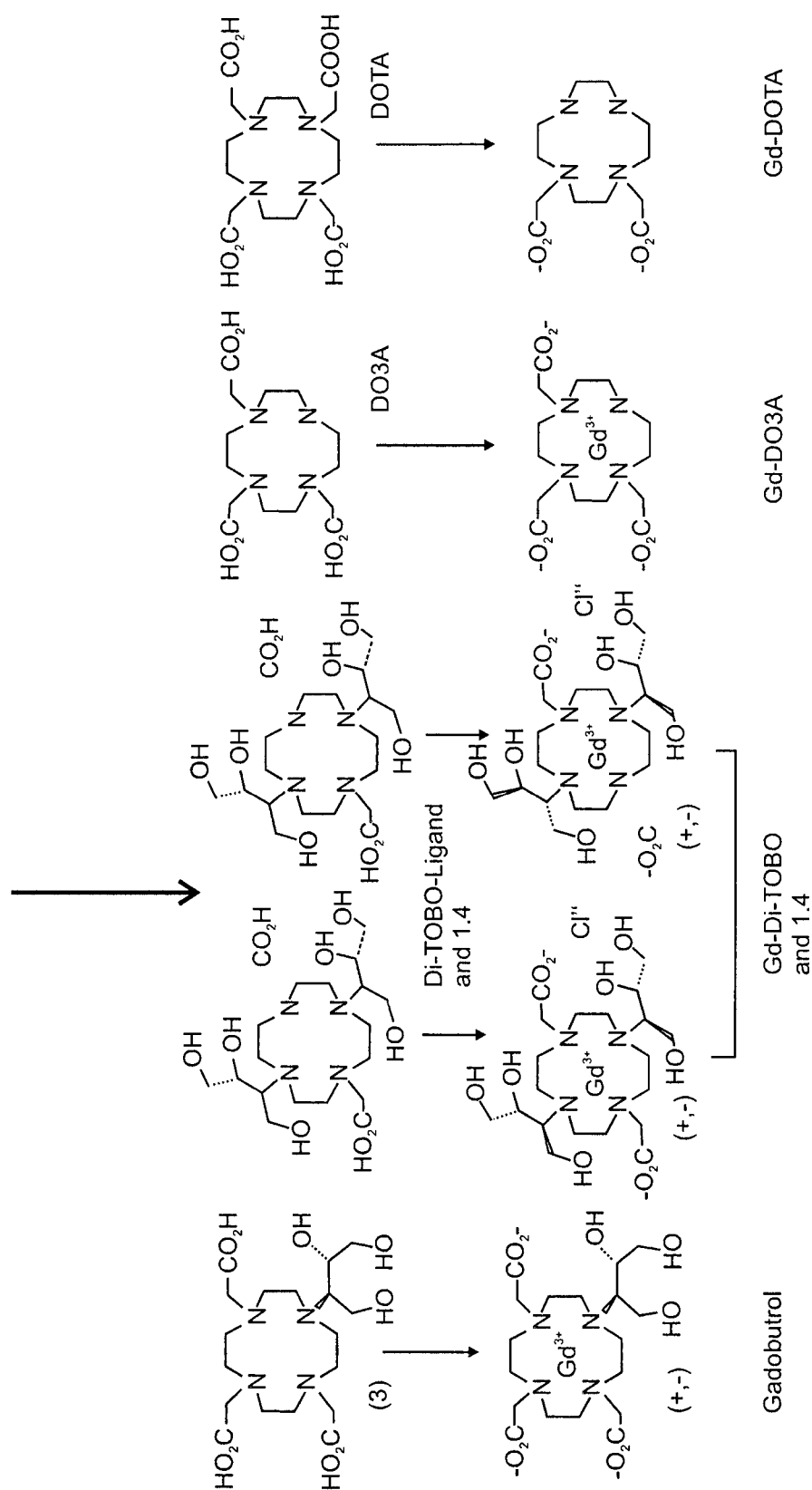


Fig. 12b, formulas II



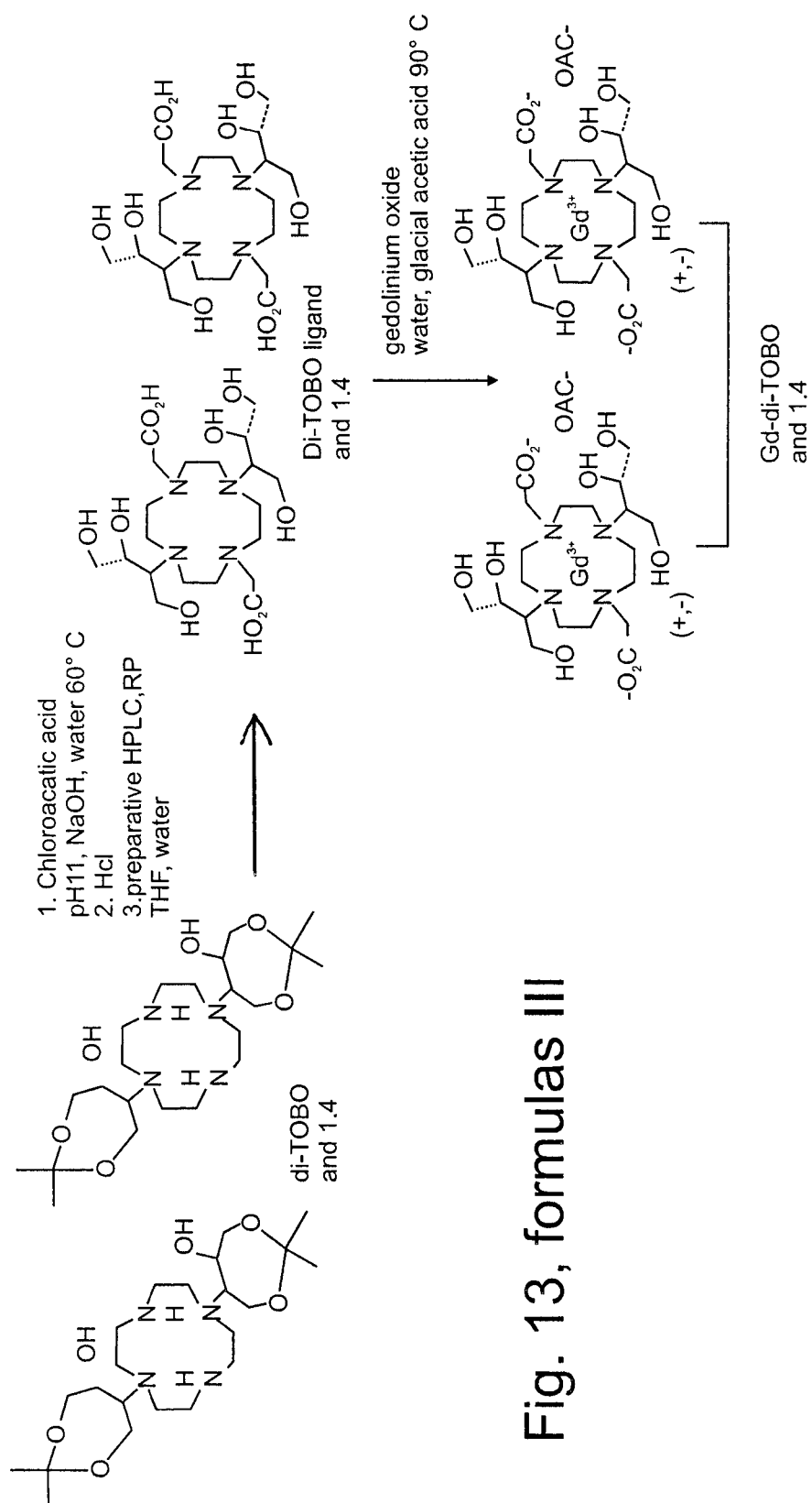
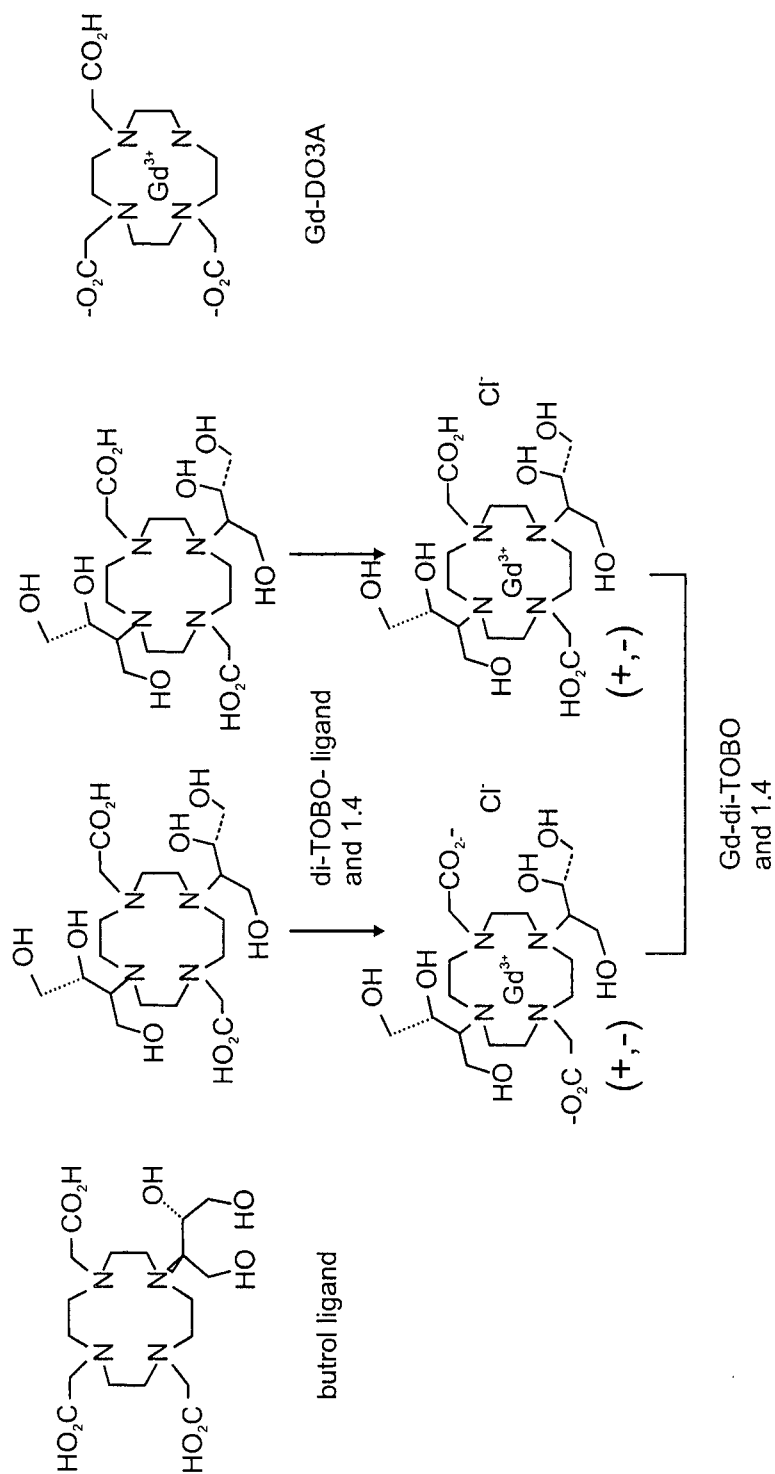


Fig. 13, formulas III

Fig. 14 formulas III



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/057013

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D257/02 A61K49/00 C07F5/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 994 536 A (PETROV ORLIN [DE] ET AL) 30 November 1999 (1999-11-30) cited in the application example 5	1-15
X	EP 0 988 294 A1 (BRACCO SPA [IT]; DIBRA SPA [IT] BRACCO INT BV [NL]) 29 March 2000 (2000-03-29) example 2	6-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 August 2012

Date of mailing of the international search report

08/08/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Megido, Benigno

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/057013

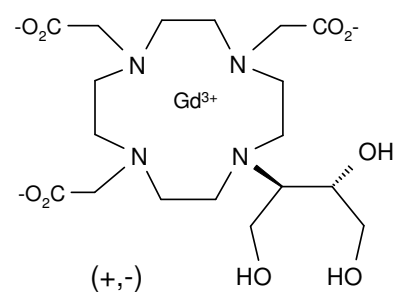
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5994536	A	30-11-1999	AT 246178 T 15-08-2003
			AU 8432798 A 21-12-1998
			CA 2291782 A1 10-12-1998
			DE 19724186 A1 03-12-1998
			DE 59809163 D1 04-09-2003
			DK 0986548 T3 17-11-2003
			EP 0986548 A1 22-03-2000
			ES 2205523 T3 01-05-2004
			JP 4503709 B2 14-07-2010
			JP 2002508755 A 19-03-2002
			NO 995870 A 01-02-2000
			PT 986548 E 31-12-2003
			SI 986548 T1 31-12-2003
			TW 450965 B 21-08-2001
			US 5994536 A 30-11-1999
			WO 9855467 A1 10-12-1998
			ZA 9804734 A 29-12-1998
EP 0988294	A1	29-03-2000	AT 308528 T 15-11-2005
			AU 8110098 A 30-12-1998
			CN 1259939 A 12-07-2000
			DE 69832170 D1 08-12-2005
			DE 69832170 T2 13-07-2006
			DK 0988294 T3 13-02-2006
			EP 0988294 A1 29-03-2000
			ES 2252845 T3 16-05-2006
			IL 133394 A 08-02-2004
			IN 185469 A1 27-01-2001
			IT MI971371 A1 11-12-1998
			JP 4351299 B2 28-10-2009
			JP 2002510296 A 02-04-2002
			NO 996077 A 10-02-2000
			US 5925752 A 20-07-1999
			US 6042810 A 28-03-2000
			US 6046324 A 04-04-2000
			WO 9856775 A1 17-12-1998
			ZA 9805025 A 25-01-1999

PREPARACIÓN DE GADOBUTROL DE ALTA PUREZA

La invención se refiere a un proceso para preparar gadobutrol de alta pureza, a gadobutrol con una pureza mayor del 99,7 ó 99,8 ó 99,9% y al uso para preparar una formulación farmacéutica para aplicación parenteral.

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

La acción de contraste se basa en el gadobutrol, un complejo no iónico que consiste en gadolinio(III) y el ligando macrocíclico ácido dihidroxihidroxi metilpropiltetraazaciclododecanotriacético (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.



gadobutrol

Debido a su importancia para el diagnóstico por imágenes,

en particular el diagnóstico por imágenes de resonancia magnética, los complejos de metales, en particular el complejo de gadolinio N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano "gadobutrol" (DE 4009119) se puede preparar por diversas rutas. A pesar de progreso conseguido en comparación con los procesos originales, aún existe la necesidad de disponer de síntesis que sean menos dañinas para el medio ambiente y más efectivas en cuanto a los costos, y que sean apropiadas para implementar especialmente a escala industrial. En particular, existe una gran demanda de grandes capacidades de producción de productos de alta calidad. En años más recientes, ha habido una tendencia a reemplazar algunos de los agentes de contraste de cadena abierta o todos ellos, por agentes de contraste cíclicos. Aquí, existe el requerimiento de producir productos particularmente puros, que además también deberían ser efectivos en cuanto a los costos. En general, estos son requerimientos mutuamente excluyentes, porque 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 método muy confiable para la determinación analítica que permita la detección y cuantificación de todos los componentes minoritarios que estén presentes.

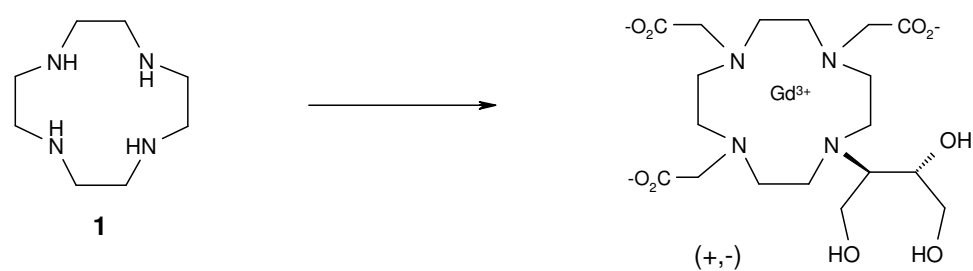
Por lo tanto, existe la necesidad de un proceso económicamente favorable para producir gadobutrol, y también de un

método analítico que permita la detección selectiva y cuantificación de cantidades mínimas de componentes minoritarios (monitoreo de la producción).

Unos aspectos muy importantes en la preparación de gadobutrol son la calidad y costos de producción del producto final. Debido a los requerimientos de las regulaciones, se deben satisfacer altos estándares de calidad. En este contexto tienen interés la pureza y el contenido del compuesto activo. Con relación a la pureza, en particular es necesario monitorear el espectro de subproductos. Se debe realizar una calificación y evaluación toxicológica de los componentes minoritarios. Por lo tanto, 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 en estante. Por lo tanto, es deseable que el proceso de acuerdo con la invención produzca la forma polimórfica que tiene la mejor solubilidad en agua y que sea más estable ante el almacenamiento.

En el arte anterior se describe la preparación con alto rendimiento de gadobutrol comenzando a partir de un cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) de la fórmula **1**, que es conocido de la literatura (DE19608307).



gadobutrol

El arte anterior más relacionado (Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093 y DE 19724186 A, DE19608307 A) y EP 1343770 B1 describe procesos donde el ligando butrol se aísla como un complejo de litio y se continúa convirtiendo para dar el producto final.

Un objeto de la presente invención consiste en proveer un proceso que permita producir gadobutrol con alto rendimiento y con la más alta pureza (de acuerdo con la memoria descriptiva).

La invención realiza este objeto, un proceso para producir gadobutrol de alta pureza (= el complejo con gadolinio de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-

triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) que comprende hacer reaccionar la materia prima 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 altas temperaturas, alquilar con monocloroacetato de sodio en medio alcalino, continuando el trabajo en condiciones ácidas, eliminar las sales y agregar óxido de gadolinio, luego ajustar el pH con hidróxido de litio hasta un valor neutro a ligeramente básico, concentrar la solución y agre-

gar alcohol, luego calentar bajo reflujo y, luego del enfriamiento, aislar y secar el producto crudo, disolver el producto crudo en agua y purificar con un intercambiador de iones, luego tratar con carbón activado seguido de filtración estéril, luego llevar a ebullición bajo reflujo, enfriar, aislar y secar el producto.

Este es en particular un proceso donde la materia prima 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 altas temperaturas, luego se destila sobre agua y se alquila con monocloroacetato de sodio en medio alcalino, continuando el trabajo de manera rutinaria en condiciones clorhídricas, se separan las sales por agregado de metanol y el ligando crudo se hace reaccionar con óxido de gadolinio en agua a altas temperaturas, luego, el pH se lleva con hidróxido de litio a un valor de 7,1 - 7,4, la solución se concentra y se agrega etanol en una cantidad tal que se llega a un contenido de agua de 7 - 17%, preferiblemente 8,0 - 9,0%, luego, la mezcla se calienta bajo reflujo durante por lo menos 60 minutos y luego del enfriamiento, el producto crudo se aísla y se seca, preferiblemente se seca a 46° - 48°C, el producto crudo se disuelve después en agua y se purifica en una cascada de intercambiadores de iones, donde la solución se hace pasar primero a través del intercambiador de iones ácido y luego a través del básico, la solución purificada, que tiene una conductancia < 40 $\mu\text{S}/\text{cm}$, luego se concentra, se trata con

carbón activado, se somete a filtración estéril y, por agregado dosificado de etanol, se lleva a un contenido de agua dentro del rango entre 7 - 17%, preferiblemente de aproximadamente 11%, luego se lleva a ebullición bajo reflujo y se enfría, y el producto se aísla y se seca.

Este es en particular un proceso donde la materia prima 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 altas temperaturas, luego se destila sobre agua y se alquila con monocloroacetato de sodio en medio alcalino y continuando el trabajo de manera rutinaria en condiciones clorhídricas, se separan las sales por agregado de metanol y el ligando crudo se hace reaccionar con óxido de gadolinio en agua a altas temperaturas, luego, el pH se lleva con hidróxido de litio a un valor de 7,1 - 7,4, la solución se concentra y se agrega etanol en una cantidad tal que se alcanza un contenido de agua que en particular preferiblemente es de 8,5%, luego, la mezcla se calienta bajo reflujo durante por lo menos 60 minutos y luego del enfriamiento, el producto crudo se aísla y se seca a 46° - 48°C, el producto crudo se disuelve después en agua y se purifica en una cascada de intercambiadores de iones, donde la solución se hace pasar primero a través del intercambiador de iones ácido y luego a través del básico, luego se concentra la solución purificada, que tiene una conductancia < 20 µS/cm,, se trata con carbón activado, luego se somete a filtración estéril y, por agregado dosi-

ficado de etanol durante un período de 120 minutos, se lleva a un contenido de agua de 10 - 12%, preferiblemente 11%, luego se lleva a ebullición bajo reflujo y se enfría, y el producto se aísla y se seca, preferiblemente se seca a 53-55°C.

Para la cascada de intercambiadores de iones, en el proceso se emplean los siguientes intercambiadores:

Los intercambiadores apropiados son los intercambiadores de iones comerciales de costumbre.

De manera ventajosa, el intercambiador de iones ácido que se utiliza es Amberlite IRC 50, y el intercambiador básico que se utiliza es IRA 67. Luego de esta purificación por una cascada de intercambiadores de iones, donde la solución se hace pasar primero a través del intercambiador de iones ácido y luego a través del básico, luego, la solución que se purificó de esa manera, que tiene una conductancia < 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$, se concentra, se trata con carbón activado, como por ejemplo carbón activado Norit SX Plus, luego se somete a filtración estéril y, por agregado dosificado de etanol durante un período de 120 minutos, se lleva a un contenido de agua de preferiblemente 11%, luego se lleva a ebullición bajo reflujo y se enfría, y el producto se aísla y se seca a 53-55°C.

A continuación se da una descripción detallada del proceso novedoso de acuerdo con la invención:

- Luego de complejar el ligando butrol, presente en una solución acuosa, con óxido de gadolinio (120 minutos,

90°C) y de llevar el pH con hidróxido de litio monohidrato a un pH 7,1 - 7,4, la mezcla se concentra sustancialmente bajo presión reducida. A la solución que queda se le agrega etanol. Aquí, se debe asegurar que el contenido final de agua que se alcanza sea de 7,0 - 9,5%, preferiblemente 8,0 - 9,0%, y en particular preferiblemente 8,5% (este se obtiene mediante un agregado adicional de etanol o como alternativa agua). La mezcla se calienta bajo 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 crudo se aísla usando una centrífuga o una nucha a presión, y la torta de filtro se lava con etanol y luego se seca a 58°C (camisa) bajo presión reducida hasta que se alcanza una temperatura interna de 48°C.

- El producto crudo (gadobutrol, crudo) se disuelve en agua. Se realiza una purificación adicional con una cascada de intercambiadores de iones de la siguiente manera: la solución acuosa se agrega inicialmente a un intercambiador de iones ácido AMBERLITE IRC 50. El eluato se agrega luego 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. Luego, la solución se concentra cuidadosa y suavemente a 50 mbar en un evaporador

de capa delgada. El intercambiador de iones tratamiento da un producto que ya es de muy alta calidad. El análisis muestra que aún hay presentes muy pequeñas cantidades 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 de iones. A diferencia de las otras dos impurezas (los ligandos di-TOBO y el ligando butrol), Gd-DO3A tiene una naturaleza más lipofílica. Sin embargo, sorprendentemente, en el análisis se detectan 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 (aquí también, el intercambiador de iones ácido puede sustraer Gd del complejo). Para una persona con experiencia en el arte, la presencia de los ligandos di-TOBO y el ligando butrol luego de este paso de purificación es sorprendente, porque se podría esperar que las sustancias que potencialmente contienen grupos amina y ácidos serían absorbidos cuantitativamente sobre el intercambiador de iones.

Como los 3 subproductos mencionados son las impurezas críticas que en todos los casos se deben mantener en un nivel lo más bajo posible, es necesario un paso de purificación adicional. Aquí, se deben seleccionar unas condiciones ta-

les que se obtenga un máximo rendimiento con calidad óptima.

Por agregado de agua, la fracción concentrada que contiene producto, proveniente de la purificación por intercambio de iones se lleva a una concentración de entre 19,1 y 20,9% (peso en peso). 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 μ S) a 20°C durante 60 minutos y luego se separó del carbono por filtración, y el filtrado se filtra a través de un filtro estéril de bujías y se concentra suavemente bajo presión reducida (temperatura de la camisa como máximo de 80°C). La temperatura de la camisa se baja hasta 75°C y se agrega una primera cantidad parcial de etanol, luego se agrega una segunda cantidad parcial de etanol durante un período de 120 minutos de manera tal que la temperatura (interna) no cae por abajo de los 72°C. El contenido de agua de la solución se determina de acuerdo con la prueba de Karl-Fischer. El valor debería ser de entre 10,0 y 12,0, preferiblemente 10,5-11,5%, en particular preferiblemente 11%. Si no se alcanza el valor objetivo, este se puede establecer exactamente por el agregado adicional de agua o etanol. Luego, la mezcla se hierve bajo reflujo durante 120 minutos. La mezcla se deja enfriar hasta 20°C y el producto se aísla usando una centrífuga o una nucha a presión, la torta de filtro se lava con etanol.

El secado de gadobutrol puro se lleva a cabo bajo presión reducida a una temperatura interna de $>53^{\circ}\text{C}$ y con una temperatura de la camisa de 55°C . El producto final se usa para llenar sachets 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 invención también se refiere

un gadobutrol de una pureza (de acuerdo con HPLC) mayor del 99,7 ó 99,8 ó 99,9% y

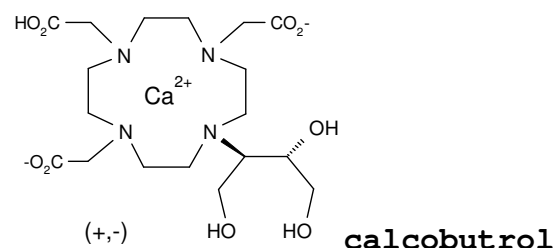
un gadobutrol de una pureza mayor del 99,7 ó 99,8 ó 99,9%, que comprende iones gadolinio(III) libres en una cantidad menor del 0,01%,

con un contenido de solvente etanol residual menor de 200 ppm y que comprende el ligando butrol (= N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) en una proporción menor del 0,03%.

Un requerimiento es mantener el contenido del formador de complejo libre (ligando butrol, fórmula 3) en el nivel más bajo posible.

Durante la preparación del producto farmacéutico GADOVIST® se agrega a la formulación un leve exceso de complejo formador (en el orden de aproximadamente 0,1%) en la forma del complejo calcio/butrol (**Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093**).

El calcobutrol es un aditivo en las formulaciones farmacéuticas de gadobutrol y se usa con el objetivo de prevenir la liberación de gadolinio libre en la formulación (soluciones) (véase 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 transquelación de gadolinio a partir del complejo con iones de metal provenientes del vidrio de las ampollitas (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 agrega un exceso de complejo formador, 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, el mismo es toxicológicamente aceptable y de esa manera asegura una absoluta seguridad para el paciente (la formación de gadolinio libre se puede excluir con absoluta certeza).

El exceso de complejo formador (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 se encuentra en el nivel más bajo posible es por lo tanto una condición previa porque de otra manera el exceso total de

complejo formador 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 proceso de producción estable y por un método analítico sensible.

Una condición previa esencial para la preparación de gadobutrol de alta pureza es un método 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 método 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 el arte anterior se caracterizaron por este "método 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 proveer un óptimo proceso de preparación para dar un

producto de excelente calidad, por lo tanto otro objeto consistió en proveer un proceso analítico para el monitoreo selectivo de las impurezas principales que permita la determinación del contenido de ligando butrol y ligando di-TOBO con una exactitud $< 0,01\%$. Solo al combinar el análisis y el proceso de preparación, es posible producir gadobutrol de $> 99,7\%$ (=calidad $> 99,9\%$ en un punto/pico).

El proceso novedoso de acuerdo con la invención posibilita, por combinación de condiciones de cristalización específicamente controladas, junto con un método analítico altamente selectivo, para detectar subproductos $< 0,01\%$, y de esa manera proveer muy buen control sobre la pureza del compuesto activo gadobutrol, y para mantener el nivel de impurezas en el nivel más bajo posible.

El siguiente esquema de preparación 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 es conocido de la literatura, en un primer paso se fusiona con el anillo biciclotrioxaoctano (TOBO) según se describe en EP 0986548 B1 (Schering AG) (apertura del epóxido con cloruro de litio en isopropanol bajo reflujo permite obtener el complejo N-(6-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxepan-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano/LiCl). Además del compuesto mono-sustituido que se desea, se obtienen como subproductos dos compuestos adicionales. Los mismos 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 la 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). Luego de la reacción, los productos no se aíslan sino que la mezcla se continúa procesando directamente. El producto crudo de este paso de reacción aún comprende cicleno residual sin reaccionar (1) que se lleva al próximo paso (por destilación, el solvente isopropanol se reemplaza por agua).

En el próximo paso, usando la sal sódica del ácido cloroacético, los productos se alquilan en condiciones básicas controladas para dar los correspondientes ácidos acéticos (etapa butrol). Esto es importante para mantener el pH > 12 en todo momento. En este paso del proceso, las impurezas contenidas en el producto principal se alquilan, también, para dar un espectro de impurezas característico en esta etapa. Además de los ligandos di-TOBO diastereoméricos, a partir del cicleno se forman DOTA y DO3A (por alquilación incompleta). Luego de continuar el trabajo en medio ácido con ácido clorhídrico, las sales (principalmente NaCl) se separan por filtración luego de agregar el 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 crudo que, como componente princi-

pal, comprende esencialmente gadobutrol. Sin embargo, los subproductos descritos anteriormente son de manera similar ligandos complejantes de gadolinio, y los mismos permiten formar los correspondientes complejos de Gd (4 complejos Gd-di-TOBO diastereoméricos, Gd-DOTA, Gd-D03A).

En dichos aspectos, el proceso es análogo al procedimiento del arte anterior. En el arte anterior se describe el uso de etanol para la cristalización de gadobutrol crudo y puro, y etanol acuoso también se menciona.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que, mediante la selección apropiada de los parámetros de cristalización en ambas etapas del gadobutrol crudo y puro, es posible obtener rendimientos excelentes y calidades de producto superiores.

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

Paso del proceso	Proceso	Límite críticos
1.	Cristalización desde etanol con un contenido definido de agua que da un producto crudo: gadobutrol, crudo	contenido de agua 7,0-9,5% preferiblemente 8,0-9,0% en particular preferiblemente 8,5%
2.	purificación con inter-	conductividad < 20

	cambiador de iones que da una solución acuosa de gadobutrol que ya está muy purificada	uS/cm es importante hacer pasar primero la solución a través del intercambiador ácido.
3.	cristalización desde etanol con un contenido definido de agua que da un producto crudo: gadobutrol, puro	contenido de agua 10 - 12% preferiblemente 10,5-11,5% en particular preferiblemente 11%
4.	secado bajo presión reducida	> 53°C y < 55°C

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

Los rendimientos totales que se obtienen en el proceso no-

vedoso de acuerdo con la invención (comenzando a partir de cicleno) son excelentes y se muestran en la siguiente tabla:

Paso del proceso	Rendimiento
Cicleno a gadobutrol, crudo	casi cuantitativo (> 96%)
Purificación con intercambiador de iones	74,1%
Cristalización final	96,9%
Rendimiento total (comenzando a partir de cicleno)	70%

En combinación con la muy alta pureza, un alto rendimiento total con dichas características permite obtener una significativa mejora en términos económicos del proceso de producción.

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 contenido de agua luego de la cristalización final

Con el aumento del contenido de agua (lado izquierdo), se observa una reducción del rendimiento y al mismo tiempo un aumento de las impurezas lipofílicas. Con la reducción del contenido de agua (lado derecho), el rendimiento aumenta; sin embargo, al mismo tiempo aumenta la proporción de impurezas hidrofílicas. Por lo tanto, fue muy sorprendente que

se obtener un alto rendimiento total con dichas características (en comparación con el arte anterior) combinado con excelente calidad.

Un punto adicional importante del proceso de acuerdo con la invención se basa en el hecho de que virtualmente en la preparación se obtiene solo una forma polimórfica principal (también se observa una segunda forma polimórfica no deseada, pero solo en cantidades insignificantes). Las propiedades físicas tienen gran interés y son muy importantes porque se relacionan con la estabilidad ante el almacenamiento y la solubilidad del producto. Con una vida en estante prolongada, es posible fabricar soluciones madre de producto que luego se pueden utilizar para producir el preparado farmacéutico, en el presente caso GADOVIST®, a demanda. Esto permite una óptima flexibilidad en el proceso de preparación.

Se descubrió que habían 2 formas polimórficas presentes en la forma de monohidratos (contenido de agua 3-3,5%):

Monohidrato I y monohidrato II (véanse los ejemplos más adelante)

Se ha descubierto que, cuando se alcanza una muy alta pureza, preferiblemente > 99,7 ó 99,8 ó 99,9%, que sustancialmente está presente en la forma polimórfica I. Esto es importante porque esta forma polimórfica también tiene propiedades más favorables en comparación con la forma polimórfica II, en particular con respecto a la solubilidad de las formas polimórficas en agua. La mejor solubilidad de la

forma polimórfica I asegura una óptima preparación de las formulaciones farmacéuticas (soluciones para administración parenteral en agua). Aquí presenta un interés particular la solución de GADOVIST® 1 molar que se basa específicamente en la alta solubilidad del gadobutrol. Cuanto mejor fuese la solubilidad del material durante la producción farmacéutica, mejor y más reproducible será el proceso. Esto asegura una alta seguridad y reproducibilidad de la preparación.

Solubilidad de formas polimórficas I y II en agua

La siguiente tabla muestra la solubilidad de las dos formas polimórficas I y II de gadobutrol a 20°C en agua

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

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

Estabilidad ante el almacenamiento

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 la descomposición, y no hubo cambios sustanciales en otros parámetros de las especificaciones. Ante el almacenamiento, los lotes mantuvieron su estado sólido.

Comportamiento de los monohidratos durante la preparación del producto farmacéutico

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

Caracterización analítica del gadobutrol

Como ya se mencionó, el principal problema en el análisis era el análisis de la diferenciación y cuantificación del ligando butrol y el ligando di-TOBO. Sorprendentemente, se descubrieron condiciones que permiten la determinación de dichas impurezas principales con una exactitud analítica < 0,01%, los que representa un gran progreso en toda la cadena de producción. Con este proceso, por primera vez, fue

posible diferenciar los procesos de cristalización con respecto a su eficiencia y productividad. Las siguientes tablas muestran los parámetros esenciales de este método (véanse también los ejemplos).

Condiciones de la HPLC				
Longitud de la columna:			250 mm	
Diámetro interno:			4,6 mm	
Fase estacionaria 1:			Luna Fenil-Hexil 3 µm	
Temperatura de la columna:			50°C	
Temperatura del automuestreador:			10°C	
Caudal:			1,0 ml/min	
Detector de corona:			100 pA	
Detector UV:			195 nm	
Caudal:			1,0 ml/min	
Parámetros del gradiente:				
fase móvil A:			Ácido fórmico al 0,0025% + 0,5% de acetonitrilo	
fase móvil B:			Acetonitrilo	
Paso	Tiempo	A	B	Perfil del gradiente
	[min]	[%]	[%]	
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	Equilibración

La calidad de los lotes de gadobutrol que se prepararon por el proceso novedoso de acuerdo con la invención para la cristalización específica se puede resumir según sigue:

Parámetro analítico	Valores que se encontraron en la medición
pureza (HPLC)	> 99,7 ó 99,8 ó 99,9%
Gd ³⁺ libre	< 0,01%
Ligando butrol	< 0,03%
Ligando di-TOBO	< 0,03%
Gd-DO3A	< 0,03%
impurezas que no se especifican	< 0,03%
Contenido	98 - 102%
endotoxinas	< 0,5 EU
Cantidad residual de etanol solvente	< 200 ppm

El proceso de acuerdo con la invención permite la producción eficiente en cuanto a los costos del gadobutrol en lotes individuales en una escala de 100 kg. Aquí, 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 la forma polimórfica I de una manera reproducible, lo que significa en principio una gran flexibilidad con respecto al almacenamiento del compuesto activo y en segundo término una buena velocidad de disolución en la producción farmacéutica de la formulación.

La invención también comprende el uso del gadobutrol de alta pureza para producir una formulación farmacéutica para administración parenteral. Las condiciones de una preparación con dichas características se conocen del arte anterior y son familiares para las personas con experiencia en el arte (EP 0448191 B1, Patente CA 1341176, EP 0643705 B1, EP 0986548 B1, EP 0596586 B1).

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, donde se utilizaron los siguientes métodos analíticos:

Métodos:

1). Métodos que se utilizaron para determinar la pureza:

Primero se utilizó el método que se describe a continuación y también sirvió para determinar las purezas que se obtienen con los procesos de preparación descritos en el arte anterior.

1.1. Método: titulación fotométrica no selectiva de formadores de complejo libres

Principio del método

El compuesto activo se cuantifica por titulación. El cambio de color se monitorea fotométricamente.

Reactivos

solución 1N de hidróxido de sodio

ácido clorhídrico al 1% [m/V]

agua

Rg 0688, solución indicadora/amortiguadora de pH III

solución de sulfato de gadolinio 0,00025N solución estándar

solución de edetato de sodio 0,00025M solución estándar

Procedimiento de prueba

Para laboratorios que comprenden robots para el análisis automatizado, el siguiente procedimiento de trabajo no es válido; el mismo se reemplaza por los correspondientes procedimientos de trabajo en laboratorio.

Solución de prueba

En un matraz de 50 ml, se disuelven 0,2250 – 0,2750 g de la sustancia de prueba, m, en un matraz de 50 ml en 5,00 ml de solución de sulfato de gadolinio, V[1]. Luego se calienta la solución en un baño de agua en ebullición durante 15 min. Luego del enfriamiento, se agregan 10,0 ml de solución indicadora/amortiguadora de pH III Rg 0688, y el pH se lleva a 5,0 – 0,1 usando ácido clorhídrico al 1% [peso en volumen] o solución de hidróxido de sodio 1N. El pH se mide potenciométricamente usando una combinación con electrodo de vidrio.

Práctica

Con agitación magnética, se titula 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 monitorea 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 titulación corresponde a la solución estándar, V[2], que se consume.

Condiciones de la prueba

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

Cálculos	formador de complejo libre en %, calc. como butrol (ZK 00150307), calc. Para sustancia anhidra y libre de solvente
----------	--

$$= \frac{(V[1] \times T[1] - V[2] \times T[2]) \times 0.00025 \times 450.49 \times 10}{m \times (100 - (W + LM))}$$

V[1]	= consumo de solución de sulfato de gadolinio en ml
V[2]	= consumo de solución estándar 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 método de prueba como

	% de agua
LM	= resultado de la medición del método de prueba como % de etanol
450,49	= masa molar de ZK 00150307 en g/mol

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

2) . Novedoso método selectivo para la determinación de butrol y ligando di-TOBO

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

Parámetros del método

Condiciones de la HPLC		
longitud de la columna:	250 mm	
diámetro interno:	4,6 mm	
fase estacionaria 1:	Luna Fenil-Hexil 3 µm	
temperatura de la columna:	50°C	
temperatura del autotomuestreador:	10°C	
caudal:	1,0 ml/min	
Detector de corona:	100 pA	
Detector UV:	195 nm	

caudal:			1,0 ml/min	
Parámetros del gradiente:				
fase móvil A:			ácido fórmico al 0,0025% + 0,5% de acetonitrilo	
fase móvil B:			acetonitrilo	
Paso	Tiempo [min]	A [%]	B [%]	Perfil del gra- diente
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	equilibración
fase móvil A:			50 µl de ácido fórmico al 50% en 995 g de agua + 5 ml de ACN pipeteado usando una pipeta de transferencia calidad del ácido fórmico: para HPLC o LC-MS calidad del acetonitrilo: <i>Hypergrade</i>	
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 se debieron usar para llenar ampolletas de polipropileno.	

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

Tiempos de retención y tiempos de retención relativos

No.	Nombre	RT [min]	RRT
1	ligando di-TOBO	2,9	0,22
1b	Gd-di-TOBO	3,3	0,25
2	ligando butrol	4,85	0,36
3	gadobutrol	13,3	1,00
4	Gd-DO3A	15,3	1,15
5	GD-DOTA	30,2	2,27

Síntesis de Gd-di-TOBO (No.1b, el contraión que se utilizó fue acetato en vez de cloruro):

Para un método de determinación del complejo de gadolinio del ligando di-TOBO sin ambigüedades, el mismo se preparó especialmente (EP 0985548 B1, Ejemplo 1). Sin embargo, en las investigaciones se descubrió que el complejo con Gd del ligando di-TOBO no estaba presente en el producto final (el complejo no es suficientemente estable y probablemente se descompone sobre el intercambiador de iones ácido)

Véase la Figura 13, Fórmulas III

Véase la Figura 5 - Espectros de masas

Ejemplo 1

Preparación de gadobutrol (Complejo con Gd de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxi-3-propil)-1,4,7-triscarboximetil-

1,4,7,10-tetraazaciclododecano)

De manera similar al Ejemplo 1 y al Ejemplo 5 de la publicación abierta a la inspección pública EP 0986548 B1, se prepara comenzando a partir de cicleno, gadobutrol, crudo por reacción en un solo recipiente y luego se purifica en intercambiadores de iones y finalmente se convierte por cristalización en gadobutrol, puro.

A. Preparación de gadobutrol, crudo

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 bajo reflujo durante 1320 minutos.

Se agregan 1250 l de agua, y la mezcla se destila hasta alcanzar una temperatura interna de 78°C. Luego, la mezcla se recoge con 805 l de agua, y se agregan 375 kg de monocloroacetato de sodio a 35°C, seguidos de 120 kg de solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. La mezcla se calienta a una temperatura interna de 65°C, y se agregan otros 85 kg de solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%. Si el pH cae por debajo de 12, el mismo se reajusta con 10 kg de solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (paso a paso). La mezcla se agita a una temperatura interna de 65°C durante 90 minutos. Luego del enfriamiento a 50°C, se agregan 240 kg de ácido clorhídrico acuoso al 36% de manera tal que el pH sea ahora de 3,1 - 4,9 (de ser apropiado, se debe agregar ácido clorhídrico adicional; es importante alcanzar

el pH objetivo). Luego, una temperatura de la camisa de 95°C y bajo presión reducida, se separa por destilación el solvente (mezcla de isopropanol/agua) hasta una total cantidad de 1200 kg.

A 40°C, se agregan 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. Luego, la mezcla se enfría a 20°C y el cloruro de sodio (NaCl) que precipita se separa usando una centrífuga o una nucha a presión y se filtra (la torta de filtro se lava con metanol porque el producto se encuentra en solución). Se agregan 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 (250 mbar), con agua, la mezcla se concentra hasta una masa de 966 kg, y luego se agregan otros 1200 l de agua. A esta solución se le agregan 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 lleva a un pH de 7,1 - 7,4 usando hidróxido de litio monohidrato (esto requiere aproximadamente 85 kg de hidróxido de litio monohidrato). Luego, a una temperatura de la camisa de 120°C y bajo presión reducida, se separan por destilación 895 kg de agua. La mezcla se deja enfriar hasta 73°C, se agregan 5286 kg de alcohol (MEK = metil etil cetona desnaturalizada) y se controla el contenido de agua usando el método de Karl-Fischer. El contenido de agua se lleva al 8,5%. (Si el valor es menor de 7,0, se

agrega una cantidad de agua calculada apropiadamente. Si el valor es mayor del 9,5%, se agrega una cantidad apropiada de etanol. Para el proceso, es importante que el valor se encuentre dentro del rango entre 7,0 y 9,5).

Luego, la mezcla se calienta bajo reflujo (78°C) durante 60 minutos. Eventualmente, ocurre una cristalización espontánea. La mezcla se agitó a una temperatura de la camisa de 100°C durante 480 minutos y luego se deja enfriar hasta 20°C.

El producto se aísla usando una centrífuga o una nucha a presión, la torta de filtro se lava dos veces con etanol. En una secadora de paletas, el producto crudo se seca a una temperatura de la camisa de 58°C durante 90 minutos bajo presión reducida (hasta alcanzar una presión de < 62 mbar y una temperatura de > 46°C) o se lava con etanol tres veces y se seca a < 34°C. Luego, el producto se seca a una temperatura interna de 48°C durante 60 minutos. El producto crudo se enfría a 20°C y se usa para rellenar los recipientes. Esto da 540 kg de un polvo cristalino incoloro (rendimiento > 96%).

B. Purificación con intercambiador de iones de gadobutrol, crudo

Parte del lote que se preparó anteriormente se purifica de la siguiente manera:

Se disuelven 120 kg de gadobutrol, crudo en 1200 kg de agua e inicialmente se bombean sobre una columna que contiene intercambiador de iones ácido (AMBERLITE IRC 50). El eluato

se bombea directamente sobre una columna con intercambiador de iones básico (IRA 67) y el eluato se bombea luego de retorno sobre el intercambiador de iones ácido (y así sucesivamente). La solución se recircula hasta alcanzar un valor límite de conductividad de $< 20 \text{ uS/cm}$.

La solución se transfiere a un evaporador de capa delgada y se concentra cuidadosamente a 50 mbar (89 kg en aproximadamente 585 l de agua, rendimiento 74,1%)

C. Cristalización final para dar gadobutrol, crudo

Se agregan 16 kg de carbón activado NORIT SX PLUS a 324 kg de gadobutrol, crudo (solución en agua al 19,1 - 20,9%) (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 luego a través de un filtro de bujía estéril y se concentra a una temperatura de la camisa de 80°C bajo presión reducida (cantidad de destilado de aproximadamente 1600 l). La temperatura de la camisa se eleva luego hasta 75°C y, en un primer paso, se dosifican 100 kg de alcohol, entonces la temperatura de la camisa se aumenta hasta 98°C (temperatura interna $> 75^\circ\text{C}$), y se agregan otros 1360 kg de alcohol, de manera tal que la temperatura interna no caiga por debajo de los 72°C (tiempo total para el agregado dosificado, 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 **10 - 12%**. Si el

valor es mayor o menor, se lleva a exactamente **11%** por agregado de agua o alcohol (en pequeñas porciones). Una vez que se llega al contenido de agua que se desea, la mezcla se calienta bajo reflujo durante 120 minutos. La mezcla se deja enfriar hasta 20°C, el producto se aísla usando una centrífuga o una nucha a presión y la torta de filtro se lava con etanol. Luego, el producto se seca bajo presión reducida (temperatura de la camisa 55°C) hasta alcanzar una temperatura interna > 53°C. Luego, el producto se usa para llenar bolsas de PE recubiertas de aluminio.

Rendimiento: 314 kg (96,9% del teórico) de un polvo cristallino incoloro, forma polimórfica I

contenido de agua (Karl-Fischer): 3,1%

cantidad de solvente etanol residual: < 200 ppm

contenido: 100,4% (en comparación con la referencia externa)

HPLC (100% método): > 99,7% (99,8 ó 99,9%)

Gd⁺³ libre : < 0,01%

ligando butrol : < 0,03%

ligando di-TOBO en general < 0,03%

Gd-D03A: no detectable < 0,03%

endotoxina: < 0,5 EU

impurezas que no se especifican : < 0,03%

La siguiente tabla muestra los datos analíticos de 6 lotes, tomados durante el transcurso de la producción de gadobutrol por el proceso descrito anteriormente:

Lote No.	Espe- ci- fica- ción	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	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ
impurezas: (HPLC)	butrol 0,05%	< 0,03%*	< 0,03%*	< 0,03%*	< 0,03%*	< 0,03%*	< 0,03%*
impurezas: (HPLC)	Ninguna no es- pecifi- ca- da0,05%	< 0,03%*	< 0,03%*	< 0,03%*	< 0,03%*	< 0,03%*	< 0,03%*
Impurezas: (HPLC)	total0,30%	< 0,03%	< 0,03%	< 0,03%	< 0,03%	< 0,03%	< 0,03%
gadolinio libre: (titu- lación fotomé- trica)	≤ 0,01%**	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%	< 0,01%
agua:	≤ 7,0%	3,1%	3,1%	3,1%	3,4%	3,2%	3,1%

(Karl Fis- cher)							
conte- nido de gadoli- nio: (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%, calcu- lado como gadobu- trol **	99,9%	99,7%	99,7%	99,7%	101,0%	100,3%
prueba para gadobu- trol: (HPLC)	98,0 a 102,0% **	100,2%	100,4%	100,2%	100,3%	100,9%	100,0%

Ejemplo 2

Caracterización de las formas polimórficas I y II

1. Difracción de Rayos X

El gráfico de las siguientes ilustraciones muestra los Espectros de difracción de Rayos X de las dos formas polimórficas en comparación con el material amorfo.

Método

Difracción de Rayos X en polvo (XRPD)

La medición se llevó a cabo en la modalidad 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 ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$)

Modalidad: transmisión

Rango de barrido: $3^\circ \leq 2\Theta \leq 40^\circ$ ó $3^\circ \leq 2\Theta \leq 35^\circ$

Ancho de paso: $0,5^\circ$ ó $1,0^\circ$

Tiempo de medición: $t \geq 60 \text{ s/paso}$

Preparación de la muestra: capa delgada

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

Véase, en la Figura 7, el difractograma de rayos X de la forma polimórfica II monohidrato II

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

2. Espectros IR

Véase, en la Figura 9, el espectro IR del monohidrato I (preparación en Nujol)

Véase, en la Figura 10, el espectro IR del monohidrato II (preparación en Nujol)

Véase, en la Figura 11, el espectro IR del material amorfo (preparación en Nujol)

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

Método

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

Velocidades de calentamiento: 5 K/min

Rango de temperatura: 25°C - 250°C (parcialmente hasta 500°C)

Gas de purga: nitrógeno seco

Portamuestras: crisoles de aluminio

Véase, en la Figura 1, Trazas por DTA/TG del monohidrato I

Véase, en la Figura 2, Trazas por DTA/TG del monohidrato II

Véase, en la Figura 3, Trazas por DTA/TG de la fase amorfa

Descripción de las figuras y fórmula

Figura 1: Trazas por DTA/TG de monohidrato I

Figura 2: Trazas por DTA/TG de monohidrato II

Figura 3: trazas por DTA/TG de fase amorfa

Figura 4: Rendimiento, pureza y contenido de agua luego de la cristalización final

Figura 5: Espectros de masas

Figura 6: Difractograma de rayos X de la forma polimórfica monohidrato (arriba) en comparación con el difractograma teórico calculado del monohidrato (abajo)

Figura 7: Difractograma de rayos X de la forma polimórfica II monohidrato II

Figura 8: Difractograma de rayos X de gadobutrol amorfo

Figura 9: Espectro IR del monohidrato, (preparación en Nujol)

Figura 11: Espectro IR del material amorfo (preparación en

Nujol)

Figura 12: Fórmulas I

Figura 13: Fórmulas II

Figura 14: Fórmulas III

Reivindicaciones

1. Proceso para producir gadobutrol de alta pureza (= el complejo con gadolinio de N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) que comprende hacer reaccionar ciclono (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) con 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y cloruro de litio en alcohol a altas temperaturas, alquilar con monocloroacetato de sodio en medio alcalino, continuando el trabajo en condiciones ácidas, eliminar las sales y agregar óxido de gadolinio, luego ajustar el pH con hidróxido de litio hasta un valor neutro a ligeramente básico, concentrar la solución y agregar alcohol, calentar bajo reflujo y, luego de enfriar, aislar y secar el producto crudo, disolver el producto crudo en agua y purificar con una cascada de intercambiadores de iones, luego tratar con carbón activado seguido de filtración estéril, luego llevar a ebullición bajo reflujo, enfriar y aislar el producto.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se sigue el procedimiento de: hacer reaccionar la materia prima ciclono (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) con 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y cloruro de litio en isopropanol a altas temperaturas, luego destilar sobre agua y alquilar con monocloroacetato de sodio en medio alcalino, continuando el trabajo de manera rutinaria en condiciones clorhídricas, separar las sales por agregado de metanol y hacer reaccionar el ligando crudo con óxido de

gadolinio en agua a altas temperaturas, luego, llevar el pH a un valor de 7,1 - 7,4 con hidróxido de litio, concentrar la solución y agregar etanol en una cantidad tal que se alcance un contenido de agua de preferiblemente 7,0 - 17,0%, luego, se alcance la mezcla calentar bajo reflujo durante por lo menos 60 minutos y luego del enfriamiento, aislar el producto crudo y secar a 46° - 48°C, disolver después el producto crudo en agua y purificar en una cascada de intercambiadores de iones, donde la solución se hace pasar primero a través del intercambiador de iones ácido y luego a través del básico, luego concentrar la solución purificada, que tiene una conductancia < 40 $\mu\text{S}/\text{cm}$, tratarla con carbón activado, someter a filtración estéril y llevar a un contenido de agua dentro del rango entre 7 - 17% por agregado dosificado de etanol, luego llevar a ebullición bajo reflujo y enfriar, y aislar y secar el producto.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde se sigue el procedimiento de: hacer reaccionar la materia prima cicleno (1,4,7,10-tetraazaciclododecano) con 4,4-dimetil-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octano y LiCl en isopropanol a altas temperaturas, luego destilar sobre agua y alquilar con monocloroacetato de sodio en medio alcalino y continuar el trabajo de manera rutinaria en condiciones clorhídricas, separar las sales por agregado de metanol y hacer reaccionar el ligando crudo con óxido de gadolinio en agua a altas temperaturas, luego, llevar el pH a un valor de 7,1 - 7,4 con hidróxido de litio, concentrar la solución

y agregar etanol en una cantidad tal que se alcance un contenido de agua de preferiblemente 8,5%, luego, calentar bajo reflujo la mezcla durante por lo menos 60 minutos y, luego de enfriar, aislar el producto crudo y secarlo a 46° - 48°C; disolver el producto crudo en agua y purificarlo en una cascada de intercambiadores de iones, donde la solución se hace pasar primero a través del intercambiador de iones ácido; luego, concentrar la solución purificada, que tiene una conductancia < 20 μ S/cm, tratarla con carbón activado, luego someterla a filtración estéril y llevar a un contenido de agua preferiblemente dentro del rango 10 - 12% por agregado dosificado de etanol durante un período de 120 minutos, luego llevar a ebullición bajo reflujo y enfriar, y aislar el producto y secarlo a 53-55°C.

4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde se utilizan intercambiadores de iones ácidos e intercambiadores básicos.

5. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde se utiliza carbón activado.

6. Gadobutrol que tiene una pureza (de acuerdo con HPLC) mayor de 99,7%.

7. Gadobutrol que tiene una pureza (de acuerdo con HPLC) mayor de 99,8%.

8. Gadobutrol que tiene una pureza (de acuerdo con HPLC) mayor de 99,9%.

9. Gadobutrol de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7 u 8, que comprende la forma polimórfica I monohidrato I.

10. Gadobutrol de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 - 9, que comprende menos del 0,01% de iones gadolinio(III) libres.

11. Gadobutrol de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 - 9, que comprende un contenido de solvente etanol residual menor de 200 ppm.

12. Gadobutrol de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6, 7 u 8, que comprende una proporción de ligando butrol (= N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) menor que 0,03%.

13. Gadobutrol que tiene una pureza (de acuerdo con HPLC) mayor de 99,7 ó 99,8 ó 99,9%, que comprende menos del 0,01% de iones gadolinio(III) libres, que comprende un contenido de solvente etanol residual menor de 200 ppm y que comprende una proporción de ligando butrol (= N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) menor que 0,03%.

14. Gadobutrol de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6, 7, 8, 9 y 10 que tiene un contenido de agua de entre 3,0 y 3,5%.

15. Uso de gadobutrol de alta pureza de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para producir una formulación farmacéutica para administración parenteral (Gadovist®).

PREPARACIÓN DE GADOBUTROL DE ALTA PUREZA

RESUMEN

Proceso para producir gadobutrol de alta pureza con una pureza (de acuerdo con HPLC) mayor de 99,7 ó 99,8 ó 99,9% y su uso para preparar una formulación farmacéutica para administración parenteral. El proceso se lleva a cabo usando condiciones de cristalización específicamente controladas. Los desarrollos más recientes en el campo de los agentes de contraste de resonancia magnética que contienen gadolinio (EP 0448191 B1, CA Patente 1341176, EP 0643705 B1, EP 0986548 B1, EP 0596586 B1) incluyen el agente de contraste para tomografía de resonancia magnética gadobutrol (Gadovist® 1.0) que ha estado aprobado durante un tiempo relativamente prolongado en Europa y más recientemente también en los EE.UU., con el nombre Gadovist®.

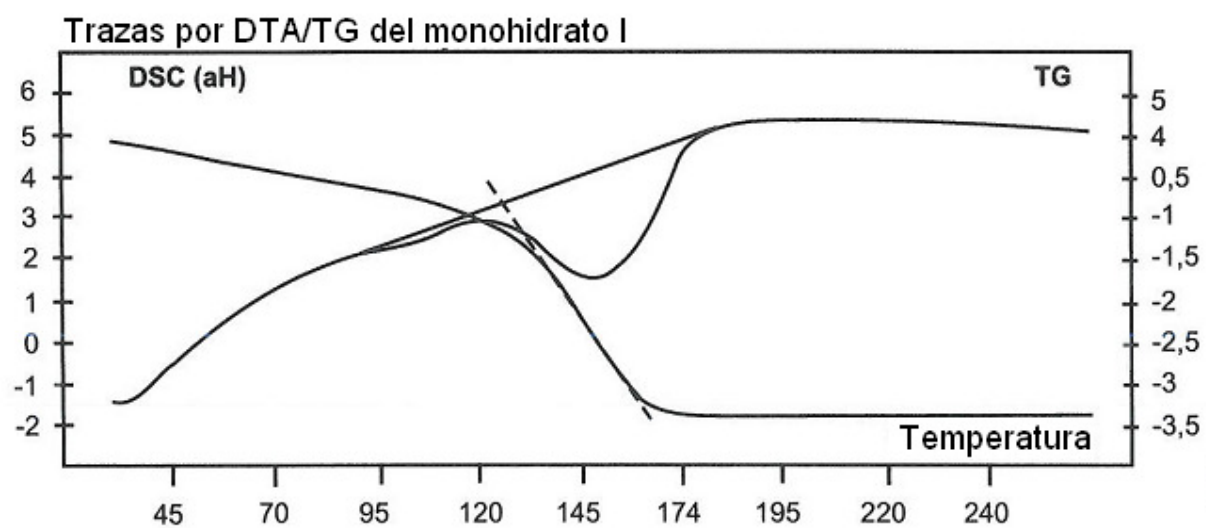


Fig. 1

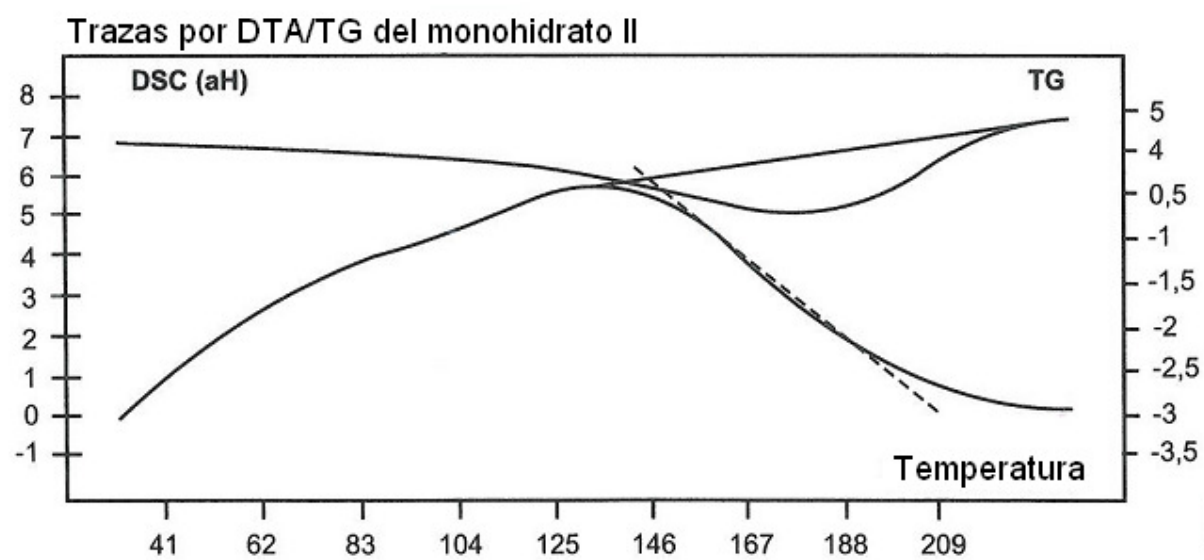


Fig. 2

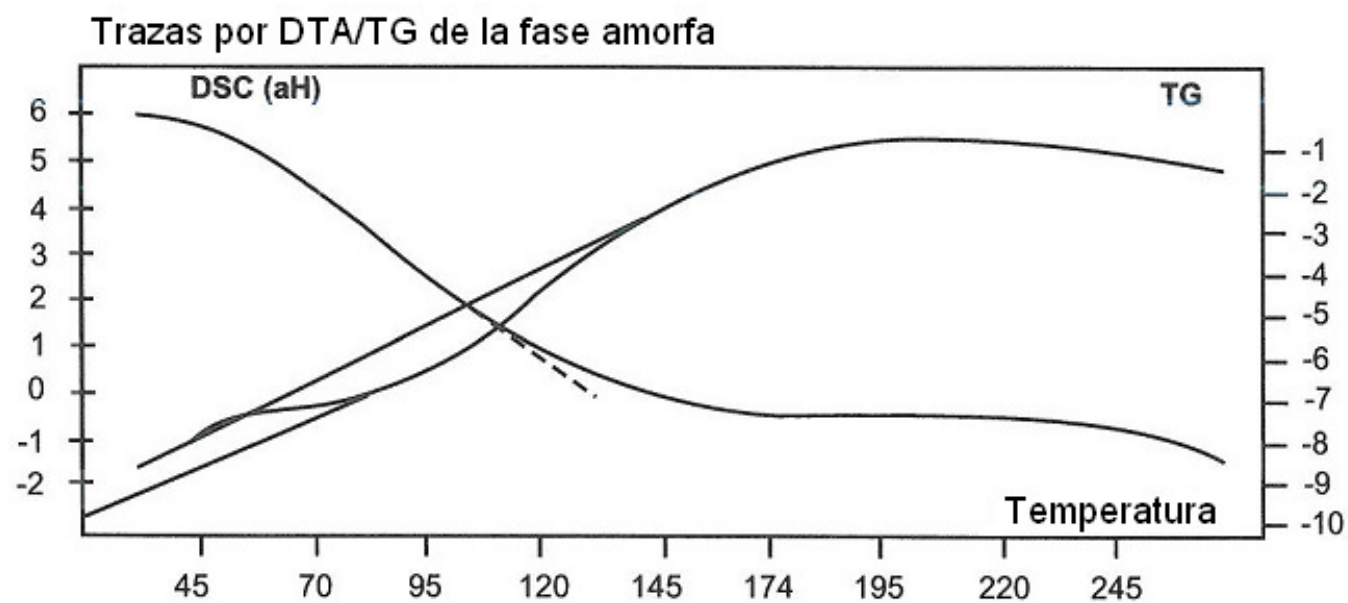
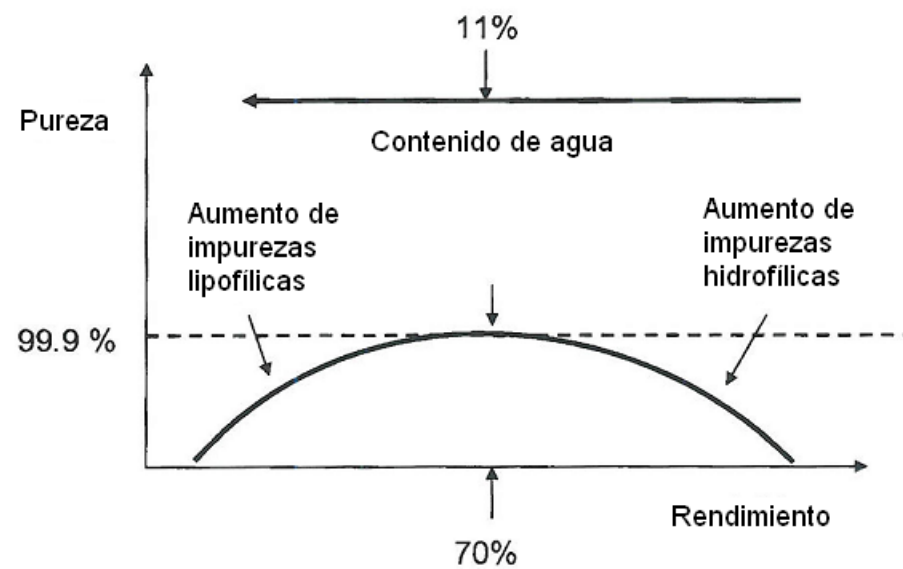


Fig. 3

FIG. 4 Rendimiento. Pureza y contenido de agua luego de la cristalización final



Espectros MS

1:(Tiempo: 0.23)

1:MS ES+
3.7e+0.06

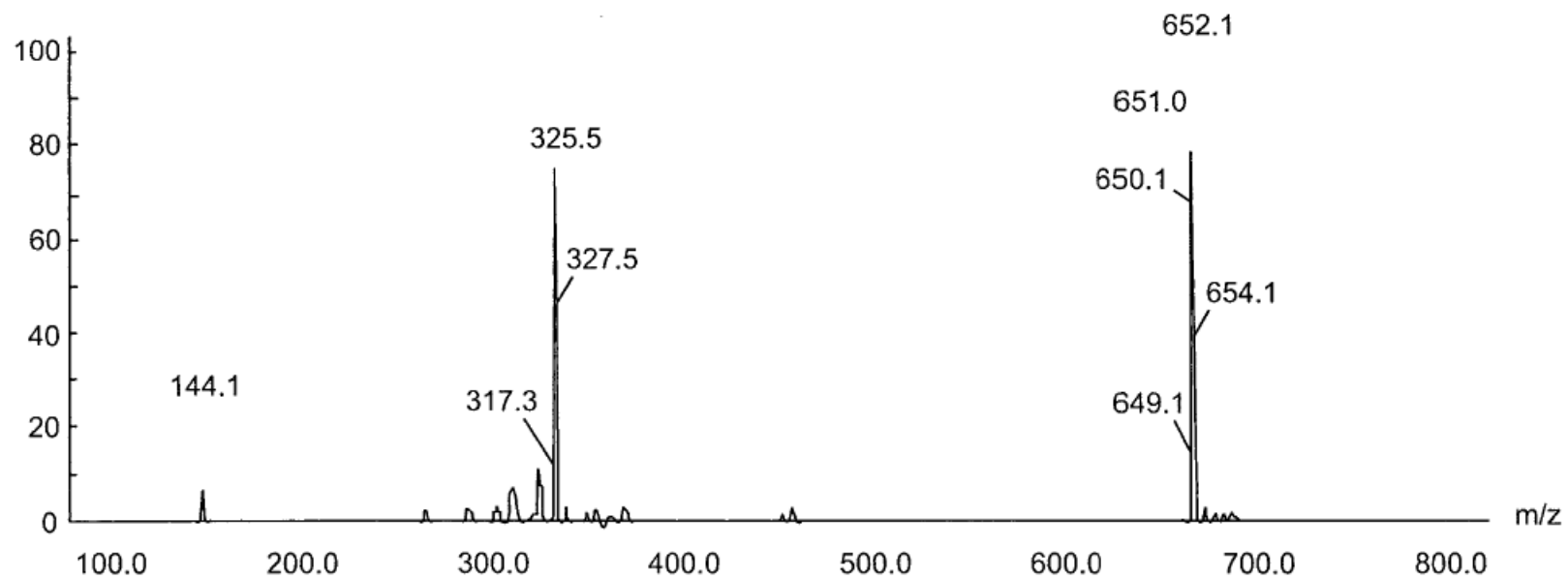


Fig. 5a

Espectros MS

2:(Tiempo: 0.27)

2:MS ES+
1.8e+0.05

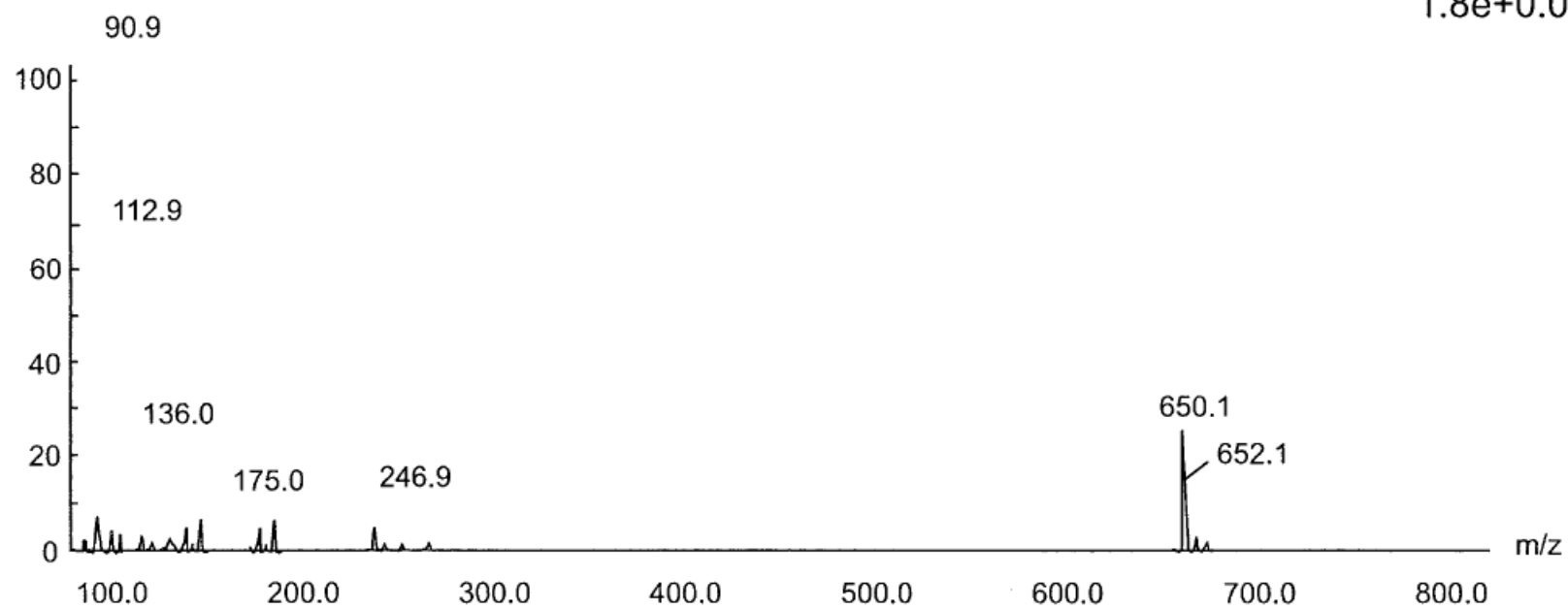


Fig. 5b

Fig.6

Difractograma de rayos X de la forma polimórfica I monohidrato I (arriba) en comparación con el difractograma teórico calculado para el monohidrato (abajo)

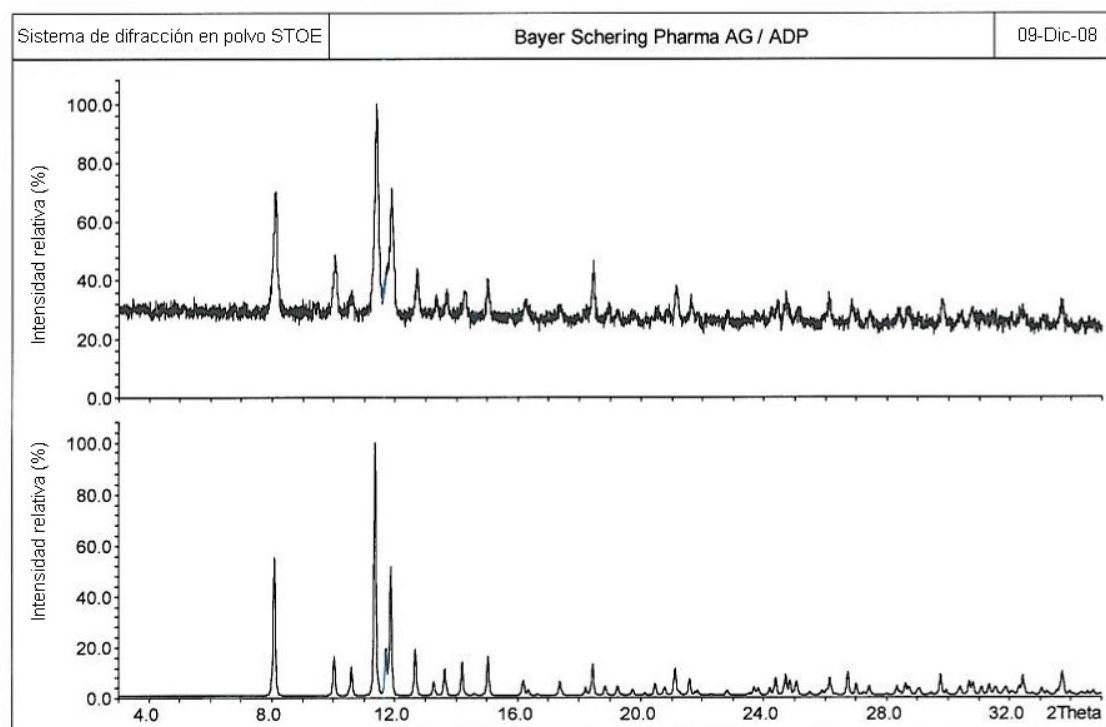


Fig. 7

Difractograma de rayos X de la forma polimórfica II monohidrato II

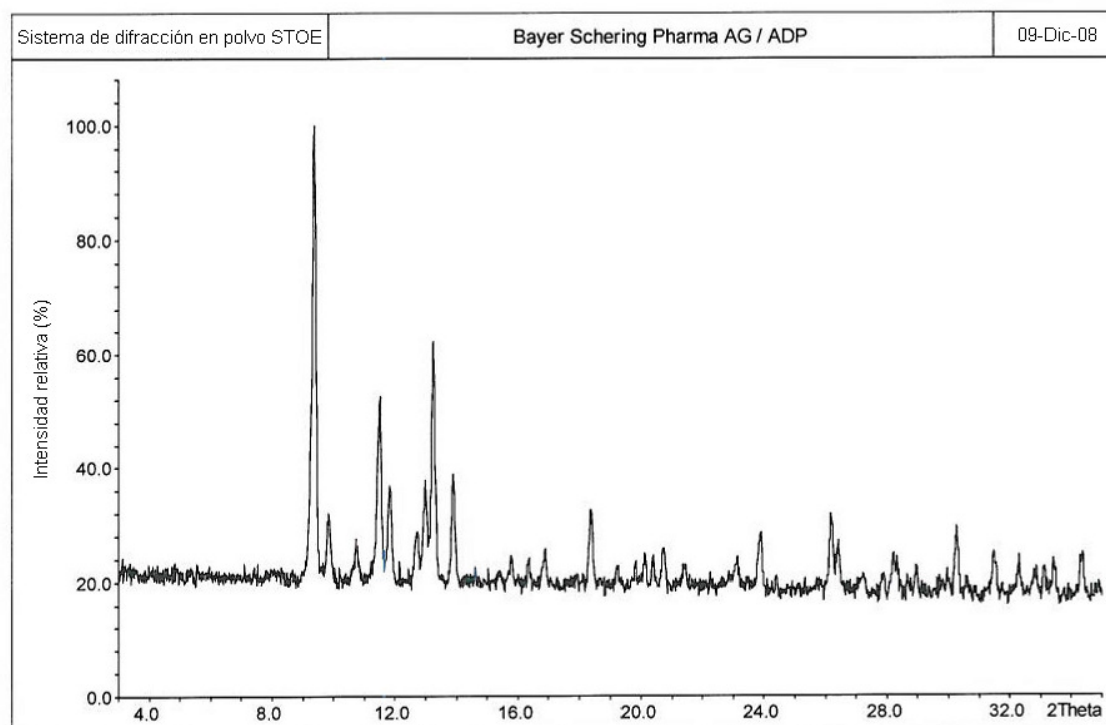
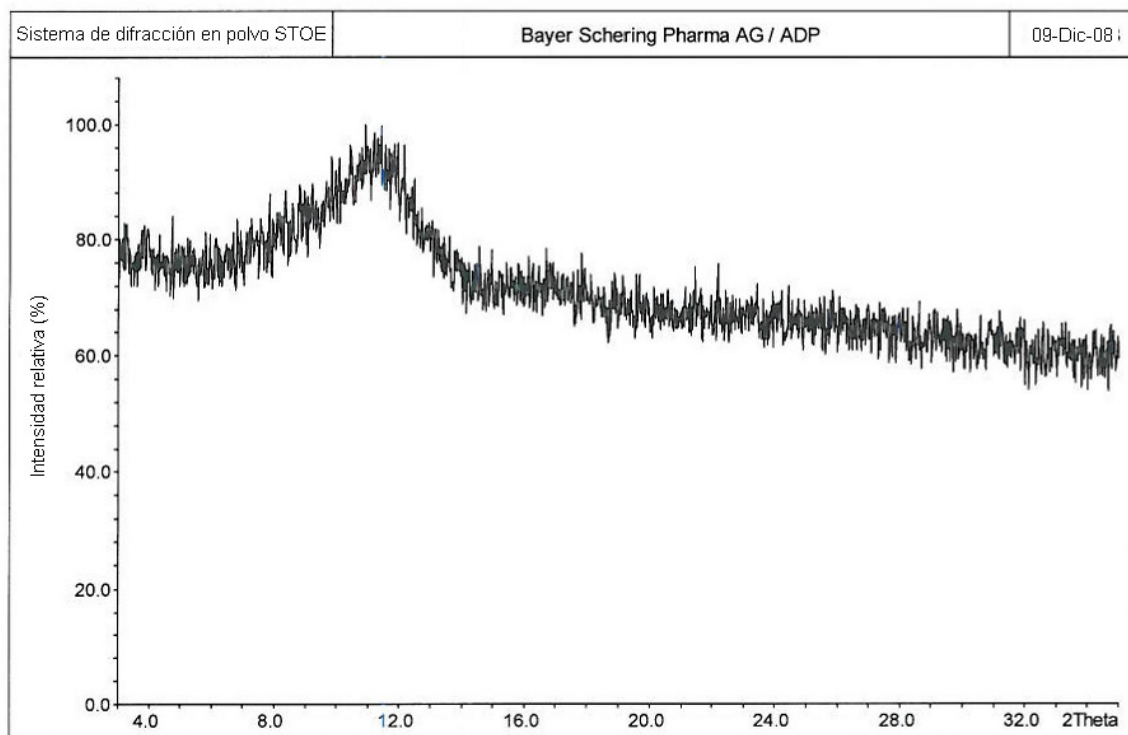


Fig. 8

Difractograma de rayos X de gadobutrol amorfo*



*se obtuvo por liofilización de una solución acuosa al 20%

Fig.9

Espectro IR del monohidrato I (preparación en Nujol)

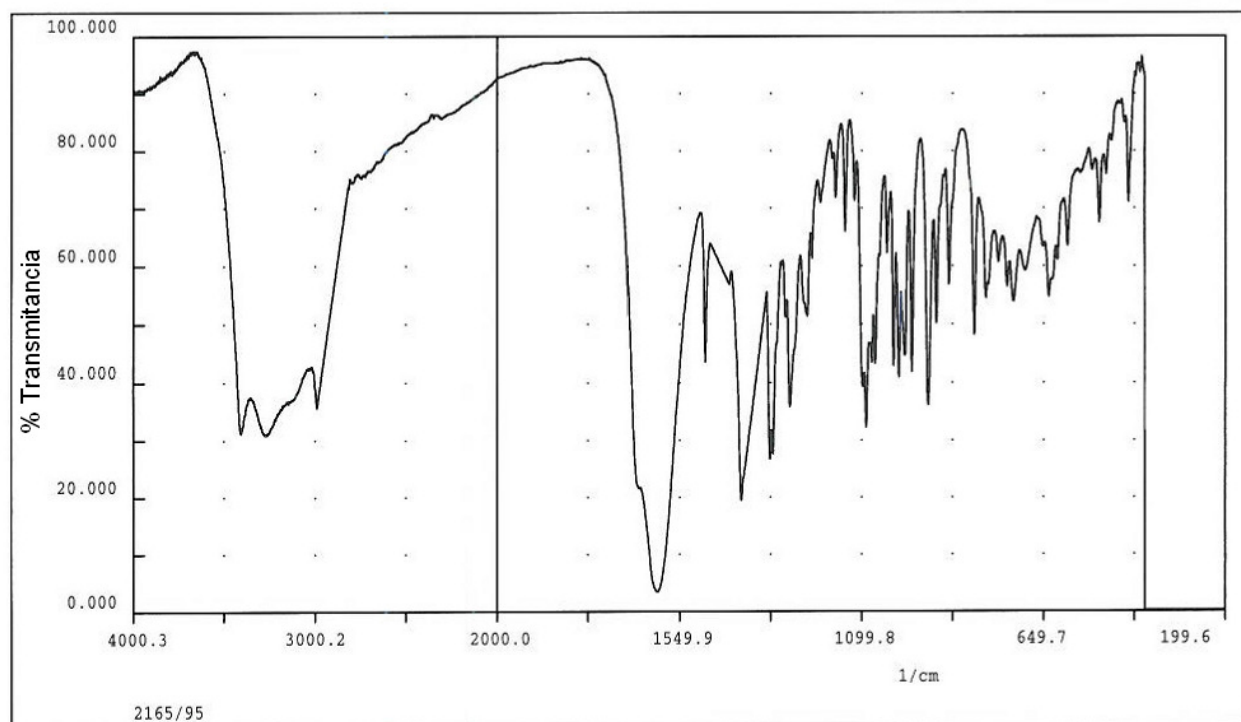


Fig. 10

IR spectrum of monohydrate II (nujol preparation)

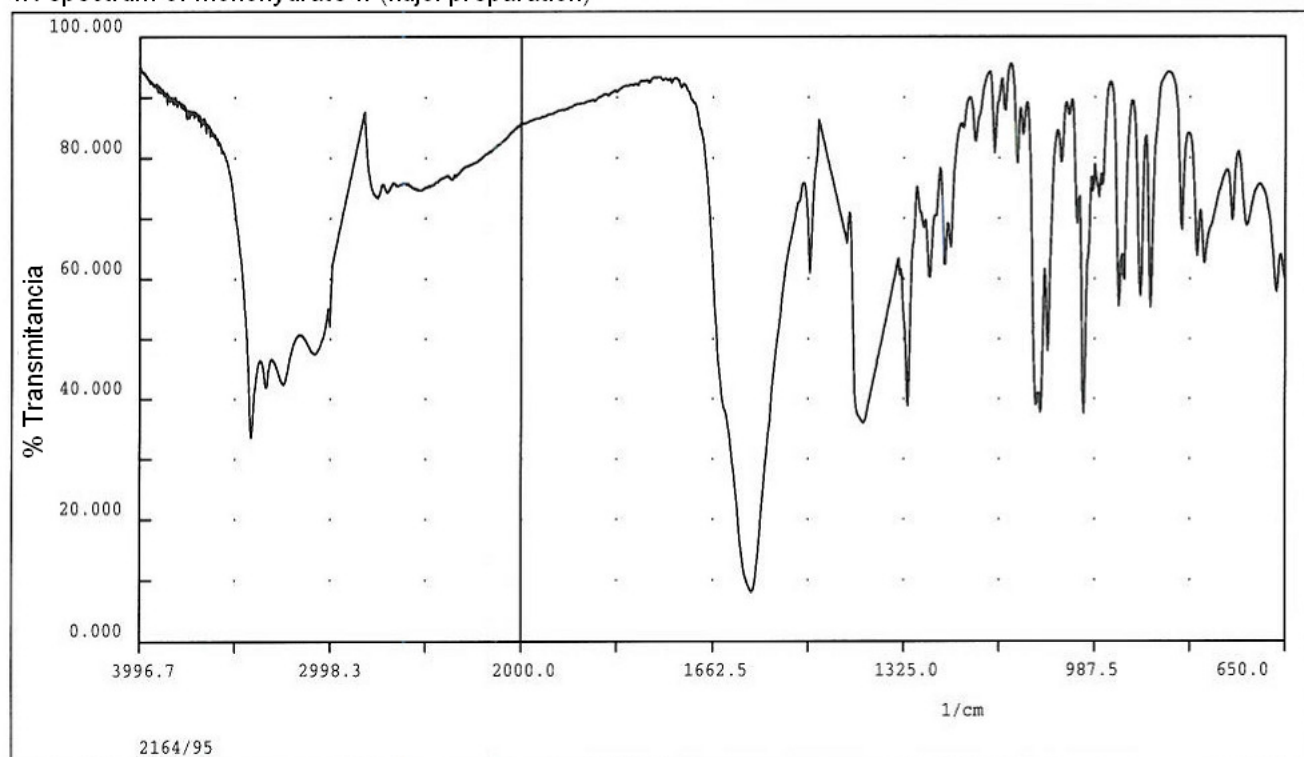


Fig. 11

IR spectrum of amorphous material (nujol preparation)

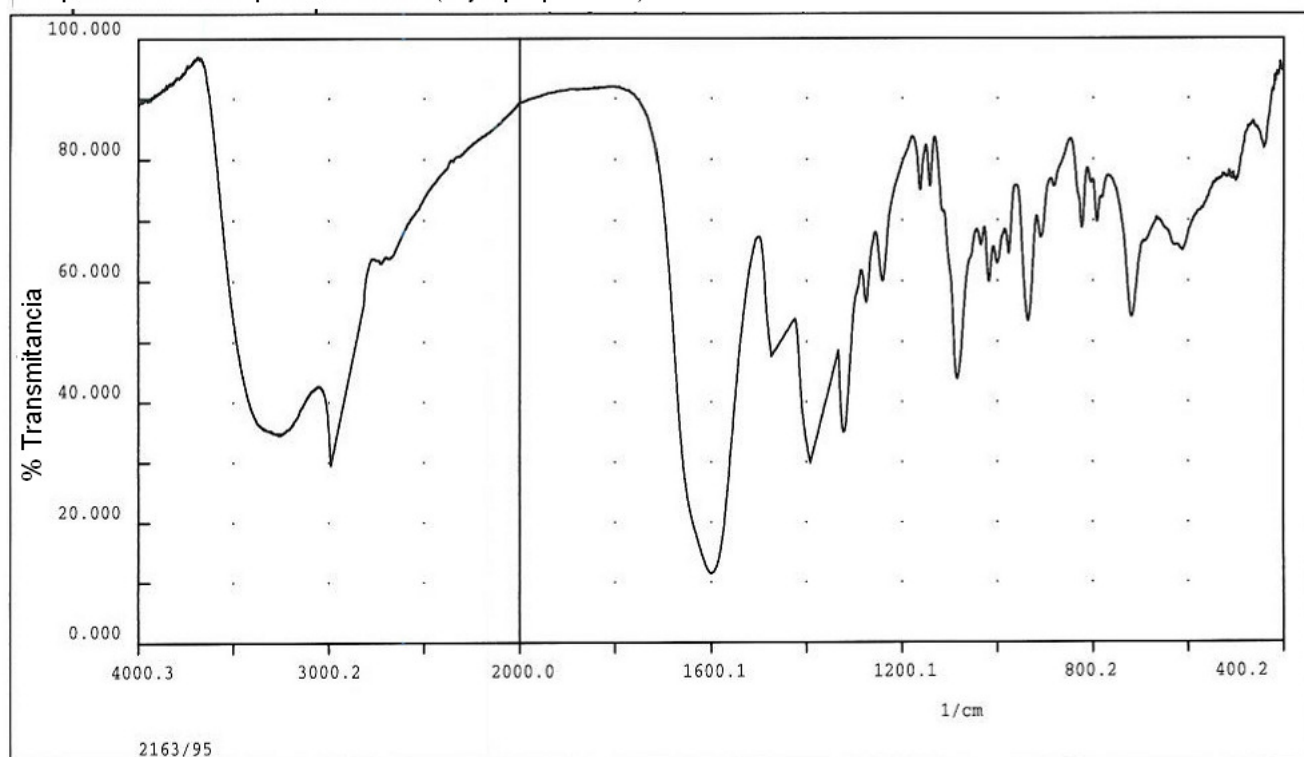
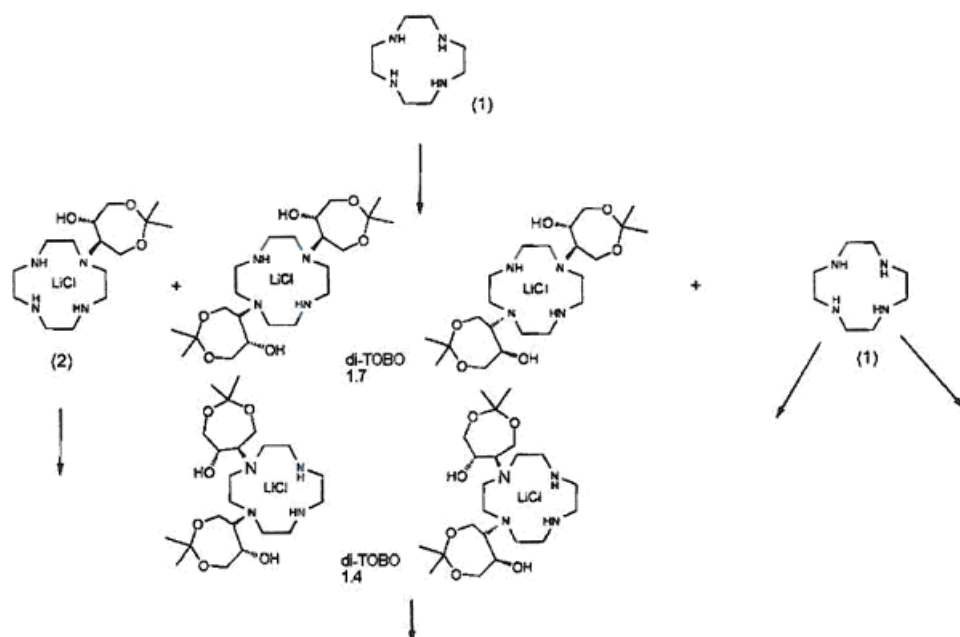


Fig. 12a, formulas II



véase Fig. 12b, formulas II

Fig. 12b, formulas II

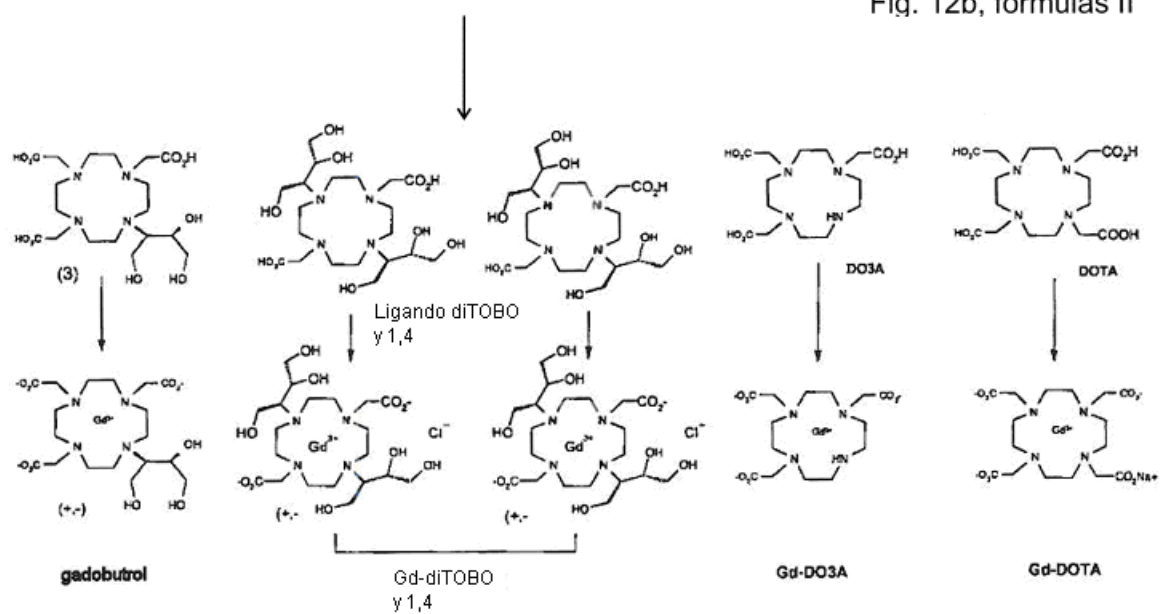


Fig. 13, fórmulas III

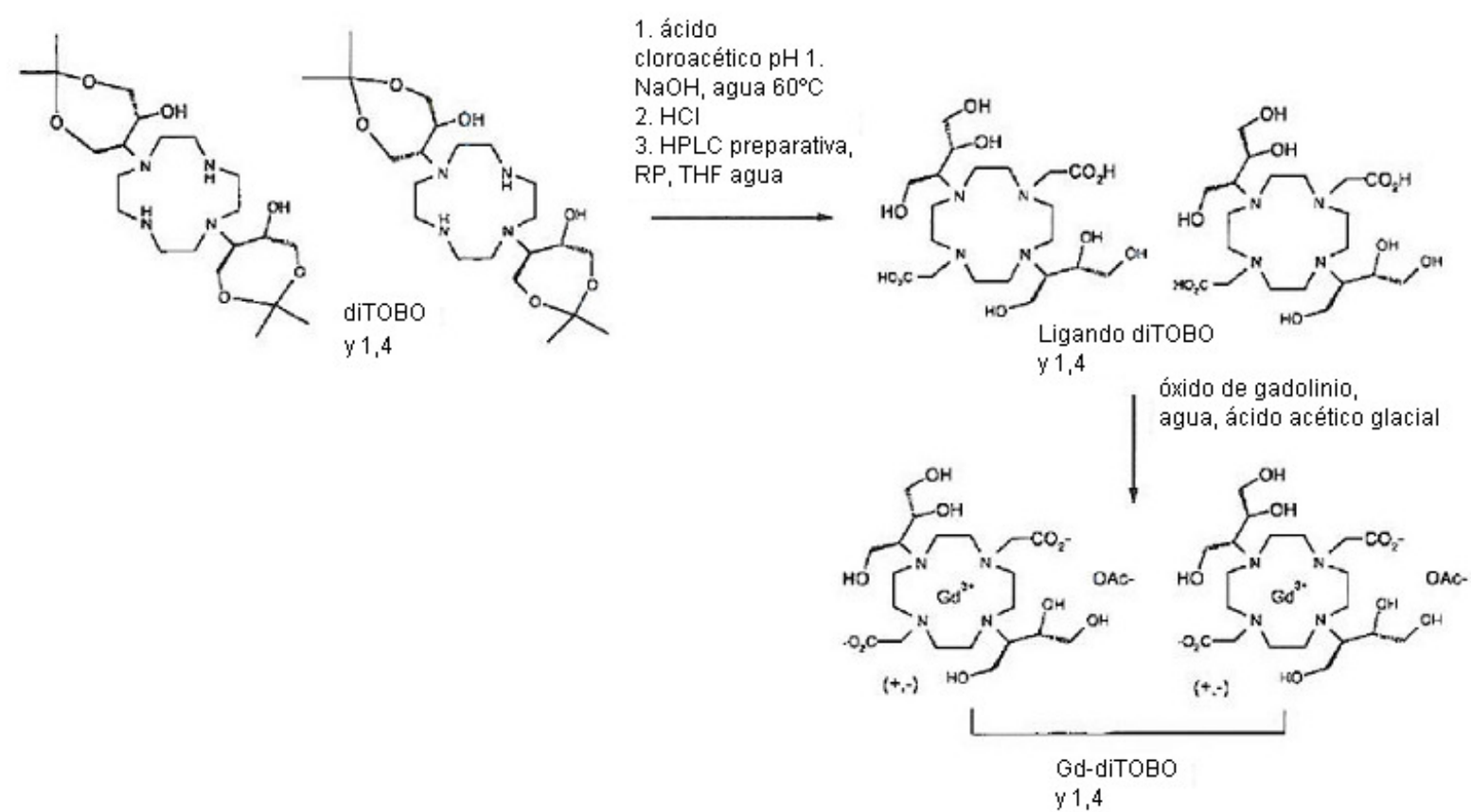
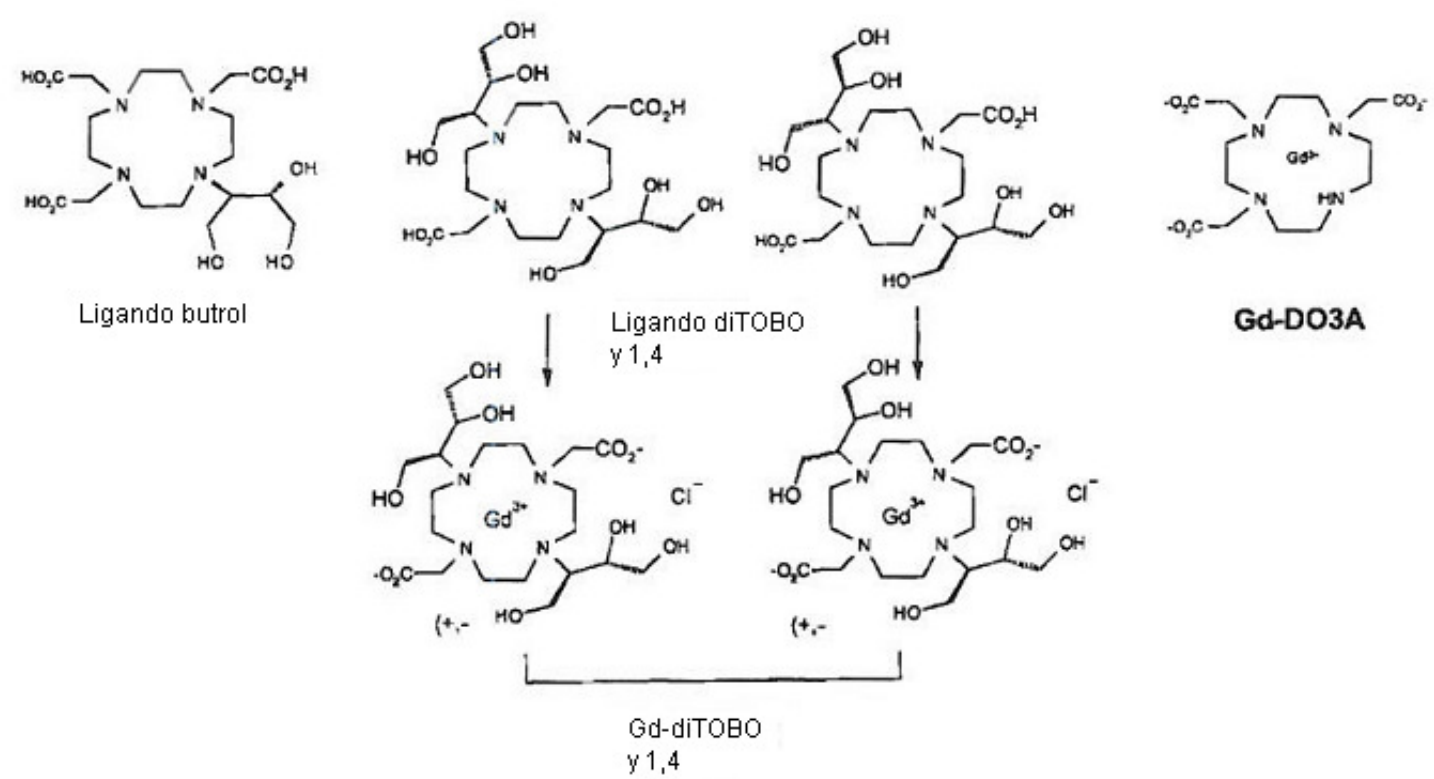


Fig. 14, fórmulas III



**TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente BHC113019-WO	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo	
Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2012/057013	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 17/04/2012	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 21/04/2011
Solicitante BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 3 ho jas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica mencionados en este informe

1. Fundamentos del Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de una traducción suministrada a los fines de la búsqueda internacional (reglas 12.3(a) y 23.1 (b)).

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional ha sido confeccionado teniendo en consideración la **rectificación de un error obvio**, autorizada por o notificada a este organismo según la regla 91 (regla 43.6bis(b))

c. ☐ Con respecto a los **nucleótidos y/o aminoácidos** revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1

2. ☐ **Determinadas reivindicaciones no eran investigables** (ver campo II).

3. ☐ **La invención carece de unidad** (ver campo III).

4. Con respecto al **título**,

- ☒ se aprueba el texto suministrado por el solicitante.
☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al **resumen**,

- ☒ se aprueba el texto suministrado por el solicitante.
☐ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo durante el transcurso de un mes a partir de la fecha de envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las **ilustraciones**

a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las **ilustraciones**: figura N° __.

- ☐ sugerida por el solicitante.
☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.
☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☒ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2012/057013
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD INV. C07D 257/02 A61K 49/00 C61F ADD.		
Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Documentación mínima investigada (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)		
C07D A61K C07F		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser apropiado, indicación de los pasajes relevantes	Relevante para reivindicación N°:
X	US 5 994 536 A (PETROV ORLIN [DE] ET AL) 30 de noviembre de 1999 (1999-11-30) mencionado en la solicitud ejemplo 5	1-15
X	EP 0 988 294 A1 (BRACCO SPA [IT]; DIBRA SPA [IT]; BRACCO INT BV [NL]) 29 de marzo de 2000 (2000-03-29) ejemplo 2	6-15
☐ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C ☒ Ver familia de patentes en el anexo		
"A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante "B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional "L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada) "O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones "P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada "T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa "X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva "Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista "&" publicación que es miembro de la misma familia		
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 02 de agosto de 2012		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 08/08/2012
INombre y Dirección Postal del ISA Oficina de Patentes Europea-P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Países Bajos Tel.: +31 70 340 - 2040; Tx: 31651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Funcionario autorizado Megido, Benigno

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información de miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2012/057013

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes			Fecha de la publicación
US	5994536	A	30-11-1999	AT	246178	T	15-08-2003
				AU	8432798	A	21-12-1998
				CA	2291782	A1	10-12-1998
				DE	19724186	A1	03-12-1998
				DE	59809163	D1	04-09-2003
				DK	0986548	T3	17-11-2003
				EP	0986548	A1	22-03-2000
				ES	2205523	T3	01-05-2004
				JP	4503709	B2	14-07-2010
				JP	2002508755	A	19-03-2002
				NO	995870	A	01-02-2000
				PT	986548	AE	31-12-2003
				SI	986548	T1	31-12-2003
				TW	450955	BA	21-08-2001
				US	5994536	A	30-11-1999
EP	0988294	A1	29-03-2000	WO	9855467	A1	10-12-1998
				ZA	9804734	A	29-12-1998

				AT	308528	T	15-11-2005
				AU	8110098	A	30-12-1998
				CA	1259939	A	12-07-2000
				DE	69832170	D1	08-12-2005
				DE	69832170	T2	13-07-2006
				DK	0988294	T3	13-02-2006
				EP	0988294	A1	29-03-2000
				ES	2252845	T3	16-05-2006
				IL	133394	A	08-02-2004
				IN	185469	A1	27-01-2001
				IT	MI971371	A1	11-12-1998
				JP	4351299	B2	28-10-2009
JP	2002510296	A	02-04-2002				
NO	996077	A	10-02-2000				
US	5925752	A	20-07-1999				
US	6042810	A	28-03-2000				
US	6046324	A	04-04-2000				
WO	9856775	A1	17-12-1998				
ZA	9805025	A	25-01-1999				

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference BHC113019 - WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/057013	International filing date (<i>day/month/year</i>) 17/04/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 21/04/2011
Applicant BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/057013

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D257/02 A61K49/00 C07F5/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 994 536 A (PETROV ORLIN [DE] ET AL) 30 November 1999 (1999-11-30) cited in the application example 5	1-15
X	----- EP 0 988 294 A1 (BRACCO SPA [IT]; DIBRA SPA [IT] BRACCO INT BV [NL]) 29 March 2000 (2000-03-29) example 2 -----	6-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 August 2012

Date of mailing of the international search report

08/08/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Megido, Benigno

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/057013

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5994536	A	30-11-1999	AT 246178 T 15-08-2003
		AU 8432798 A 21-12-1998	
		CA 2291782 A1 10-12-1998	
		DE 19724186 A1 03-12-1998	
		DE 59809163 D1 04-09-2003	
		DK 0986548 T3 17-11-2003	
		EP 0986548 A1 22-03-2000	
		ES 2205523 T3 01-05-2004	
		JP 4503709 B2 14-07-2010	
		JP 2002508755 A 19-03-2002	
		NO 995870 A 01-02-2000	
		PT 986548 E 31-12-2003	
		SI 986548 T1 31-12-2003	
		TW 450965 B 21-08-2001	
		US 5994536 A 30-11-1999	
		WO 9855467 A1 10-12-1998	
		ZA 9804734 A 29-12-1998	

EP 0988294	A1	29-03-2000	AT 308528 T 15-11-2005
		AU 8110098 A 30-12-1998	
		CN 1259939 A 12-07-2000	
		DE 69832170 D1 08-12-2005	
		DE 69832170 T2 13-07-2006	
		DK 0988294 T3 13-02-2006	
		EP 0988294 A1 29-03-2000	
		ES 2252845 T3 16-05-2006	
		IL 133394 A 08-02-2004	
		IN 185469 A1 27-01-2001	
		IT MI971371 A1 11-12-1998	
		JP 4351299 B2 28-10-2009	
		JP 2002510296 A 02-04-2002	
		NO 996077 A 10-02-2000	
		US 5925752 A 20-07-1999	
		US 6042810 A 28-03-2000	
		US 6046324 A 04-04-2000	
		WO 9856775 A1 17-12-1998	
		ZA 9805025 A 25-01-1999	
