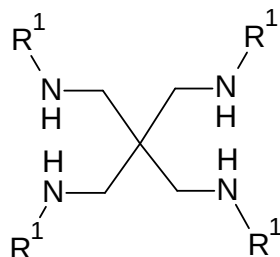


REIVINDICACIONES

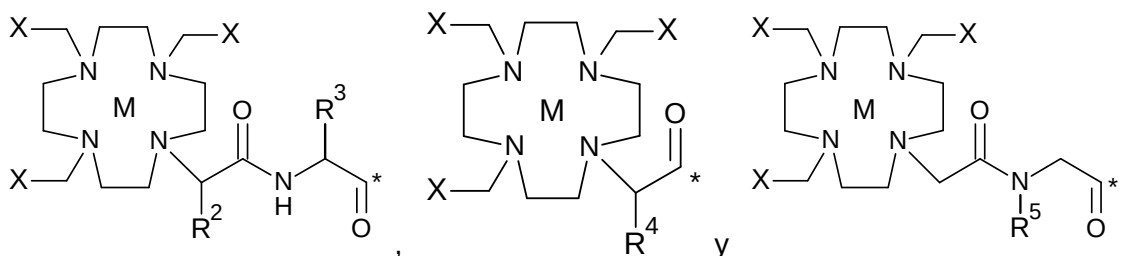
1. Una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I):



(I),

en la que

R¹ representa un grupo seleccionado de:



en el grupo, * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula,

10 R², R³ y R⁴ independientemente uno del otro representan un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₆, (alcoxi-C₁-C₂)-(alquil-C₂-C₃)- y fenilo,

en donde dicho grupo alquilo-C₁-C₆ está opcionalmente sustituido, de modo idéntico o diferente, con un sustituyente de fenilo, donde el sustituyente de fenilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo-C₁-C₃, haloalquilo-C₁-C₃ y alcoxi-C₁-C₃, y

en donde dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo-C₁-C₃, haloalquilo-C₁-C₃ y alcoxi-C₁-C₃,

R⁵ representa un grupo seleccionado de:

alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₆, (alcoxi-C₁-C₂)-(alquil-C₂-C₃)- y fenilo,

en donde dicho grupo alquilo-C₁-C₆ está opcionalmente sustituido, de modo idéntico o diferente, con un sustituyente de fenilo, donde el sustituyente de fenilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo-C₁-C₃, haloalquilo-C₁-C₃ y alcoxi-C₁-C₃, y
 en donde dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres
 veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo
 seleccionado de:

- 5 alquilo-C₁-C₃, haloalquilo-C₁-C₃ y alcoxi-C₁-C₃,
 X representa un grupo C(=O)OH o C(=O)O⁻,
 y
 M representa un ion de un metal paramagnético,
 o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo, o una mezcla de estos,

10 dicha formulación comprende

un solvente farmacéuticamente aceptable,
 y opcionalmente comprende un tampón,

15 en donde el tetra-quelato derivado de DO3A tiene una concentración en la formulación
 en un intervalo de 1 a 1000 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), en donde el ion
 del metal paramagnético no es Gd³⁺, y en un intervalo de 60 a 750 mmol de ion metálico
 paramagnético/L (inclusive), en donde el ion del metal paramagnético también puede ser
 Gd³⁺.

20 2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un tetra-quelato
 derivado de DO3A de la fórmula general (I), en la que:

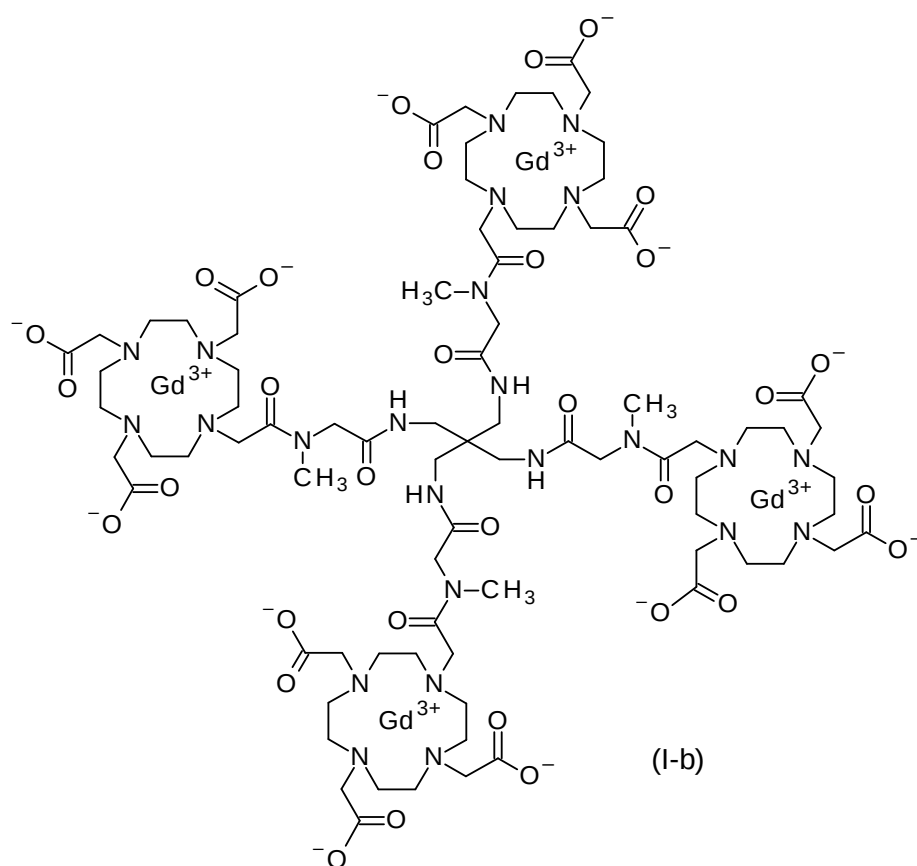
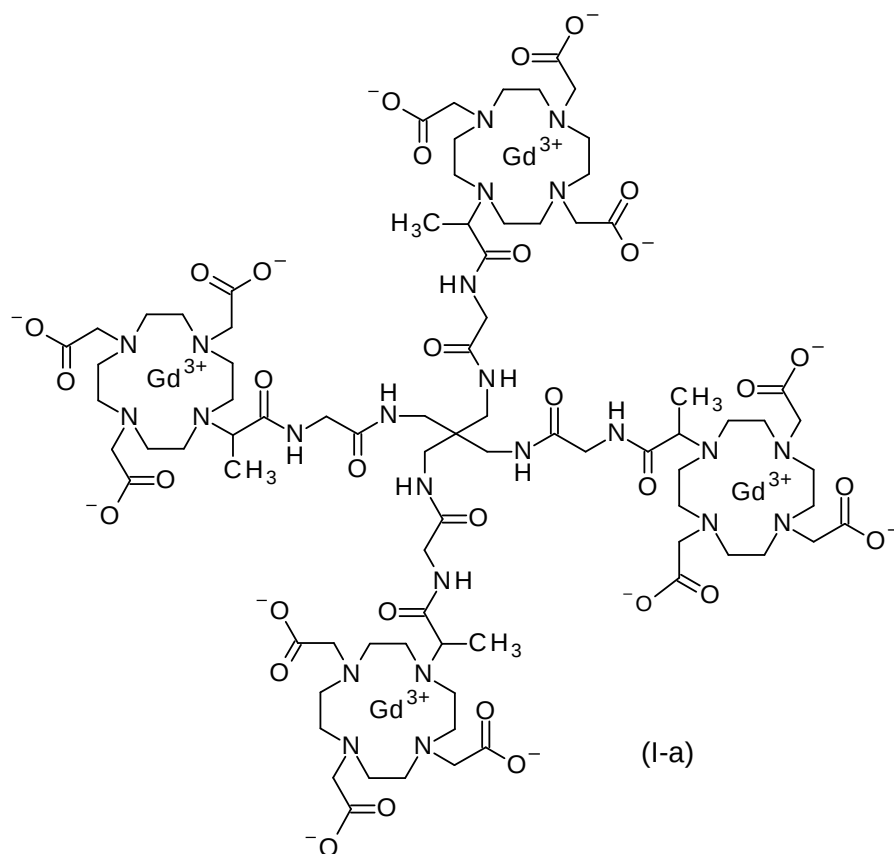
R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R³ y R⁴ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, y

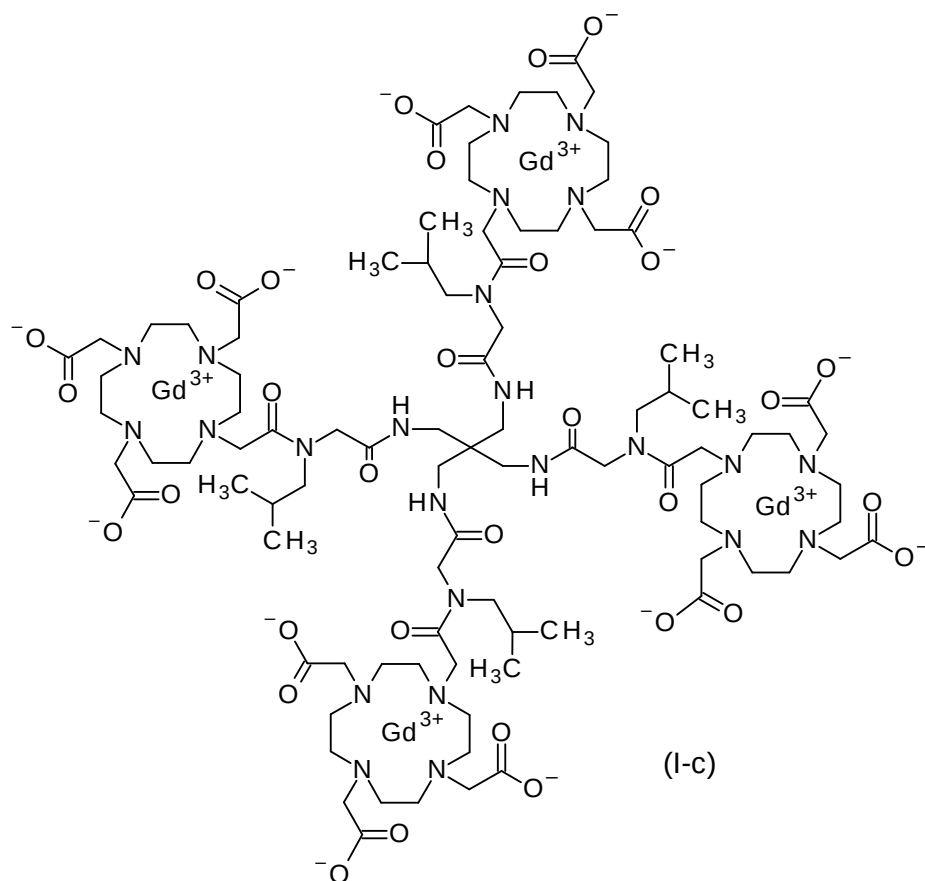
R⁵ representa un grupo seleccionado de:

25 metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo, bencilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y fenilo.

3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el tetra-quelato
 derivado de DO3A de la fórmula (I) se selecciona de los quelatos de las fórmulas (I-a), (I-b) y
 (I-c):

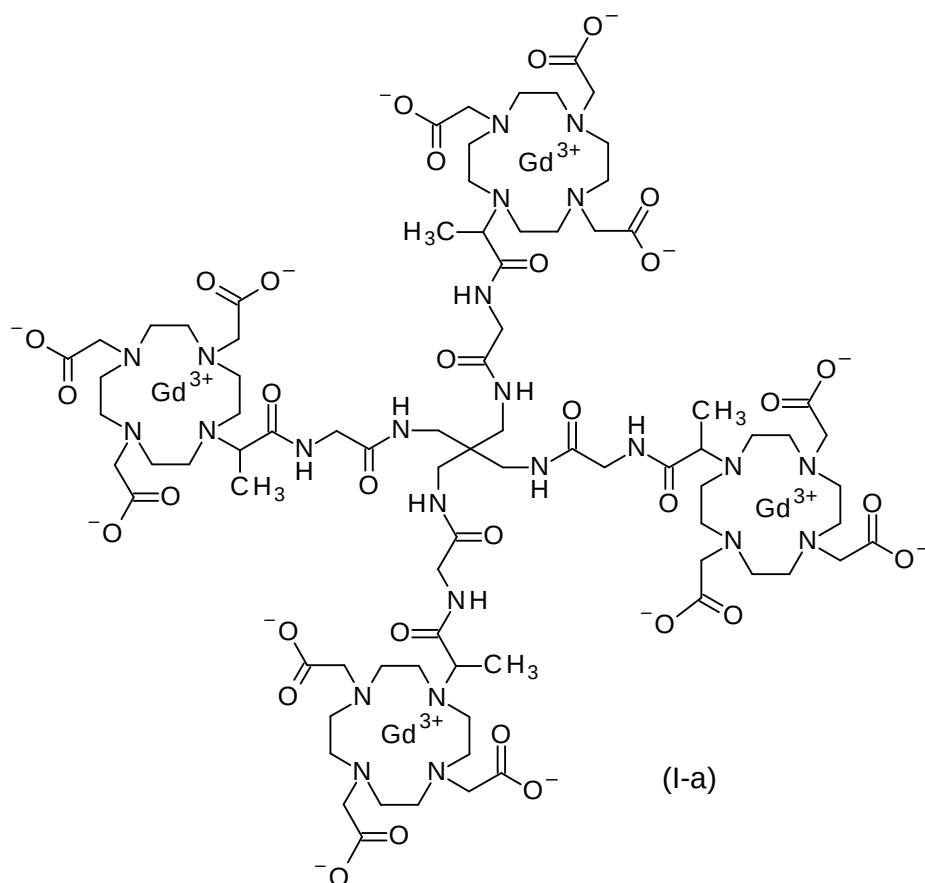


y



o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo, o una mezcla de estos.

4. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el tetra-quelato
- 5 derivado de DO3A de la fórmula (I) tiene la fórmula (I-a):



o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo, o una mezcla de estos.

5. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que tiene una concentración de un ion de metal paramagnético M libre inferior o igual a 5 ppm (m/v).
6. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que además comprende por lo menos un compuesto capaz de formar un quelato con un ion de metal paramagnético M libre.
7. La formulación de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto capaz de formar un quelato con el ion de metal paramagnético M libre es Ca-BT-DO3A (Calcobutrol), preferentemente en un intervalo de 0,002% a 5% mol/mol (inclusive), medido como una proporción con respecto a una concentración total de iones metálicos paramagnéticos en la formulación.

8. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la formulación tiene un pH en un intervalo de 4,5 a 8,5 (inclusive).

9. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la formulación comprende un tampón, en donde el tampón se selecciona del grupo que consiste en un citrato, lactato, acetato, tartrato, malato, maleato, fosfato, succinato, ascorbato, carbonato, trometamol (TRIS, 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol), HEPES (ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazin]-etansulfónico) y MES (ácido 2-morfolinoetansulfónico) y mezclas de estos.

10

10. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 7, 8 o 9, en donde el ion de metal paramagnético M se escoge de entre los iones de un metal paramagnético que tiene un número atómico de 24-29 o 59-70.

11. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 7, 8 o 9, en donde el ion de metal paramagnético M se escoge de un ion de metal lantánido.

12. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 7, 8 o 9, en donde el ion de metal paramagnético M es un ion Gd^{3+} .

20

13. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida, el proceso comprende las siguientes etapas:

a) Proporcionar un solvente farmacéuticamente aceptable;

b) Opcionalmente disolver un tampón, a fin de obtener una solución tamponada y opcionalmente ajustar el pH de la solución a un pH en un intervalo de 7,6 a 8,2 (inclusive);

c) Opcionalmente disolver un compuesto capaz de formar un quelato con cualquier ion de metal paramagnético M libre;

d) Disolver un tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en cantidad suficiente para producir una solución final que tiene una formulación con una concentración del tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) en un intervalo de 1 a 1000 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), en donde el ion del metal paramagnético no es Gd^{3+} ; y en cantidad suficiente para producir una solución final que tiene una formulación con una concentración de tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula

(I) en un intervalo de 60 a 750 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), en donde el ion del metal paramagnético también puede ser Gd^{3+} ;

e) Opcionalmente disolver un agente de isotonicidad en la solución;

f) Opcionalmente ajustar el pH de la solución a un pH en un intervalo de 4,5 a 8,5 (inclusive);

g) Opcionalmente ajustar la concentración de dicho quelato de dicha fórmula (I) mediante la adición de una cantidad adicional del solvente farmacéuticamente aceptable; y

h) Opcionalmente esterilizar la solución.

10 14. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida, el proceso comprende las siguientes etapas:

a) Proporcionar un solvente farmacéuticamente aceptable;

b) Opcionalmente disolver un tampón, a fin de obtener una solución tamponada y opcionalmente ajustar el pH de la solución a un pH en un intervalo de 7,6 a 8,2 (inclusive);

15 c) Disolver un compuesto capaz de formar un quelato con cualquier ion de metal paramagnético M libre;

d) Disolver un tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en cantidad suficiente para producir una solución final que tiene una formulación con una concentración del tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) en un
20 intervalo de 1 a 1000 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive);

e) Opcionalmente disolver un agente de isotonicidad en la solución;

f) Opcionalmente ajustar el pH de la solución a un pH en un intervalo de 4,5 a 8,5 (inclusive);

g) Opcionalmente ajustar la concentración de dicho quelato de dicha fórmula (I) mediante la
25 adición de una cantidad adicional del solvente farmacéuticamente aceptable; y

h) Opcionalmente esterilizar la solución.

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, el proceso comprende:

disolver una cantidad del compuesto capaz de formar un quelato con ion de metal
30 paramagnético M libre en el intervalo de 0,002% a 5% mol/mol (inclusive) con referencia a la concentración total del ion de metal paramagnético en la formulación en el solvente farmacéuticamente aceptable o una solución amortiguadora acuosa para proveer una primera solución;

disolver el tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, en la primera solución en cantidad suficiente para producir una solución final que tiene una formulación farmacéutica líquida con una concentración del tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) en un intervalo de 1 mmol de ion metálico paramagnético/L a 1000 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive).

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, el proceso comprende:

disolver un tetra-quelato derivado de Gd_4 -DO3A de la fórmula (I-a) como se define en la reivindicación 4, en el solvente farmacéuticamente aceptable o un tampón acuoso para proveer una primera solución, en donde el tetra-quelato derivado de Gd_4 -DO3A de la fórmula (I-a) se disuelve en cantidad suficiente para producir una formulación farmacéutica líquida que tiene una concentración del tetra-quelato derivado de Gd_4 -DO3A de la fórmula (I-a) en el intervalo de 60 a 750 mmol de Gd^{3+} /L (inclusive).

17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, el proceso comprende:

disolver una cantidad de Ca-BT-DO3A en un intervalo de 0,002% a 5% mol/mol (inclusive) con referencia a la concentración total del ion de metal paramagnético en la formulación en el solvente farmacéuticamente aceptable o una solución amortiguadora acuosa para proveer una primera solución;

disolver un tetra-quelato derivado de Gd_4 -DO3A de la fórmula (I-a) como se define en la reivindicación 4, en la primera solución en cantidad suficiente para producir una solución final que tiene una formulación farmacéutica líquida con una concentración del tetra-quelato derivado de Gd_4 -DO3A de la fórmula (I-a) en un intervalo de 1 mmol de Gd^{3+} /L a 1000 mmol de Gd^{3+} /L (inclusive).

18. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13, 14 o 15, en donde el tetra-quelato derivado de DO3A es el tetra-quelato derivado de Gd_4 -DO3A de la fórmula (I-a) de acuerdo con la reivindicación 4.

19. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13, 14 o 15, en donde el compuesto capaz de formar un quelato con ion de metal paramagnético M libre es Ca-BT-DO3A.

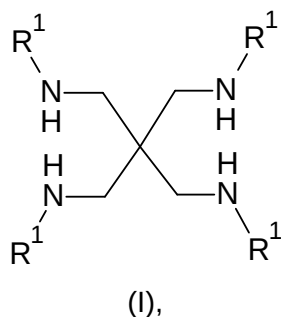
20. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19, que además comprende ajustar el pH de la solución de contraste a un pH en el intervalo de 4,5 a 8,5 (inclusive).

5 21. Una formulación farmacéutica líquida obtenida de acuerdo con el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20.

22. Un método para obtener imágenes del cuerpo entero de un individuo, o para obtener imágenes de una parte del cuerpo, que comprende una etapa de obtención de una o más imágenes del cuerpo entero o de una parte del cuerpo de un individuo por medio de una técnica de toma de imágenes médicas, en que el cuerpo entero o la parte del cuerpo del individuo comprende la formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el contraste de imagen de una o más imágenes está asociado a la presencia del tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I).

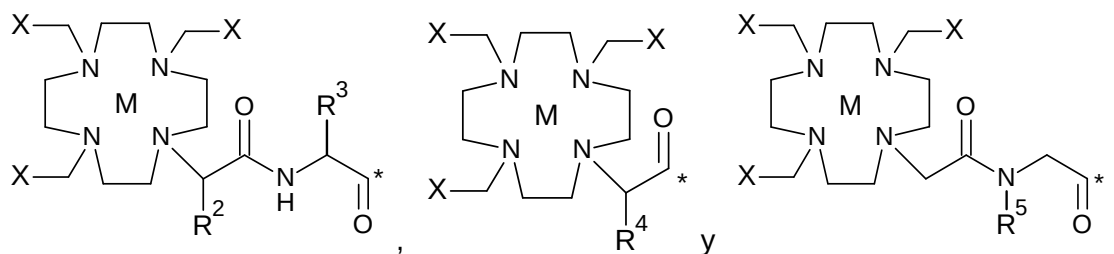
15

23. Una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I):



20 en la que

R¹ representa un grupo seleccionado de:



en el grupo, * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula,

R², R³ y R⁴ independientemente uno del otro representan un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de:

25

alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₆, (alcoxi-C₁-C₂)-(alquil-C₂-C₃)- y fenilo,

en donde dicho grupo alquilo- C_1-C_6 está opcionalmente sustituido, de modo idéntico o diferente, con un sustituyente de fenilo, donde el sustituyente de fenilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

5 alquilo- C_1-C_3 , haloalquilo- C_1-C_3 y alcoxi- C_1-C_3 , y

en donde dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo- C_1-C_3 , haloalquilo- C_1-C_3 y alcoxi- C_1-C_3 ,

10 R^5 representa un grupo seleccionado de:

alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_6 , (alcoxi- C_1-C_2)-(alquil- C_2-C_3)- y fenilo,

en donde dicho grupo alquilo- C_1-C_6 está opcionalmente sustituido, de modo idéntico o diferente, con un sustituyente de fenilo, donde el sustituyente de fenilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

15 alquilo- C_1-C_3 , haloalquilo- C_1-C_3 y alcoxi- C_1-C_3 , y

en donde dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

20 alquilo- C_1-C_3 , haloalquilo- C_1-C_3 y alcoxi- C_1-C_3 ,

X representa un grupo $C(=O)O^-$, y

cada M representa un ion Gd^{3+} ,

o un estereoisómero, un tautómero, una sal del mismo, o una mezcla de estos,

dicha formulación además comprende

25 un quelato subestequiométrico, como se describe en la presente, en una fracción de concentración de 0,01 a 1,25% molar [con referencia a la concentración molar total de Gd], en donde el quelato subestequiométrico se selecciona de uno o más de quelato derivado de Gd_3-DO3A , quelato derivado de Gd_2-DO3A , quelato derivado de $Gd-DO3A$, y el tetra-ligando derivado de $DO3A$, o mezclas de estos o estereoisómeros, tautómeros, sales de estos, o una mezcla de cualquiera de estos,

30 en donde los uno, dos o tres ligandos de $DO3A$ de dichos quelatos subestequiométricos, que no están complejizados con iones Gd^{3+} , y los cuatro ligandos de $DO3A$ del tetra-ligando derivado de $DO3A$, pueden estar presentes como complejos o sales con iones Ca^{2+} , iones Na^+ , iones Zn^{2+} , iones Mg^{2+} o iones de meglumina o como ácidos carboxílicos libres,

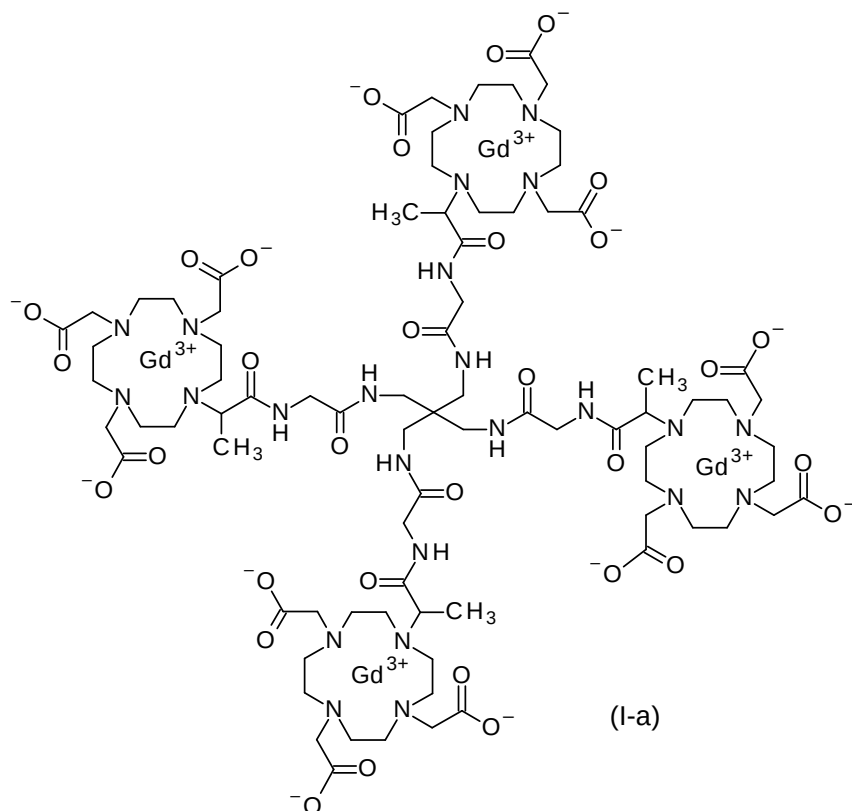
35

un solvente farmacéuticamente aceptable, y
opcionalmente comprende un tampón,

en donde el tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I) tiene una concentración en la formulación en un intervalo de 1 mmol de Gd^{3+}/L a 1000 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive).

5

24. La formulación de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) tiene la fórmula (I–a):

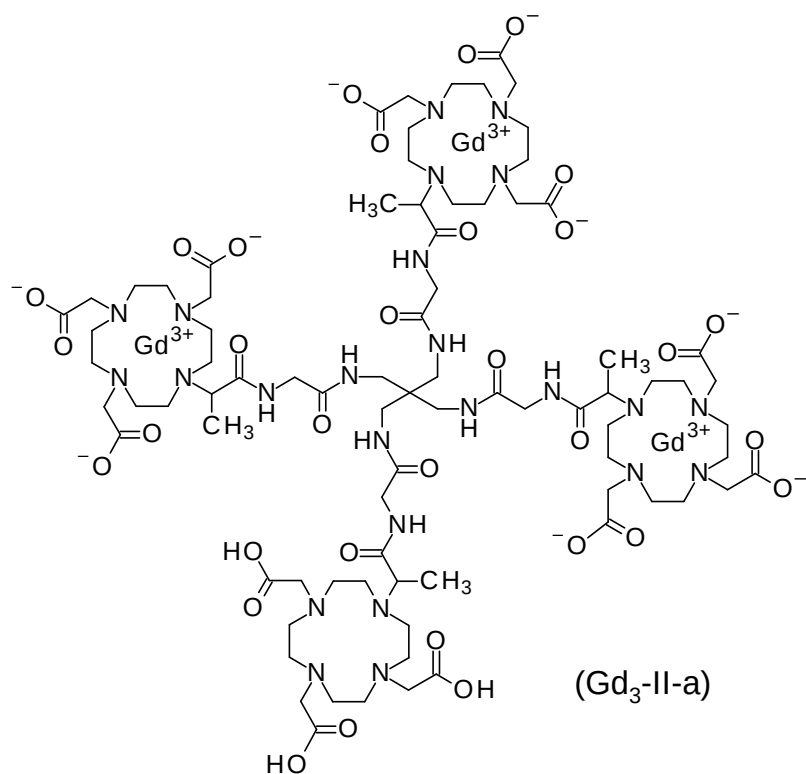


o un estereoisómero, un tautómero, una sal del mismo, o una mezcla de estos.

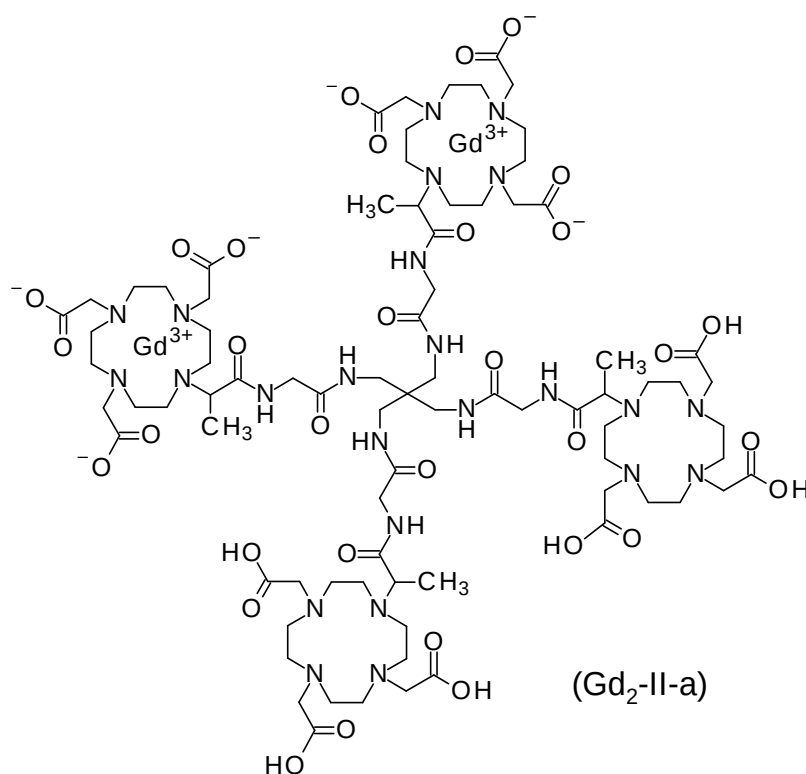
10

25. Un tetra–quelato derivado de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio (Gd^{3+}), que se selecciona del grupo que consiste en:

quelato derivado de Gd_3 –DO3A de la fórmula (Gd_3 –II–a),

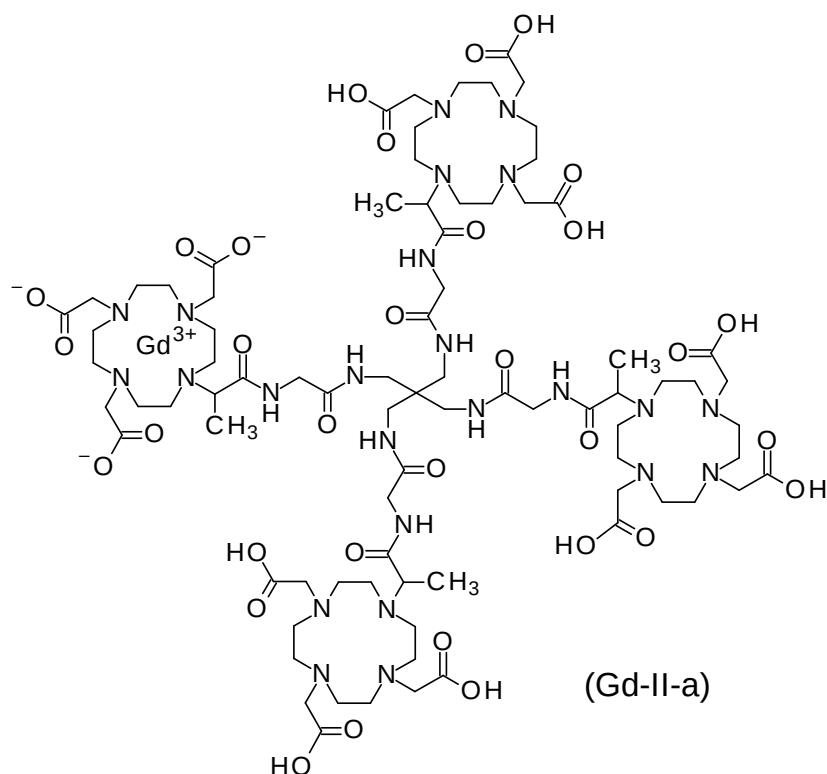


quelato derivado de Gd₂-DO3A de la fórmula (Gd₂-II-a),



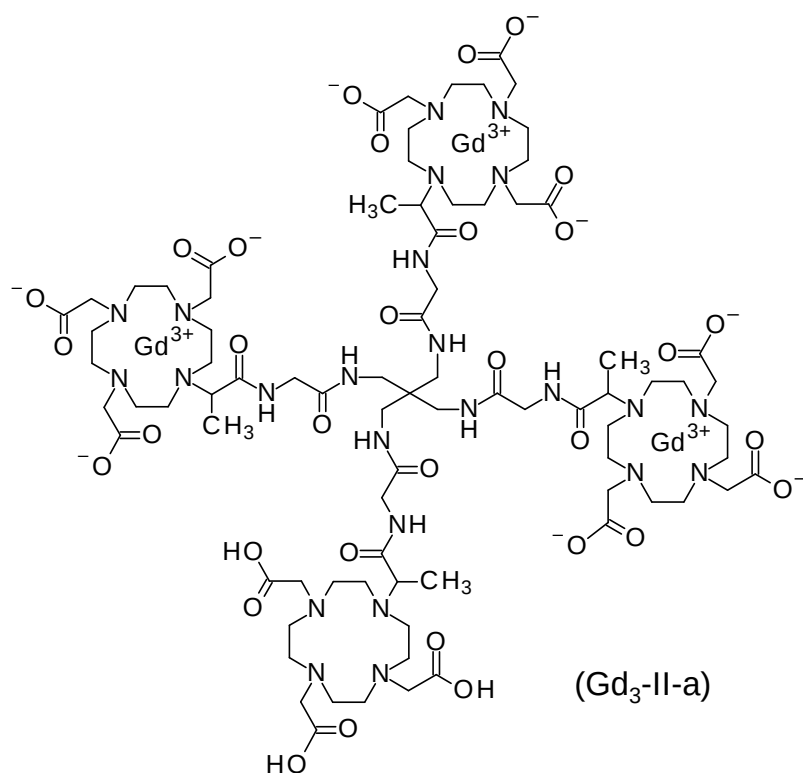
y

5 quelato derivado de Gd-DO3A de la fórmula (Gd-II-a),

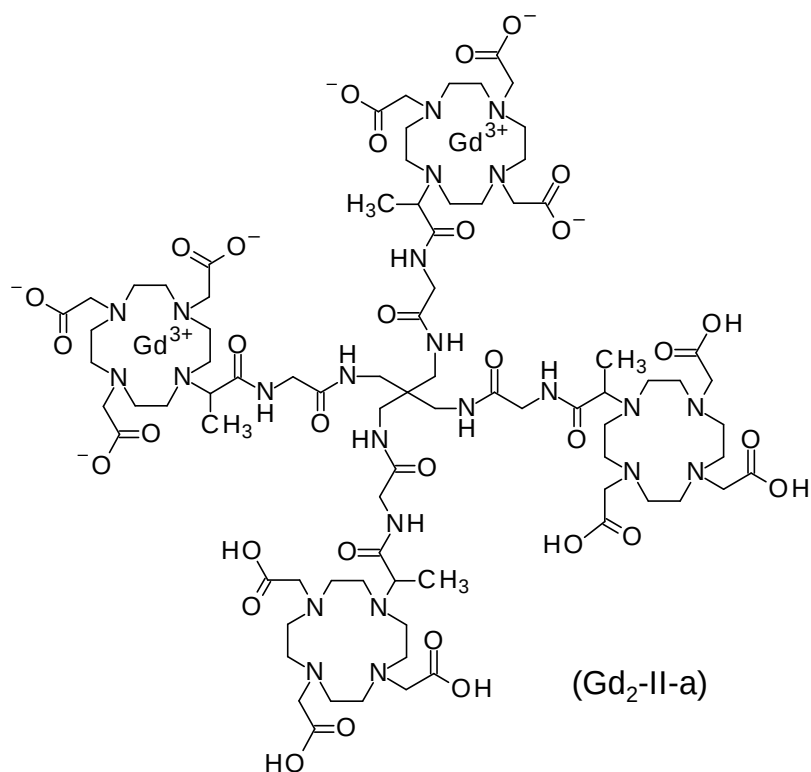


o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo, o una mezcla de estos.

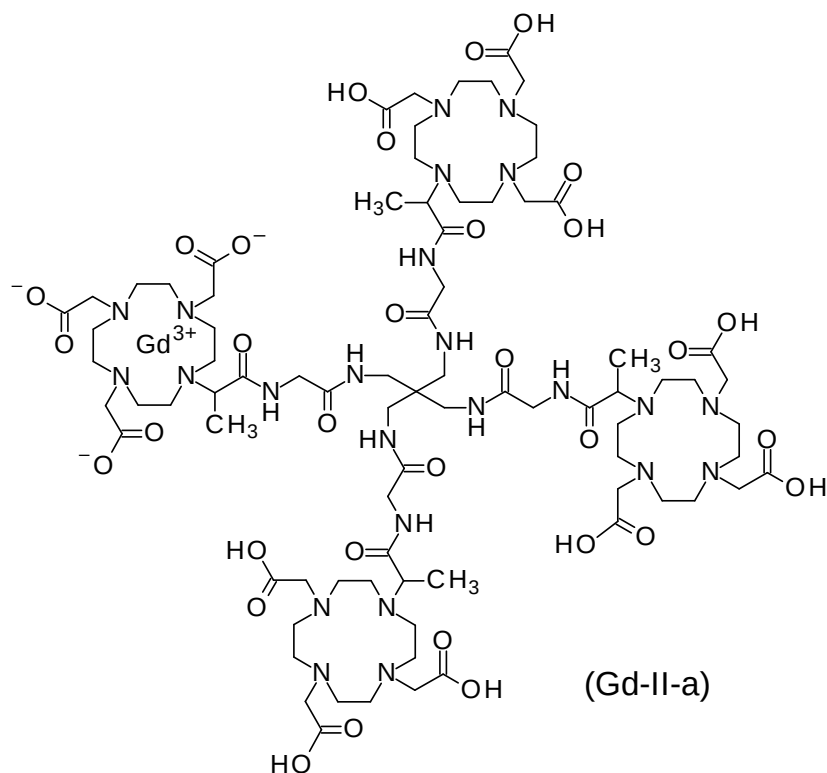
26. Uso de un tetra-quelato derivado de DO3A con cantidad subestequiométrica de iones
 5 de gadolinio (Gd^{3+}), que se selecciona del grupo que consiste en:
 quelato derivado de Gd_3 -DO3A de la fórmula (Gd_3 -II-a),



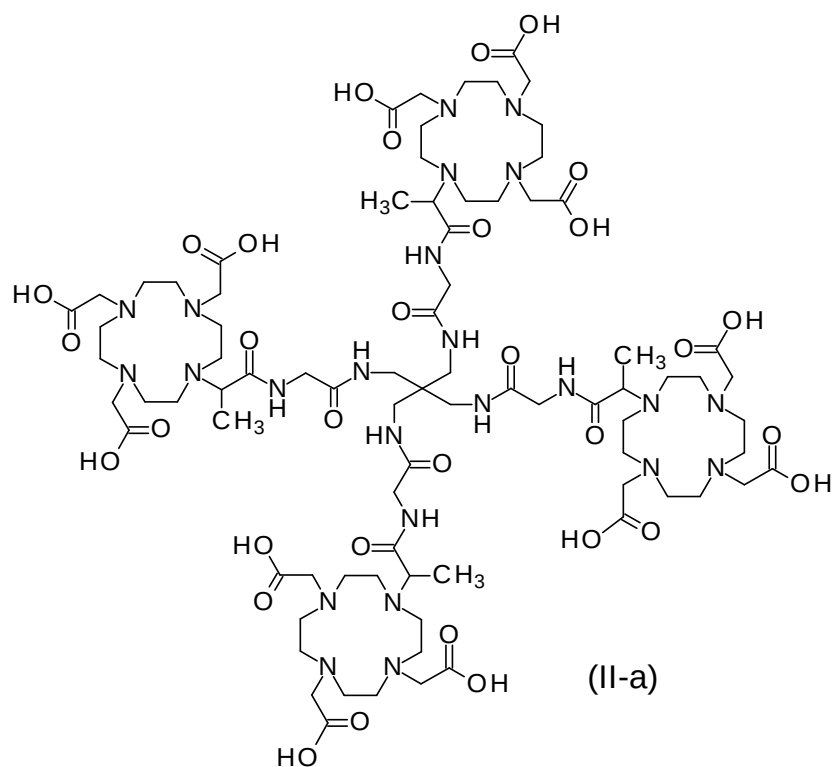
quelato derivado de $\text{Gd}_2\text{-DO3A}$ de la fórmula ($\text{Gd}_2\text{-II-a}$),



quelato derivado de Gd-DO3A de la fórmula (Gd-II-a),



5 y tetra-ligando derivado de DO3A de la fórmula (II-a),



o un estereoisómero, un tautómero o una sal del mismo, o una mezcla de estos, para la elaboración de agentes de contraste para imágenes de resonancia magnética.