FORMULACIÓN DE MEDIOS DE CONTRASTE Y PROCESO PARA PREPARARLOS

La presente invención se refiere a formulaciones de agentes de contraste, en particular de quelatos de iones metálicos paramagnéticos, en particular para imágenes de resonancia magnética, y a procesos de aplicación industrial para obtener las citadas formulaciones.

ANTECEDENTES

Se conocen diversos agentes de contraste basados en quelatos de lantánidos (metales paramagnéticos), en particular quelatos de gadolinio, descriptos, por ejemplo, en el documento de patente estadounidense No. 4.647.447. Estos productos se denominan GBCA (siglas en inglés de Agentes de Contraste Basados en Gadolinio). Varios GBCA han sido aprobados para el uso clínico y se consiguen comercialmente: en particular quelatos de Gd lineales, tales como gadopentetato dimeglumina (Magnevist®, a base de DTPA), gadodiamida (Omniscan®, a base de DTPA–BMA), gadoversetamida (OptiMARK®, a base de DTPA–BMEA) y en particular quelatos de Gd macrocíclicos, gadoterato meglumina (Dotarem®, a base de DOTA), gadoteridol (ProHance®, a base de HP–DO3A), gadobutrol (Gadovist®, a base de BT–DO3A, Butrol), ácido gadotéxico (Primovist®, a base de EOB–DTPA) y gadobenato dimeglumina (MultiHance®, a base de BOPTA).

En lo que resta del presente texto, estos compuestos serán llamados, sin distinción, “quelatos de Gd” o “quelatos”, y sus ligandos, “ligandos quelantes”.

Algunos GBCA están descriptos en los siguientes documentos: patente estadounidense No. 6.440.956, patente estadounidense No. 5.403.572, EP 0 438 206, WO 93/011800.

Los agentes de contraste para las imágenes de resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) pueden ser caracterizados por su relaxividad longitudinal (r_1) y su relaxividad transversal (r_2). La relaxividad es el grado hasta el cual el agente puede incrementar la constante de la tasa de relajación longitudinal o transversal del agua ($R_1 = 1/T_1$ o $R_2 = 1/T_2$, respectivamente) normalizada a la concentración del agente de contraste. La relaxividad es una medida de la eficacia del agente de contraste (Jacques V. et al. Invest. Radiol. 2010 Oct.; 45(10): 613–624). Los distintos GBCA difieren, por ejemplo, en sus relaxividades que dependen de factores tales como las fuerzas del campo magnético, la temperatura y los diferentes factores intrínsecos de los quelatos metálicos. Los parámetros intrínsecos que afectan la relaxividad son principalmente el número de moléculas de agua ligadas al gadolinio (lo que se llama agua de esfera interna, q), el tiempo medio de residencia de las moléculas de agua de la esfera interna (τm), el número y los tiempos de residencia de las moléculas de agua en la segunda esfera de hidratación (lo que se llama agua de la segunda esfera), y la difusión rotacional (τr) (Helm L. et. al., Future Med. Chem. 2010; 2: 385–396). En términos de

su relaxividad, los GBCA de disponibilidad comercial son similares entre sí y quedan comprendidos en un intervalo de 4 a 7 L $mmol^{-1}s^{-1}$.

Otra característica de los GBCA es la estabilidad compleja del quelato de Gd.

En determinados GBCA se pueden liberar pequeñas cantidades de iones de gadolinio libres luego de su administración al paciente o puede haber descomplejización durante el almacenamiento o transporte. Esto ha dado lugar a una búsqueda de soluciones técnicas para limitar la exposición de los iones metálicos libres, a fin de resolver de modo seguro el complejo problema técnico de la tolerancia en el paciente. Por ejemplo, desde 2006, hay una condición patológica conocida como FSN (Fibrosis Sistémica Nefrogénica) que ha sido relacionada por lo menos en parte con la administración de los GBCA y la consiguiente presencia de gadolinio en el organismo. Esta enfermedad ha disparado una alerta en las autoridades sanitarias con respecto a GBCA específicos que se utilizan en pacientes con función renal reducida o nula. Otro ejemplo es la acumulación de gadolinio en el cerebro, observada después de la administración múltiple de ciertos GBCA lineales. Dado que la administración de agentes de contraste suele repetirse durante el ciclo de tratamiento del paciente para guiar y monitorear la efectividad de un tratamiento terapéutico, aumenta el riesgo de que el paciente se exponga a los iones de gadolinio libres.

El complejo problema de la tolerancia de los nuevos GBCA debe ser siempre tenido en cuenta.

Como se describe en la presente, el desarrollo de nuevos agentes de contraste de alta relaxividad que exhiban mayor eficacia puede generar una significativa reducción de la dosis administrada y así disminuir el riesgo de la acumulación de Gd en el organismo.

Otra estrategia para limitar este riesgo es la selección de quelatos de lantánidos que tengan las estabilidades termodinámicas e inercia cinética máximas posibles. Esto se debe a que, cuanto más alta sea la estabilidad e inercia del quelato, más se reducirá la cantidad de lantánido liberado a lo largo del tiempo.

Varias estrategias para mejorar la tolerancia a los quelatos de Gd están descriptas, por ejemplo, en los documentos US 5.876.695 y WO 2009/103744, que divulgan formulaciones que comprenden un exceso de ligando quelante libre, destinadas a inhibir una acumulación de gadolinio inconveniente, mediante la complejización de todo el gadolinio liberado. La patente estadounidense No. 5.876.695 describe un exceso de ligando quelante lineal, en particular de DTPA libre. Esta estrategia de formulación ha sido utilizada para productos comerciales tales como el Magnevist®. El documento WO 2009/103744 describe una estrategia de formulación similar, basada en la adición de ligando quelante libre, en particular de DOTA libre, de manera de tener un exceso muy pequeño del citado ligando quelante libre para complejizar cualquier metal liberado, lo que resulta en una concentración cero de gadolinio libre. Sin embargo,

algunos ligandos quelantes también pueden tener un perfil de toxicidad que limita la cantidad de ligando libre que puede agregarse a la formulación.

Los documentos US 2004/0170566, EP 0 454 078 y US 5.876.695 describen formulaciones que contienen complejos “débiles” o sales de ligandos quelantes y metales de transición o metales alcalinotérreos con mucha menor estabilidad termodinámica que el correspondiente quelato de Gd. Estos complejos “débiles” (p. ej., complejos de Ca, Zn, Na o Mg) sufren transmetalación en presencia de lantánido libre, ya que son termodinámicamente más estables.

El documento US 2016/0101196A1 describe una composición de formulación que comprende un complejo mono–Gd derivado de PCTA y que además comprende un complejo de calcio de ácido 1,4,7,10–tetraazaciclododecan–1,4,7,10–tetraacético (Ca–DOTA).

BREVE DESCRIPCIÓN

El Solicitante ha realizado estudios en el caso específico de los tetra–quelatos derivados de DO3A como se describe en los documentos WO 2016/193190 y WO 2018/096082. Las estrategias recién descriptas han sido desarrolladas solamente para quelatos de Gd monoméricos y no para los tetra–quelatos derivados de DO3A que se describen en la presente.

Ahora se ha descubierto, tal como se describe en la presente, que las diversas formas de realización de las formulaciones de la presente divulgación poseen propiedades sorprendentes y ventajosas.

Se describen formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente que comprenden tetra–quelatos derivados de DO3A de iones de lantánido, que se han divulgado en los documentos WO 2016/193190 y WO 2018/096082, que exhiben alta relaxividad, además de otras propiedades útiles para su uso como agente de contraste en procedimientos de diagnóstico médico por imágenes, por ejemplo, en procedimientos de diagnóstico por imágenes de resonancia magnética (MRI).

De acuerdo con una forma de realización, se describen formulaciones que comprenden pequeñas cantidades de un agente captador de iones de lantánido, tal como un agente captador que comprende un ligando quelante que forma un complejo fuerte con el ion de lantánido libre. El agente captador puede comprender la forma libre del ligando quelante (es decir, el ligando en una forma no complejizada) y/o el ligando como un complejo con un ion de metal de unión débil, tal como los iones de los metales alcalinos o metales alcalinotérreos o los iones de metales de transición de unión débil.

De acuerdo con ciertas formas de realización, el Solicitante ha descubierto que la adición de pequeñas cantidades del complejo de calcio de ácido 10–[2,3–dihidroxi–1–(hidroximetil)propil]–1,4,7,10–tetraazaciclododecan–1,4,7–triacético (Ca–BT–DO3A,

Calcobutrol) a una formulación que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A descripto en la presente, tal como un tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A, asegura la ausencia de ion de metal paramagnético libre en la formulación, en particular en la solución inyectable, preservando igualmente los niveles de desempeño como medio de contraste en procedimientos de diagnóstico médico por imágenes.

De acuerdo con otras formas de realización, se pueden conseguir efectos similares cuando la formulación comprende un poliquelato, que es un quelato que tiene más de un sitio de quelación de metal, es decir, que tiene 2–64 sitios de quelación de metal, e incluye cantidades de quelato de ligando con cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos que aportan suficiente actividad quelante para enlazar todos los iones metálicos paramagnéticos libres presentes en la formulación.

De acuerdo con otras formas de realización, se pueden conseguir efectos similares cuando la formulación comprende un tetra–quelato derivado de DO3A, tal como un tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A, e incluye cantidades de quelato de ligando con cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos (es decir, 0, 1, 2 o 3 iones metálicos paramagnéticos) que aportan suficiente actividad quelante para enlazar todos los iones metálicos paramagnéticos libres presentes en la formulación. En otras formas de realización, la cantidad de quelato de ligando con cantidades subestequiométricas de ion de metal paramagnético puede tener una cantidad correspondiente de uno a cuatro iones metálicos de unión débil, como se describe en la presente.

Las formulaciones farmacéuticas de ciertas formas de realización tienen una concentración de metal paramagnético libre inferior o igual a 5 ppm (m/v), es decir, en el intervalo de 0 a 5 ppm (m/v) (inclusive), y en ciertas formas de realización, inferior o igual a 2 ppm (m/v), es decir, en el intervalo de 0 a 2 ppm (m/v) (inclusive), y en ciertas formas de realización, inferior o igual a 0,5 ppm (m/v), es decir, en el intervalo de 0 a 0,5 ppm (m/v) (inclusive).

De acuerdo con diversas formas de realización, se ha descubierto que la viscosidad de las formulaciones farmacéuticas de la presente divulgación es apenas ligeramente superior que para la solución isotónica de cloruro de sodio. De acuerdo con ciertas formas de realización, las formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente pueden tener una viscosidad más baja, en comparación con las formulaciones de contraste convencionales. La baja viscosidad conduce a una buena tolerancia local de la aplicación de bolo intravenoso y permite una aplicación conveniente y reproducible a través de un catéter largo y delgado durante la inyección manual (que requiere menos presión) y/o evita los cambios de caudal del fluido durante las transiciones de fluido de la inyección del contraste a la de solución salina durante las inyecciones con sistemas de inyección impulsados.

A diferencia de los productos disponibles en el mercado, en varias formas de realización de la formulación farmacéutica de la presente divulgación, la formulación es isotónica con el plasma

sanguíneo, lo que también incrementa la tolerabilidad en el sitio de inyección cuando se compara con las formulaciones hiperosmolares de las formulaciones de contraste de imágenes comerciales.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Un objeto de la presente divulgación se relaciona, por lo tanto, con una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A.

Otro objeto de la presente divulgación se relaciona con una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A y que además comprende uno o más agentes captadores, que se definen como compuestos capaces de formar un complejo con ion de metal paramagnético M libre.

Otro objeto de la presente divulgación se relaciona con una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A y un complejo de calcio de ácido 10–[2,3–dihidroxi–1–(hidroximetil)propil]–1,4,7,10–tetraazaciclododecan–1,4,7–triacético (Ca–BT–DO3A, Calcobutrol).

Otro objeto de la presente divulgación se relaciona con una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A y tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos.

Otro objeto de la divulgación se relaciona con un medio de contraste para el diagnóstico médico por imágenes, tal como las imágenes de resonancia magnética, que comprende dicha formulación farmacéutica líquida.

Otro objeto de la presente divulgación se relaciona con un proceso para preparar dicha formulación farmacéutica líquida.

La presente divulgación se relaciona, asimismo, con dicha formulación farmacéutica líquida o dicho medio de contraste para utilizarlos en un método de diagnóstico, tal como un método de diagnóstico por imágenes de resonancia magnética.

Como se describe en la presente, un quelato de la fórmula general (I), que es un quelato entre un ligando quelante de la fórmula general (II) y cuatro iones metálicos paramagnéticos, será denominado “tetra–quelato derivado de DO3A”. Más específicamente y a menos que se indique otra cosa, el complejo entre el ligando quelante de la fórmula general (II) y los iones de gadolinio (Gd^{3+}) será denominado “tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A”.

El ligando quelante de la fórmula general (II) es el ligando libre (es decir, el ion de metal no complejizado) y será denominado “tetra–ligando derivado de DO3A”.

Los tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos son composiciones que contienen tetra–quelatos derivados de

DO3A y que además incluyen uno o más quelatos entre un tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II) y cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos, tal como uno, dos o tres iones metálicos paramagnéticos, y/o que contienen el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II), o mezclas de estos. En diversas formas de realización, el tetra–ligando derivado de DO3A que comprende cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos puede incluir cantidades subestequiométricas de uno o más iones metálicos de unión débil. Tal como se emplea en la presente descripción, el término “iones metálicos de unión débil” incluye iones metálicos para metales alcalinos, metales alcalinotérreos y metales de transición que tienen una afinidad de unión por el tetra–quelato derivado de DO3A que es menos que la afinidad de unión del tetra–quelato derivado de DO3A y el ion de metal lantánido. En diversas formas de realización, los iones metálicos de unión débil pueden incluir iones de litio, calcio, sodio, zinc, potasio o magnesio.

Los tetra–quelatos derivados de Gd_4–DO3A con cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio paramagnéticos son composiciones que contienen tetra–quelatos derivados de Gd_4–DO3A y que además incluyen quelatos entre un tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II) y uno, dos o tres iones Gd^{3+}, y/o que contienen el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II) como ligando libre, o mezclas de estos. En diversas formas de realización, el tetra–ligando derivado de Gd_4–DO3A que comprende cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio paramagnéticos y/o el tetra–ligando derivado de DO3A libre puede incluir cantidades subestequiométricas o estequiométricas, respectivamente, de uno o más iones metálicos de unión débil en los sitios de ligación libres de gadolinio.

Un quelato subestequiométrico entre un tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II) y tres iones metálicos paramagnéticos será denominado “quelato derivado de M_3–DO3A”. Un quelato subestequiométrico entre un tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II) y dos iones metálicos paramagnéticos será denominado “quelato derivado de M_2–DO3A”. Un quelato subestequiométrico entre un tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II) y un (1) ion de metal paramagnético será denominado “quelato derivado de M–DO3A”. De acuerdo con diversas formas de realización, estos quelatos subestequiométricos, así como el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II), que también es un quelato subestequiométrico, pueden estar presentes en la formulación.

Más específicamente y a menos que se indique otra cosa, un quelato subestequiométrico entre un tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II) y tres iones Gd^{3+} será denominado “quelato derivado de Gd_3–DO3A”, un quelato subestequiométrico entre un tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II) y dos iones Gd^{3+} será denominado “quelato derivado de Gd_2–DO3A”, y un quelato subestequiométrico entre un tetra–ligando

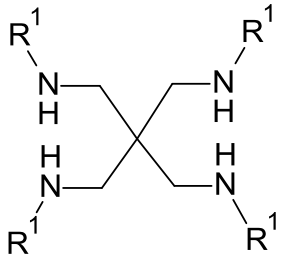
derivado de DO3A de la fórmula general (II) y un (1) ion Gd^{3+} será denominado “quelato derivado de Gd–DO3A”.

En general, un aspecto de la presente divulgación incluye las formulaciones farmacéuticas de poliligandos de iones metálicos paramagnéticos, tales como iones de metal lantánido, que tienen dos o más sitios de quelación de metales, tales como 2–64 sitios de quelación de metales, en donde cada uno de los sitios de quelación de metales tiene un ion de metal paramagnético ligado al mismo, en donde la formulación además comprende cantidades del poliligando que tiene una cantidad subestequiométrica de los iones metálicos paramagnéticos ligados al mismo.

De acuerdo con estas formas de realización, los sitios de quelación del poliligando que tiene cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos pueden estar libres (es decir, sin metal ligado) o pueden tener un ion de metal débil ligado a ellos. Asimismo, de acuerdo con estas formas de realización, uno o más de los sitios de quelación del poliligando que tiene cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos pueden estar libres (es decir, sin metal ligado) o pueden tener un ion de metal débil ligado a ellos. Las formulaciones farmacéuticas como estas tendrán incorporado en sí mismas un resto captador de metal que es capaz de unirse a cualquier ion de metal paramagnético liberado que pueda haberse liberado durante el almacenamiento, el transporte, o durante un protocolo de inyección, previniendo de ese modo su liberación en el sistema sanguíneo o en los órganos del paciente.

El complejo entre el ácido 10–[2,3–dihidroxi–1–(hidroximetil)propil]–1,4,7,10–tetraazaciclododecan–1,4,7–triacético (Butrol) y los iones de calcio, conocido como Calcobutrol, será denominado “Ca–BT–DO3A”.

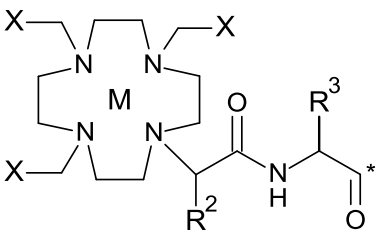
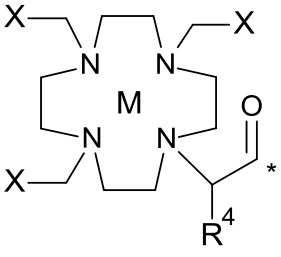
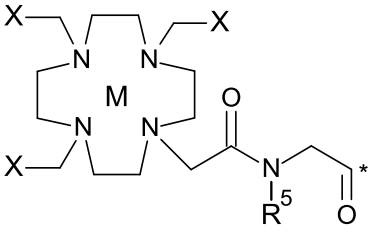
De acuerdo con un primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I):



(I),

en la que

R^1 representa un grupo seleccionado de:


,

y

,

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

R^2, R^3 y R^4 independientemente uno del otro representan un átomo de hidrógeno o 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:

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,

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:

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,

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,

la citada formulación comprende

un solvente farmacéuticamente aceptable,

y opcionalmente comprende un tampón,

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 Gd^{3+}, 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 Gd^{3+}, particularmente en un intervalo de 70 a 700 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 80 a 650 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 90 a 600 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 100 a 500 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 150 a 450 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), más particularmente en un intervalo de 200 a 400 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), e incluso más particularmente en un intervalo de 250 a 350 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive).

DEFINICIONES

Todas las referencias a concentraciones o dosificaciones relativas a las diversas formulaciones de contraste de esta divulgación, a menos que se indique otra cosa, se refieren a la concentración del ion de metal paramagnético. Esto es importante porque los complejos tetraméricos llevan 4 iones metálicos paramagnéticos por molécula. De este modo, una formulación que comprende tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A que tiene una concentración de 1 mmol/L del quelato de metal / ligando tendría una concentración de 4 mmol/L del ion Gd^{3+}.

Los términos “formulación” y “formulación farmacéutica” significan, de acuerdo con la invención, una solución que comprende por lo menos un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I), ver más arriba, en un “solvente farmacéuticamente aceptable”, en donde el término “solvente farmacéuticamente aceptable” pretende significar un solvente que es adecuado para la aplicación parenteral, es decir, agua, una solución acuosa o uno o más compuestos seleccionados de la lista de solventes de la presente descripción, que es capaz de solubilizar sustancialmente el tetra–quelato derivado de DO3A, solución que opcionalmente comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente adecuados.

Excipientes farmacéuticamente adecuados incluyen, entre otros,

- solventes (por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, glicerol, propilenglicol y polietilenglicoles líquidos),
- tampones, ácidos y/o bases (por ejemplo, tampones que comprenden fosfatos, carbonatos, citrato, ascorbatos, acetato, succinato, malato, maleato, lactato, tartrato, trometamol (TRIS, 2–amino–2–(hidroximetil)propano–1,3–diol), trietanolamina, HEPES (ácido 2–[4–(2–hidroxietil)–1–piperazin]–etansulfónico), MES (ácido 2–morfolinoetansulfónico) e hidróxido de sodio y ácido clorhídrico),

- agentes de isotonicidad (por ejemplo glucosa, cloruro de sodio, d–manitol, sorbitol, sacarosa, trehalosa y propilenglicol),
- estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo y ascorbato de sodio),
- conservantes (por ejemplo, ácido sórbico).

El término “solución tamponante” se refiere, de acuerdo con la invención, a una solución en un solvente farmacéuticamente aceptable que comprende un tampón que se escoge de entre 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 cualquiera de estos.

El término “sustituido” significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado están reemplazados con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal de los átomos designados en las circunstancias del caso. Están permitidas las combinaciones de sustituyentes y/o variables.

El término “opcionalmente sustituido” significa que el número de sustituyentes puede ser igual a cero o distinto de cero. A menos que se indique otra cosa, es posible que los grupos opcionalmente sustituidos estén sustituidos con tantos sustituyentes opcionales como puedan ser alojados por el reemplazo de cualquier átomo de hidrógeno con un sustituyente distinto de hidrógeno en cualquier átomo de carbono disponible.

Si un sustituyente compuesto está constituido por más de una parte, p. ej., (alcoxi–C_1-C_2)–(alquil–C_2-C_3)–, es posible que una determinada parte esté unida en cualquier posición adecuada de dicho sustituyente compuesto, p. ej., es posible que la parte del alcoxi–C_1-C_2 esté unida en cualquier átomo de carbono adecuado de la parte del alquilo–C_2-C_3 de dicho grupo (alcoxi–C_1-C_2)–(alquil–C_2-C_3)–. Un guion al comienzo o al final de dicho sustituyente compuesto indica el punto de unión de dicho sustituyente compuesto al resto de la molécula.

El término “que comprende” cuando aparece empleado en la memoria descriptiva incluye “que consiste esencialmente en” y “que consiste en”.

Los términos mencionados en el presente texto tienen los siguientes significados:

El término “átomo de halógeno” significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, particularmente un átomo de flúor, cloro o bromo.

El término “alquilo–C_1-C_6” se refiere a un grupo de hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado, que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, p. ej., un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*–butilo, isobutilo, *terc*–butilo, pentilo, isopentilo, 2–metilbutilo, 1–

metilbutilo, 1–etilpropilo, 1,2–dimetilpropilo, *neo*–pentilo, 1,1–dimetilpropilo, hexilo, 1–metilpentilo, 2–metilpentilo, 3–metilpentilo, 4–metilpentilo, 1–etilbutilo, 2–etilbutilo, 1,1–dimetilbutilo, 2,2–dimetilbutilo, 3,3–dimetilbutilo, 2,3–dimetilbutilo, 1,2–dimetilbutilo o 1,3–dimetilbutilo, o un isómero de estos. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo–C_1–C_4"), p. ej., un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*–butilo, isobutilo o *terc*–butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo–C_1-C_3"), p. ej., un grupo metilo, etilo, *n*–propilo o isopropilo.

El término "alquilo–C_1-C_3" se refiere a un grupo de hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado, que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono, p. ej., un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo.

El término "alquilo–C_2-C_3" se refiere a un grupo de hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado, que tiene 2 o 3 átomos de carbono, p. ej., un grupo etilo, propilo o isopropilo.

El término "alquilo–C_1-C_2" se refiere a un grupo de hidrocarburo monovalente saturado lineal, que tiene 1 o 2 átomos de carbono, p. ej., un grupo metilo o etilo.

El término "cicloalquilo–C_3-C_6" se refiere a un anillo de hidrocarburo monovalente, monocíclico, saturado, que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo–C_3-C_6 es, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "haloalquilo–C_1-C_3" se refiere a un grupo de hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado, en el que el término "alquilo–C_1-C_3" es como se definió anteriormente, y en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno como se definió anteriormente. Particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor. Dicho grupo haloalquilo–C_1-C_3 es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2–fluoroetilo, 2,2–difluoroetilo, 2,2,2–trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3–trifluoropropilo o 1,3–difluoropropan–2–ilo.

El término "alcoxi–C_1-C_3" se refiere a un grupo monovalente saturado, lineal o ramificado, de la fórmula (alquil–C_1-C_3)–O–, en el que el término "alquil–C_1-C_3" es como se definió anteriormente, p. ej., un grupo metoxi, etoxi, *n*–propoxi o isopropoxi.

El término "alcoxi–C_1-C_2" se refiere a un grupo monovalente saturado lineal, de la fórmula (alquil–C_1-C_2)–O–, en el que el término "alquil–C_1-C_2" es como se definió anteriormente, p. ej., un grupo metoxi o etoxi.

Cuando se indica un intervalo de valores, dicho intervalo abarca cada valor de los extremos y todos los subintervalos dentro de dicho intervalo.

Por ejemplo:

"C_1-C_6" abarca C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5 y C_5-C_6;

"C_1-C_4" abarca C_1, C_2, C_3, C_4, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_4, C_2-C_3 y C_3-C_4;

"C_1-C_3" abarca C_1, C_2, C_3, C_1-C_3, C_1-C_2 y C_2-C_3;

"C_3-C_6" abarca C_3, C_4, C_5, C_6, C_3-C_5, C_3-C_6, C_3-C_4, C_4-C_5, C_4-C_6 y C_5-C_6.

Es posible que los compuestos de las fórmulas generales (I) y (II) existan como variantes isotópicas. La divulgación, por lo tanto, también puede incluir una o más variantes isotópicas de los compuestos de las fórmulas generales (I), (I–a), (I–b), (I–c), (II), (II–a), (II–b) y (II–c), y de cualquiera de los compuestos que tienen cantidades subestequiométricas de ion de metal paramagnético, como se describe en la presente, tal como compuestos que contienen deuterio de las fórmulas generales (I), (I–a), (I–b), (I–c), (II), (II–a), (II–b) y (II–c), y de cualquiera de los compuestos que tienen cantidades subestequiométricas de ion de metal paramagnético, como se describe en la presente, donde uno o más átomos ^1H han sido reemplazados con un átomo ^2H.

El término “variante isotópica” de un compuesto se define como un compuesto que exhibe una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen dicho compuesto.

El término “variante isotópica del compuesto de la fórmula general (I)” se define como un compuesto de la fórmula general (I) que exhibe una proporción no natural de uno o más de los isótopos que constituyen dicho compuesto.

La expresión “proporción no natural” se refiere a una proporción de un isótopo tal que es más alta que su abundancia en la naturaleza. Las abundancias naturales de los isótopos que se aplican en este contexto están descriptas en “Isotopic Compositions of the Elements 1997”, Pure Appl. Chem., 70(1), 217–235, 1998.

Es posible que los compuestos de la fórmula general (I) existan como variantes estereoquímicas. Por lo tanto, la divulgación también comprende todas las variantes estereoquímicas o combinaciones de compuestos que poseen uno o más centros quirales que se describen en la presente, por ejemplo, compuestos de las fórmulas generales (I), (I–a), (II) y (II–a), y cualquiera de los compuestos que tienen cantidades subestequiométricas de ion de metal paramagnético, como se describe en la presente. El término “variante estereoquímica” significa que cualquier centro de carbono quiral en el compuesto puede existir en el formato estereoquímico R o S y que los compuestos que tienen más de un centro de carbono quiral pueden existir como cualquier combinación de enantiómeros y diastereómeros donde los centros quirales pueden ser cualquier combinación que tenga estereoquímica R o S en cada centro de carbono quiral. El compuesto de la fórmula general (I), (I–a), (II) y (II–a), y los compuestos que tienen cantidades subestequiométricas de ion de metal paramagnético, es decir, los compuestos de la fórmula general (Gd_3–II–a), (Gd_2–II–a), (Gd–II–a), como se describe en la presente, pueden existir en forma enantiomérica o diastereoméricamente pura, pueden ser una mezcla de enantiómeros (tal como una mezcla racémica de enantiómeros o

una mezcla que está enantioméricamente enriquecida en la cantidad de un enantiómero con relación al otro enantiómero), pueden ser una mezcla de diastereómeros (tal como una mezcla aleatoria de dos o más diaestereoisómeros o una mezcla de dos o más diastereoisómeros en donde la mezcla está enriquecida en la cantidad de uno o más diastereoisómeros con relación a la cantidad del uno o más de otros diastereoisómeros en la mezcla).

El término “cantidad subestequiométrica” significa menos que la cantidad estequiométrica. Cuando se emplea en referencia a un quelato que tiene uno o más sitios de quelación para un ion metálico, las cantidades subestequiométricas de un ion metálico se refieren a una cantidad molar del ion metálico que es menos que la cantidad molar de sitios de quelación disponibles capaces de quelarse a un ion metálico.

El término “quelato subestequiométrico” significa un quelato entre un ligando y un número subestequiométrico de iones de un metal paramagnético, es decir, un quelato entre un tetra–ligando y 0, 1, 2 o 3 iones de un metal paramagnético.

De acuerdo con una segunda forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I), ver más arriba, en la que:

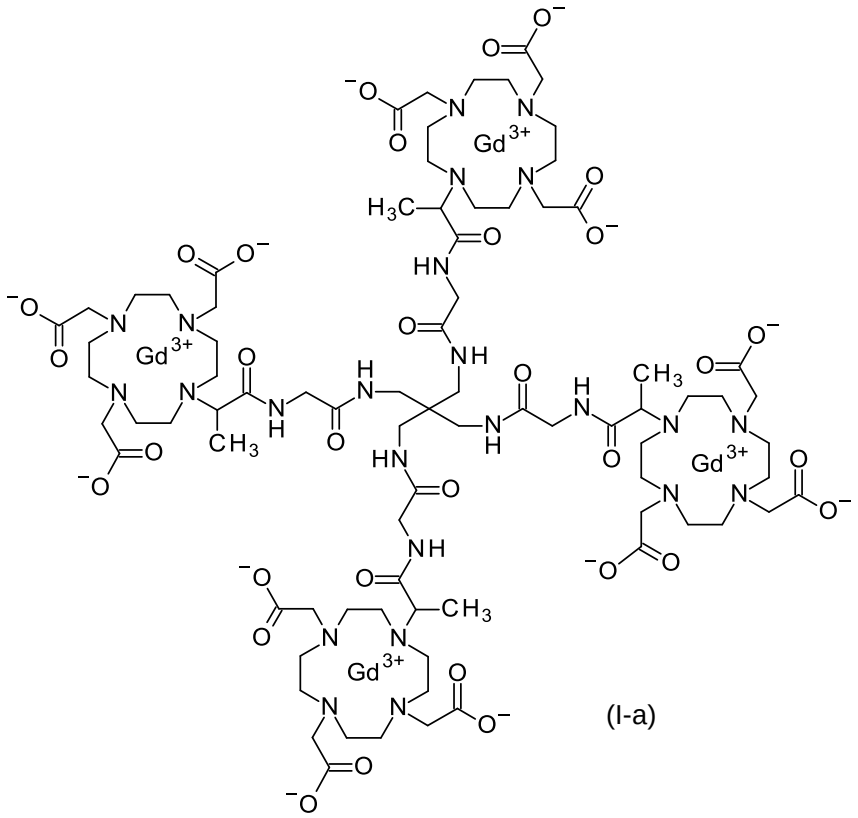
R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R^3 y R^4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, y

R^5 representa un grupo seleccionado de:

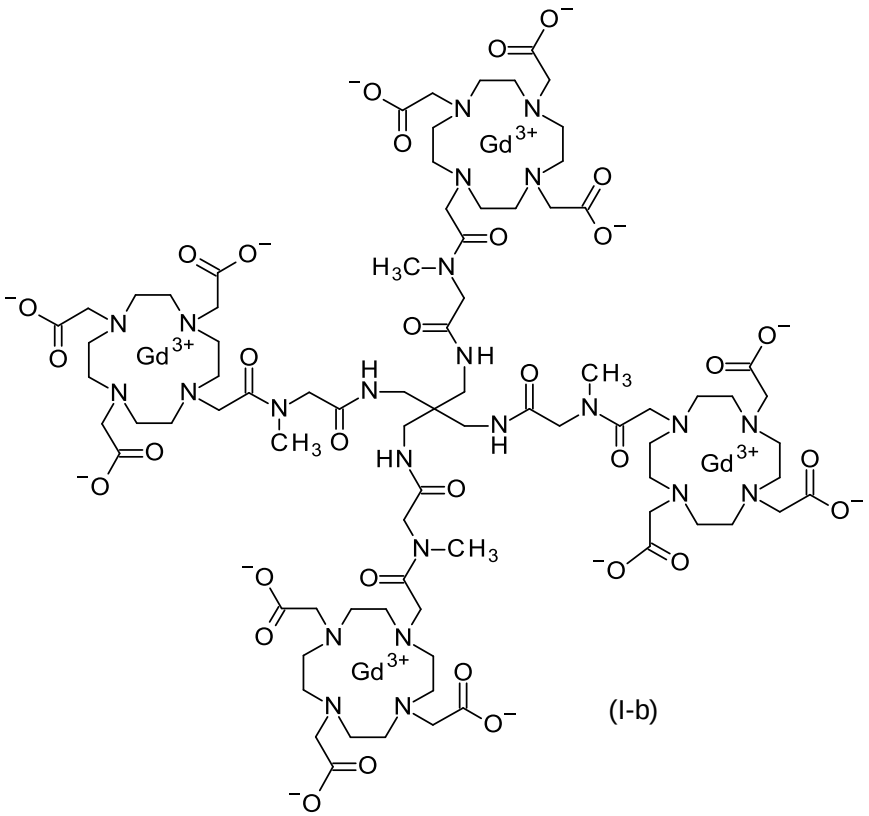
metilo, etilo, isopropilo, 2–metilpropilo, bencilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2–metoxietilo, 2–etoxietilo y fenilo.

De acuerdo con una tercera forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, 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) que tienen las estructuras siguientes:



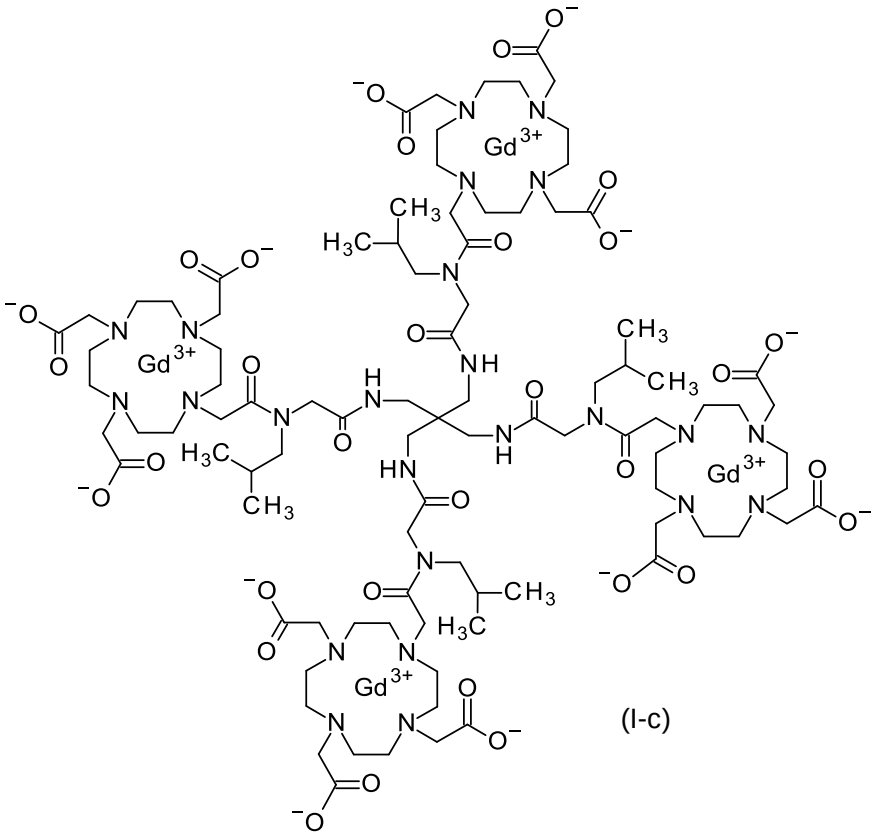
(I-a)

,



(I-b)

y

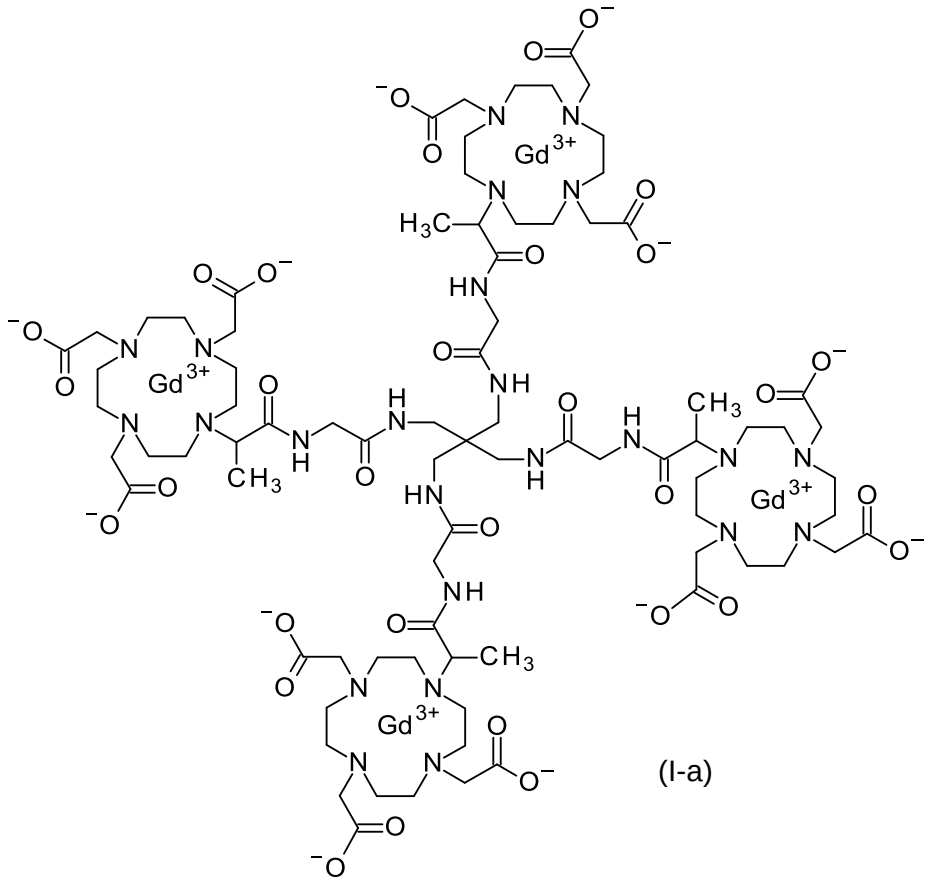


(I-c)

,

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

De acuerdo con una cuarta forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, en donde el tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) tiene la fórmula (I–a) que sigue:



(I-a)

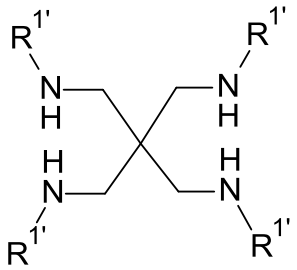
,

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

De acuerdo con una quinta forma de realización del primer aspecto, la formulación de acuerdo con la invención tiene una concentración del tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula general (I), ver más arriba, en un intervalo de 60 a 750 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 70 a 700 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 80 a 650 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 90 a 600 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 100 a 500 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 150 a 450 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), más particularmente en un intervalo de 200 a 400 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), e incluso más particularmente en un intervalo de 250 a 350 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive).

De acuerdo con una sexta forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I), ver más arriba, caracterizado porque el tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I) es un complejo entre

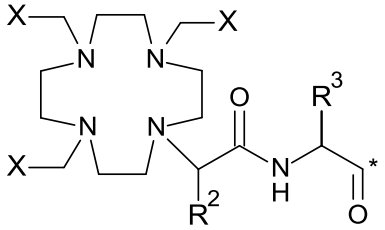
un tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II):



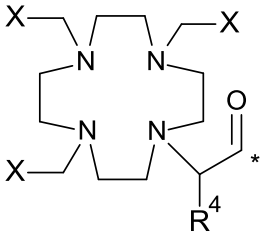
(II),

en la que

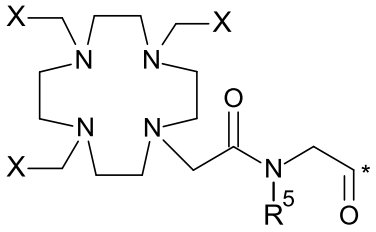
$R^{1'}$ representa un grupo seleccionado de:



,



y



,

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

R^2, R^3 y R^4 independientemente uno del otro representan un átomo de hidrógeno o 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:

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,

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:

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, y

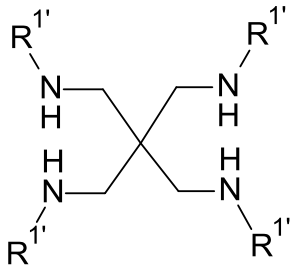
X representa un grupo C(=O)OH o $C(=O)O^-$,

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

y iones de un metal paramagnético M.

De acuerdo con una séptima forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I), ver más arriba, caracterizado porque el tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I) es un complejo entre

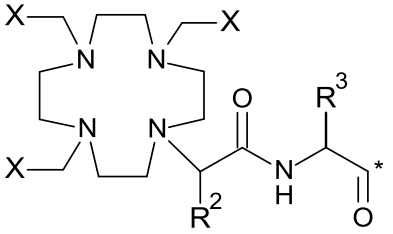
un tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II):



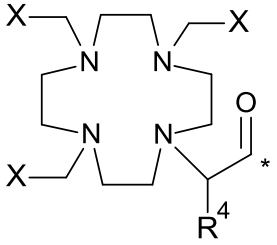
(II),

en la que

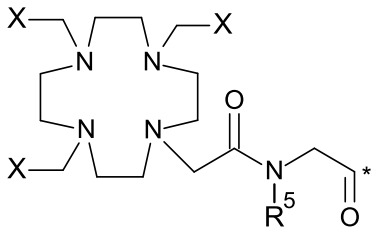
$R^{1'}$ representa un grupo seleccionado de:



,



y



,

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

R^2, R^3 y R^4 independientemente uno del otro representan un átomo de hidrógeno o 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:

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,

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:

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, y

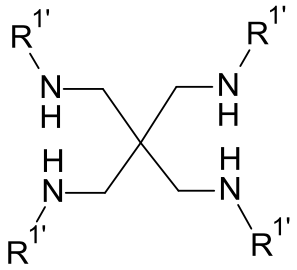
X representa un grupo C(=O)OH o $C(=O)O^-$,

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

y uno, dos o tres iones de un metal paramagnético M.

De acuerdo con una octava forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I), ver más arriba, caracterizado porque el tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I) es un complejo entre

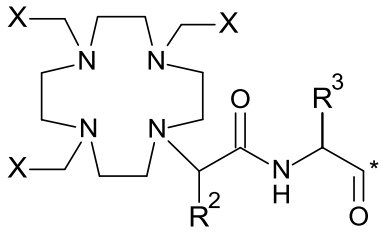
un tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II):



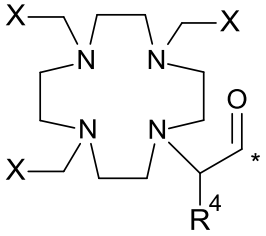
(II),

en la que

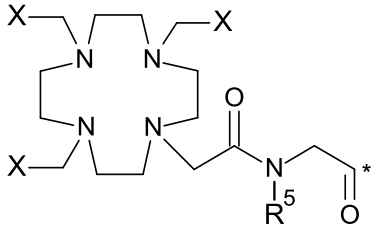
$R^{1'}$ representa un grupo seleccionado de:



,



y



,

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

R^2, R^3 y R^4 independientemente uno del otro representan un átomo de hidrógeno o 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:

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,

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:

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, y

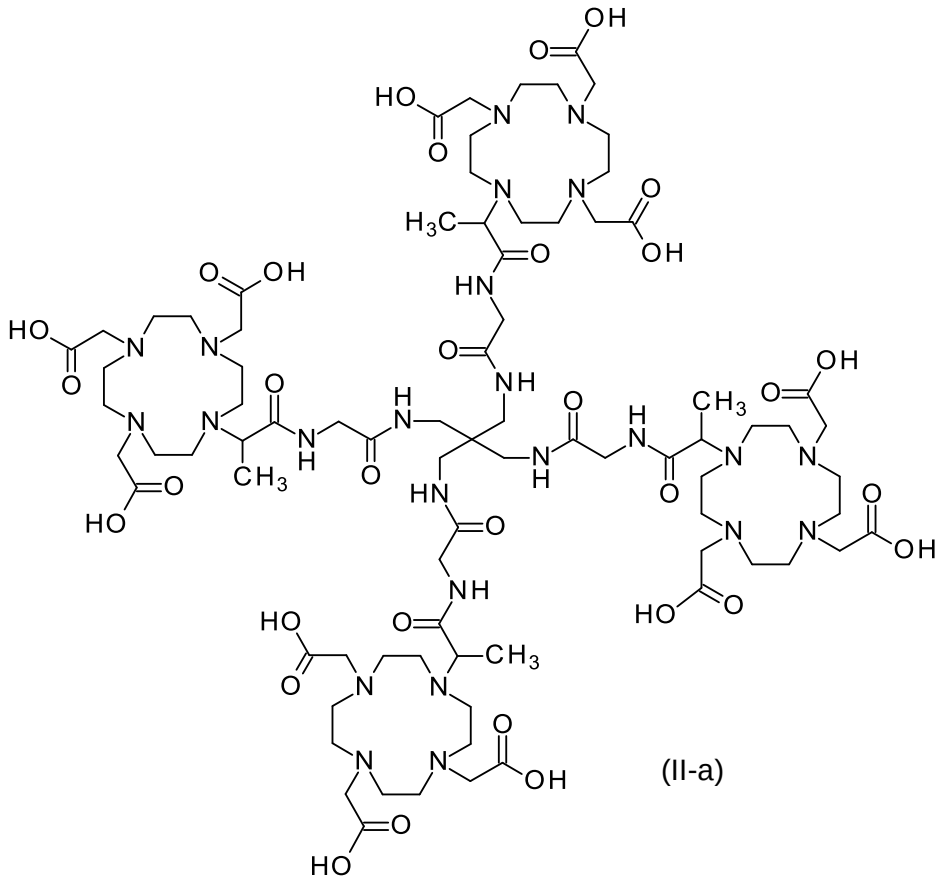
X representa un grupo C(=O)OH o $C(=O)O^-$,

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

y uno, dos o tres iones Gd^{3+}.

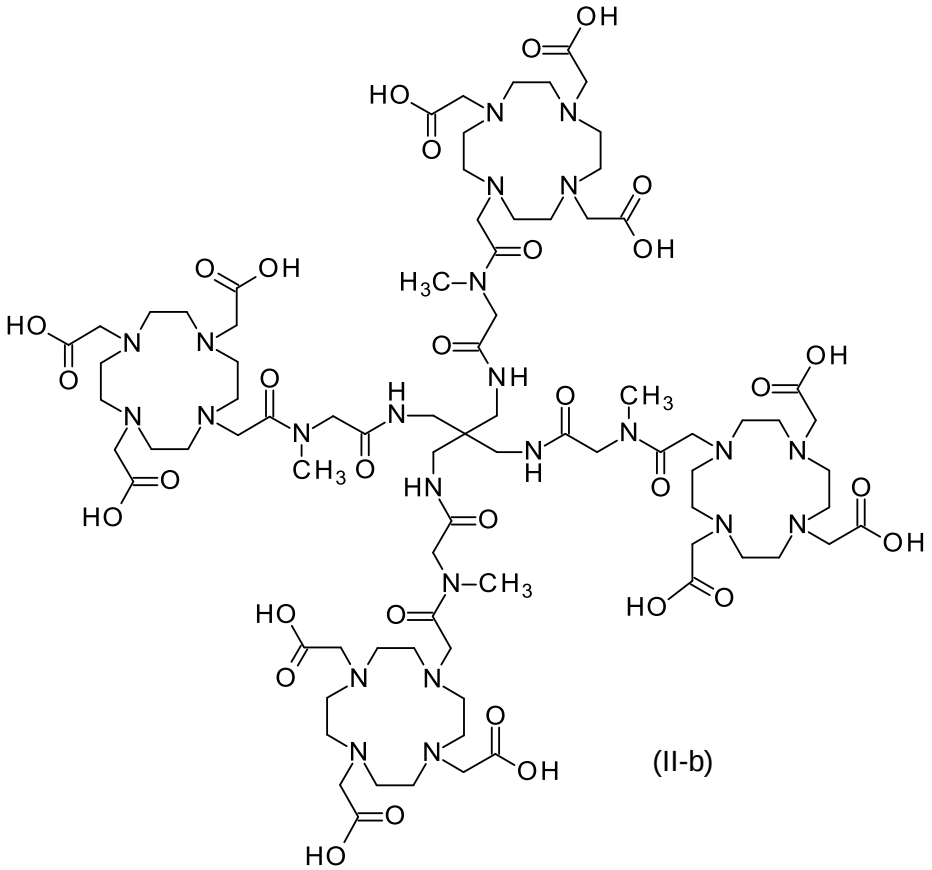
De acuerdo con una novena forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I), ver más arriba, caracterizado porque el tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) se selecciona del complejo entre

un tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–a), (II–b) o (II–c) que tienen las estructuras siguientes:



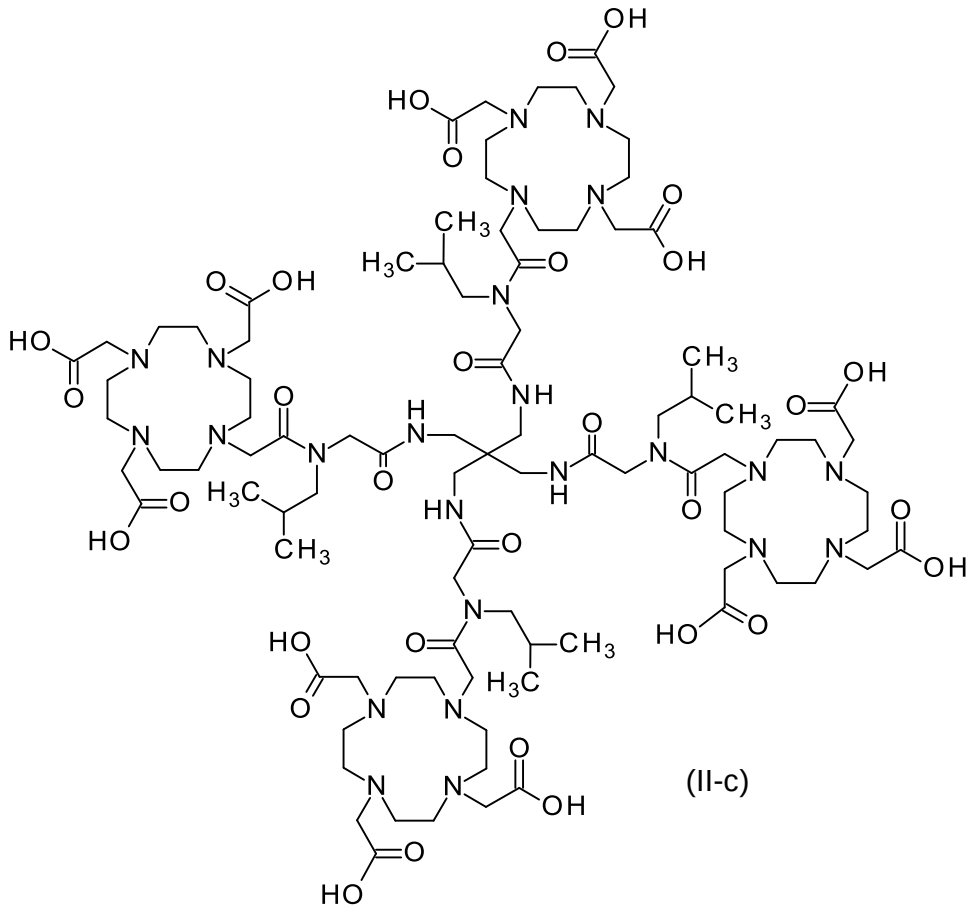
(II-a)

,



(II-b)

y



(II-c)

,

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

y iones de un metal paramagnético M.

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, es decir, iones de cromo (Cr), manganeso (Mn), hierro (Fe), cobalto (Co), níquel (Ni) o cobre (Cu) o iones de praseodimio (Pr), neodimio (Nd), prometio (Pm), samario (Sm), europio (Eu), gadolinio (Gd), terbio (Tb), disprosio (Dy), holmio (Ho), erbio (Er), tulio (Tm) o yterbio (Yb). La presente lista de metales pretende incluir todos los estados de oxidación comunes del ion metálico que exhiben paramagnetismo, por ejemplo, si el metal es hierro, los iones ferroso (Fe^{2+}) y férrico (Fe^{3+}) estarían incluidos dentro del alcance. El ion de metal paramagnético M se elige particularmente de iones de manganeso, hierro y lantánidos, más particularmente se elige de los iones Mn^{2+}, Fe^{3+} y Gd^{3+} e incluso más particularmente el ion de metal paramagnético M es Gd^{3+}.

De acuerdo con una décima forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I), ver más arriba, en la que 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.

De acuerdo con una undécima forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I), ver más arriba, en la que el ion de metal paramagnético M se escoge de un ion de metal lantánido.

De acuerdo con una duodécima forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I), ver más arriba, en la que el ion de metal paramagnético M se escoge de entre los iones Mn^{2+}, Fe^{3+} y Gd^{3+} e incluso más particularmente el ion de metal paramagnético M es un ion Gd^{3+}.

La formulación farmacéutica líquida de la presente divulgación puede comprender además del tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I), ver más arriba, el correspondiente quelato derivado de M_3–DO3A, el correspondiente quelato derivado de M_2–DO3A, el correspondiente quelato derivado de M–DO3A y el correspondiente tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II), y estereoisómeros, tautómeros o sales de estos, o mezclas de estos.

La formulación farmacéutica líquida de la presente divulgación puede comprender además del tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I), ver más arriba, uno o más del correspondiente quelato derivado de M_3–DO3A, el correspondiente quelato derivado de M_2–DO3A, el correspondiente quelato derivado de M–DO3A y el correspondiente tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II), y estereoisómeros, tautómeros o sales de estos, o mezclas de estos.

De acuerdo con una decimotercera forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I), ver más arriba, el correspondiente quelato derivado de M_3–DO3A, el correspondiente quelato derivado de M_2–DO3A, el correspondiente quelato derivado de M–DO3A y el correspondiente tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II), y estereoisómeros, tautómeros o sales de estos, o mezclas de estos.

De acuerdo con una decimocuarta forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, que comprende

un tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula general (I), ver más arriba, el correspondiente quelato derivado de Gd_3–DO3A, el correspondiente quelato derivado de Gd_2–DO3A, el correspondiente quelato derivado de Gd–DO3A y el correspondiente tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II), y estereoisómeros, tautómeros o sales de estos, o mezclas de estos.

De acuerdo con una decimoquinta forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I), ver más arriba, uno o más del correspondiente quelato derivado de M_3–DO3A, el correspondiente quelato derivado de M_2–DO3A, el correspondiente quelato derivado de M–DO3A y el correspondiente tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II), y estereoisómeros, tautómeros o sales de estos, o mezclas de estos.

De acuerdo con una decimosexta forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, que comprende un tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula general (I), ver más arriba, uno o más del correspondiente quelato derivado de Gd_3–DO3A, el correspondiente quelato derivado de Gd_2–DO3A, el correspondiente quelato derivado de Gd–DO3A y el correspondiente tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II), y estereoisómeros, tautómeros o sales de estos, o mezclas de estos.

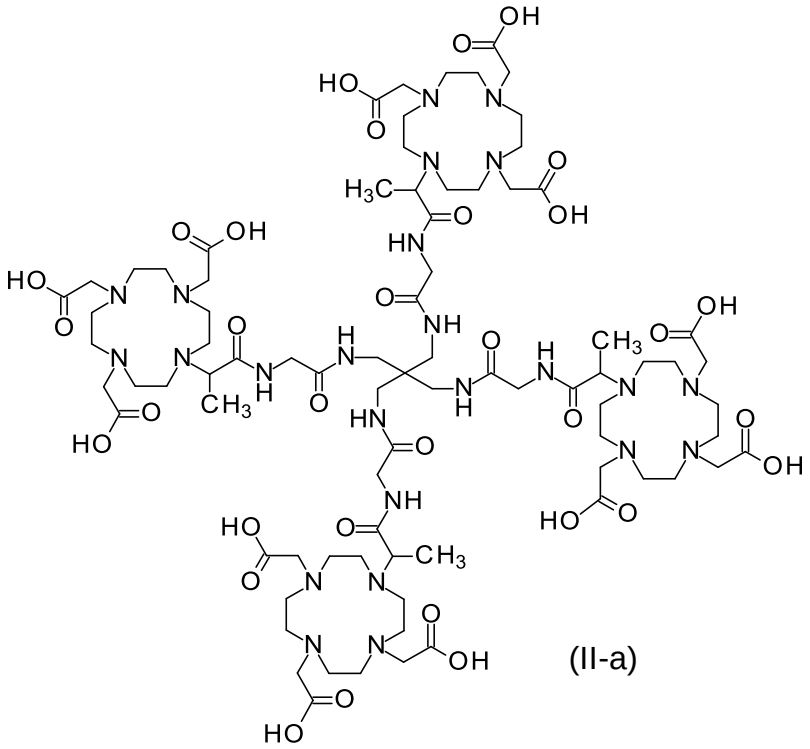
Los tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos son composiciones que contienen tetra–quelatos derivados de DO3A y que además incluyen quelatos entre un tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II) y cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos, tal como uno, dos o tres iones metálicos paramagnéticos, y/o que contienen el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II), o mezclas de estos. En diversas formas de realización, el tetra–ligando derivado de DO3A que comprende cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos puede incluir cantidades subestequiométricas de uno o más iones metálicos de unión débil. Tal como se emplea en la presente descripción, el término “iones metálicos de unión débil” incluye iones metálicos para los metales alcalinos, metales alcalinotérreos y metales de transición que tienen una afinidad de unión para el tetra–quelato derivado de DO3A que es menos que la afinidad de unión del tetra–quelato derivado de DO3A y el ion de metal lantánido. En diversas formas de realización, los iones metálicos de unión débil pueden incluir iones de litio, calcio, sodio, zinc, potasio o magnesio. De acuerdo con diversas formas de realización, los tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos pueden contener 3,95 a 3,9996 moles de ion de metal paramagnético con respecto a 1,000 mol de tetra–ligando derivado de

DO3A de la fórmula general (II). Esto resulta en una capacidad de captación de metales paramagnéticos de 0,01 a 1,25% mol/mol (con respecto a la concentración total del metal paramagnético).

Sin pretender atarnos a ninguna teoría, se considera que los quelatos subestequiométricos, que tienen cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos que están contenidos en los tetra–quelatos derivados de DO3A, pueden actuar como captadores que se unirán a cualquier ion de metal paramagnético que pueda ser descomplejizado o liberado del tetra–quelato derivado de DO3A mediante fijación al ion de metal paramagnético liberado en una reacción de intercambio de transmetalación con el ion metálico de unión débil en el sitio de ligación o por la unión del ion de metal paramagnético en el sitio de ligación libre de metal, de ese modo eliminando de la solución al ion de metal paramagnético libre. De acuerdo con diversas formas de realización, la formulación farmacéutica que comprende los tetra–quelatos derivados de DO3A y tetra–ligandos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos pueden tener concentraciones de los tetra–ligandos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos en el intervalo de 0,01% a 1,25% mol/mol (inclusive), por ejemplo en el intervalo de 0,02% a 1% mol/mol (inclusive), más particularmente en el intervalo de 0,025% a 0,5% mol/mol (inclusive), esta proporción está relacionada con la concentración total del ion de metal paramagnético en la formulación.

En formas de realización específicas, los tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos pueden incluir ion de gadolinio paramagnético (Gd^{3+}) subestequiométrico, tal como los tetra–quelatos derivados de Gd_4–DO3A con cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio paramagnético. De acuerdo con estas formas de realización, la formulación farmacéutica que comprende tetra–quelatos derivados de Gd_4–DO3A además comprende quelatos entre un tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II) y uno, dos o tres iones Gd^{3+}, y/o que contiene el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula general (II) como un ligando libre, o mezclas de estos. En diversas formas de realización, el tetra–ligando derivado de Gd_4–DO3A que comprende cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio paramagnético y/o el tetra–ligando derivado de DO3A libre pueden incluir cantidades subestequiométricas o estequiométricas, respectivamente, de uno o más iones metálicos de unión débil enlazados en los sitios de ligación libres de gadolinio.

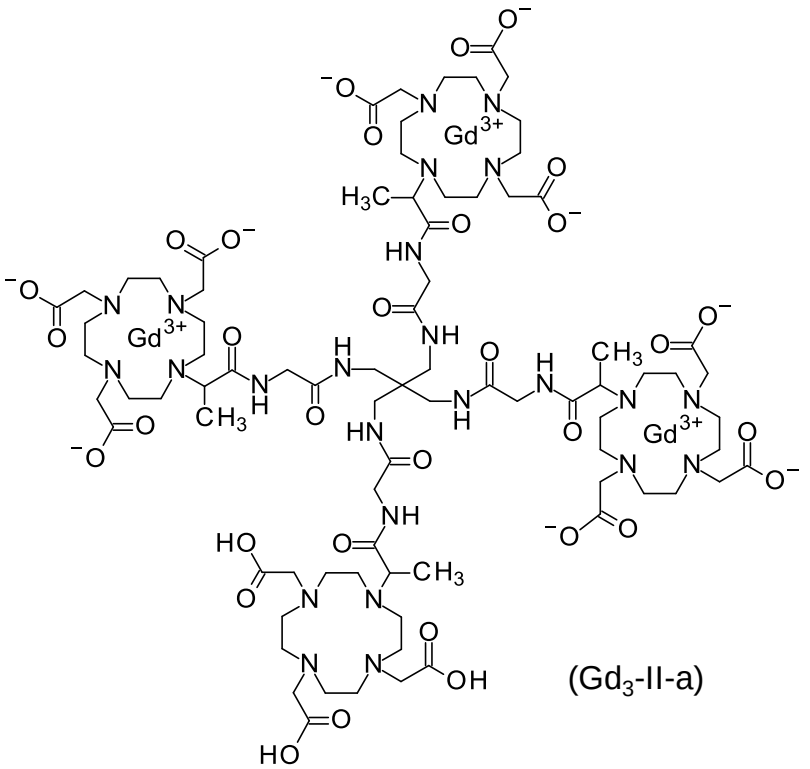
Más específicamente, un quelato subestequiométrico entre el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–a),



(II-a)

,

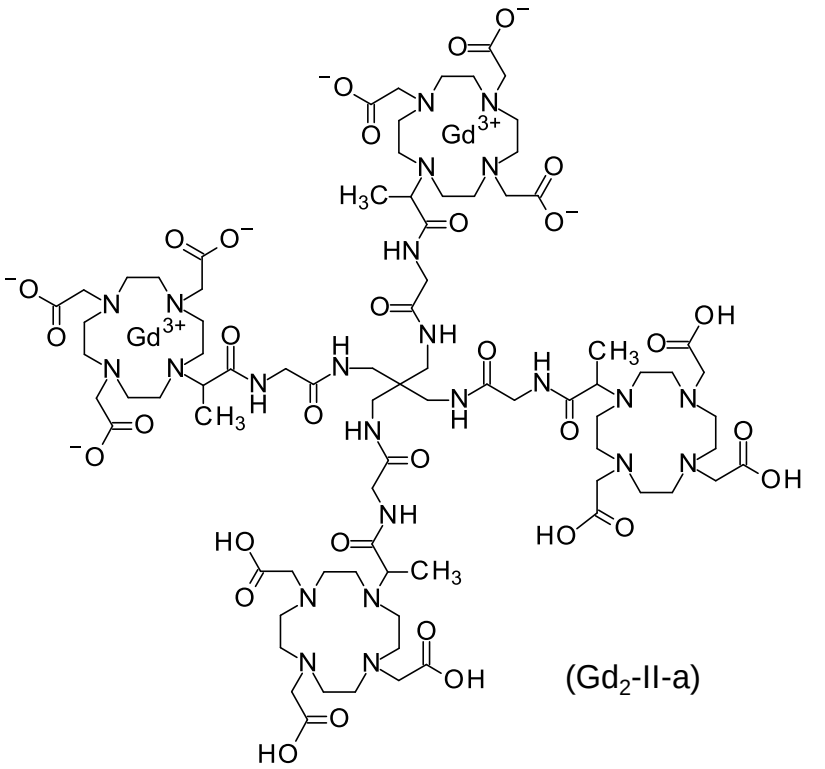
y tres iones Gd^{3+} es el quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–a),



(Gd_3-II-a)

,

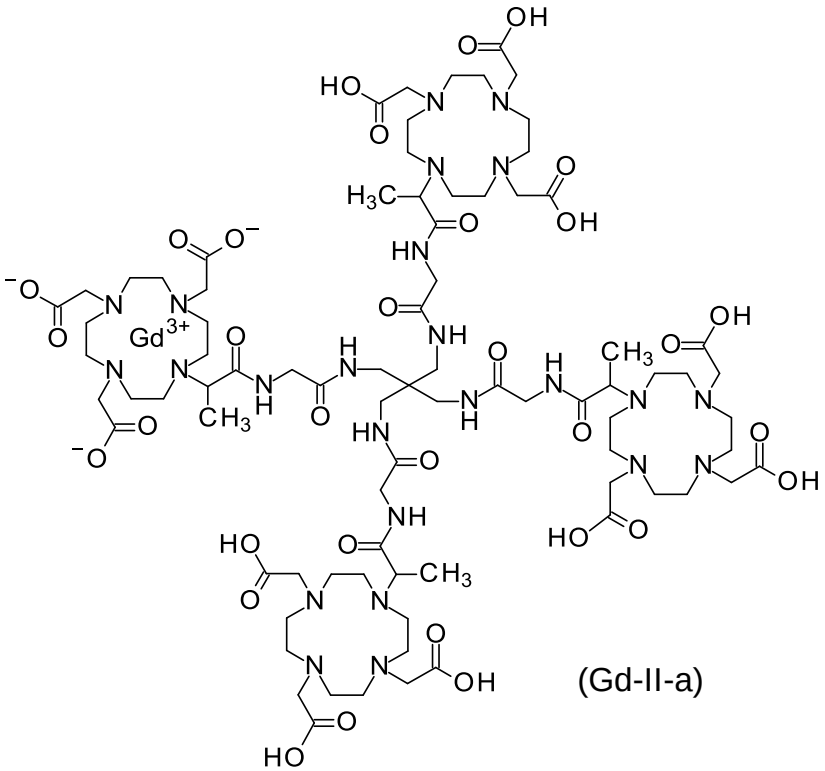
un quelato subestequiométrico entre el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–a) y dos iones Gd^{3+} es el quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–a),



(Gd$_2$-II-a)

,

y un quelato subestequiométrico entre el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–a) y un ion Gd^{3+} es el quelato derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–a),



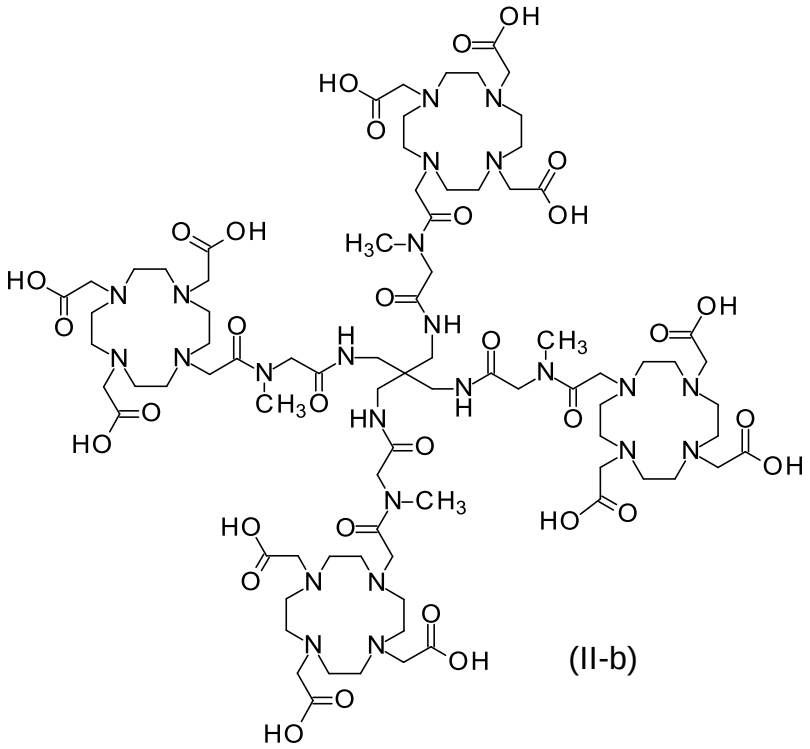
(Gd-II-a)

.

En formas de realización específicas, los tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio (Gd^{3+}) son el quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–a), el quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–a), el quelato

derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–a) o el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–a), o mezclas de estos.

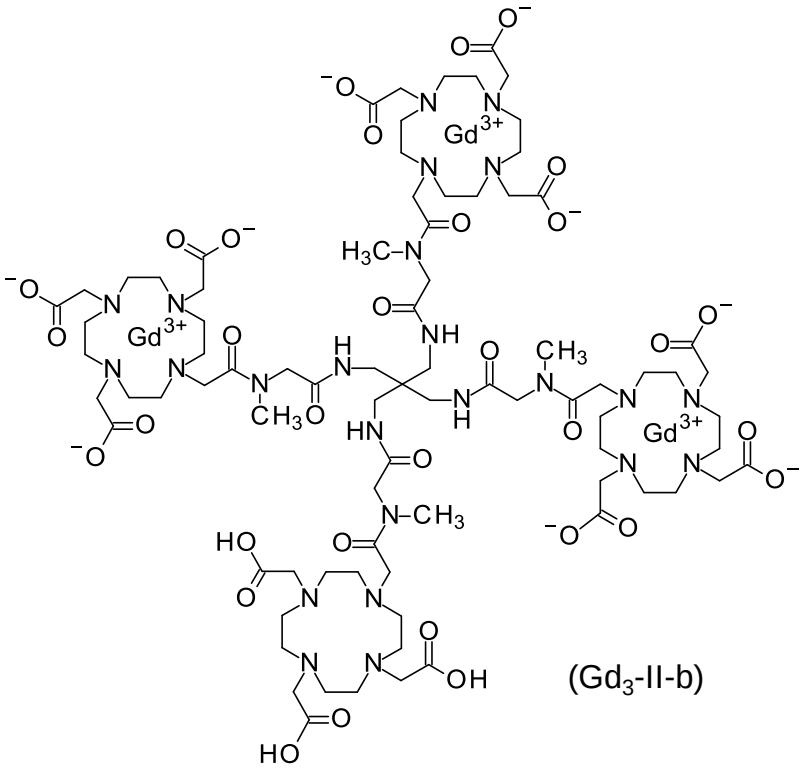
Más específicamente, un quelato subestequiométrico entre el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–b),



(II-b)

,

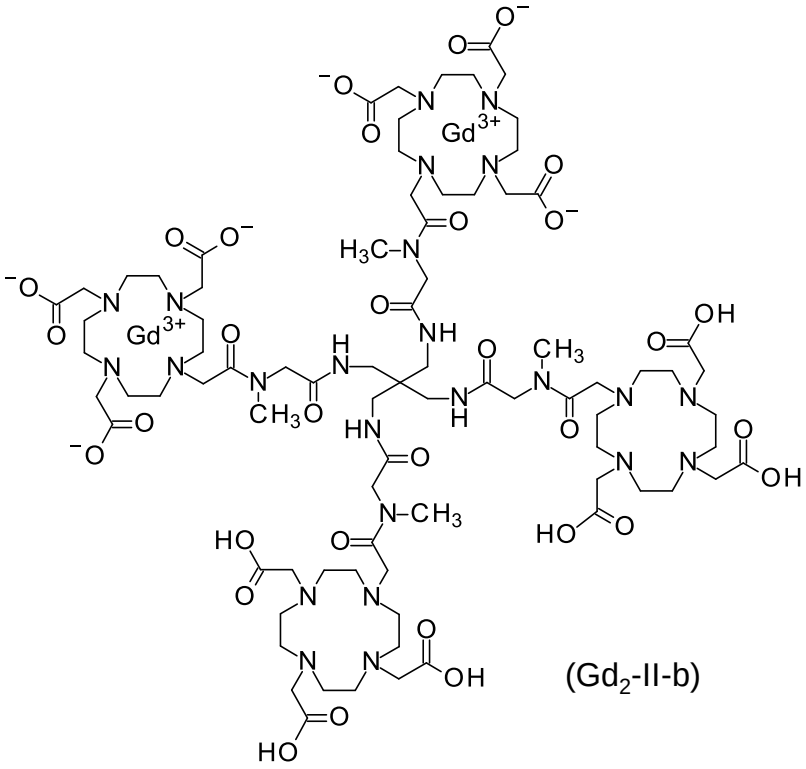
y tres iones Gd^{3+} es el quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–b),



(Gd$_3$-II-b)

,

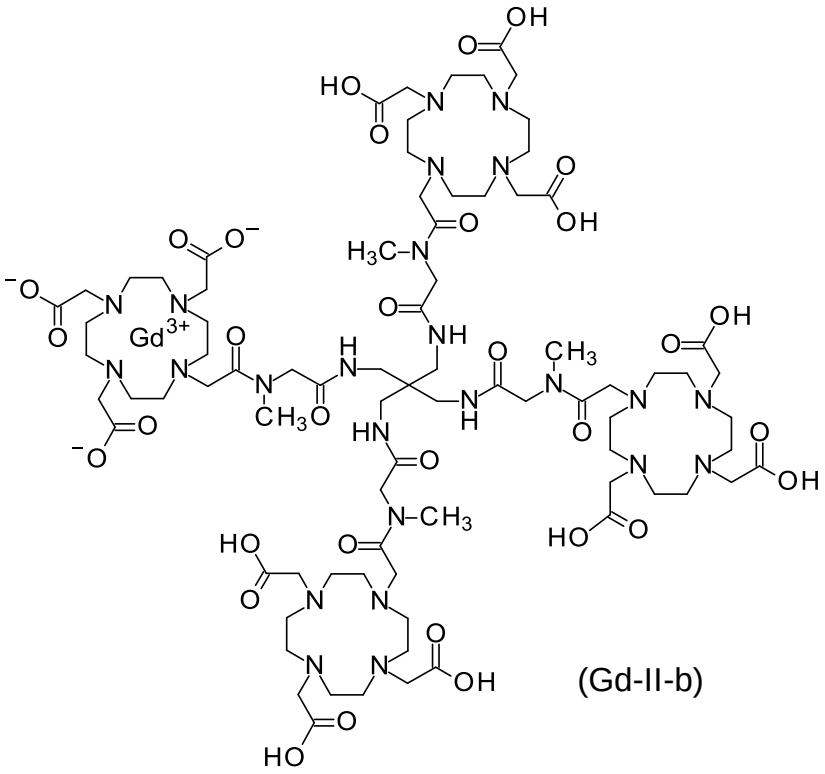
un quelato subestequiométrico entre el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–b) y dos iones Gd^{3+} es el quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–b),



(Gd$_2$-II-b)

,

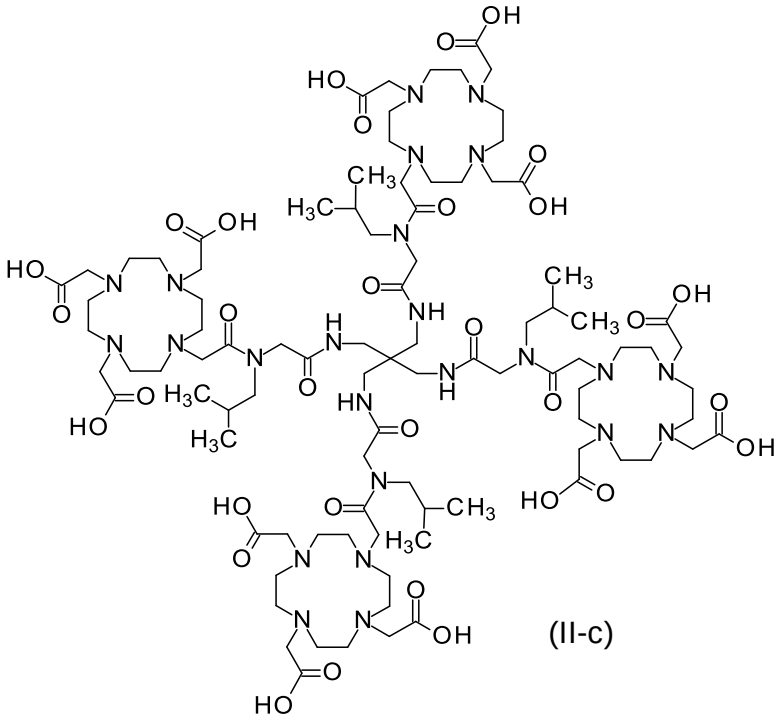
y un quelato subestequiométrico entre el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–b) y un ion Gd^{3+} es el quelato derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–b),



(Gd-II-b)

En formas de realización específicas, los tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio (Gd^{3+}) son el quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–b), el quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–b), el quelato derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–b) o el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–b), o mezclas de estos.

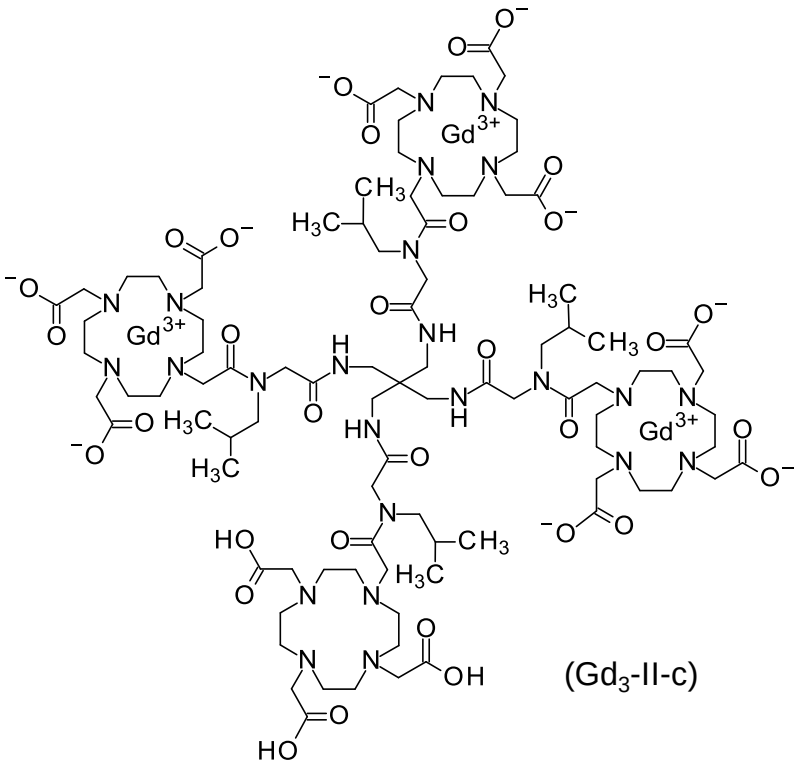
Más específicamente, un quelato subestequiométrico entre el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–c),



(II-c)

,

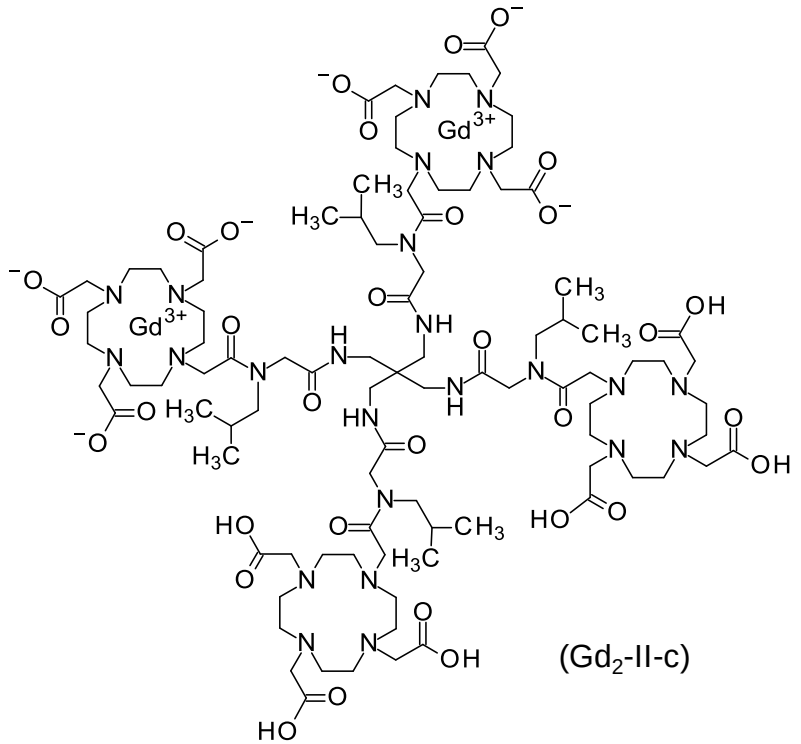
y tres iones Gd^{3+} es el quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–c),



(Gd_3-II-c)

,

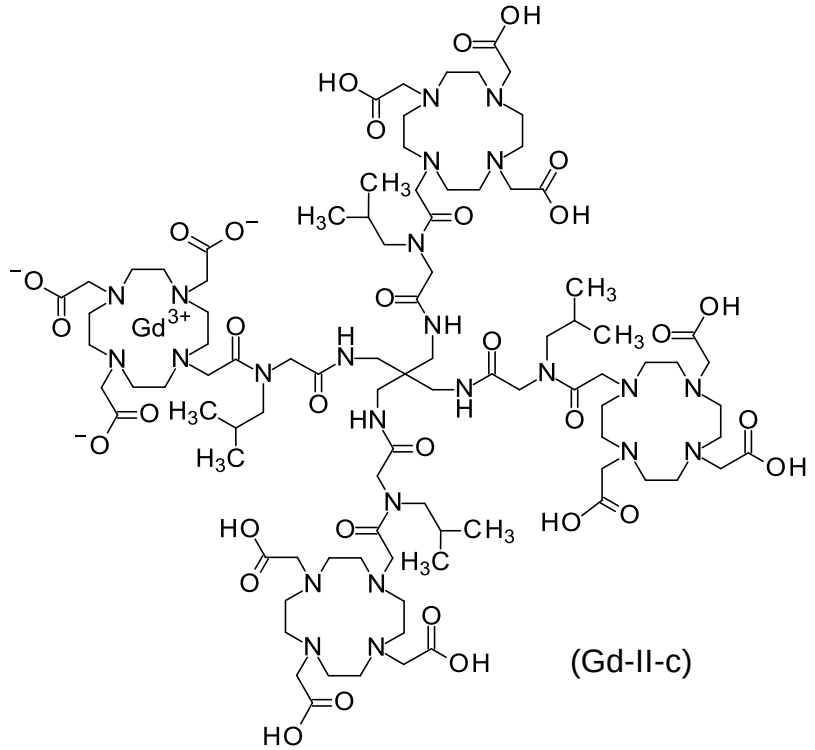
un quelato subestequiométrico entre el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–c) y dos iones Gd^{3+} es el quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–c),



(Gd$_2$-II-c)

,

y un quelato subestequiométrico entre el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–c) y un ion Gd^{3+} es el quelato derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–c),



(Gd-II-c)

.

En formas de realización específicas, los tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio (Gd^{3+}) son el quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–c), el quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–c), el quelato

derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–c) o el tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–c), o mezclas de estos.

La formulación de acuerdo con la presente divulgación exhibe estabilidad a lo largo del tiempo, de forma tal que la concentración de iones metálicos paramagnéticos libres sigue siendo esencialmente cero (por debajo del límite de detección de los métodos analíticos sensibles). En diversas formas de realización, la concentración de iones metálicos paramagnéticos M libres sigue siendo inferior o igual a 2 ppm (m/v), es decir, en el intervalo de 0 a 2 ppm (m/v) (inclusive), en un periodo de por lo menos 6 meses, a 25°C y 40°C. La condición de almacenamiento acelerado (6 meses a 40°C) se considera una condición adecuada para las condiciones de estrés acelerado para formulaciones farmacéuticas de contraste.

De acuerdo con una decimoséptima forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, caracterizada por que tiene una concentración de un ion de metal paramagnético M libre inferior o igual a 5 ppm (m/v), es decir, en un intervalo de 0 a 5 ppm (m/v) (inclusive), particularmente inferior o igual a 2 ppm (m/v), es decir, en un intervalo de 0 a 2 ppm (m/v) (inclusive), y más particularmente inferior o igual a 0,5 ppm (m/v), es decir, en un intervalo de 0 a 0,5 ppm (m/v) (inclusive).

De acuerdo con una decimoctava forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, caracterizada por que comprende por lo menos un compuesto capaz de formar un quelato con un ion de metal paramagnético M libre contenido en la composición de la fórmula (I). Estos compuestos, también llamados “compuestos captadores de metal”, están descriptos en detalle en la presente. De acuerdo con diversas formas de realización, el compuesto capaz de formar un quelato con un ion de metal paramagnético M libre puede tener una concentración en la formulación en un intervalo de 0,002% a 5% mol/mol (inclusive), particularmente en un intervalo de 0,01% a 1% mol/mol (inclusive), más particularmente en un intervalo de 0,05% a 0,5% mol/mol (inclusive), medida como una proporción respecto del ion de metal paramagnético total, tal como concentración de Gd^{3+} en la formulación.

De acuerdo con una decimonovena forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, caracterizada por que comprende una o más compuestos capaces de formar un complejo con el ion de metal paramagnético M libre, compuestos estos que pueden ser seleccionados de entre Ca–

BT–DO3A (Calcobutrol), Ca–DOTA, Ca–HP–DO3A y Ca–DTPA o de los respectivos ligandos quelantes libres, o sus sales con metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de transición de unión débil o bases orgánicas.

De acuerdo con una vigésima forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, caracterizada por que comprende un compuesto capaz de formar un complejo con el ion de metal paramagnético M libre, compuesto este que es Ca–BT–DO3A (Calcobutrol).

De acuerdo con una vigesimoprimera forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, caracterizada por que comprende un compuesto capaz de formar un quelato con el ion de metal paramagnético M libre, compuesto este que es Ca–BT–DO3A (Calcobutrol), preferentemente en el intervalo de 0,002% a 5% mol/mol (inclusive), medido como una proporción respecto de una concentración total de iones metálicos paramagnéticos, tal como la concentración de Gd^{3+} en la formulación.

De acuerdo con una vigesimosegunda forma de realización del primer aspecto, la proporción de Ca–BT–DO3A se encuentra en un intervalo de 0,002% a 5% mol/mol (inclusive), por ejemplo en un intervalo de 0,002% a 1% mol/mol (inclusive), particularmente en un intervalo de 0,01% a 1% mol/mol (inclusive), más particularmente en un intervalo de 0,05% a 0,5% mol/mol (inclusive), esta proporción se relaciona con la concentración total de iones metálicos paramagnéticos, tal como Gd^{3+}, en dicha formulación.

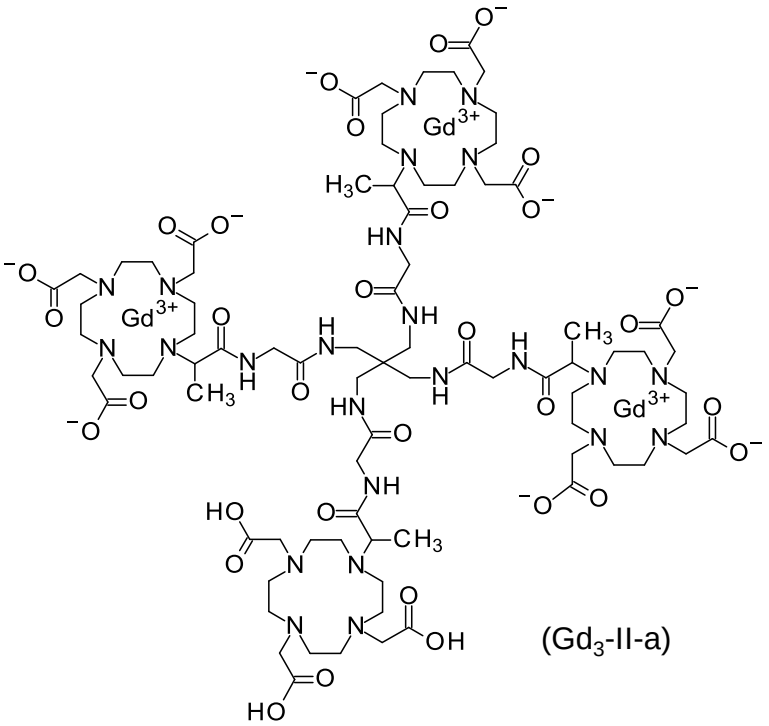
De acuerdo con una vigesimotercera forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, caracterizada porque la formulación comprende compuestos capaces de formar complejos con el ion de metal paramagnético M libre, compuestos estos que son tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones metálicos paramagnéticos, como se definió anteriormente, o sales de estos con iones Ca^{2+}, iones Na^{+}, iones Zn^{2+}, iones Mg^{2+} y/o iones de meglumina.

De acuerdo con una vigesimocuarta forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, caracterizada porque la formulación comprende compuestos capaces de formar complejos con el ion de metal paramagnético M libre, compuestos estos que son tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones Gd^{3+}, como se definió anteriormente, o sales de estos con iones Ca^{2+}, iones Na^{+}, iones Zn^{2+}, iones Mg^{2+} y/o iones de meglumina.

De acuerdo con una vigesimoquinta forma de realización del primer aspecto, la proporción de tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones Gd^{3+} se encuentra en un intervalo de 0,002% a 5% mol/mol (inclusive) [con referencia a la concentración molar total de Gd].

De acuerdo con una vigesimosexta forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, caracterizada por que comprende compuestos capaces de formar un quelato con el ion de metal paramagnético M libre, compuestos estos que son tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones Gd^{3+}, que se seleccionan de

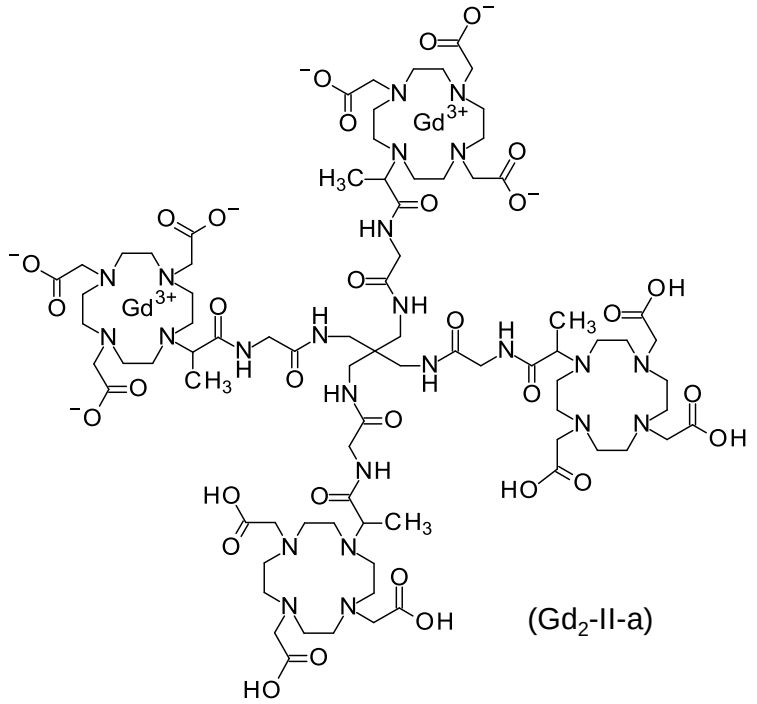
quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–a),



(Gd_3-II-a)

,

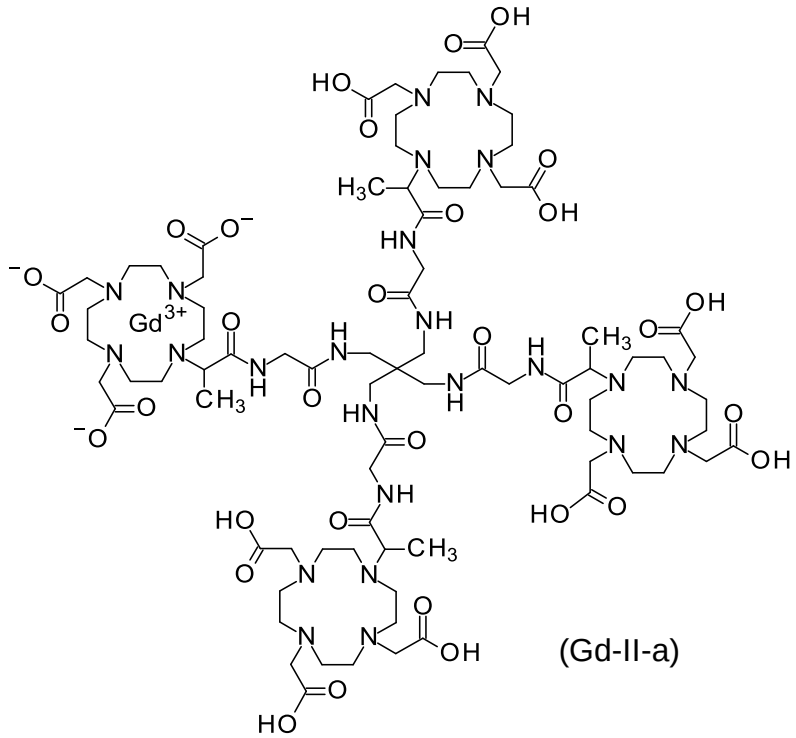
quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–a),



(Gd$_2$-II-a)

,

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

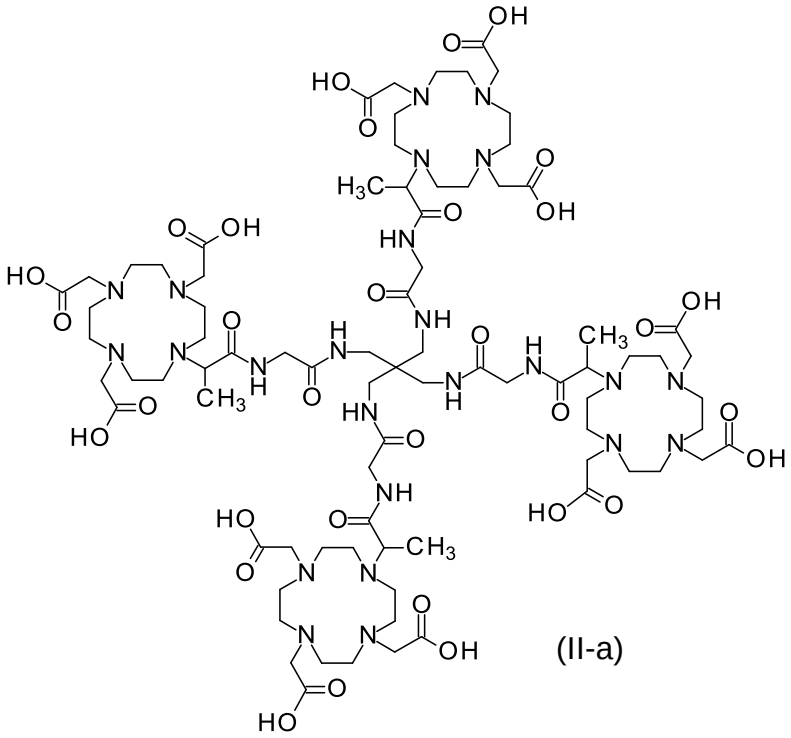


(Gd-II-a)

,

y

tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–a),



(II-a)

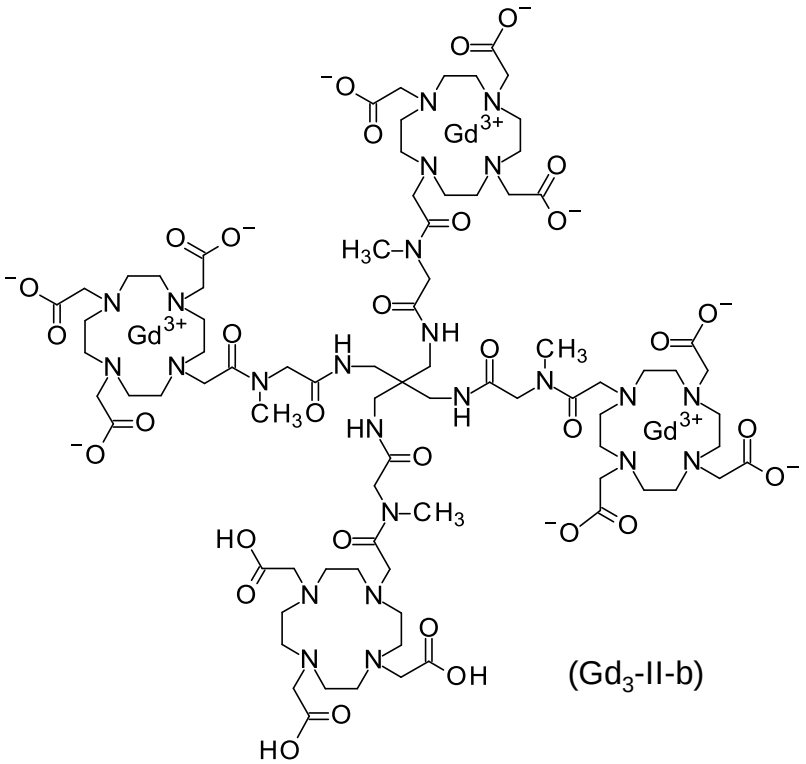
,

o estereoisómeros, tautómeros o sales de estos, o mezclas de los mismos,

preferentemente en el intervalo de 0,01 a 1,25% molar [con referencia a la concentración molar total de Gd].

De acuerdo con una vigesimoséptima forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, caracterizada por que comprende compuestos capaces de formar un quelato con el ion de metal paramagnético M libre, compuestos estos que son tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones Gd^{3+}, que se seleccionan de

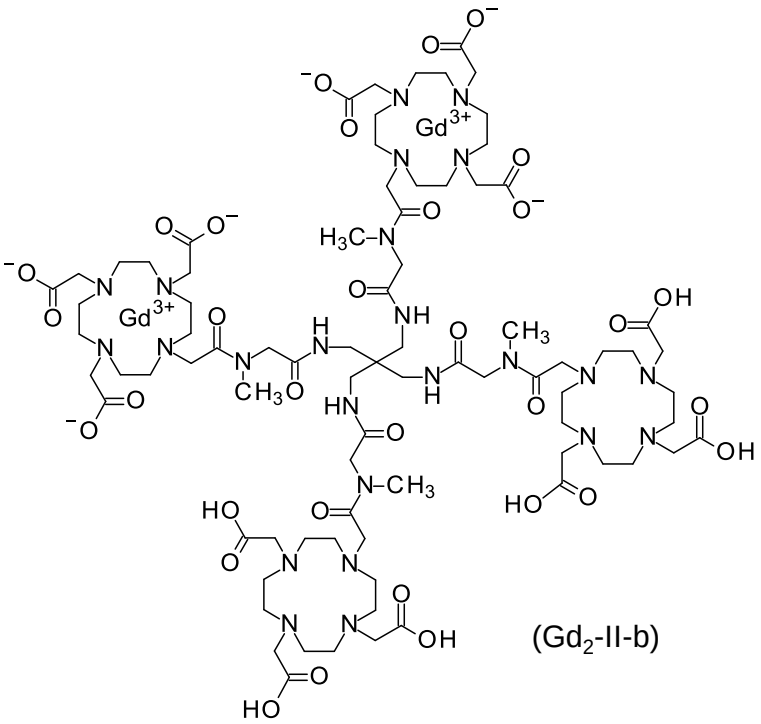
quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–b),



(Gd$_3$-II-b)

,

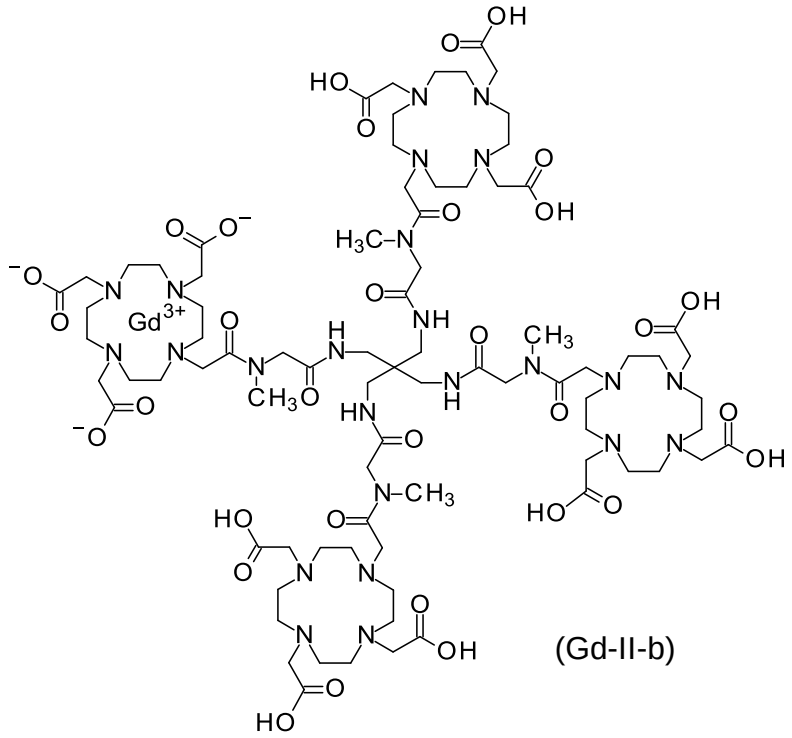
quelato derivado de Gd$_2$–DO3A de la fórmula (Gd$_2$–II–b),



(Gd$_2$-II-b)

,

quelato derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–b),

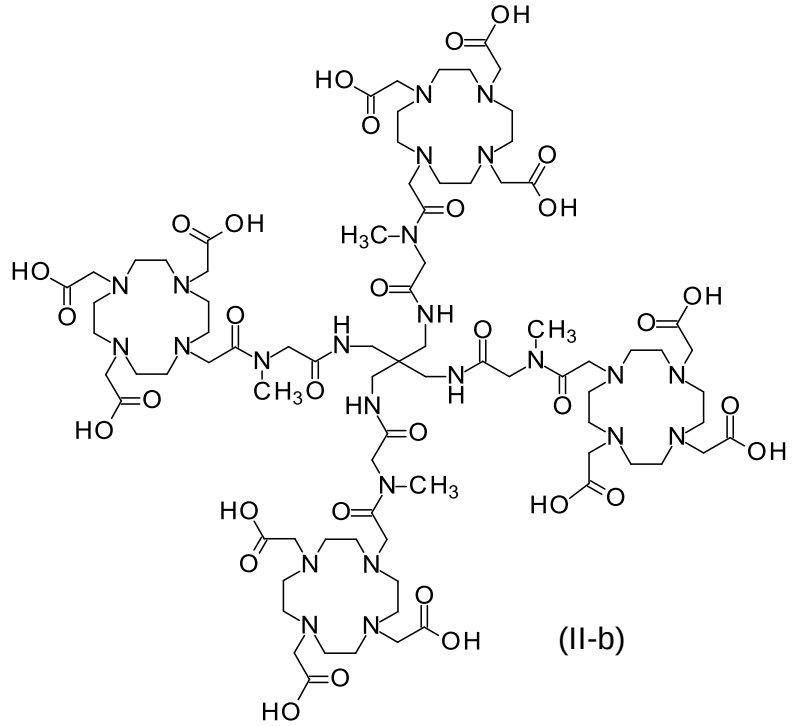


(Gd-II-b)

,

y

tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–b),



(II-b)

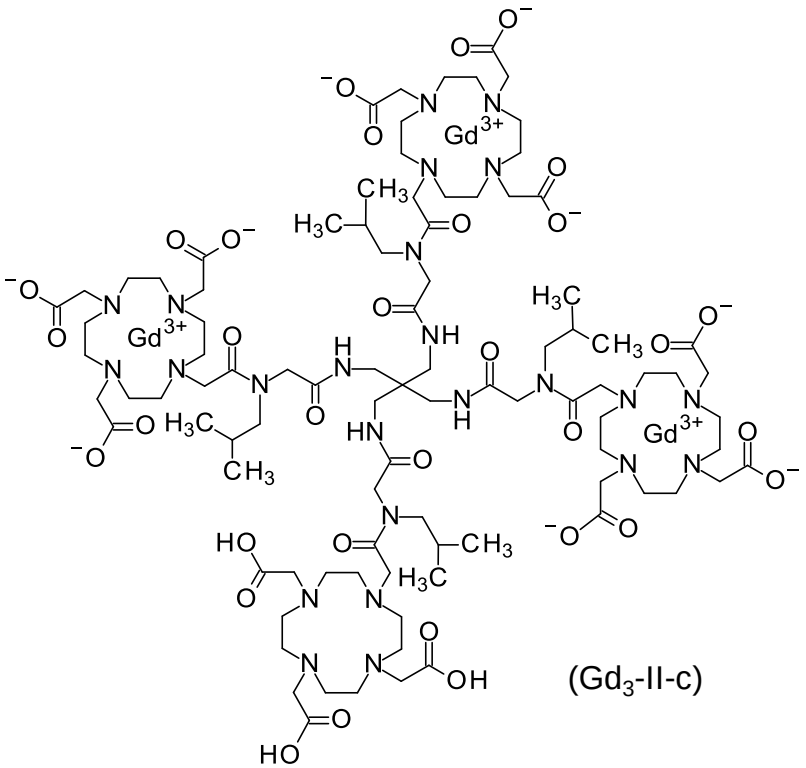
,

o estereoisómeros, tautómeros o sales de estos, o mezclas de los mismos,

preferentemente en el intervalo de 0,01 a 1,25% molar [con referencia a la concentración molar total de Gd].

De acuerdo con una vigesimoctava forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida, ver más arriba, caracterizada por que comprende compuestos capaces de formar un quelato con el ion de metal paramagnético M libre, compuestos estos que son tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones Gd^{3+}, que se seleccionan de

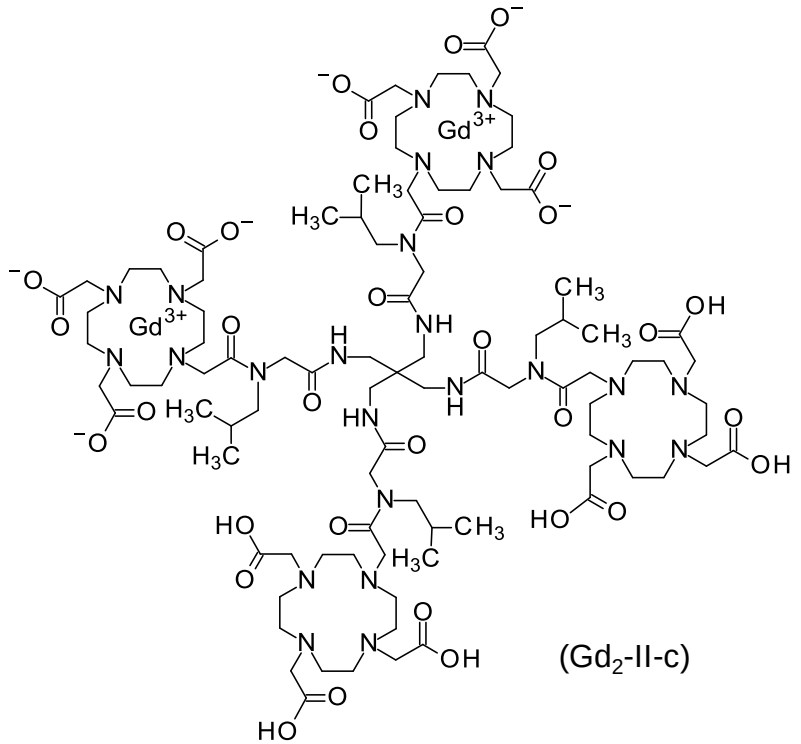
quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–c),



(Gd_3-II-c)

,

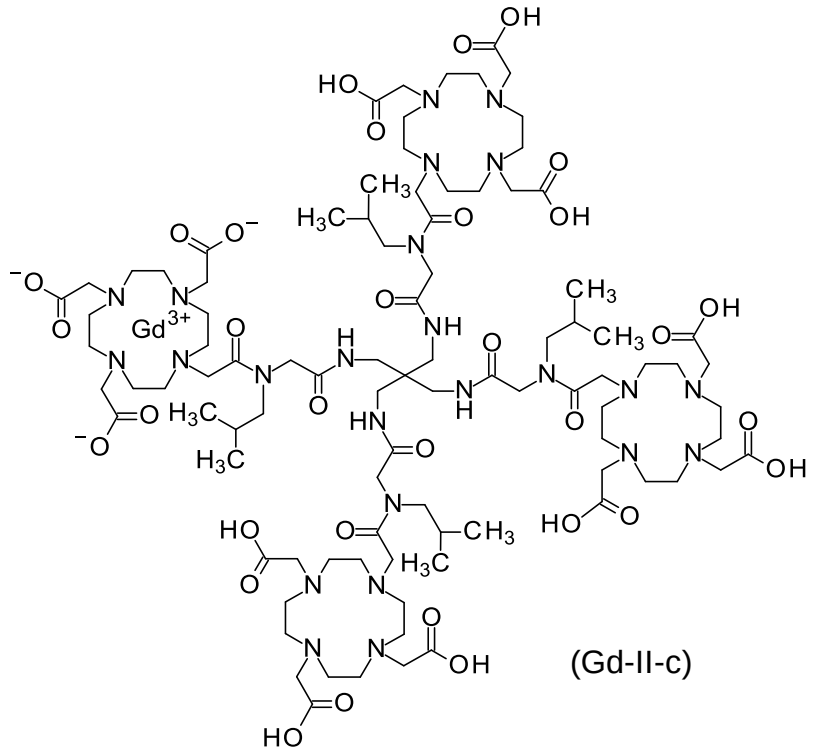
quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–c),



(Gd$_2$-II-c)

,

quelato derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–c),

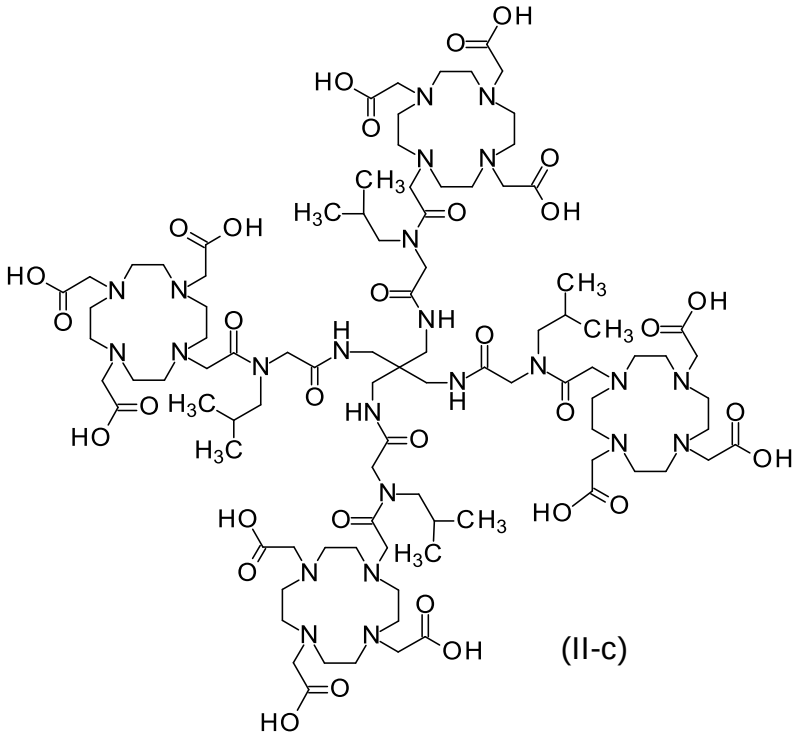


(Gd-II-c)

,

y

tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–c),



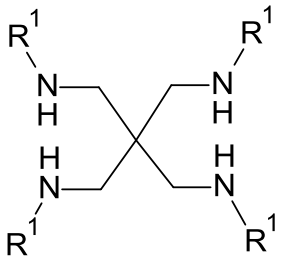
(II-c)

,

o estereoisómeros, tautómeros o sales de estos, o mezclas de los mismos,

preferentemente en el intervalo de 0,01 a 1,25% molar [con referencia a la concentración molar total de Gd].

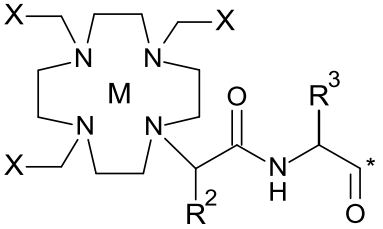
De acuerdo con una vigesimonovena forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I):



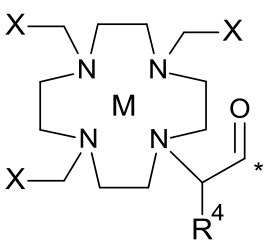
(I),

en la que

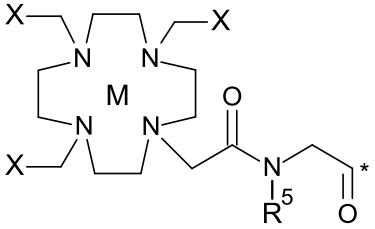
R^1 representa un grupo seleccionado de:



,



y



,

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

R^2, R^3 y R^4 independientemente uno del otro representan un átomo de hidrógeno o 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:

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,

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:

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,

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

M representa un ion de un metal paramagnético,

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

dicha formulación además comprende

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 del metal paramagnético], en donde el quelato subestequiométrico se selecciona de uno o más de quelato derivado de M_3–DO3A, quelato derivado de M_2–DO3A, quelato derivado de M–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,

en donde los uno, dos o tres ligandos de DO3A de dichos quelatos subestequiométricos, que no están complejizados con iones de metales paramagnéticos, y los cuatro ligandos de DO3A del tetra–

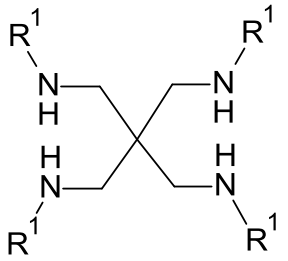
ligando derivado de DO3A, pueden estar presentes como complejos o sales con iones Ca^{2+}, iones Na^{+}, iones Zn^{2+}, iones Mg^{2+}, o iones de meglumina o como ácidos carboxílicos libres,

un solvente farmacéuticamente aceptable, y

opcionalmente que 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 ion metálico paramagnético/L a 1000 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 60 a 750 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 70 a 700 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 80 a 650 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 90 a 600 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 100 a 500 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 150 a 450 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), más particularmente en un intervalo de 200 a 400 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), e incluso más particularmente en un intervalo de 250 a 350 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive).

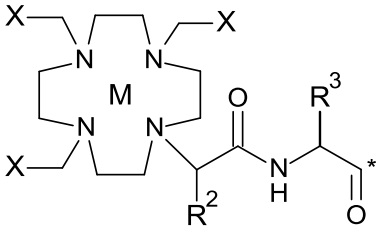
De acuerdo con una trigésima forma de realización del primer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I):



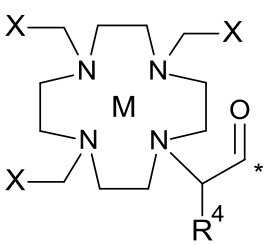
(I),

en la que

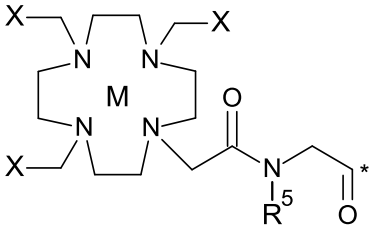
R^1 representa un grupo seleccionado de:



,



y



,

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

R^2, R^3 y R^4 independientemente uno del otro representan un átomo de hidrógeno o 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:

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,

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:

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,

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

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,

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,

un solvente farmacéuticamente aceptable, y

opcionalmente que 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), particularmente en un intervalo de 60 a 750 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 70 a 700 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 80 a 650 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 90 a 600 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 100 a 500 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 150 a 450 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), más particularmente en un intervalo de 200 a 400 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), e incluso más particularmente en un intervalo de 250 a 350 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive).

Debido, en particular, a la unión de metal paramagnético libre por parte de BT–DO3A (Butrol) o cualquier otro ligando libre tal como DOTA (ácido 1,4,7,10–tetraazaciclododecano tetraacético), DTPA (ácido dietilentriamina pentaacético) y HP–DO3A (ácido 2–hidroxipropil–1,4,7,10–tetraazaciclododecano triacético), de acuerdo con ciertas formas de realización, la formulación que es objeto de una o más de las diversas formas de realización de la presente divulgación también puede comprender un complejo entre BT–DO3A o cualquier otro ligando libre y un metal de unión débil, opcionalmente que incluye meglumina u otro agente catiónico, particularmente en el intervalo de 0,002% a 0,5% mol/mol (inclusive), particularmente en el intervalo de 0,01% a 0,5% mol/mol (inclusive), esta proporción se correlaciona con la concentración total de iones metálicos paramagnéticos, tal como la concentración de Gd^{3+}, en dicha formulación. Particularmente, el complejo entre BT–DO3A o cualquier otro ligando libre y un ion de metal paramagnético es un quelato de metal paramagnético. La naturaleza del metal quelado por BT–DO3A o cualquier otro ligando libre es predominantemente la misma que la del metal paramagnético quelado por el ligando quelante del complejo de la fórmula (I). Sin embargo, la formulación de acuerdo con diversas formas de realización de la divulgación también puede comprender una pequeña proporción de BT–DO3A libre y/o un complejo entre BT–DO3A y un metal que no es aquel que fue quelado por el ligando quelante del complejo de la fórmula (I). Por lo tanto, la formulación también puede comprender un complejo entre BT–DO3A y un ion de cualquier metal que pueda extraerse de los recipientes, por ejemplo, de una superficie de un recipiente de almacenamiento o reacción de vidrio, plástico o metal en donde la formulación es preparada y/o almacenada, por ejemplo, ion de hierro, cobre y/o magnesio.

Las formulaciones farmacéuticas líquidas que comprenden tetra-quelatos derivados de Gd_4–DO3A de la fórmula general (I), como se definió anteriormente, exhiben una alta relaxividad,

que es una medida de la eficiencia en los procedimientos de obtención de imágenes MRI, y una eficiencia de masa mejorada (costo de la producción industrial). De acuerdo con diversas formas de realización, las formulaciones pueden exhibir valores de relaxividad para r_1 en el intervalo de 10 a 14 L $mmol^{-1}$ s^{-1} Gd^{-1} (a 1,41 T, plasma humano). Las relaxividades observadas pueden ser de 2–3 veces más altas que las asociadas con formulaciones que comprenden agentes de contraste de MRI convencionales, en particular gadobutrol y gadopentetato dimeglumina. Los tetra-quelatos derivados de DO3A de la fórmula general (I) son sumamente adecuados para la obtención de imágenes de campo magnético alto (por ejemplo, campos de 3 Tesla). Las altas relaxividades observadas con las formulaciones farmacéuticas que comprenden los tetra-quelatos derivados de Gd_4–DO3A pueden dar lugar a una calidad de imagen mejorada a dosis más bajas de concentraciones de metal paramagnético. Asimismo, en ciertas formas de realización, una dosificación más baja para el agente de contraste puede dar lugar a formulaciones con concentraciones molares reducidas del agente de contraste en el solvente farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con estas formas de realización, las formulaciones con concentraciones molares reducidas del agente de contraste pueden exhibir viscosidades reducidas, en comparación con las formulaciones de agentes de contraste de MRI convencionales que tienen concentraciones molares más altas del agente de contraste. Las formulaciones con viscosidades reducidas pueden dar lugar a una administración más sencilla de cantidades equivalentes de ion de metal paramagnético con mejores características de mezclado con las soluciones salinas coadministradas y sin fluctuaciones significativas del flujo de fluidos, por ejemplo, cuando hacen la transición de inyección de formulación de agente de contraste de alta viscosidad a soluciones salinas de viscosidad más baja.

Los tetra-quelatos derivados de Gd_4–DO3A de la fórmula general (I) exhiben varias características funcionales que resultan particularmente excepcionales por sí mismas o en cualquier combinación:

En particular, se ha descubierto que dichos tetra-quelatos derivados de DO3A de acuerdo con las diversas formas de realización de la presente divulgación exhiben una o más de las siguientes características:

- una alta relaxividad
- un perfil farmacocinético favorable
- una rápida y completa excreción
- una alta estabilidad
- una alta solubilidad
- el potencial de reducir de manera significativa la dosis y el potencial de tomar imágenes de cuerpo entero.

Los compuestos que se describen en el documento EP 1931673B1 y en Fries P. et al., Invest. Radiol., 2015 Dic.; 50(12):835–42 tienen un número de hidratación promedio por arriba de 1 (q>1). Se sabe que el incremento del número de moléculas de agua de la esfera interna aumenta las relaxividades, pero también se sabe que disminuyen la estabilidad de los quelatos de Gd (Caravan P., Chem. Soc. Rev., 2006, 35, 512–523; Raymond et al, Bioconjugate Chem., 2005, 16, 3–8).

Los compuestos de acuerdo con diversas formas de realización de la presente divulgación tienen solamente una molécula de agua directamente coordinada al gadolinio dentro del complejo y tienen una muy alta estabilidad (q=1).

Se ha descubierto que la viscosidad de las formulaciones de diversas formas de realización de la presente divulgación es apenas ligeramente más alta que para la solución de cloruro de sodio. En ciertas formas de realización de la presente divulgación, la osmolalidad de la formulación puede ser similar a la solución isotónica de cloruro de sodio o al plasma sanguíneo (275 a 295 mOsm/kg, Pediatr. Nephrol. 2018 Sep. 13); es decir, en el intervalo de 200 a 400 mOsm/kg (inclusive), particularmente en el intervalo de 250 a 350 mOsm/kg (inclusive), y se la considera baja en comparación con otros agentes de contraste de MRI convencionales. Las formulaciones isotónicas para la administración intravenosa de agentes de contraste pueden ser ventajosas porque no tienen un efecto significativo en la distribución del agua entre los espacios intracelulares y extracelulares, en comparación con las soluciones no isotónicas, tal como las soluciones hipotónicas o hipertónicas. En la Tabla 1 se presenta una comparación de la viscosidad y osmolalidad de las formas de realización de las presentes formulaciones y otros agentes de contraste de MRI convencionales. La combinación de baja viscosidad y la isotonicidad con la sangre de las diversas formas de realización de la formulación de la presente divulgación da lugar a una buena tolerancia local de la aplicación de un bolo intravenoso y permite una aplicación conveniente y reproducible mediante un catéter largo y delgado durante la inyección manual (menos presión requerida) y perfiles de flujo más consistentes, por ejemplo durante las transiciones del flujo de fluidos entre el agente de contraste y la solución salina.

Tabla 1: Viscosidades y osmolalidades de una formulación que contiene el tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a) y de medios de contraste comerciales:

Producto	**Viscosidad 20°C** [mPas]	**Viscosidad 37°C** [mPas]	**Osmolalidad** [mOsm/kg]
Cloruro de sodio al 0,9% (m/v)	1,03*	0,74*	287**

Formulación que contiene tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a)	1,87*	1,22*	294*
Gadovist® 1,0	8,86***	4,96***	1603***
Dotarem®	3,4#	2,4#	1350#
ProHance®	2,0##	1,3##	630##
Magnevist®	4,9##	2,9##	1960##
Omniscan®	2,0##	1,4##	789##
OptiMARK®	3,1##	2,0##	1110##
MultiHance®	9,2##	5,3##	1970##

* Sección Experimental, Ejemplo 3

** Pediatr. Nephrol. 2018 Sep. 13

*** Fachinformation des Arzneimittel–Kompendium der Schweiz®

Highlights of Prescribing Information (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204781s001lbl.pdf)

J. Magn. Res. Imaging, 25, 884–899, 2007

De acuerdo con una trigésima primera forma de realización del primer aspecto, el pH de las formulaciones puede estar en un intervalo de 4,5 a 8,5 (inclusive), particularmente en un intervalo de 6,6 a 8,0 (inclusive), más particularmente en un intervalo de 6,9 a 7,9 (inclusive), más particularmente en un intervalo de 7,2 a 7,6. Más particularmente en donde el pH es 7,4. Las formulaciones que tienen un pH dentro de estos intervalos hacen posible, en particular, lograr una solución isohídrica en comparación con las condiciones *in vivo* (pH 7,4).

De acuerdo con una trigésima segunda forma de realización del primer aspecto, las formulaciones de acuerdo con diversas formas de realización de la presente divulgación pueden tamponarse, es decir, comprender por lo menos un tampón seleccionado entre los tampones establecidos para el intervalo de pH de 4,5 a 8,5 (inclusive), los tampones se seleccionan de 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, y particularmente el tampón es trometamol.

Proceso para preparar una formulación farmacéutica del agente de contraste

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente divulgación comprende un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida de acuerdo con la presente divulgación, proceso que 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 definió anteriormente, 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 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 del 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+}, particularmente en un intervalo de 70 a 700 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 80 a 650 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 90 a 600 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 100 a 500 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 150 a 450 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), más particularmente en un intervalo de 200 a 400 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), e incluso más particularmente en un intervalo de 250 a 350 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 adición de una cantidad adicional del solvente farmacéuticamente aceptable; y

h) Opcionalmente esterilizar la solución.

De acuerdo con una segunda forma de realización del segundo aspecto, la presente divulgación comprende un proceso para preparar una formulación de acuerdo con diversas formas de realización de la presente divulgación, proceso que 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) 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 definió anteriormente, 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), particularmente en un intervalo de 60 a 750 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 70 a 700 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 80 a 650 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 90 a 600 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 100 a 500 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 150 a 450 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), más particularmente en un intervalo de 200 a 400 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), e incluso más particularmente en un intervalo de 250 a 350 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 adición de una cantidad adicional del solvente farmacéuticamente aceptable; y

h) Opcionalmente esterilizar la solución.

De acuerdo con las diversas formas de realización, el orden de las etapas b), c), d) y e) es intercambiable. Es decir, cuando se lleva a cabo el método, las letras identificadoras (es decir, a), b), c), etc.) no tienen la finalidad de indicar un orden específico para efectuar las etapas del método.

De acuerdo con diversas formas de realización, el orden de las etapas f) y g) es indistinto.

El término "solvente farmacéuticamente aceptable" pretende incluir solventes que son adecuados para la aplicación parenteral, es decir, para la inyección intravenosa. Particularmente, este solvente puede ser agua para inyección o una solución salina, más particularmente agua para inyección.

El término “solución tamponante” pretende referirse a una solución en un solvente farmacéuticamente aceptable que comprende un tampón establecido para un intervalo de pH de 4,5 a 8,5 (inclusive), particularmente un intervalo de 6,6 a 8,0 (inclusive), más particularmente un intervalo de 6,9 a 7,9 (inclusive), más particularmente un intervalo de 7,2 a 7,6. Incluso más particularmente el pH se ajusta a un valor de 7,4. El tampón que se utiliza en la etapa b) se escoge de entre 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, y particularmente el tampón es trometamol.

El ajuste del pH, por ejemplo en la etapa b), puede llevarse a cabo agregando uno de los tampones mencionados anteriormente y/o elevando el pH mediante la adición de una solución acuosa de una base (p. ej., hidróxido de sodio o meglumina) o bajando el pH mediante la adición de una solución acuosa de un ácido (p. ej., ácido clorhídrico).

El compuesto capaz de formar un quelato con cualquier ion de metal paramagnético M libre agregado en la etapa c) se escoge de entre Ca–BT–DO3A (Calcobutrol), Ca–DOTA, Ca–HP–DO3A y Ca–DTPA o de los respectivos ligandos libres, o sus sales con metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de transición débilmente ligados o bases orgánicas. Particularmente, el compuesto capaz de formar un complejo con cualquier 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 respecto de la concentración de Gd total en la formulación.

La etapa c) de adición de Ca–BT–DO3A se lleva a cabo convenientemente en un intervalo de temperaturas de 15 a 60°C (inclusive), preferentemente 15 a 40° C (inclusive).

El tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) agregado en la etapa d) es preferentemente un tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A, particularmente seleccionado de los quelatos de las fórmulas (I–a), (I–b) y (I–c), como se definió anteriormente, más particularmente el tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) es el tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a), como se definió anteriormente.

El tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) es agregado en la etapa d) en un intervalo de temperaturas de 15 a 60°C (inclusive), particularmente 15 a 40°C (inclusive), en cantidad suficiente para producir una solución final que tiene una formulación farmacéutica líquida con una concentración de 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 de metal paramagnético no es Gd^{3+}, o cuando un compuesto capaz de formar un complejo con cualquier ion de metal paramagnético M libre es agregado en la etapa c), el ion de metal paramagnético puede ser Gd^{3+}; y en cantidad suficiente para producir una solución final que tiene una formulación farmacéutica líquida 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 de metal paramagnético también puede ser Gd^{3+}, particularmente en un intervalo de 70 a 700 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 80 a 650 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 90 a 600 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 100 a 500 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 150 a 450 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), más particularmente en un intervalo de 200 a 400 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), e incluso más particularmente en un intervalo de 250 a 350 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive).

El hecho de que la etapa de mezclado d) pueda llevarse a cabo sin calentamiento es una ventaja, dado que se evitan las reacciones o la descomposición químicas que generarían productos potencialmente tóxicos.

El agente de isotonicidad agregado en la etapa e) particularmente es cloruro de sodio.

La cantidad de cloruro de sodio agregada en la etapa e) se añade con el fin de producir una formulación, que es preferentemente isotónica al plasma sanguíneo.

El pH de la solución en la etapa f) se ajusta a un pH en un intervalo de pH 4,5 a 8,5 (inclusive), particularmente en un intervalo de 6,6 a 8,0 (inclusive), más particularmente en un intervalo de 6,9 a 7,9 (inclusive), más particularmente en un intervalo de 7,2 a 7,6. Todavía más particularmente, el pH se ajusta a un valor de 7,4.

La etapa f) de ajuste del pH se lleva a cabo particularmente por la adición de uno de los tampones mencionados anteriormente y/o por la adición de una solución acuosa de una base (p. ej., hidróxido de sodio o meglumina) o una solución acuosa de un ácido (p. ej., ácido clorhídrico).

La etapa g) de ajuste de la concentración de dicho quelato de dicha fórmula (I) se lleva a cabo particularmente después de medir la densidad de la formulación, mediante la adición de un solvente farmacéuticamente aceptable. La concentración buscada de quelato de la fórmula (I) en la formulación está 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+}, o cuando un compuesto capaz de formar un complejo con cualquier ion de metal paramagnético M libre es agregado en la etapa c), el ion de metal paramagnético puede ser Gd^{3+}; y en cantidad suficiente para producir una solución final que tiene una formulación farmacéutica líquida 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+}, particularmente en un intervalo de 70 a 700 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 80 a 650 mmol de ion metálico

paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 90 a 600 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 100 a 500 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 150 a 450 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), más particularmente en un intervalo de 200 a 400 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), e incluso más particularmente en un intervalo de 250 a 350 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive).

La etapa g) de ajuste de la concentración del quelato de la fórmula (I) como se definió anteriormente es particularmente una etapa de ajuste del volumen por la adición de solvente farmacéuticamente aceptable, de modo de regular la densidad de la formulación líquida hasta una densidad en un intervalo de 1,0 a 1,3 $g \cdot cm^{-3}$ (inclusive), particularmente en un intervalo de 1,0 a 1,2 $g \cdot cm^{-3,}$ más particularmente hasta una densidad en un intervalo de 1,075 a 1,125 $g \cdot cm^{-3}$.

La etapa h) de esterilización de la formulación se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica.

De acuerdo con una tercera forma de realización del segundo aspecto, la presente divulgación comprende un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida, en donde la etapa de disolver el tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) comprende:

disolver un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) como se definió anteriormente, en un solvente farmacéuticamente aceptable o un tampón acuoso para proveer una primera solución, en donde el tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) se disuelve en cantidad suficiente para producir una formulación farmacéutica líquida que tiene 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 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+}, particularmente en un intervalo de 70 a 700 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 80 a 650 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 90 a 600 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 100 a 500 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 150 a 450 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), más particularmente en un intervalo de 200 a 400 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), e incluso más particularmente en un intervalo de 250 a 350 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive).

De acuerdo con una cuarta forma de realización del segundo aspecto, la presente divulgación comprende un proceso para preparar una formulación de acuerdo con la presente divulgación, en donde el proceso comprende:

disolver una cantidad del compuesto capaz de formar un quelato con ion de metal 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 definió anteriormente, 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), particularmente en un intervalo de 60 a 750 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 70 a 700 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 80 a 650 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 90 a 600 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 100 a 500 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 150 a 450 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), más particularmente en un intervalo de 200 a 400 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive), e incluso más particularmente en un intervalo de 250 a 350 mmol de ion metálico paramagnético/L (inclusive).

De acuerdo con una quinta forma de realización del segundo aspecto, la presente divulgación comprende un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida, en donde la etapa de disolver el tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) comprende:

disolver el tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I) como se definió anteriormente, en un 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) 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) en un intervalo de 60 a 750 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 70 a 700 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 80 a 650 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 90 a 600 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 100 a 500 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 150 a 450 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), más particularmente en un intervalo de 200 a 400 mmol de

Gd^{3+}/L (inclusive), e incluso más particularmente en un intervalo de 250 a 350 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive).

De acuerdo con una sexta forma de realización del segundo aspecto, la presente divulgación comprende un proceso para preparar una formulación de acuerdo con la presente divulgación, en donde el proceso comprende:

disolver una cantidad de un compuesto capaz de formar un complejo con ion de metal paramagnético M libre 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 un 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) como se definió anteriormente, 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 el intervalo de 1 mmol de Gd^{3+}/L a 1000 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en el intervalo de 60 a 750 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en el intervalo de 70 a 700 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en el intervalo de 80 a 650 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en el intervalo de 90 a 600 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en el intervalo de 100 a 500 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en el intervalo de 150 a 450 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), más particularmente en el intervalo de 200 a 400 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), e incluso más particularmente en el intervalo de 250 a 350 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive).

De acuerdo con una séptima forma de realización del segundo aspecto, la presente divulgación comprende un proceso para preparar una formulación de acuerdo con la presente divulgación, en donde el proceso comprende:

disolver una cantidad de Ca–BT–DO3A 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 un 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) como se definió anteriormente, 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) en el intervalo de 1 mmol de Gd^{3+}/L a 1000 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en el intervalo de 60 a 750 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en el intervalo de 70 a 700 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en el intervalo de 80 a 650

mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en el intervalo de 90 a 600 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en el intervalo de 100 a 500 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en el intervalo de 150 a 450 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), más particularmente en el intervalo de 200 a 400 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), e incluso más particularmente en el intervalo de 250 a 350 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive).

De acuerdo con una octava forma de realización del segundo aspecto, la presente divulgación comprende un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida, en donde la etapa de disolver el tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) comprende:

disolver un tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a) como se definió anteriormente, 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), particularmente en un intervalo de 70 a 700 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 80 a 650 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 90 a 600 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 100 a 500 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 150 a 450 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), más particularmente en un intervalo de 200 a 400 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), e incluso más particularmente en un intervalo de 250 a 350 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive).

De acuerdo con una novena forma de realización del segundo aspecto, la presente divulgación comprende un proceso para preparar una formulación de acuerdo con la presente divulgación, en donde el proceso comprende:

disolver una cantidad de un compuesto capaz de formar un complejo con ion de metal paramagnético M libre 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 definió anteriormente, 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), particularmente en un intervalo de 60 a 750 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 70 a 700 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un

intervalo de 80 a 650 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 90 a 600 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 100 a 500 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 150 a 450 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), más particularmente en un intervalo de 200 a 400 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), e incluso más particularmente en un intervalo de 250 a 350 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive).

De acuerdo con una décima forma de realización del segundo aspecto, la presente divulgación comprende un proceso para preparar una formulación de acuerdo con la presente divulgación, en donde 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 definió anteriormente, 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), particularmente en un intervalo de 60 a 750 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 70 a 700 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 80 a 650 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 90 a 600 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 100 a 500 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), particularmente en un intervalo de 150 a 450 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), más particularmente en un intervalo de 200 a 400 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive), e incluso más particularmente en un intervalo de 250 a 350 mmol de Gd^{3+}/L (inclusive).

De acuerdo con una decimoprimera forma de realización del segundo aspecto, la presente divulgación comprende un proceso para preparar una formulación de acuerdo con la presente divulgación, en donde el proceso además comprende:

ajustar el pH de la solución de contraste a un pH en el intervalo de 4,5 a 8,5 (inclusive), particularmente en el intervalo de 6,6 a 8,0, (inclusive), más particularmente en el intervalo de 6,9 a 7,9 (inclusive), más particularmente en el intervalo de 7,2 a 7,6, más particularmente ajustar el pH a 7,4.

De acuerdo con una decimosegunda forma de realización del segundo aspecto, el proceso comprende las etapas a) y d), y opcionalmente cualquiera de las etapas b), c), e), f), g) y h) o

combinaciones de estas, dichas etapas son como se definió anteriormente en la presente descripción.

De acuerdo con un tercer aspecto, la presente divulgación comprende una formulación farmacéutica líquida obtenida de acuerdo con el proceso de preparación de una formulación de acuerdo con las diversas formas de realización de la presente divulgación.

Uso de las formulaciones y medios de contraste

De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente divulgación comprende el uso de una formulación de acuerdo con la presente divulgación para el diagnóstico médico por imágenes, o para el monitoreo diagnóstico de la eficacia de un tratamiento terapéutico, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente aceptable de una formulación farmacéutica descripta anteriormente.

Las formas de realización de la presente divulgación se relacionan, entonces, con un medio de contraste para el diagnóstico médico por imágenes, que comprende la citada formulación farmacéutica líquida.

De acuerdo con una segunda forma de realización del cuarto aspecto, la presente divulgación comprende el uso de una formulación de acuerdo con la presente divulgación o los medios de contraste previamente descriptos para las secuencias de MRI mejoradas por contraste para todas las regiones del cuerpo. Las aplicaciones para la formulación de acuerdo con la presente divulgación incluyen indicaciones cardiovasculares, oncológicas e inflamatorias para diferentes regiones del cuerpo.

De acuerdo con una tercera forma de realización del cuarto aspecto, la presente divulgación comprende el uso de una formulación de acuerdo con la presente divulgación o los medios de contraste previamente descriptos para la detección y caracterización de lesiones del SNC, lesiones del hígado y abdomen, lesiones del riñón y la pelvis, en angiografía por RM, así como para indicaciones en otros órganos o regiones (por ejemplo, lengua, cabeza y cuello, sistema cardiovascular, mama, pecho, extremidades, articulaciones).

De acuerdo con una cuarta forma de realización del cuarto aspecto, la presente divulgación comprende el uso de las formulaciones o los medios de contraste previamente descriptos en

el diagnóstico de enfermedades, en particular enfermedades cancerosas, inflamatorias, neurológicas o vasculares.

Las diversas formas de realización de la presente divulgación también se relacionan con las citadas formulaciones o los citados medios de contraste que fueron previamente descriptos, para el uso de estos en un método de obtención de imágenes, en particular un método como el que se describirá más adelante aquí.

De acuerdo con un quinto aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para obtener imágenes del cuerpo entero de un individuo o de una parte del cuerpo, que comprende una etapa de obtener una o más imágenes del cuerpo entero o de una parte del cuerpo de un individuo por medio de una técnica de imágenes médicas, en la que el cuerpo entero o la parte del cuerpo del individuo comprende la formulación como se describió anteriormente aquí, en la que el contraste de imágenes de una o más imágenes está asociado a la presencia del tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I).

De acuerdo con otra forma de realización, el método de obtención de imágenes médicas de acuerdo con la presente divulgación comprende una etapa previa de inyección o de administración de la formulación del medio de contraste al individuo, preferentemente una administración parenteral, preferentemente una inyección intravenosa, intraarterial o intraarticular.

En los métodos de imágenes médicas definidos anteriormente, las imágenes se obtienen preferentemente por Imágenes de Resonancia Magnética (MRI).

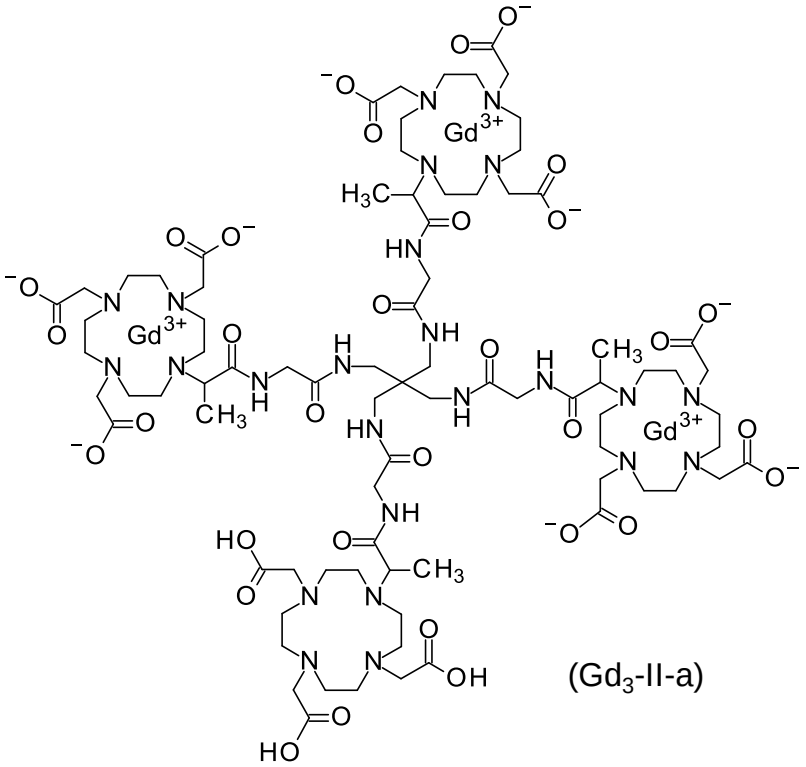
Para un diagnóstico por MRI, la administración intravenosa por inyección se lleva a cabo típicamente a una dosis en el intervalo de 0,01 a 0,3 mmol de Gd/kg de peso corporal (inclusive). La dosis farmacéuticamente aceptable dependerá de la vía de administración, así como del paciente y en particular de la naturaleza del trastorno que se desea estudiar.

Para una inyección intravenosa y observación por MRI, la concentración de la formulación se encuentra típicamente en el intervalo de 1 a 1000 mmol de Gd/L (inclusive), y la dosis que se administra al paciente en función de su peso estará, según corresponda, en el intervalo de 0,01 a 0,3 mmol de Gd/kg de peso corporal (inclusive) y preferentemente en el intervalo de 0,01 a 0,1 mmol de Gd/kg de peso corporal.

Entre las indicaciones diagnósticas ventajosas, se pueden mencionar las indicaciones que ya se emplean clínicamente y las indicaciones para las cuales el resultado diagnóstico resulta mejorado mediante el uso de agentes de contraste.

De acuerdo con un sexto aspecto, la presente divulgación comprende tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio (Gd^{3+}), que se seleccionan del grupo que consiste en:

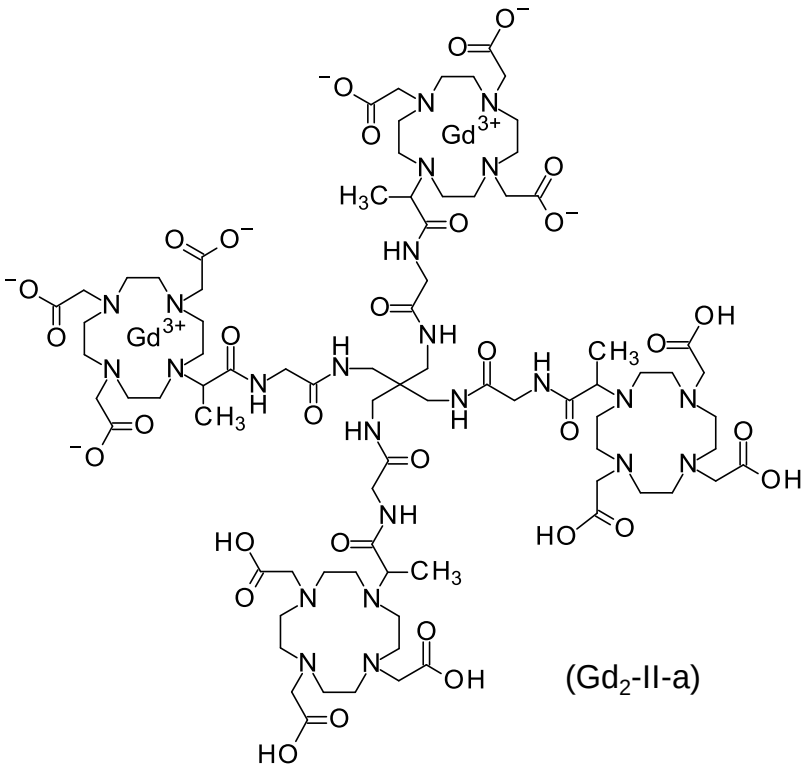
quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–a),



(Gd_3-II-a)

,

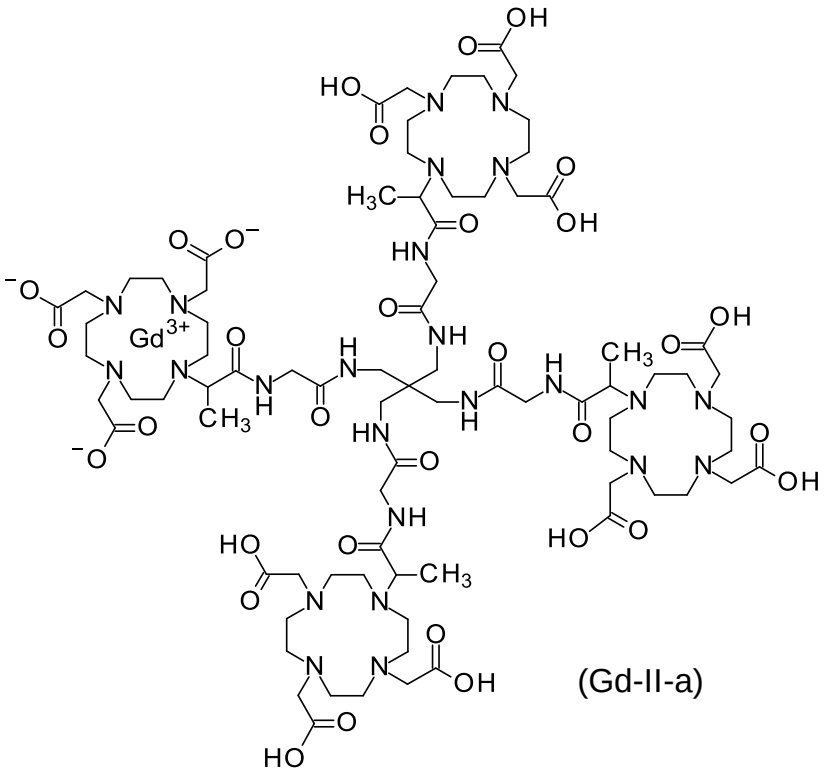
quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–a),



(Gd$_2$-II-a)

y

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



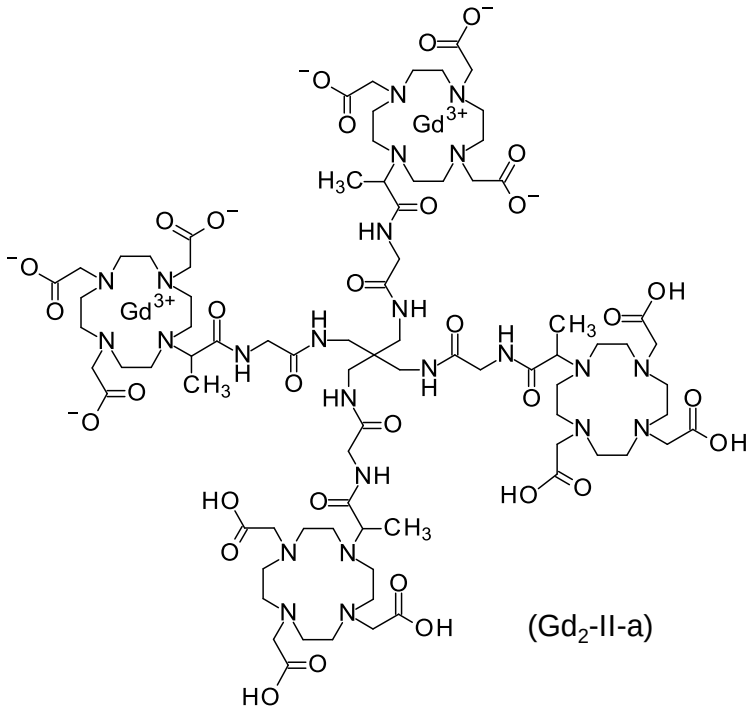
(Gd-II-a)

,

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

De acuerdo con una segunda forma de realización del sexto aspecto, la presente divulgación comprende tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio (Gd^{3+}), que se seleccionan del grupo que consiste en:

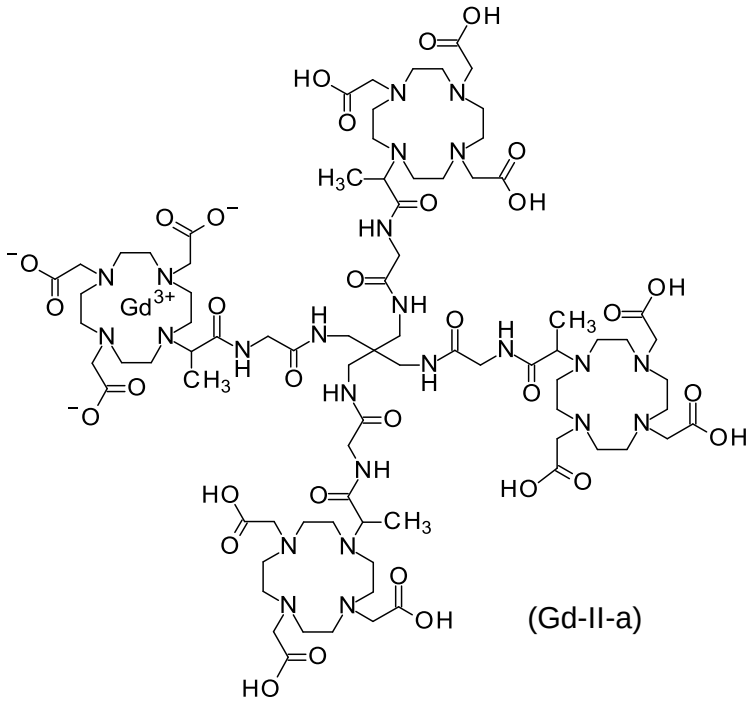
quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–a),



(Gd_2-II-a)

y

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



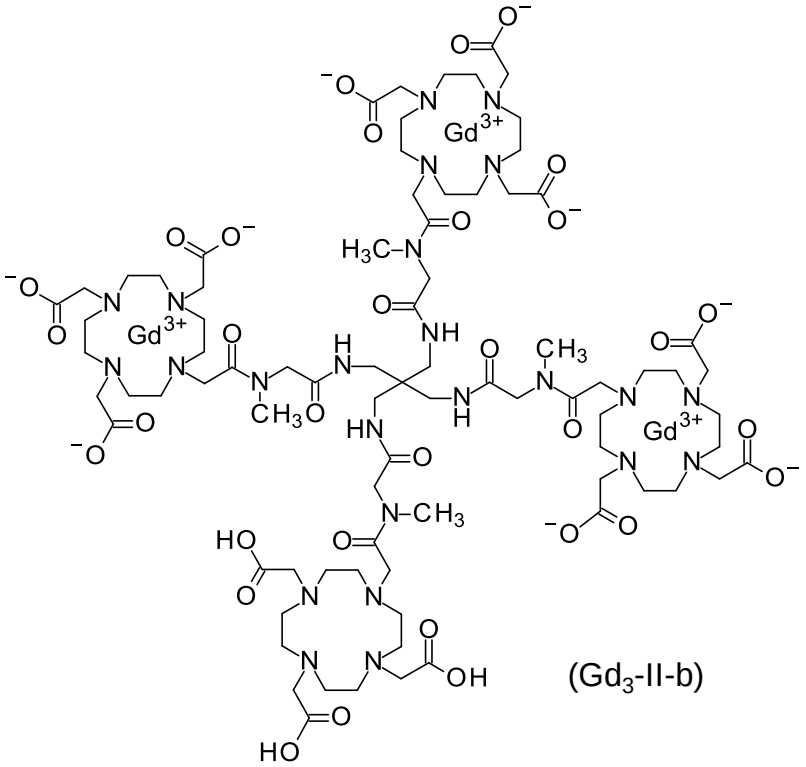
(Gd-II-a)

,

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

De acuerdo con una variante del sexto aspecto, la presente divulgación comprende tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio (Gd^{3+}), que se seleccionan del grupo que consiste en:

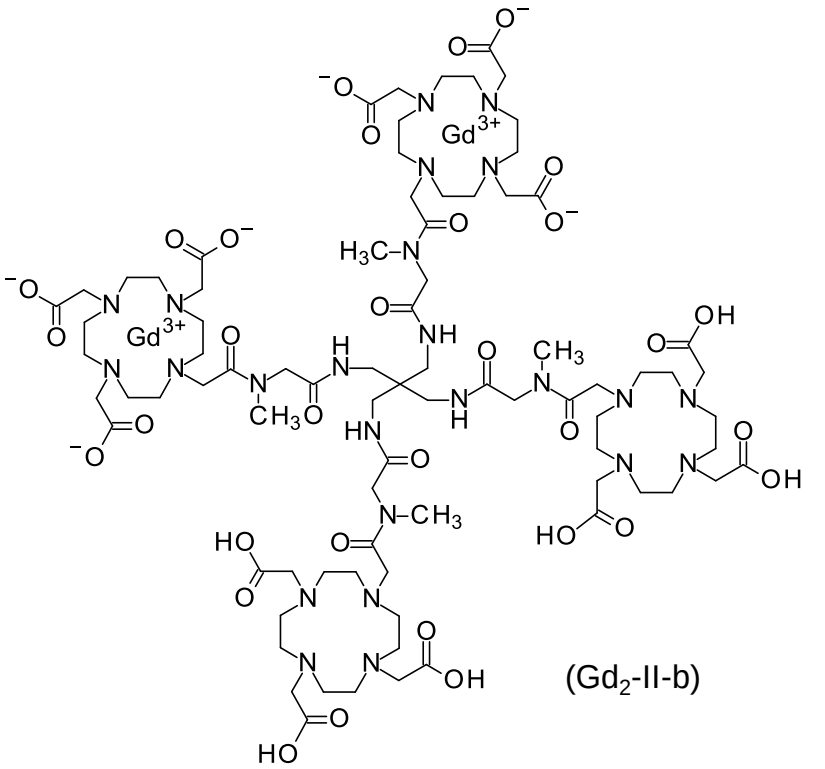
quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–b),



(Gd_3-II-b)

,

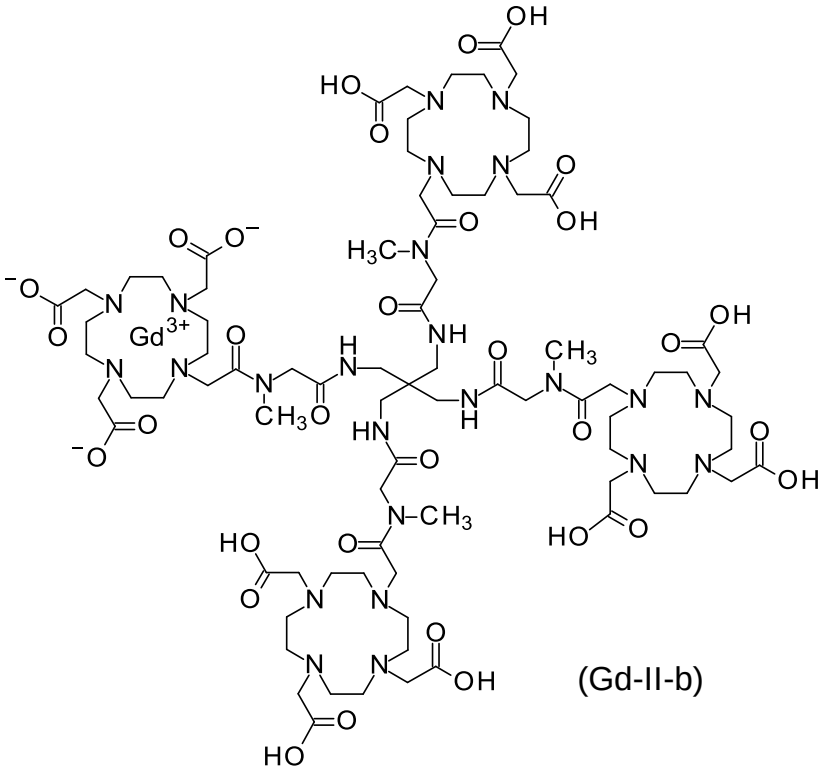
quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–b),



(Gd$_2$-II-b)

,

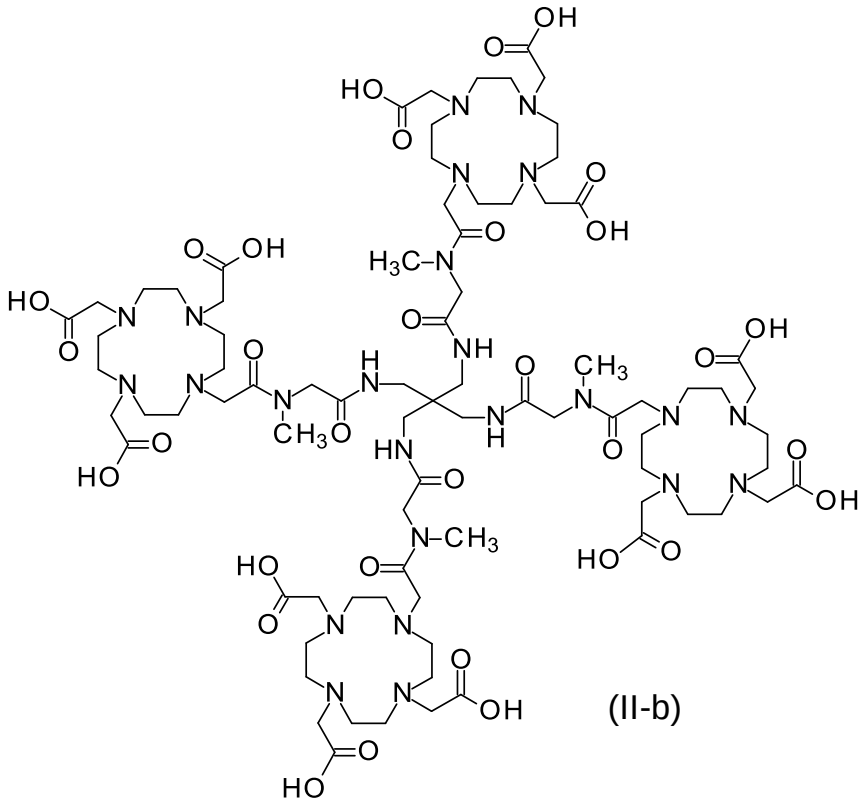
quelato derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–b),



(Gd-II-b)

y

tetra–ligando derivado de Gd DO3A de la fórmula (II–b),



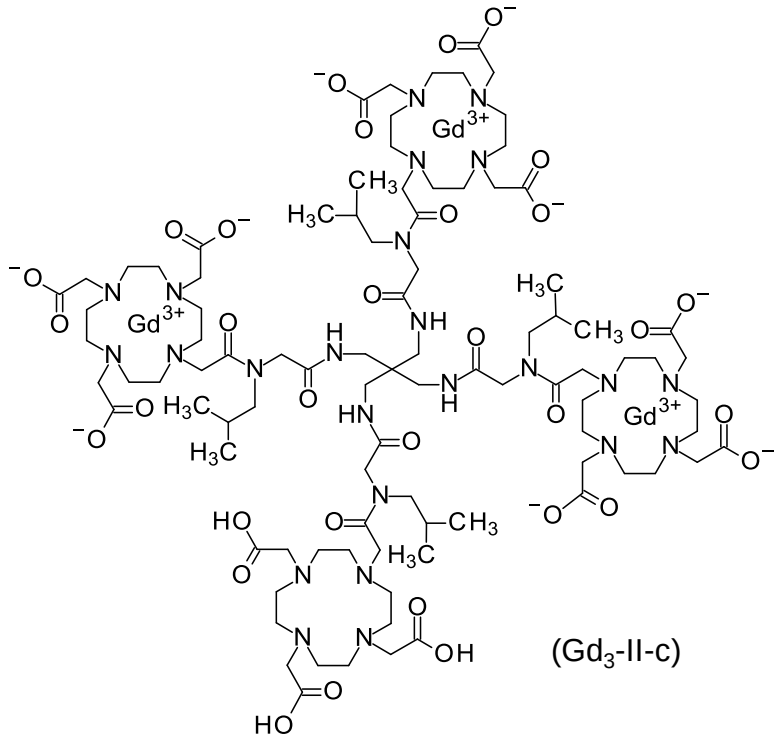
(II-b)

,

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

De acuerdo con otra variante del sexto aspecto, la presente divulgación comprende tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio (Gd^{3+}), que se seleccionan del grupo que consiste en:

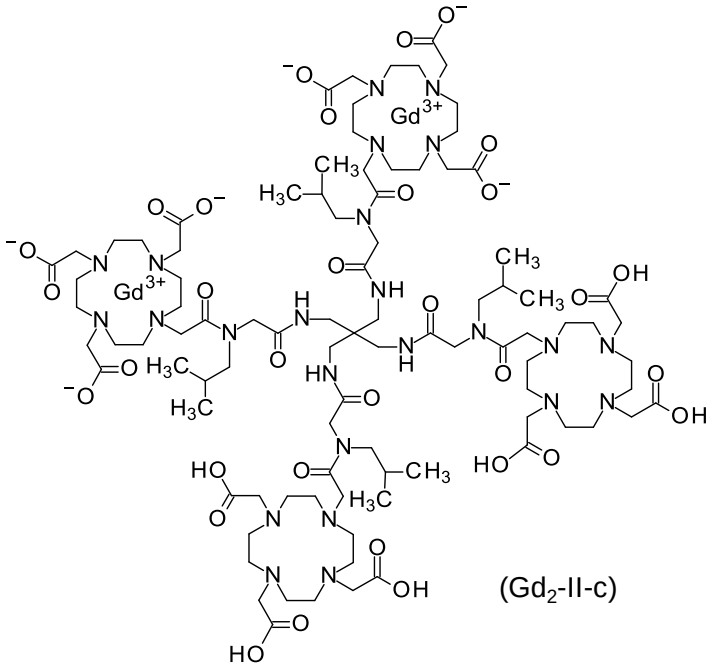
quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–c),



(Gd$_3$-II-c)

,

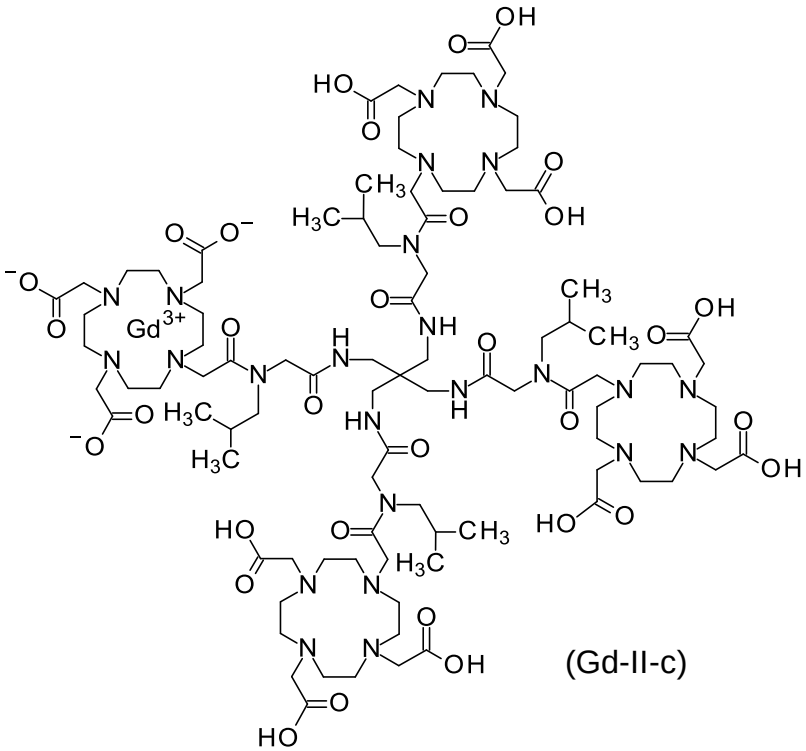
quelato derivado de Gd$_2$–DO3A de la fórmula (Gd$_2$–II–c),



(Gd$_2$-II-c)

,

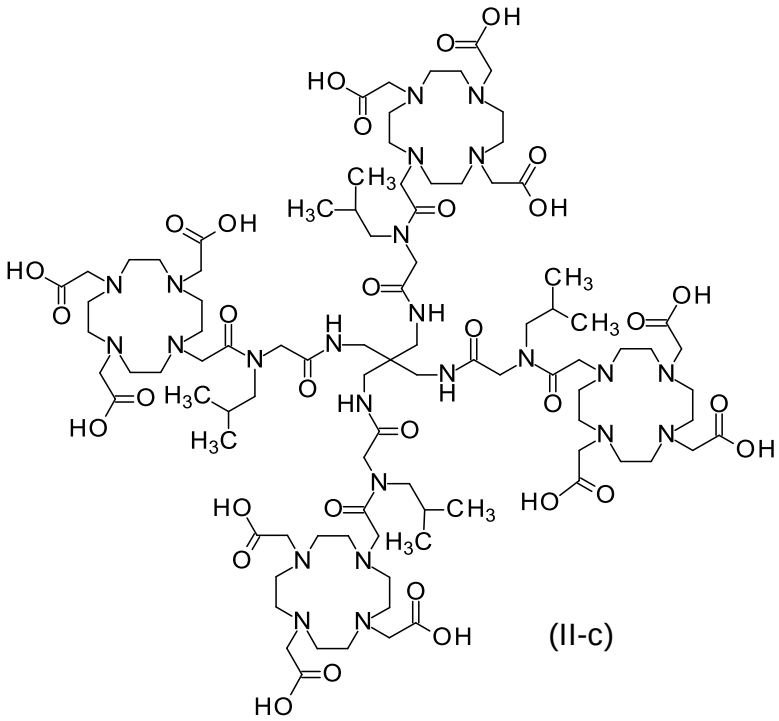
quelato derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–c),



(Gd-II-c)

y

tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–c),



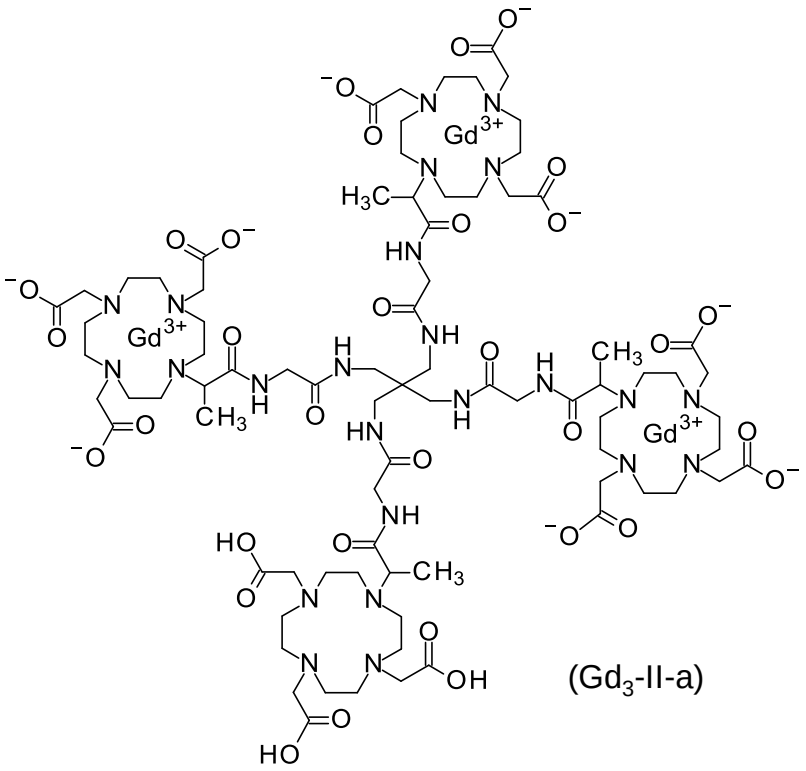
(II-c)

,

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

De acuerdo con un séptimo aspecto, la presente divulgación comprende el uso de tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio (Gd^{3+}), que se seleccionan del grupo que consiste en:

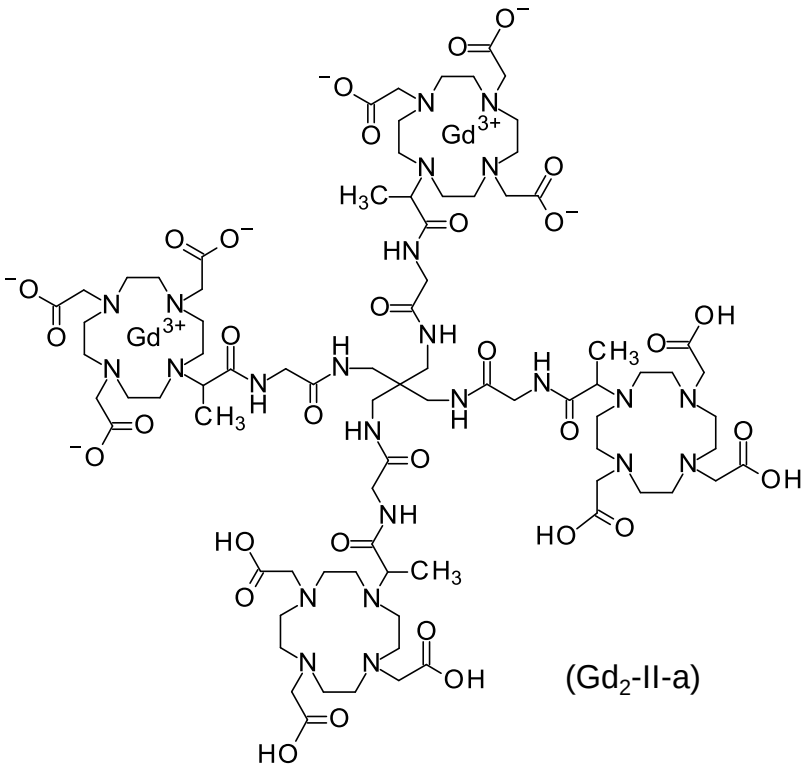
quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–a),



(Gd_3-II-a)

,

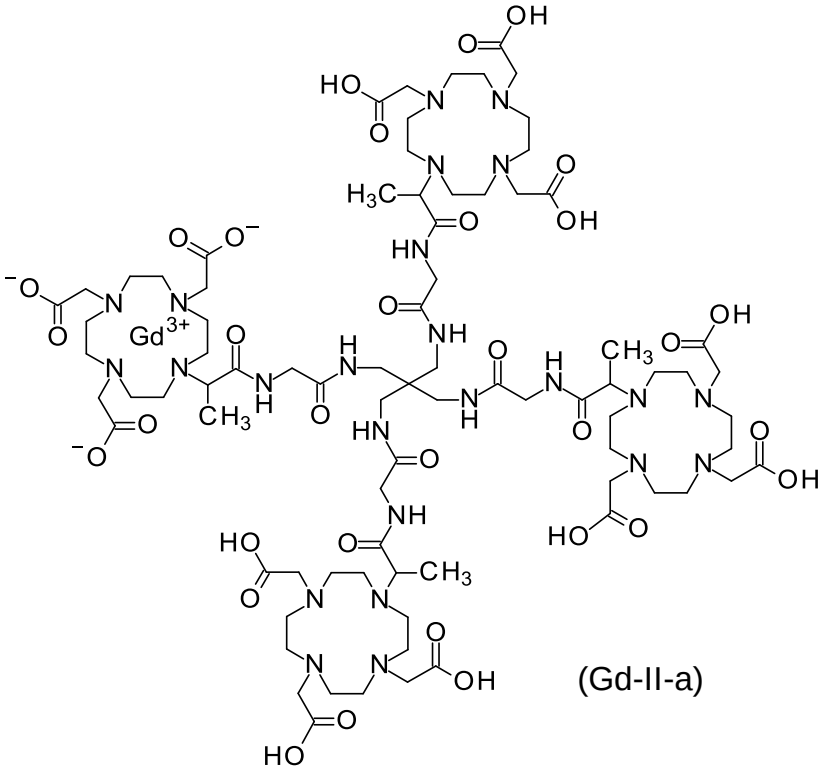
quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–a),



(Gd_2-II-a)

,

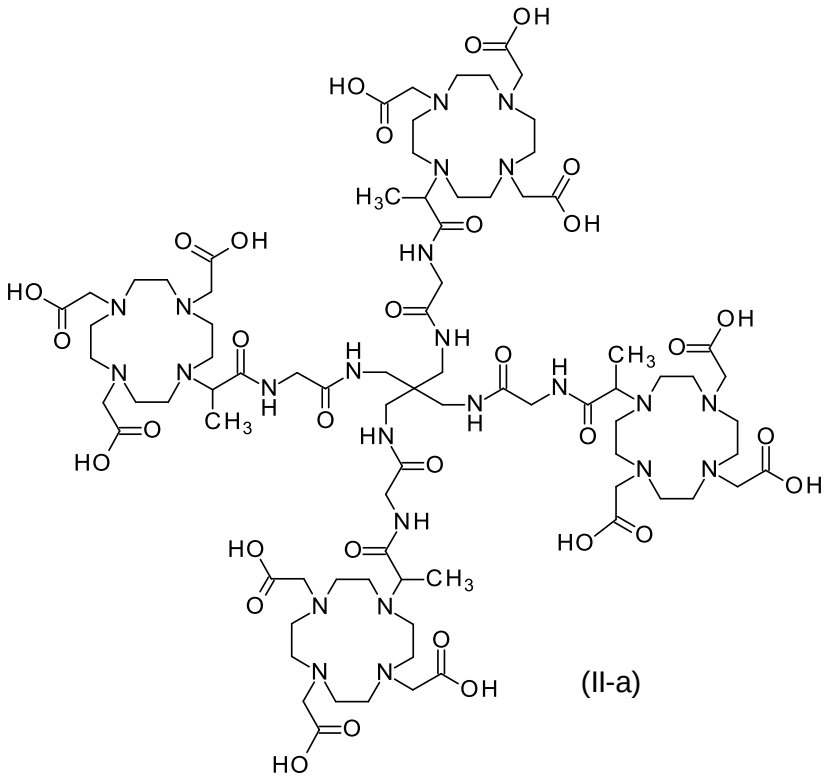
quelato derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–a),



(Gd-II-a)

y

tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–a),



(II-a)

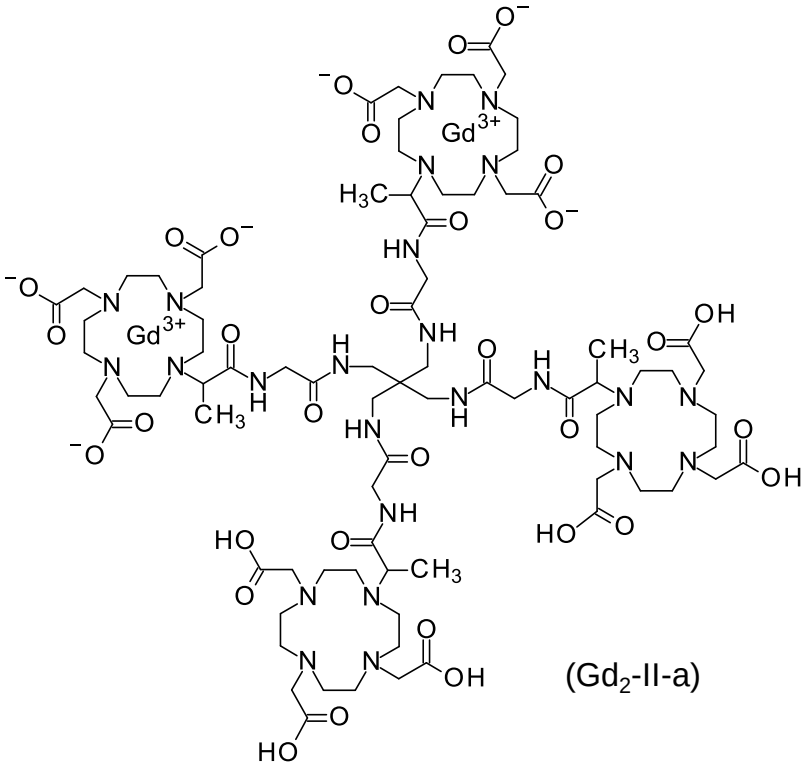
,

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.

De acuerdo con una segunda forma de realización del séptimo aspecto, la presente divulgación comprende el uso de tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio (Gd^{3+}), que se seleccionan del grupo que consiste en:

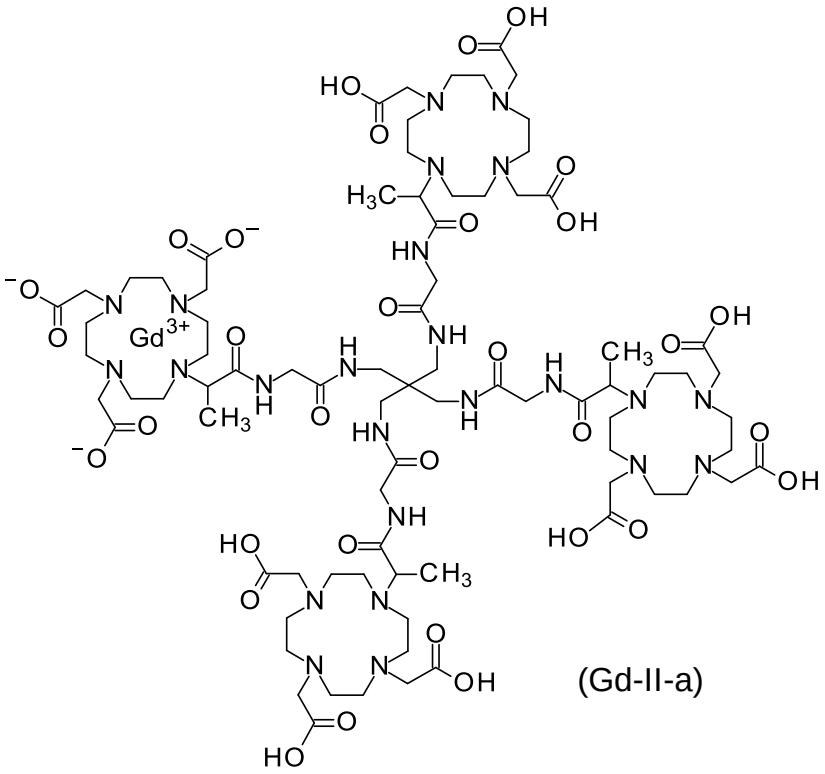
quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–a),



(Gd_2-II-a)

,

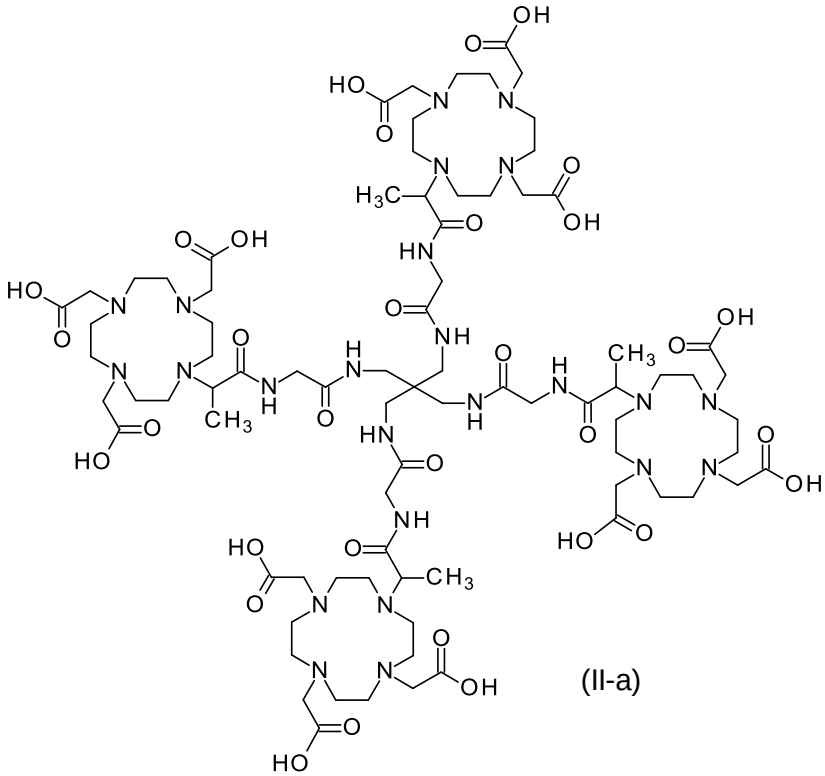
quelato derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–a),



(Gd-II-a)

y

tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–a),



(II-a)

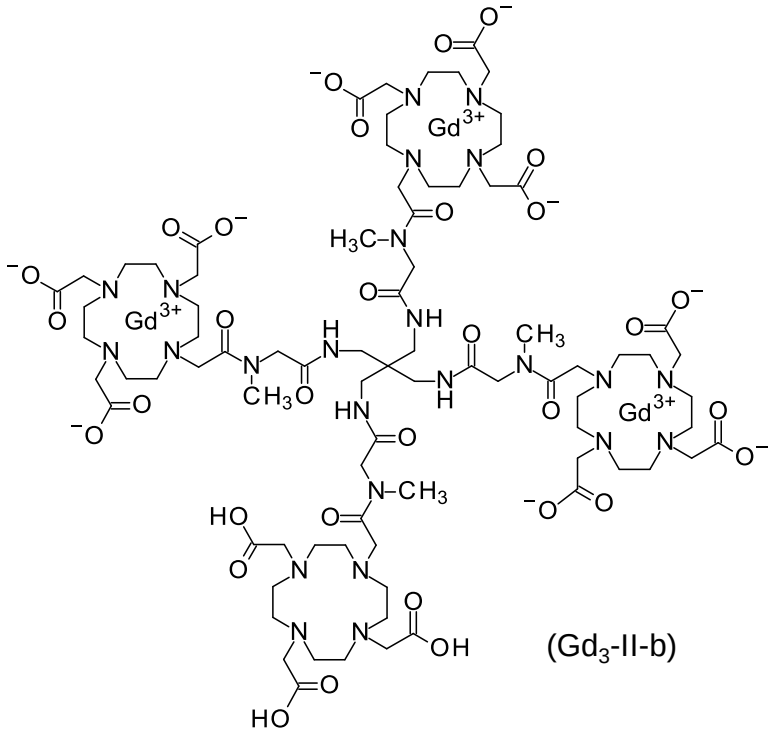
,

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.

De acuerdo con una variante del séptimo aspecto, la presente divulgación comprende el uso de tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio (Gd^{3+}), que se seleccionan del grupo que consiste en:

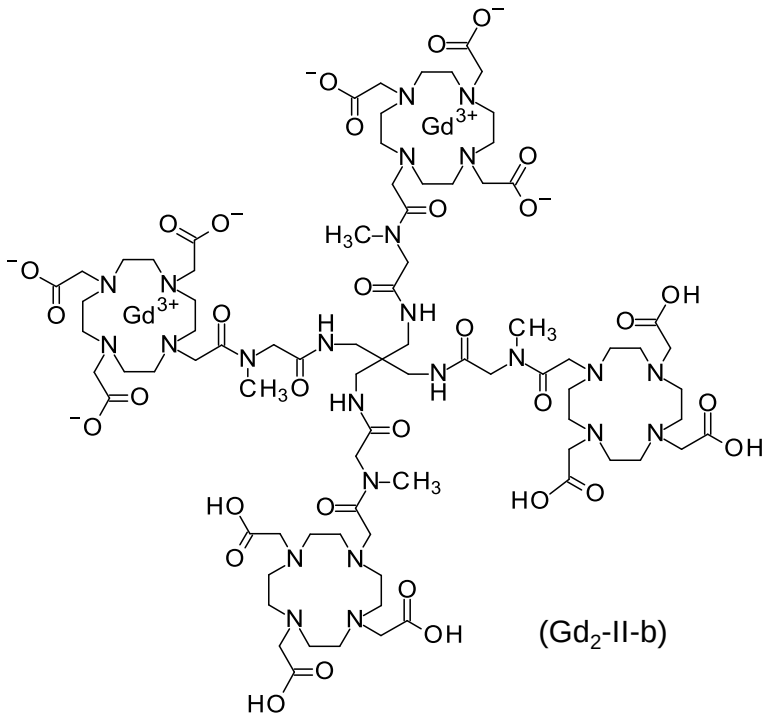
quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–b),



(Gd_3-II-b)

,

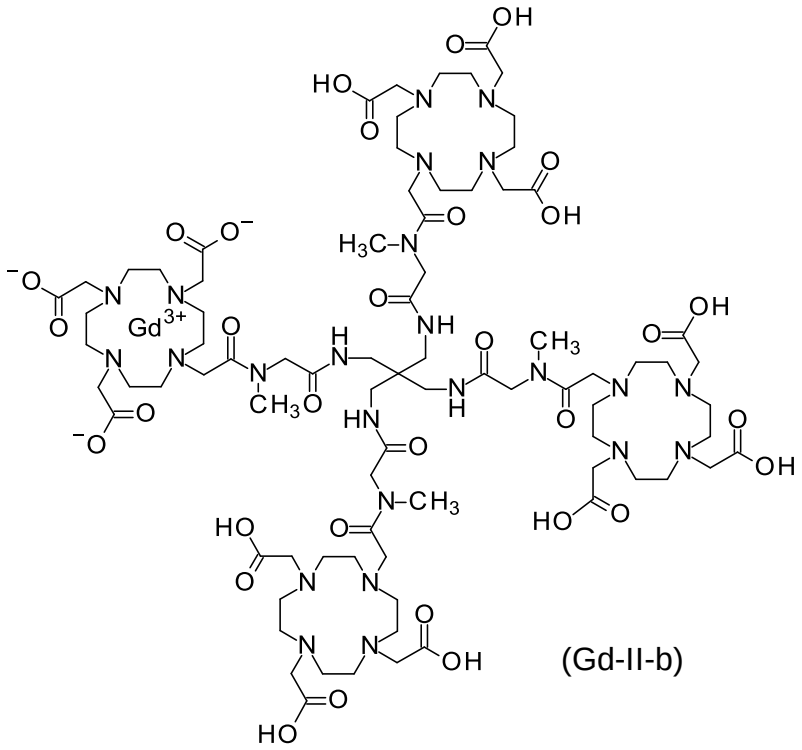
quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–b),



(Gd_2-II-b)

,

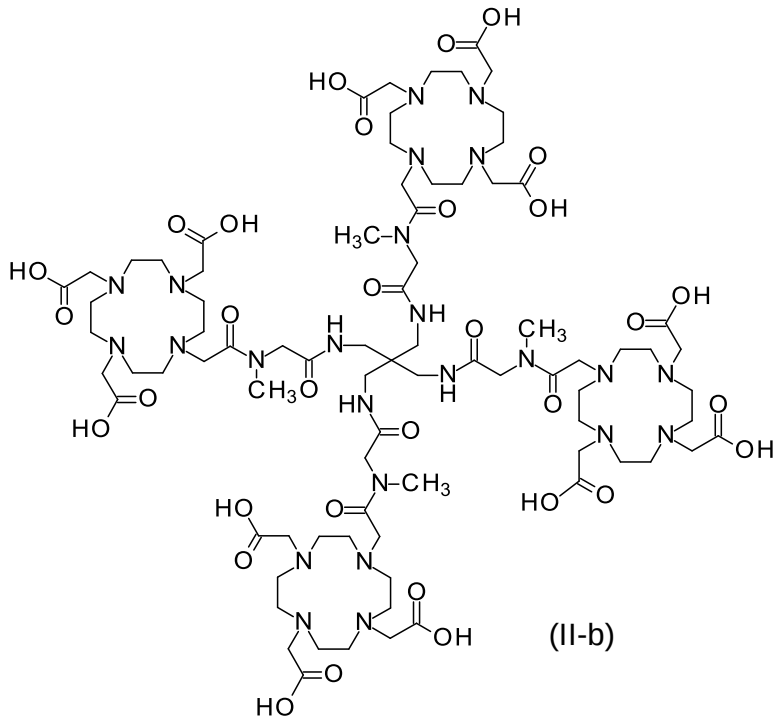
quelato derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–b),



(Gd-II-b)

y

tetra–ligando derivado de Gd DO3A de la fórmula (II–b),



(II-b)

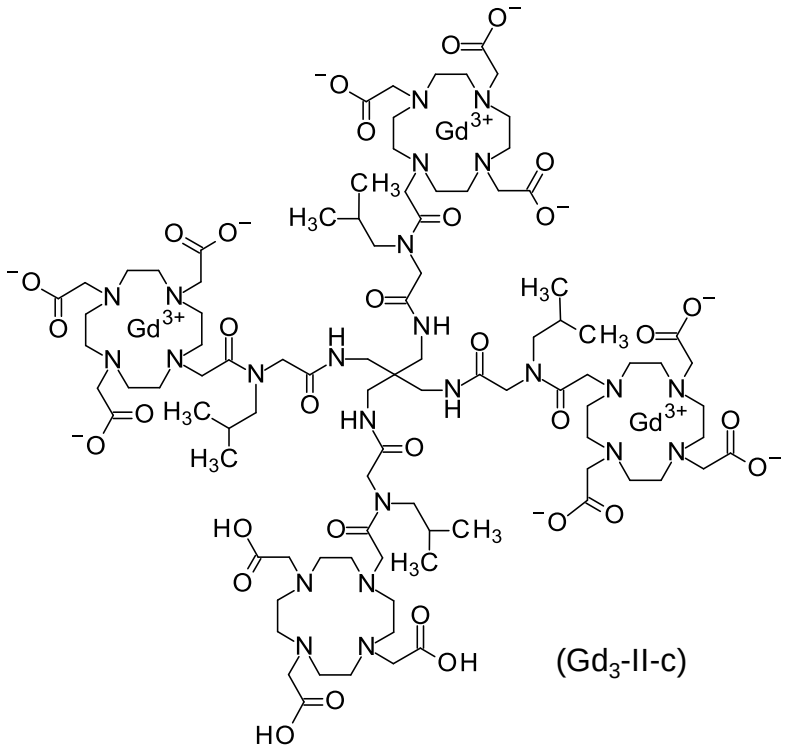
,

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.

De acuerdo con otra variante del séptimo aspecto, la presente divulgación comprende el uso de tetra–quelatos derivados de DO3A con cantidades subestequiométricas de iones de gadolinio (Gd^{3+}), que se seleccionan del grupo que consiste en:

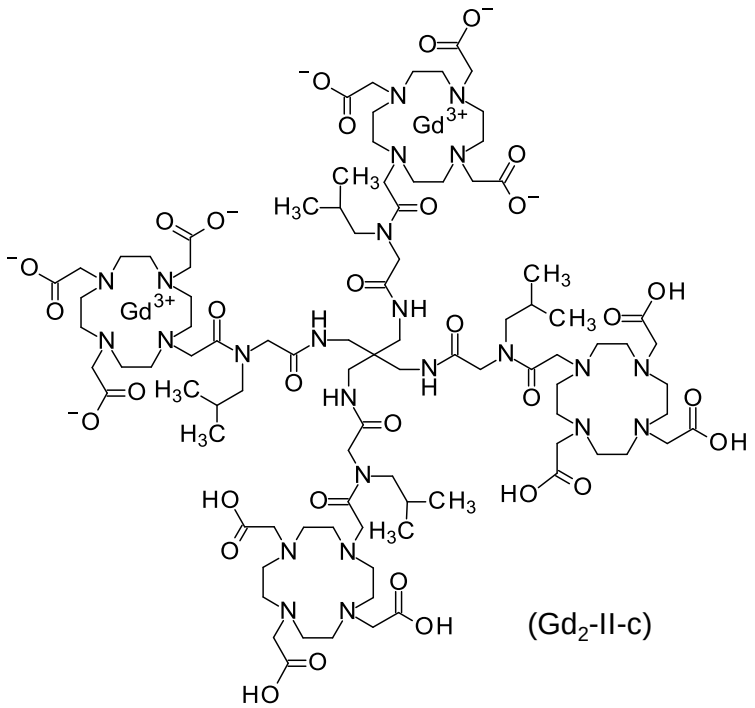
quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–c),



(Gd_3-II-c)

,

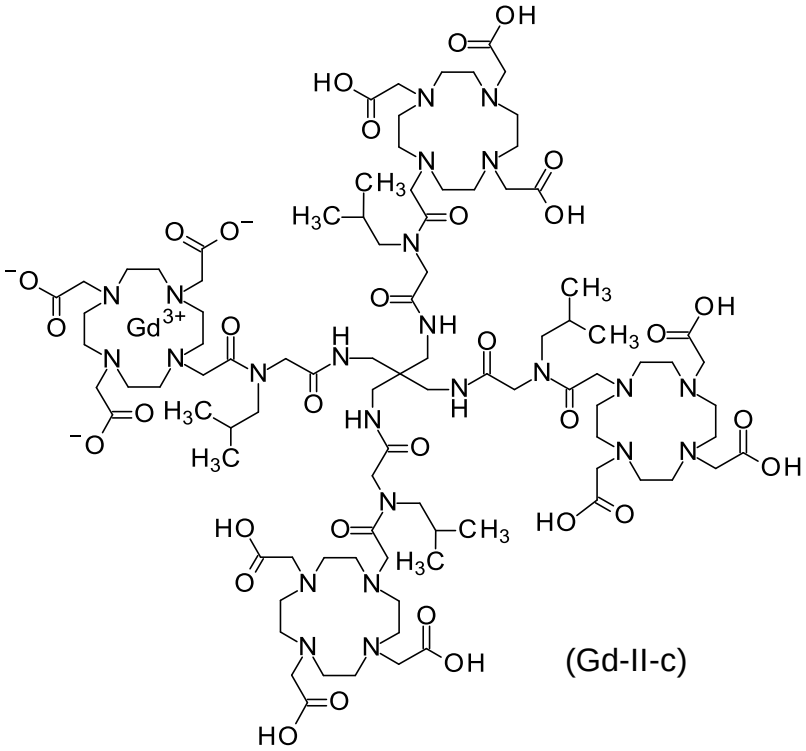
quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–c),



(Gd_2-II-c)

,

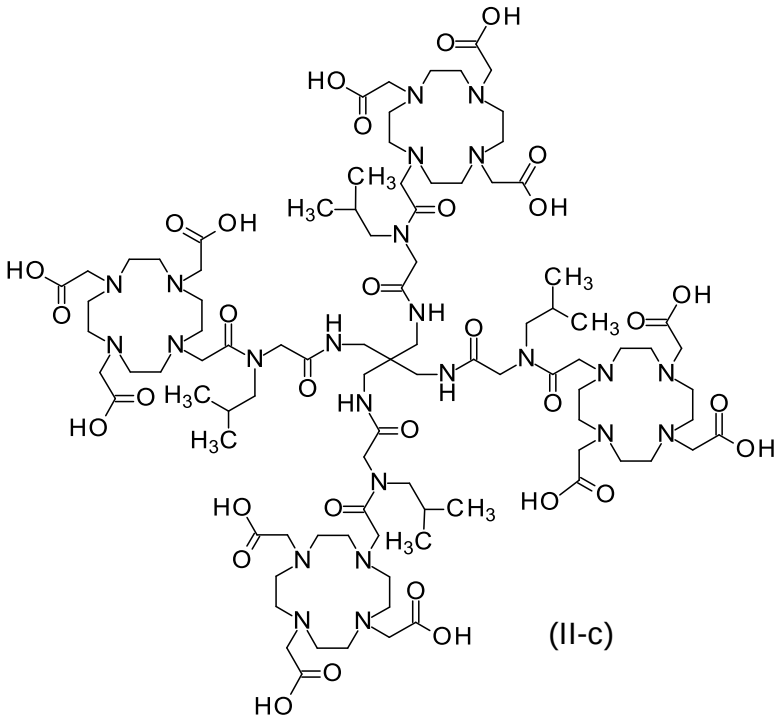
quelato derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–c),



(Gd-II-c)

y

tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–c),



(II-c)

,

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.

Las diversas formas de realización de la presente divulgación serán ilustradas a través de los siguientes ejemplos no limitativos.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Ejemplo 1 – Producción de una formulación farmacéutica líquida que contiene el tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a) y Ca–BT–DO3A (Calcobutrol)

El proceso para producir una formulación farmacéutica líquida se realizó de acuerdo con las siguientes etapas:

a) Se cargó un recipiente de elaboración con 720,5 g de agua para inyección y se disolvieron 1,217 g de trometamol con agitación. El pH de la solución obtenida en la etapa a) se ajustó a un pH de 7,6 a 8,2 mediante la disminución del pH a través de la adición de una solución de ácido clorhídrico 0,1 N.

b) Se agregaron 0,147 g [es decir, 0,1% mol/mol relativo a la concentración de Gd total] de Ca–BT–DO3A y se disolvió con agitación.

c) Se agregaron 193,4 g (es decir, 0,075 M) del tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a) a la solución obtenida en la etapa b) y se disolvió con agitación.

d) Se agregaron 4,4 g de cloruro de sodio a la solución obtenida en la etapa c) y se disolvió con agitación.

e) El pH de la solución obtenida en la etapa d) se ajustó a un pH de 7,2 a 7,6 mediante la disminución del pH a través de la adición de una solución de ácido clorhídrico 0,1 N. La densidad de la solución se ajustó a un valor diana de 1,0998 g/mL mediante la adición de agua. Luego, la solución se filtró a través de un filtro estéril de 0,2 µm de tamaño de poro y se colocó en un recipiente, que fue sometido a esterilización a 121°C durante por lo menos 15 minutos para obtener la formulación farmacéutica líquida.

Mediante el procedimiento descripto anteriormente, se obtuvo la siguiente formulación:

Tabla 2: Proporciones en la formulación de tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a)

Ingredientes	**Proporciones en la formulación**
tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a)	193,4 g (0,3 mol de Gd/L)

Ca–BT–DO3A	0,147 g (0,3 mmol/L, es decir, 0,1% mol/mol vs. Gd)
trometamol	10 mmol/L
cloruro de sodio	4,4 g
HCl	cantidad suficiente, pH 7,4 ± 0,5
agua para inyección	cantidad suficiente para 1 L (volumen final de la formulación = 1 L)

El ensayo de gadolinio libre se llevó a cabo por colorimetría con anaranjado de xilenol. Las formas de anaranjado de xilenol, con el gadolinio libre, un complejo coloreado que tiene una absorbancia específica (Barge et.al. Contrast Media & Molecular Imaging, 2006; 1; 184). La prueba se realizó comparando una solución de sulfato de gadolinio que contenía 2 ppm (m/v) de gadolinio. La formulación final contenía 2 ppm (m/v) o menos de 2 ppm (m/v) de gadolinio libre.

Ejemplo 2 – Estabilidad y Osmolalidad

Los estudios de estabilidad y las mediciones de la osmolalidad se efectuaron con la formulación obtenida como se describió en el Ejemplo 1.

Se hicieron las mediciones, en función del tiempo, de la concentración del tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a), gadolinio libre y osmolalidad.

Tabla 3: Estabilidad y Osmolalidad

	Duración del almacenamiento [meses]	2–8°C/—	25°C/ 60% HR	30°C/ 75% HR	40°C/ 75% HR
concentración de tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a) [g/L]	Inicial	187,7	187,7	187,7	187,7
	1	No evaluado	No evaluado	No evaluado	187,7
	3	No evaluado	No evaluado	No evaluado	193,0
	6	193,2	194,5	No evaluado	194,9
	9	No evaluado	No evaluado	192,1	No evaluado
	12	No evaluado	No evaluado	194,2	No evaluado

	Duración del almacenamiento [meses]	2–8°C/—	25°C/ 60% HR	30°C/ 75% HR	40°C/ 75% HR
	18	No evaluado	No evaluado	192,7	No evaluado
cantidad de gadolinio libre [ppm (m/v)]	Inicial	≤ 2	≤ 2	≤ 2	≤ 2
	1	No evaluado	No evaluado	No evaluado	≤ 2
	3	No evaluado	No evaluado	No evaluado	≤ 2
	6	≤ 2	≤ 2	No evaluado	≤ 2
	9	No evaluado	No evaluado	≤ 2	No evaluado
	12	No evaluado	No evaluado	≤ 2	No evaluado
	18	No evaluado	No evaluado	≤ 2	No evaluado
osmolalidad de tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a) [mOsm/kg]	Inicial	294	294	294	294
	1	No evaluado	No evaluado	No evaluado	288
	3	No evaluado	No evaluado	No evaluado	283
	6	283	284	No evaluado	283
	9	No evaluado	No evaluado	282	No evaluado
	12	No evaluado	296	306	No evaluado
	18	No evaluado	No evaluado	280	No evaluado

La cuantificación del tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a) se efectuó por HPLC–UV contra soluciones estándar externas. La osmolalidad fue determinada usando un osmómetro de presión de vapor automático.

El ensayo de gadolinio libre se llevó a cabo por colorimetría con anaranjado de xilenol. Las formas de anaranjado de xilenol, con el gadolinio libre, un complejo coloreado que tiene una

absorbancia específica (Barge et.al. Contrast Media & Molecular Imaging, 2006; 1; 184). La prueba se realizó comparando una solución de sulfato de gadolinio que contenía 2 ppm (m/v) de gadolinio.

La cantidad de tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a) permaneció estable después de 6 meses a 25°C (estabilidad de largo plazo) y también después de 6 meses a 40°C (condiciones de almacenamiento acelerado). El gadolinio libre fue inferior o igual a 2 ppm (m/v) en la formulación. La formulación resultó isotónica con el plasma sanguíneo.

Ejemplo 3 – Viscosidad

Las mediciones de la viscosidad se llevaron a cabo con la formulación obtenida como se describió en el Ejemplo 1, a 20°C y 37°C.

Tabla 4: Viscosidad

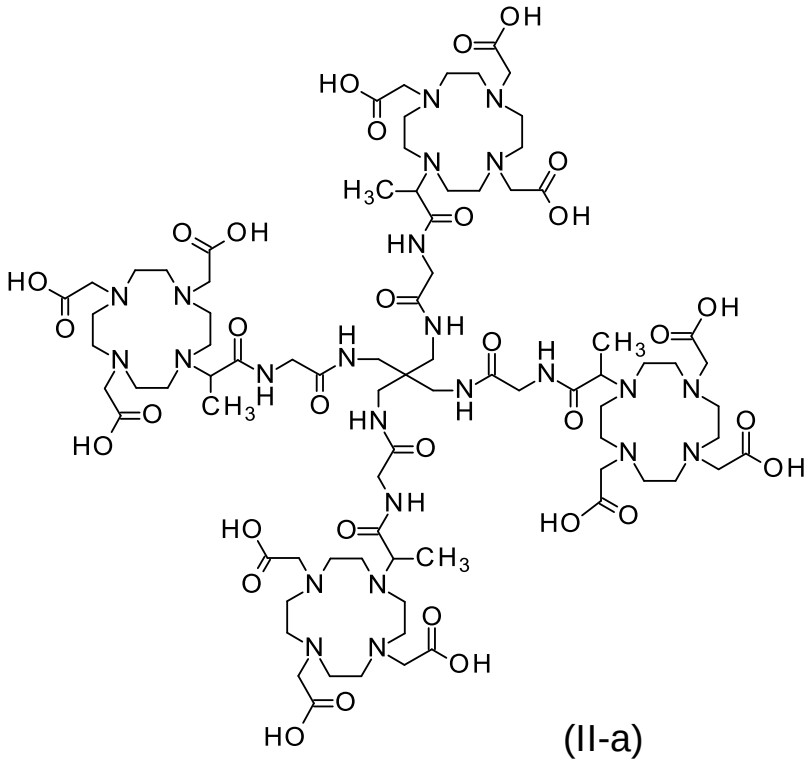
Producto	**Viscosidad 20°C [mPas]**	**Viscosidad 37°C [mPas]**
Formulación que contiene el tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a), como se describe en el Ejemplo 1	1,87	1,22
cloruro de sodio al 0,9% (m/v)	1,03	0,74
Gadovist® 1,0	8,86*	4,96*

* Fachinformation des Arzneimittel–Kompendium der Schweiz®

Las viscosidades fueron determinadas usando un viscosímetro microfluídico (m–VROC, RheoSense). Las viscosidades resultaron apenas algo más altas que para la solución isotónica de cloruro de sodio, pero significativamente inferiores al Gadovist® 1,0 y se pueden considerar bajas.

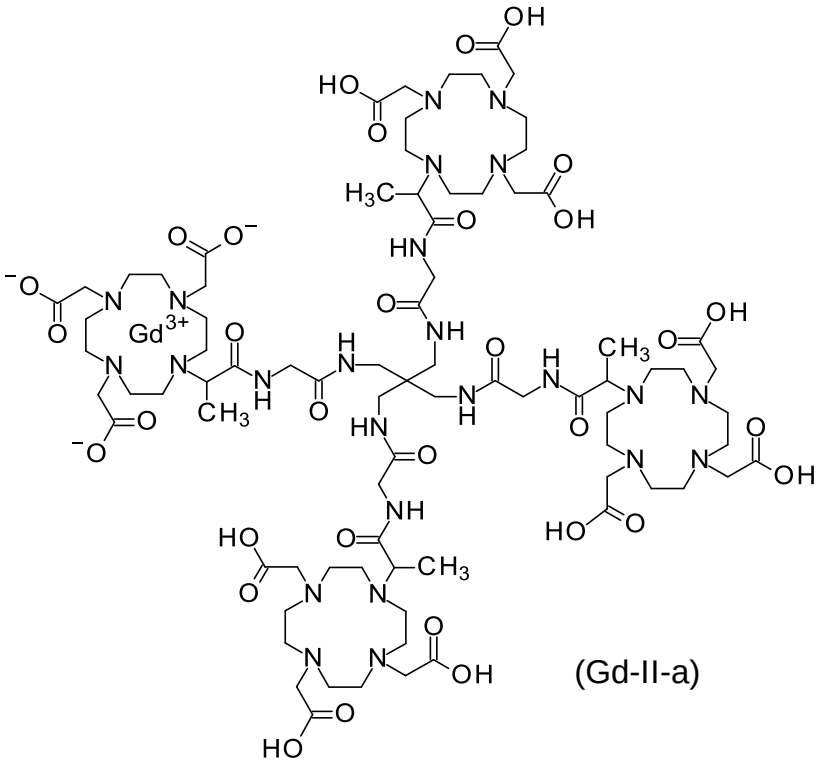
Ejemplo 4 – Síntesis de tetra–ligando derivado de DO3A de la fórmula (II–a), quelato derivado de Gd–DO3A (Gd–II–a), quelato derivado de Gd_2–DO3A (Gd_2–II–a)

Ácido [4,10–bis(carboxilatometil)–7–{3,6,12,15–tetraoxo–16–[4,7,10–tris–(carboxilatometil)–1,4,7,10–tetraazaciclododecan–1–il]–9,9–bis({[({2–[4,7,10–tris–(carboxilatometil)–1,4,7,10–tetraazaciclododecan–1–il]propanoil}amino)acetil]amino}metil)–4,7,11,14–tetraazaheptadecan–2–il}–1,4,7,10–tetraazaciclododecan–1–il]acético (II–a)



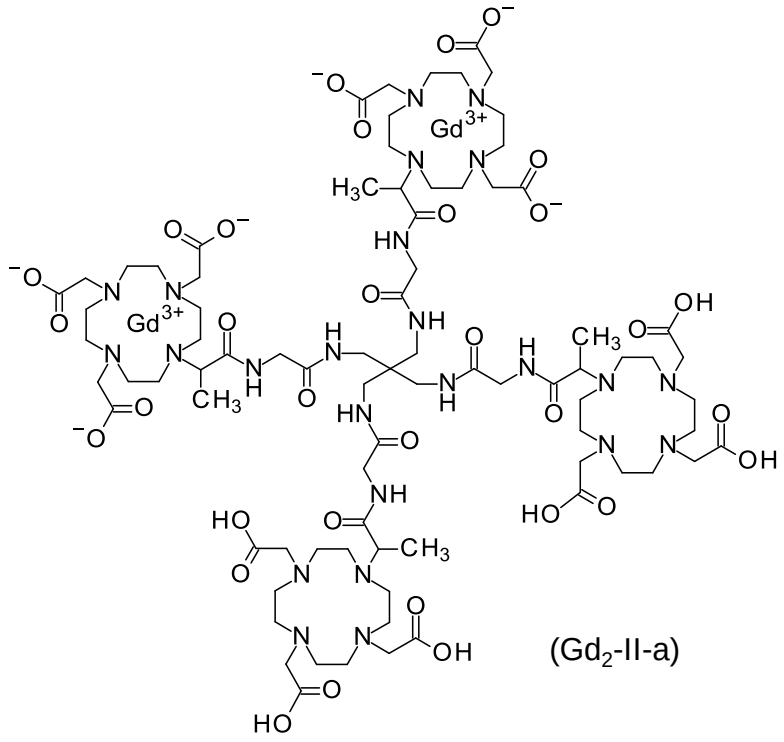
(II-a)

,



(Gd-II-a)

,



(Gd_2-II-a)

Se trató una solución de tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a), [4,10–bis(carboxilatometil)–7–{3,6,12,15–tetraoxo–16–[4,7,10–tris(carboxilatometil)–1,4,7,10–tetraazaciclododecan–1–il]–9,9–bis({[({2–[4,7,10–tris(carboxilatometil)–1,4,7,10–tetraazaciclododecan–1–il]propanoil}amino)acetil]amino}metil)–4,7,11,14–tetraazaheptadecan–2–il}–1,4,7,10–tetraazaciclododecan–1–il]acetato de tetragadolinio (WO 2016193190, Ejemplo 3; 1,00 eq., 5,60 g, 2,12 mmol) en agua (470 mL) con ácido oxálico dihidrato (16,0 eq., 4,29 g, 34,0 mmol) y se agitó a 100°C durante 6 horas. La mezcla de reacción enfriada fue filtrada (Microfiltro PTFE 1,2 µm) y liofilizada. El material crudo obtenido se disolvió en agua (200 mL) y el pH se ajustó a 4,5 mediante la adición de solución de hidróxido de sodio acuosa (2 M). La solución obtenida fue ultrafiltrada con agua (18 x 100 mL) usando una membrana de 1 kDa y el retentato final fue liofilizado, lo que produjo 2,98 g de polvo blanco sólido que se analizó con ^{1}H–NMR y HPLC.

^{1}H–NMR:

(400 MHz, D_2O): δ [ppm]: 1,18–1,20 (m, 12H), 2,60–2,75 (m, 7H), 2,87–3,54 (m, 85H), 3,67–3,95 (m, 31H), 4,03 (q, 5H).

HPLC:

Instrumento: Agilent 1290 HPLC–ESI–MS G6130; columna: Hypercarb (Thermo) 5 µm, 100 x 4,6 mm; eluyente A: agua + 0,1% ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,1% ácido fórmico; gradiente: 0–7 min 0–50% B, 7–8 min 100% B; caudal 1 mL/min; temperatura: 60°C; inyección: 20 µL; escaneo DAD: 200–300 nm; ESI–MS.

Tabla 5: HPLC

Compuesto	Tiempo de retención [min]	Cantidad relativa [% de área de pico]	Cantidad de componente [g]	Cantidad de restos de DO3A libres de Gd [mmol]	Peso molecular [g/mol]	MS (ES^+ y ES^-)
II–a	4,0	0,596	1,77	5,41	1961	m/z (z = 2) = +982 $(M + 2H)^{2+}$; m/z (z = 3) = +655 $(M + 3H)^{3+}$
Gd–II–a	4,6	0,313	0,93	1,32	2116	m/z (z = 3) = +706 $(M + 3H)^{3+}$; m/z (z = –2) = –1057 $(M – 2H)^{2–}$
Gd_2–II–a	5,5	0,091	0,27	0,32	2271	m/z (z = 3) = +758 $(M + 3H)^{3+}$; m/z (z = –2) = –1134 $(M – 2H)^{2–}$
total	—	1,00	2,98	6,96	—	—

La MS reveló que la preparación contenía el compuesto del título (II–a) junto con quelato derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–a) y quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–a) en una relación de (II–a) : (Gd–II–a) : (Gd_2–II–a) = 59,6 : 31,3 : 9,1, sobre la base del área de pico relativa a 200 nm.

La cantidad de cada componente se calculó a partir del % de área de pico (% AP) y del peso total (p) del compuesto: % AP * p.

Se calculó la cantidad molar total de restos de DO3A libres de Gd en el compuesto para cada componente sobre la base de su número de iones de Gd por tetrámero (nGd), su cantidad (a) y peso molecular (pm): (4–nGd) * a / pm.

Ejemplo 5 – Preparación de una formulación para inyección de tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I–a) con un exceso definido de restos de DO3A libres (presentes en quelatos subestequiométricos), usando la mezcla de compuestos del Ejemplo 4.

Se disolvieron 29,8 g de tetra–quelato derivado de Gd_4–DO3A de la fórmula (I–a), contenido de agua de 4,5% p/p, en 115 mL de 10 mM de tampón Tris–HCl, pH 7,4, en agua para inyección. El pH de la solución se ajustó a 7,4 usando hidróxido de sodio y ácido clorhídrico acuoso diluido. La concentración se midió con ICP–OES: 334 mmol de Gd/L. El volumen de la solución se determinó por pesaje y considerando la densidad de la solución (1,10 g/mL): 132 mL. La solución contiene 44,1 mmol de Gd.

Se agregaron 0,018 g de la mezcla de compuestos descripta en el Ejemplo 4, equivalente a 0,044 mmol de restos de DO3A libres, (0,018 g * 6,96 mmol / 2,98 g = 0,044 mmol). El volumen se ajustó hasta 176 mL con tampón Tris–HCL, pH 7,4.

Se midió la osmolalidad de la formulación y se agregó una cantidad apropiada de cloruro de sodio para obtener 312 mOsm/kg, que es isotónica para la sangre humana.

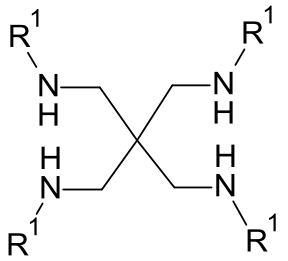
Finalmente, la solución se filtró a través de 0,22 µm en frascos de vidrio que fueron sellados y autoclavados al vapor. Una medición final de la concentración de Gd confirmó 252 mmol de Gd/L.

Como resultado se preparó una inyección isotónica con 252 mmol de Gd/L y un exceso de 0,1% molar de ligando libre sobre la base de la concentración de Gd total y de los restos de DO3A libres (0,044 mmol / 44,1 mmol = 0,1% molar).

La viscosidad de la inyección, determinada con un viscosímetro de bola rodante (Paar) a 37°C, fue de 1,2 mPas.

REIVINDICACIONES

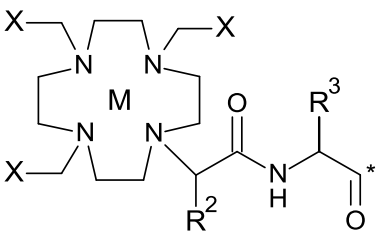
1. Una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I):



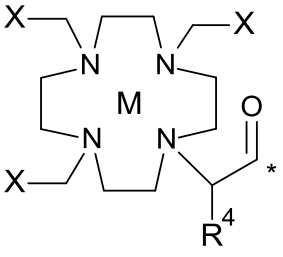
(I),

en la que

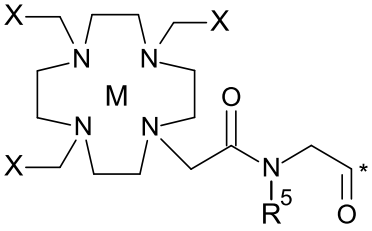
R^1 representa un grupo seleccionado de:



,



y



,

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

R^2, R^3 y R^4 independientemente uno del otro representan un átomo de hidrógeno o 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:

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,

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:

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,

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,

dicha formulación comprende

un solvente farmacéuticamente aceptable,

y opcionalmente comprende un tampón,

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 Gd^{3+}, 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 Gd^{3+}.

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:

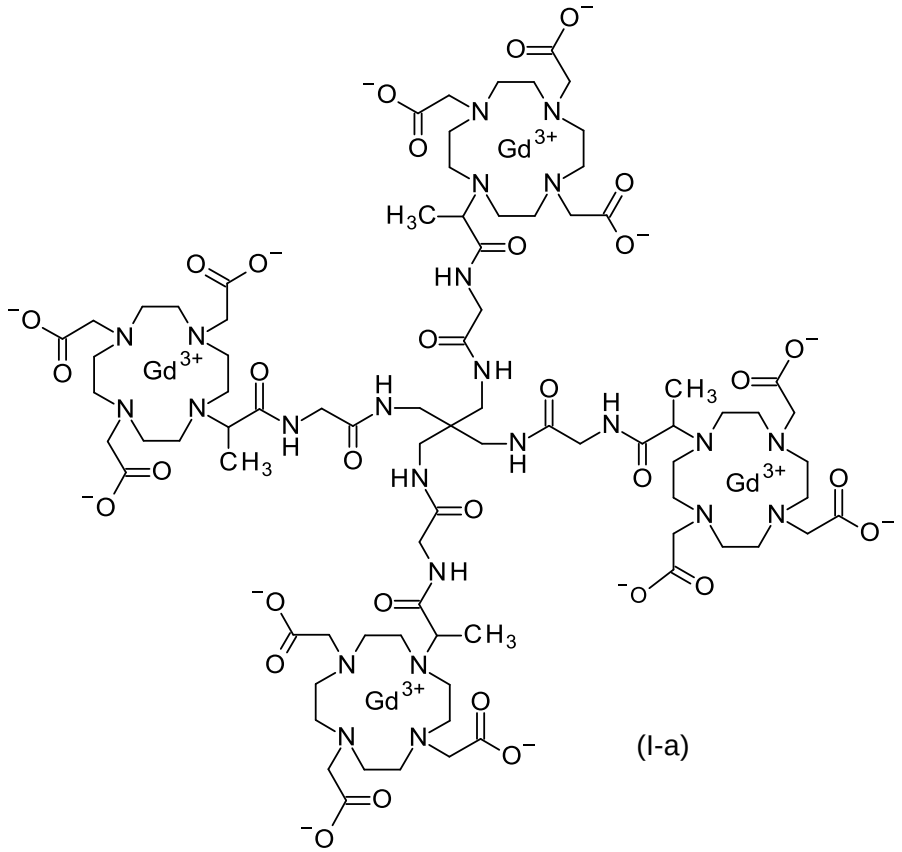
R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R^3 y R^4 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, y

R^5 representa un grupo seleccionado de:

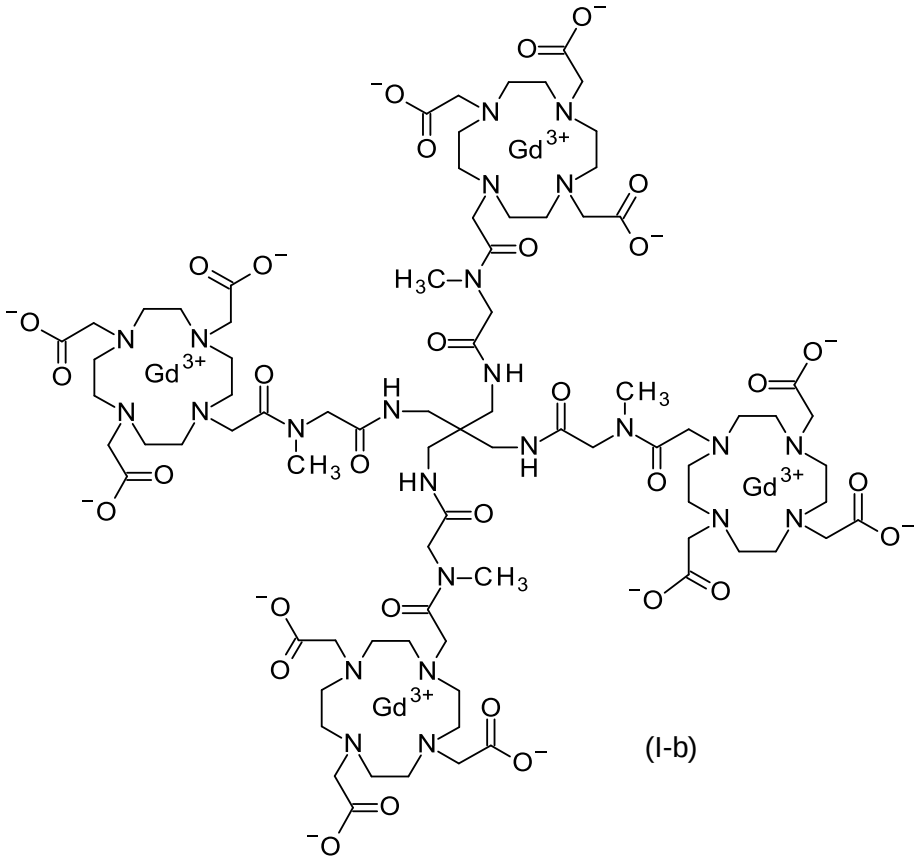
metilo, etilo, isopropilo, 2–metilpropilo, bencilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2–metoxietilo, 2–etoxietilo y fenilo.

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):



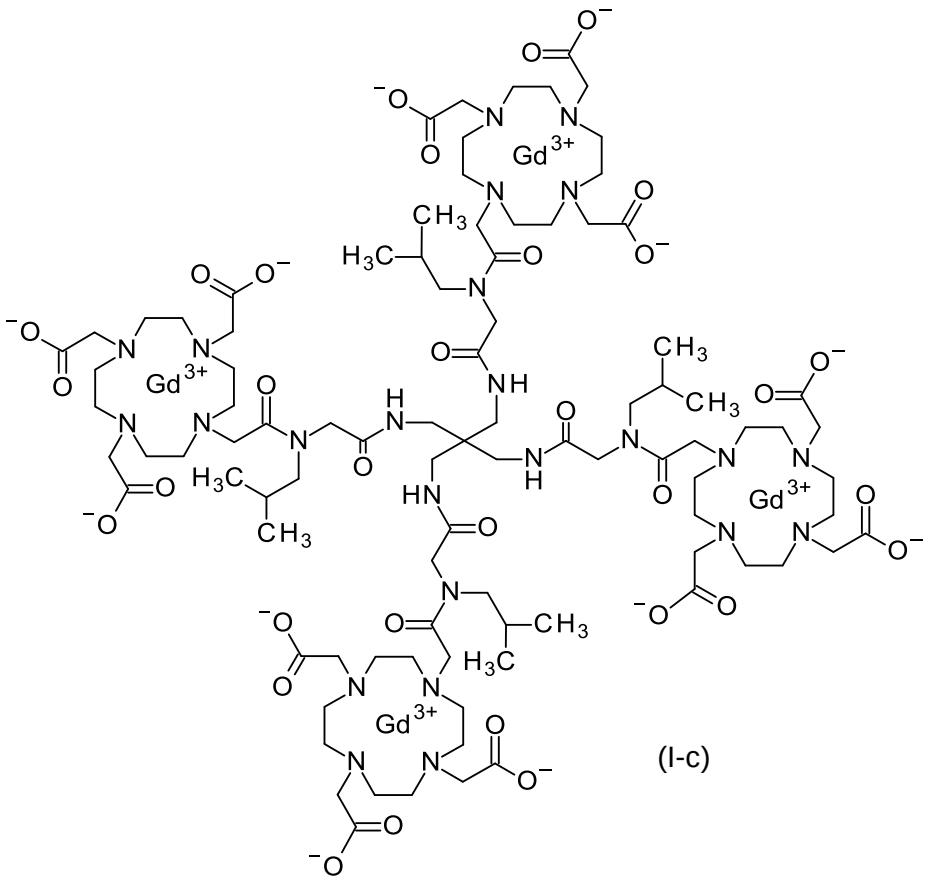
(I-a)

,



(I-b)

y

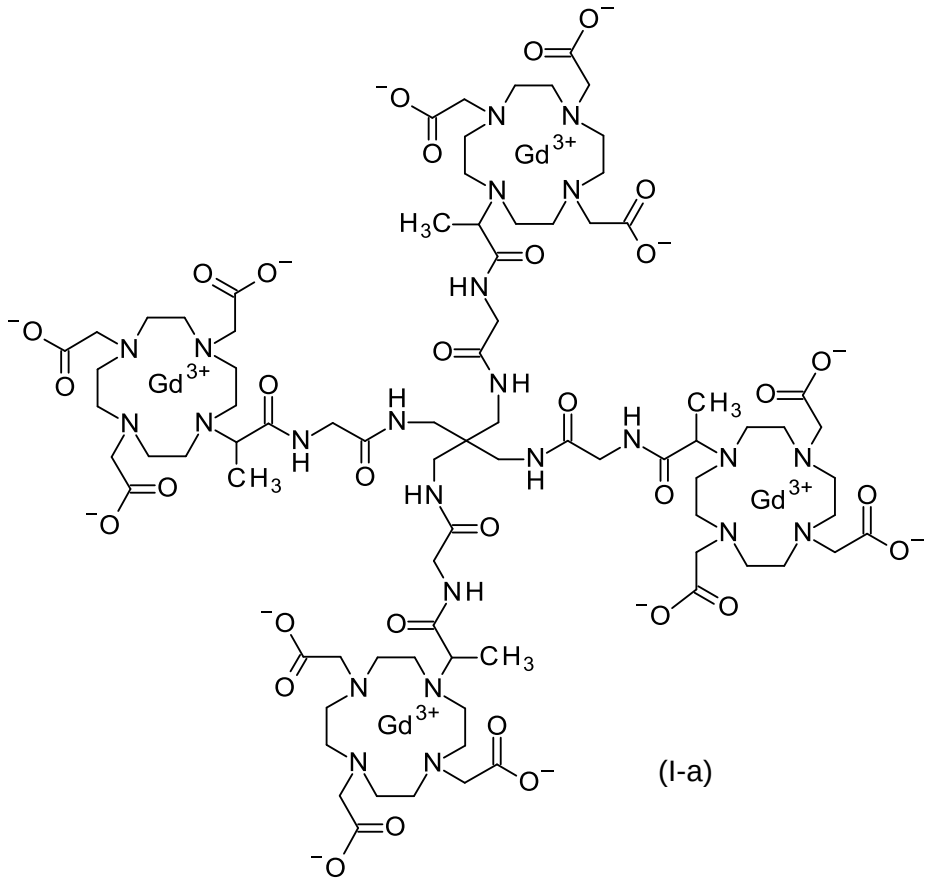


(I-c)

,

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 derivado de DO3A de la fórmula (I) tiene la fórmula (I–a):



(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. 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+}.

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.

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);

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 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 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 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.

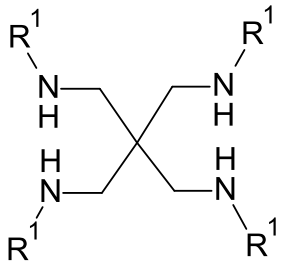
19. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13, 14 o 15, en donde el compuesto capaz de formar un quelato con ion de metal paramagnético M libre es Ca–BT–DO3A.

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).

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).

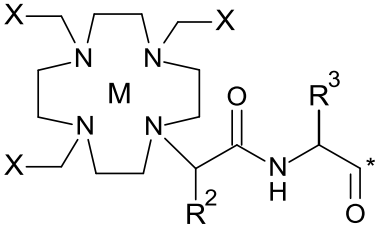
23. Una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula general (I):



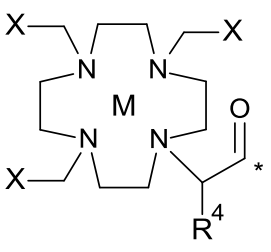
(I),

en la que

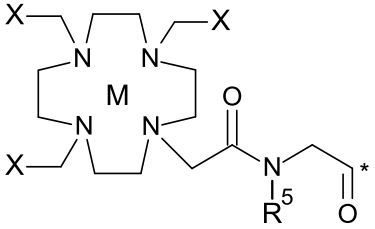
R^1 representa un grupo seleccionado de:



,



y



,

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

R^2, R^3 y R^4 independientemente uno del otro representan un átomo de hidrógeno o 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:

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,

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:

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,

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

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,

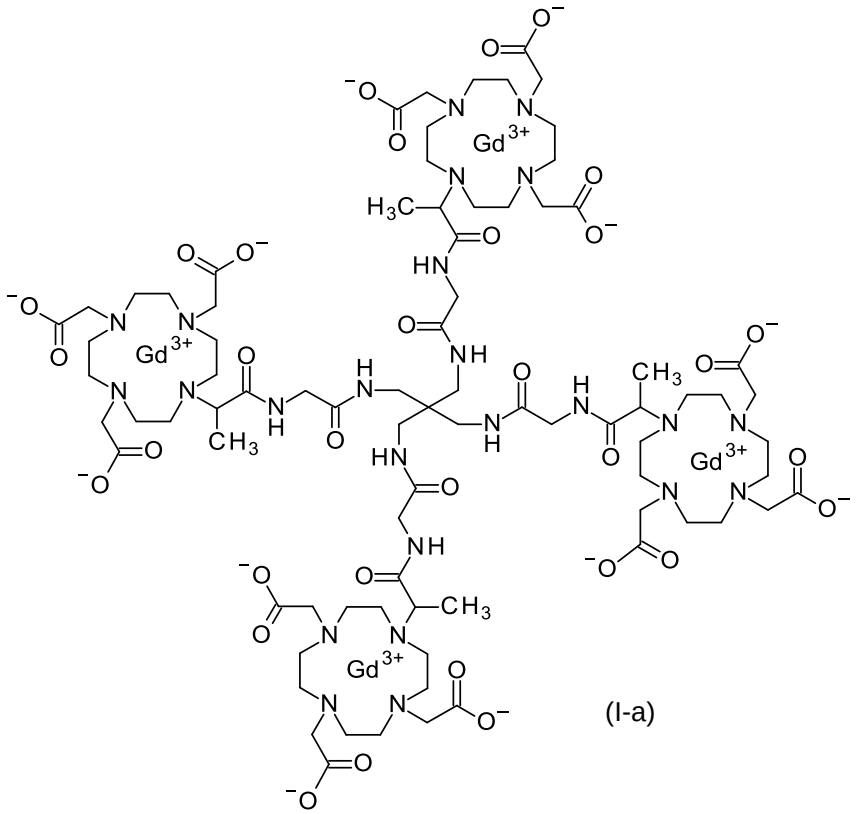
en donde los uno, dos o tres ligandos de DO3A de dichos quelatos subestequiométricos, que no están complejizados con iones Gd^{3+}, y los cuatro ligandos de DO3A del tetra–ligando derivado de DO3A, pueden estar presentes como complejos o sales con iones Ca^{2+}, iones Na^+, iones Zn^{2+}, iones Mg^{2+}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

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).

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):



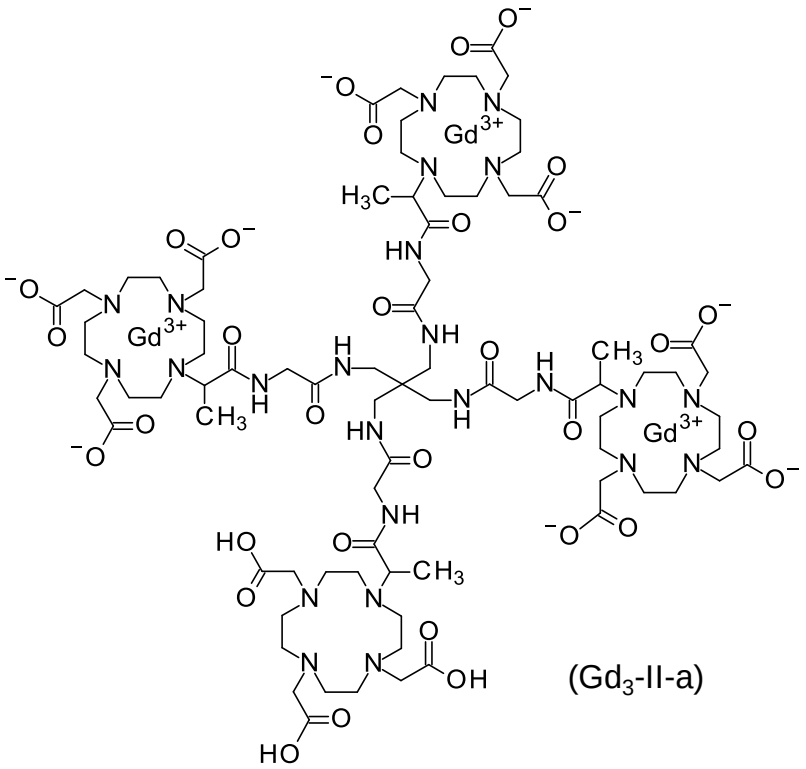
(I-a)

,

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

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

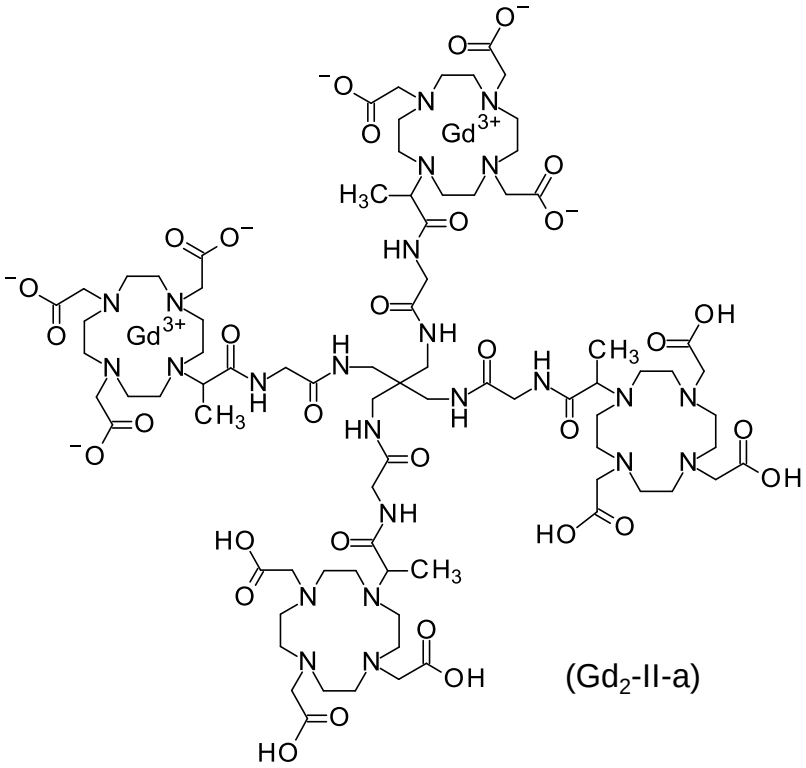
quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–a),



(Gd_3-II-a)

,

quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–a),

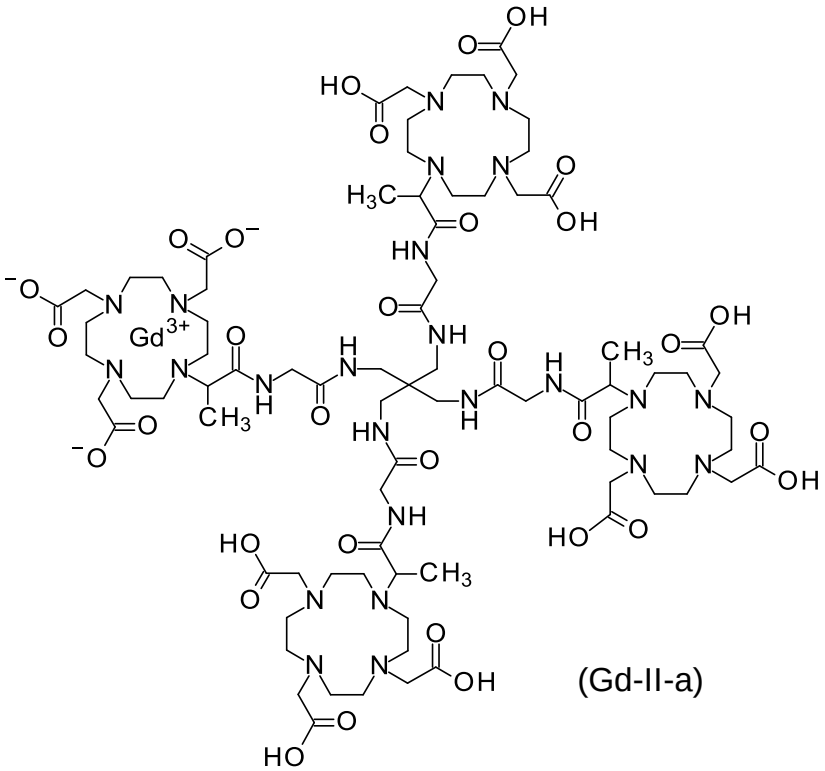


(Gd_2-II-a)

,

y

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



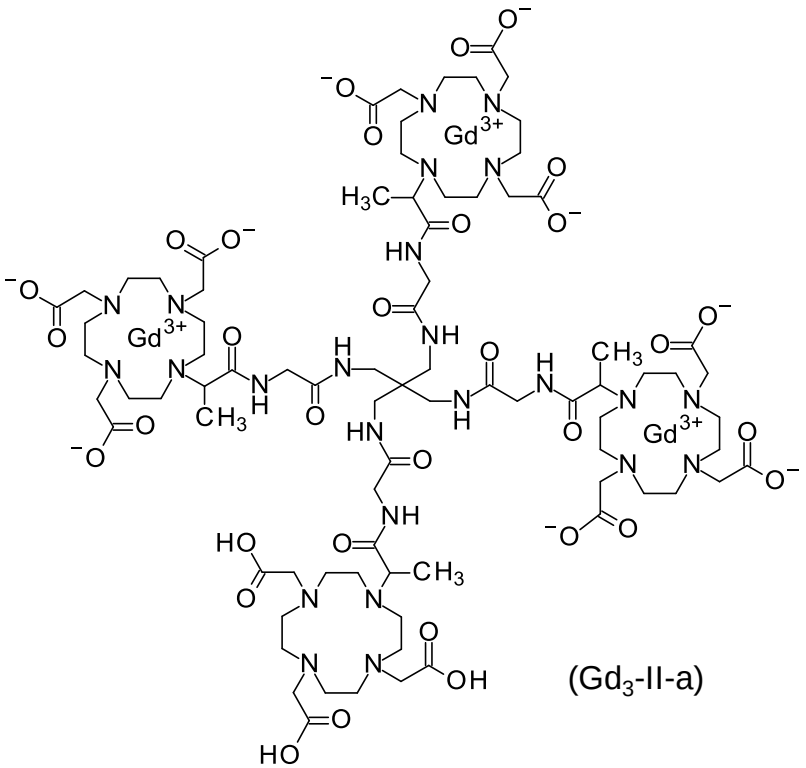
(Gd-II-a)

,

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 de gadolinio (Gd^{3+}), que se selecciona del grupo que consiste en:

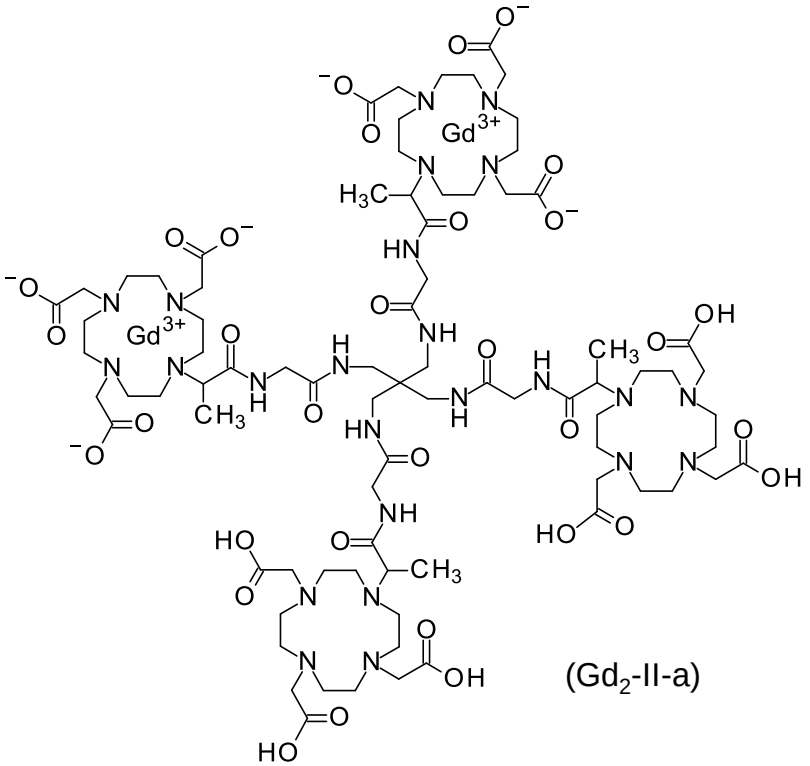
quelato derivado de Gd_3–DO3A de la fórmula (Gd_3–II–a),



(Gd_3-II-a)

,

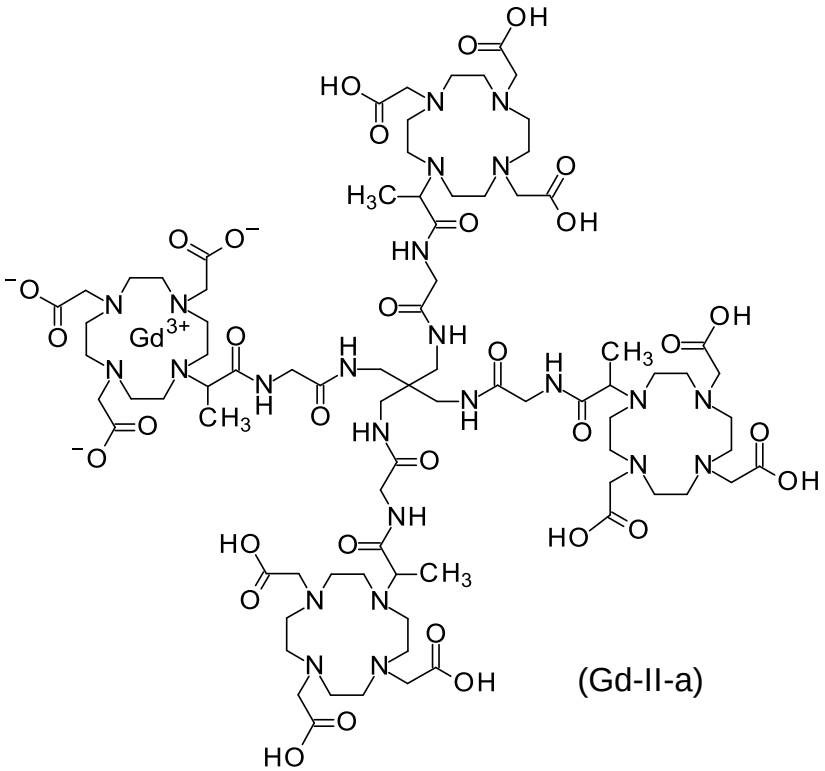
quelato derivado de Gd_2–DO3A de la fórmula (Gd_2–II–a),



(Gd_2-II-a)

,

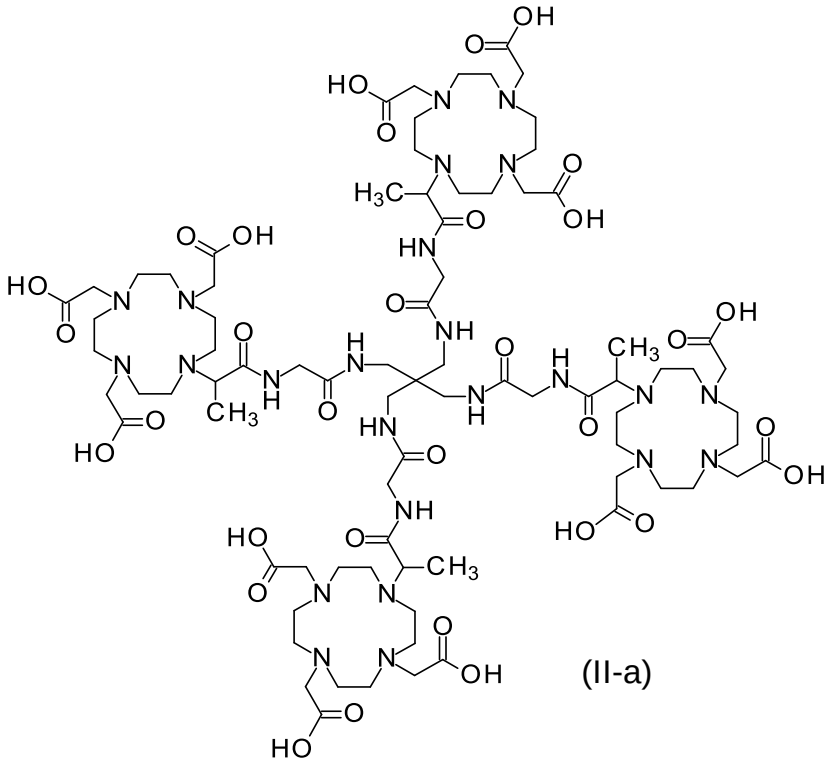
quelato derivado de Gd–DO3A de la fórmula (Gd–II–a),



(Gd-II-a)

,

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



(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.

RESUMEN

La presente divulgación se refiere a una formulación farmacéutica líquida que comprende un tetra–quelato derivado de DO3A de la fórmula (I), en la que M es un ion de un metal paramagnético, preferentemente un ion Gd^{3+}, y R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se define en las reivindicaciones, en un solvente farmacéutico aceptable. La presente divulgación también se refiere a un método de preparación de dicha formulación farmacéutica líquida y a un método de obtención de imágenes que comprende dicha formulación farmacéutica líquida.