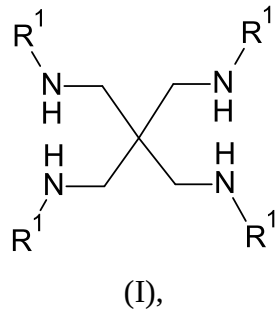


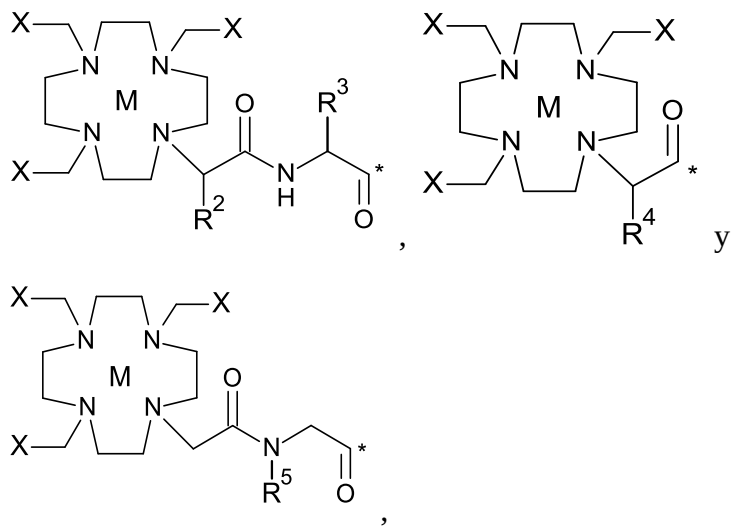
CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

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



en donde

R¹ representa un grupo seleccionado de:



en el grupo, * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula,
R², R³ y R⁴ independientemente uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de:

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

en donde dicho grupo alquilo–C₁-C₆ está no sustituido o sustituido, de modo idéntico o diferente, con un sustituyente de fenilo, donde el sustituyente de fenilo está no sustituido o sustituido, una, dos o tres veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

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

en donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido, una, dos o tres veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

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

R⁵ representa un grupo seleccionado de:

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

en donde dicho grupo alquilo–C₁-C₆ está no sustituido o sustituido, de modo idéntico o diferente, con un sustituyente de fenilo, donde el sustituyente de fenilo está no sustituido o sustituido, una, dos o tres veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

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

en donde dicho grupo fenilo está no sustituido o sustituido, una, dos o tres veces, de modo idéntico o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

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

X representa un grupo C(=O)OH o C(=O)O⁻, y

M representa Gd³⁺,

o una sal del mismo, o una mezcla de estos,

en donde dicha formulación comprende

un solvente farmacéuticamente aceptable,

y comprende un tampón,

dicha formulación además comprende un compuesto capaz de formar un quelato con el ion de metal paramagnético M libre, en donde el compuesto capaz de formar el ion de metal paramagnético es Ca-BT-DO3A (Calcobutrol), en un intervalo de 0,002% a 5% mol/mol (inclusive), medido como una proporción con respecto a una concentración total de iones Gd³⁺ en la formulación

en donde el tetra-quelato derivado de DO3A tiene una concentración en la formulación en un intervalo de 60 a 750 mmol de Gd³⁺/L (inclusive).

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

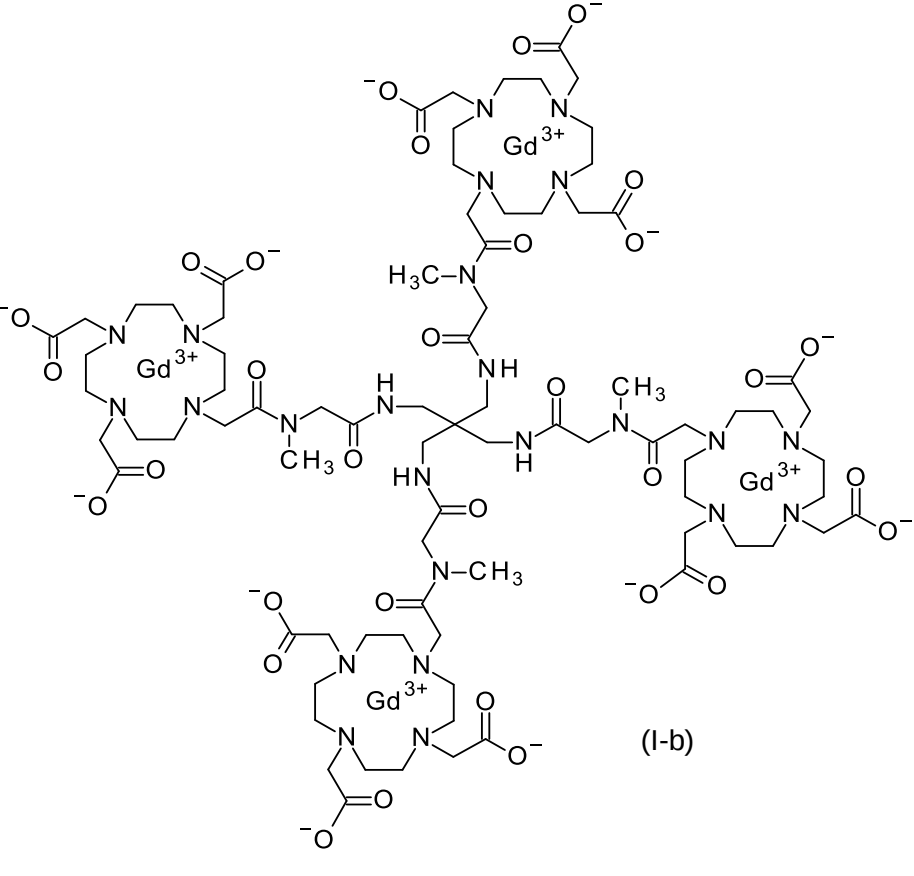
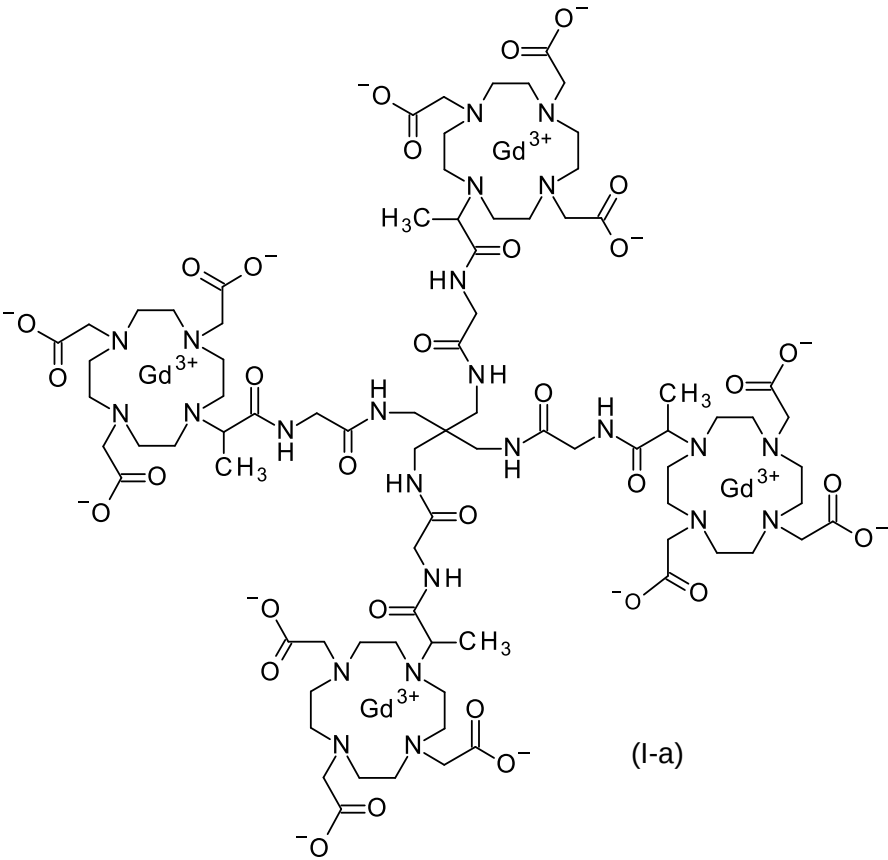
R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

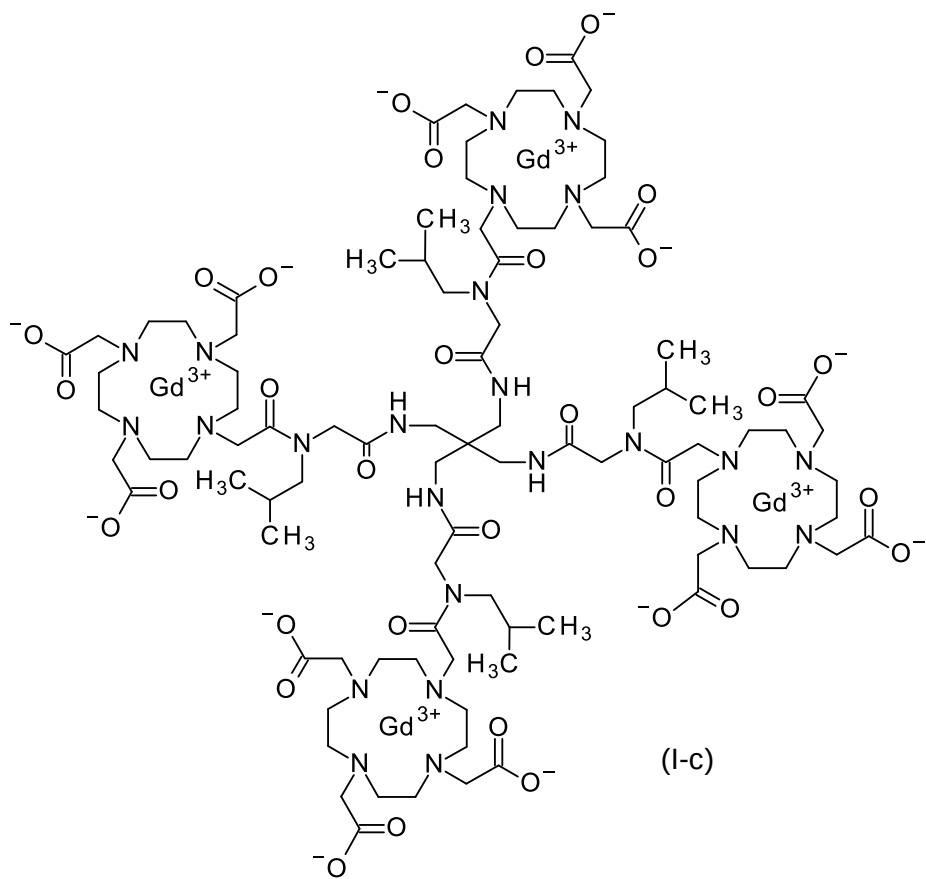
R³ y R⁴ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno, y

R⁵ representa un grupo seleccionado de:

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

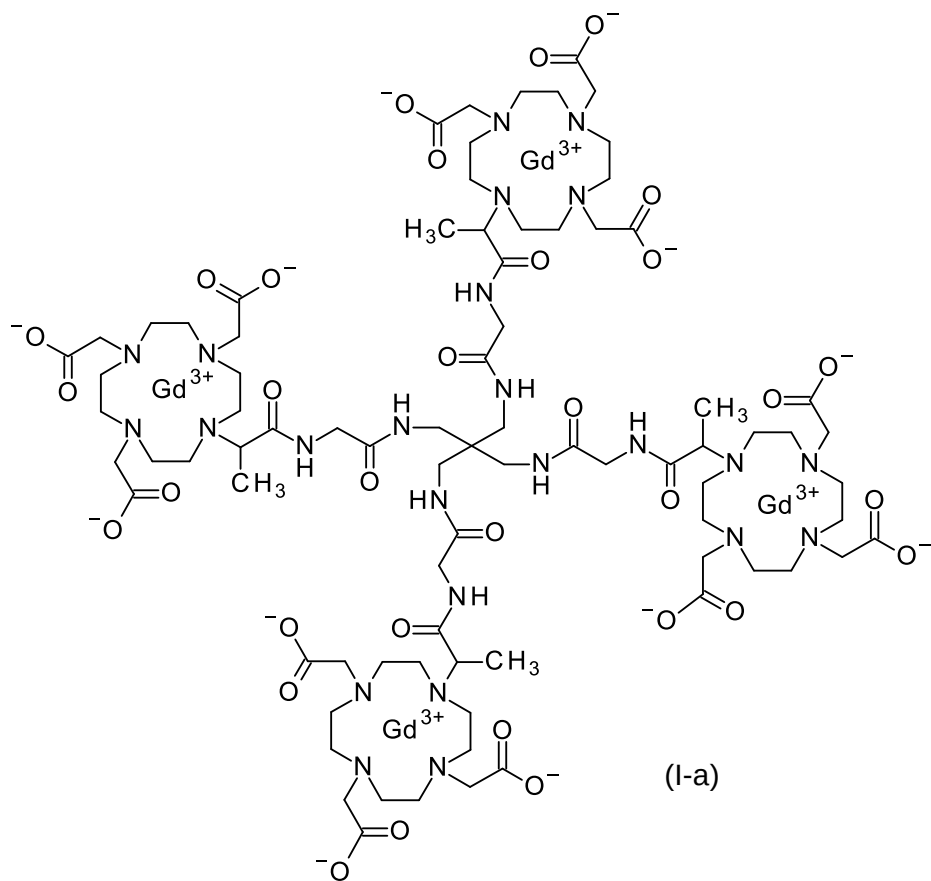
3. La formulación de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde el tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) se selecciona de los quelatos de las fórmulas (I-a), (I-b) y (I-c):





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):



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 paramagnético Gd^{3+} libre inferior o igual a 5 ppm (m/v).
6. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde la formulación tiene un pH en un intervalo de 4,5 a 8,5 (inclusive).
7. La formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, 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.
8. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida, el proceso comprende las siguientes etapas:
- a) proporcionar un solvente farmacéuticamente aceptable;
 - b) disolver un tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) como se define en la Reivindicación 1, en el solvente farmacéuticamente aceptable en una cantidad para producir una solución de la formulación con una concentración del tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) en un intervalo de 60 a 750 mmol de Gd^{3+} /L (inclusive); y
 - c) disolver una cantidad del compuesto capaz de formar un quelato con Gd^{3+} en una cantidad suficiente para producir una solución con una concentración en el intervalo de 0,002% a 5% mol/mol (inclusive) con referencia a la concentración total del ion Gd^{3+} , en donde el compuesto capaz de formar el quelato con Gd^{3+} es Ca-BT-DO3A (Calcobutrol).
9. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 8, que además comprende:
- disolver un tampón en el solvente farmacéuticamente aceptable o la solución, para obtener una solución tamponada y ajustar el pH de la solución a un pH en un intervalo de 7,6 a 8,2 (inclusive);
 - disolver el Ca-BT-DO3A (Calcobutrol) en la solución ;
 - disolver un agente de isotonicidad en la solución;
 - ajustar el pH de la solución a un pH en un intervalo de 4,5 a 8,5 (inclusive);
 - ajustar la concentración del tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) mediante la adición de una cantidad adicional del solvente farmacéuticamente aceptable; y
 - esterilizar la solución.
10. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica líquida, el proceso comprende las siguientes etapas:
- a) proporcionar un solvente farmacéuticamente aceptable;
 - b) disolver Ca-BT-DO3A (Calcobutrol) en el solvente farmacéuticamente aceptable; y

c) disolver un tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) como se define en la Reivindicación 1, en el solvente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para producir una solución final con una formulación con una concentración del tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) en un rango de 1 a 1000 mmol Gd^{3+} /L (inclusive), y

en donde el Ca-BT-DO3A se disuelve en el solvente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para producir una solución con una concentración en el intervalo de 0,002% a 5% mol/mol (inclusive) con referencia a la concentración total del ion Gd^{3+} .

11. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 10, que además 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 Gd^{3+} en la formulación en el solvente farmacéuticamente aceptable para proveer una primera solución;

disolver un tetra-quelato derivado de DO3A de la fórmula (I) 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 Gd^{3+} /L a 1000 mmol de Gd^{3+} /L (inclusive).

12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 10, 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, en donde el tetra-quelato derivado de Gd_4 -DO3A de la fórmula (I-a) se disuelve en en cantidad suficiente para producir 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).

13. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde disolver una cantidad de Ca-BT-DO3A (Calcobutrol) comprende:

disolver una cantidad del Ca-BT-DO3A en el rango de 0,002% a 5% mol/mol (inclusive) con referencia a la concentración total del Gd^{3+} en la formulación en el solvente farmacéuticamente aceptable o un tampón acuoso para proveer una primera solución.

14. Una formulación farmacéutica líquida obtenida de acuerdo con el proceso de cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 13.

15. 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 10, 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).
