

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 809 736**

51 Int. Cl.:

C07D 257/02 (2006.01)

A61K 49/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2017 PCT/EP2017/072683**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2018 WO18059914**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2017 E 17768733 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3519394**

54 Título: **Método para producir la forma cristalina de modificación a de calcobutrol**

30 Prioridad:

27.09.2016 EP 16190812

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.03.2021

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**PLATZEK, JOHANNES y
TRENTMANN, WILHELM**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

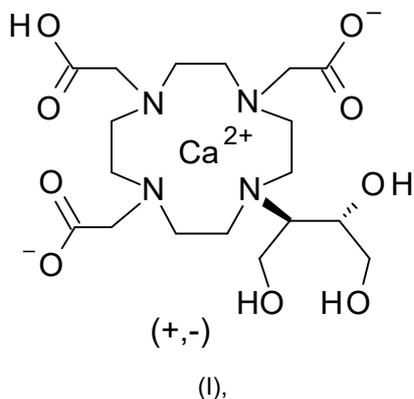
ES 2 809 736 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

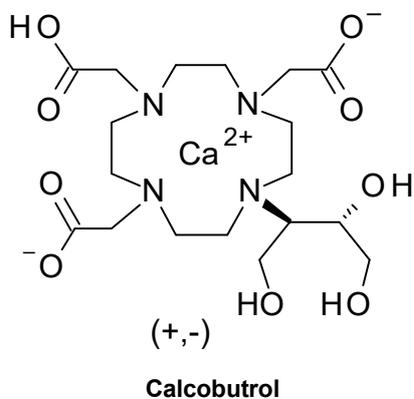
Método para producir la forma cristalina de modificación A de calcobutrol

La invención se refiere a un método para producir la forma cristalina de modificación A del complejo cálcico de ácido dihidroxi-hidroxi-metilpropil-tetraazaciclododecano-triacético (calcobutrol) de la fórmula (I)

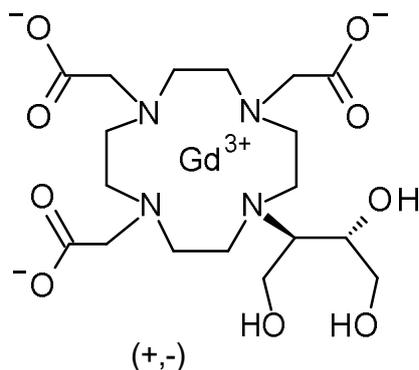


y el uso de la modificación A cristalina del complejo cálcico de ácido dihidroxi-hidroxi-metilpropil-tetraazaciclododecano-triacético (calcobutrol) de la fórmula (I) para la producción de formulaciones galénicas de gadobutrol.

- 10 Calcobutrol es un aditivo en las formulaciones galénicas de gadobutrol y tiene la función de prevenir la liberación de gadolinio en la formulación (soluciones). La producción de calcobutrol con pureza elevada se describe en WO 2011/054827 A1 (Bayer AG) y en WO 2016/043462 A2 (ST PHARM CO., LTD.):



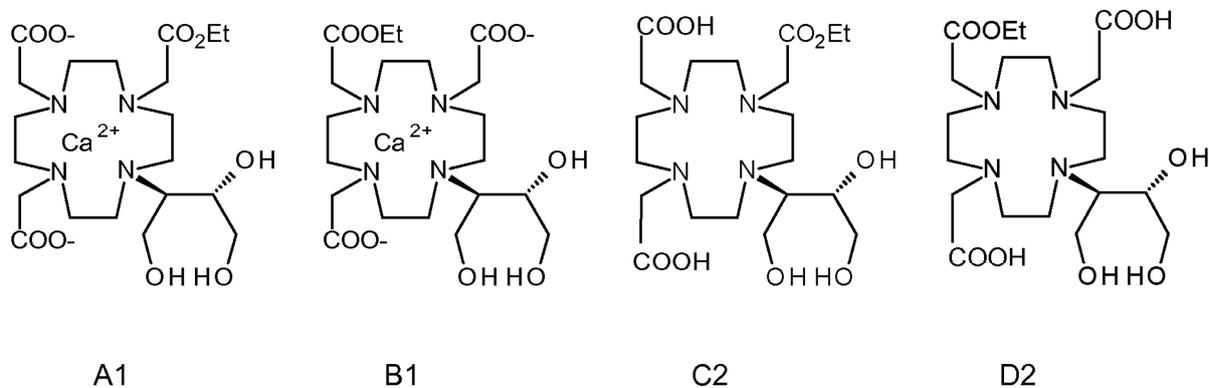
- 15 El gadobutrol es un medio de contraste que contiene gadolinio para la tomografía de resonancia magnética nuclear y desde el año 2000 ha sido aprobado en Alemania como Gadovist® en la indicación "Aumento del contraste en tomografía de resonancia magnética del cerebro y de la médula espinal (TRM)" (EP 0448191 B1, EP 0643705 B1, EP 0986548 B1, EP 0596586 B1 y Patente CA 1341176). La solicitud de patente WO 2012/143355 A1 describe la producción de gadobutrol con elevada pureza. Es un complejo no iónico, que consiste en gadolinio(III) y el ligando macrocíclico ácido dihidroxi-hidroxi-metilpropil-tetraazaciclododecano-triacético (butrol).
- 20

**Gadobutrol**

Gadovist es comercializado como una solución acuosa 1 molar, la cual consiste en los siguientes componentes en la formulación: gadobutrol, sal sódica de calcobutrol, trometamol, ácido clorhídrico y agua para inyección.

- 5 Con la mayoría de los medios de contraste que contienen gadolinio, se ha descubierto que resulta ventajoso utilizar un exceso del ligando que forma complejo con gadolinio en forma de complejo cálcico en la formulación, EP 0 270 483 B2. Este tiene esencialmente la función de prevenir la liberación de gadolinio en la formulación (por ejemplo, durante el almacenamiento durante varios años o en la recomplejación con iones extraños del vidrio).

- 10 La síntesis del complejo de calcio (calcobutrol) es descrita en Inorg. Chem 1997, 36, 6086-6093. Para esto, la complejación del ligando butrol en agua se lleva a cabo con carbonato de calcio, luego se liofiliza la solución acuosa y se reduce el polvo residual como una suspensión en etanol 26 veces, este no es un proceso de cristalización, sino más bien es una agitación extractiva en caliente de una suspensión. Sin embargo, el proceso descrito allí no proporcionó la pureza elevada requerida por las autoridades, puesto que durante la reducción en etanol puro se observa en gran medida la aparición de impurezas nuevas, siendo estas también, entre otras impurezas, también los dos ésteres de etilo A1 y B1, y los ésteres ligandos C2 y D2:



- 20 Se pudo obtener solamente un material con una pureza cercana al 94 % (100 % método, HPLC), puesto que estos dos ésteres de etilo también cristalizan en etanol puro. El ligando obtenible a partir de la síntesis de gadobutrol (butrol) no tiene la pureza elevada necesaria para que sea convertido directamente en el complejo de calcio. Debido a su naturaleza sumamente zwitteriónica, resulta difícil y costosa una purificación adicional del ligando.

- 25 La descomplejación de complejos de gadolinio con ácido oxálico con adición de un ácido mineral (mayormente ácido clorhídrico) es descrita en la bibliografía técnica, véase, por ejemplo, Inorganica Chimica Acta 249 (1996), 191-199. En dicho documento, se describe la producción de ligando con elevada pureza, ya que el producto se separa finalmente por agitación del metanol a temperatura ambiente, para crear de ese modo un ligando con pureza elevada para la determinación de la constante de estabilidad. Sin embargo, el método descrito allí no es adecuado para el aumento de escala y tampoco describe la producción, aislamiento y purificación de calcobutrol. Por lo tanto, en US PS 5595714 se divulga que, por una parte, puede recuperarse gadolinio, y también ligandos libres, del medio de contraste que contiene gadolinio mediante descomplejación con ácido oxálico/ácido clorhídrico. Sin embargo, no se menciona dentro de este documento la utilización del método para la producción de sales de calcio.

- 30 Si bien el complejo neutro de gadolinio (gadobutrol) puede ser purificado en intercambiadores iónicos, y en conclusión se puede obtener con purezas elevadas (>> 99 %) mediante una cristalización muy eficaz, esto no resulta posible con calcobutrol debido a la función ácida adicional. Una purificación del complejo no ha tenido éxito, puesto que, incluso con HPLC preparativa, las impurezas que se acercan mucho al pico principal no se pudieron eliminar.

El propósito de la presente invención consiste en obtener de manera reproducible calcobutrol muy puro con una forma polimórfica definida, estable. La dificultad en todos los métodos de purificación consiste esencialmente en, por un lado, obtener de manera reproducible una pureza elevada, y también estequiometría 1:1 Ca:ligando. El calcobutrol es estable solamente en condiciones neutras y durante cualquier operación de purificación, ya sea que se trate de una cromatografía o del tratamiento con un intercambiador de iones, siempre pierde proporciones significativas de calcio a través de la descomplejación.

Con la presente invención, se ha descubierto un método muy eficaz, el cual hace posible el cumplimiento de los requerimientos antes mencionados.

En la memoria descriptiva de patente WO 2011/054827 A1 (Bayer AG), se descubrió sorprendentemente que la producción eficiente es posible comenzando a partir de gadobutrol de pureza elevada, como se describe, por ejemplo, en WO 2012/143355 A1. Se elimina el gadolinio del complejo gadobutrol por descomplejación, se obtiene el ligando de ese modo con pureza muy elevada y luego forma complejo con iones calcio 2+. En WO 2011/054827 A1 (Bayer AG) se describe una cristalización a partir de etanol acuoso como un ejemplo, donde la cristalización se lleva a cabo a partir de etanol acuoso, lo cual produce calcobutrol muy puro.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que el equivalente de agua de la solución etanólica debe estar dentro de un rango de $\geq 9\%$ y $\leq 11\%$, a fin de producir de manera reproducible una modificación específica (modificación objetivo A). Esto es diferente de los métodos publicados anteriormente (Inorganic Chemistry 1997, 36, 6086-6093 y WO 2011/054827 A1), en los cuales no se ha intentado especialmente controlar el contenido de agua durante el proceso de cristalización. La destilación en bruto hasta obtener una cantidad objetivo no definida de ligandos butrol utilizados (como se describe en el estado de la técnica) es en particular solamente un valor guía en bruto para la mejora adicional de la solidez del proceso y por mucho no puede competir con un control en proceso sólido para el agua; por lo tanto, este valor puede ser llevado de una manera relativamente simple dentro del rango deseado de 9 - 11 % mediante la posterior adición de etanol o agua. Por añadidura, se ha descubierto que resulta ventajoso si después que se haya efectuado la complejación con carbonato de calcio, se controla nuevamente la estequiometría 1:1 en Ca:butrol mediante un control durante el proceso y opcionalmente se ajusta adicionalmente mediante la adición de cantidades pequeñas de carbonato de calcio o butrol, de tal modo que se obtenga una estequiometría 1:1 exacta. Sorprendentemente, se pudo observar que incluso las desviaciones más pequeñas de esta estequiometría tienen efectos sobre la pureza y la forma polimórfica producida. La producción reproducible tiene éxito solamente con el método inventivo novedoso. Por un lado, esto es importante puesto que entre las cuatro formas polimórficas (modificaciones) A, B, C y D encontradas, solamente la forma A (modificación A) tiene una buena estabilidad durante el almacenamiento, mientras que B, C y D tienden, en gran medida, a ser higroscópicas, lo que provoca problemas considerables en la producción de la formulación farmacéutica (Gadovist®). La higroscopicidad fuerte siempre es un problema en farmacia durante el almacenamiento y el pesaje de las cantidades a granel.

Las cuatro formas polimórficas mencionadas son las modificaciones polimórficas A, B, C y D. Estas exhiben las propiedades que se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1:

Modificación	Composición	Solubilidad en agua (g/l)
A	solvato mixto con agua 1 mol y etanol 1/5 - 1/4 mol	> 500
B	dihidrato	> 500
C	dihidrato	> 500
D	dihidrato	> 500

Durante el almacenamiento bajo condiciones de humedad atmosférica elevada, las cuatro modificaciones en su totalidad se convierten en sustancia amorfa. Las modificaciones B, C y D se pueden obtener, por ejemplo, mediante cristalización a partir de agua con equivalentes de agua elevados > 12 %.

Por medio del proceso novedoso, fue posible resolver el problema de la higroscopicidad, en el sentido de que la cristalización se lleva a cabo a partir de etanol acuoso manteniendo al mismo tiempo el equivalente de agua entre 9 % y 11 %. Sorprendentemente, se descubrió que operando con equivalentes de agua de 9 - 11 %, el contenido de los ésteres éfilicos A1, B1, C2 y D2 descritos con anterioridad disminuye en forma masiva, puesto que, en primer lugar, se inhibe fuertemente la esterificación y, en segundo lugar, estos ésteres son más solubles en etanol acuoso que en etanol puro, lo cual es relativamente sorprendente para los expertos en la técnica. En el producto final, estos ésteres ya no se encuentran (por debajo del límite de detección del método).

En la implementación práctica, el butrol es complejado con carbonato de calcio preferentemente a 20 - 30 °C. En este rango de temperatura, se suprime la excesiva espumación. Luego, se analiza la estequiometría por medio de un control durante el proceso para Ca y butrol, y se ajusta opcionalmente hasta 1:1 exactamente mediante la adición de una cantidad correctora de carbonato de calcio o butrol. Luego, se concentra la mezcla según lo descrito en el documento WO 2011/054827 A1 (Bayer AG), es decir, se separa por destilación el agua bajo vacío, sin embargo hasta un volumen final definido basado en 7-8 veces la cantidad de carbonato de calcio utilizado. A continuación, se introduce en forma

medida cerca de 26 veces la cantidad de etanol (por ejemplo, también desnaturalizado con MEK = metil etil cetona) durante 60 hasta 70 minutos a temperatura de ebullición, y después del enfriamiento hasta 20 °C, se determina el equivalente de agua por medio de un control durante el proceso. Mediante la adición de una cantidad correctora de etanol o metanol, se vuelve a ajustar el equivalente de agua hasta que se encuentra dentro del rango objetivo del 9 - 11 %. Ventajosamente, se establece un valor de aproximadamente 10 %. A continuación, se calienta la mezcla durante 3 horas bajo reflujo. Este procedimiento permite además el uso de alcohol comercial normal, desnaturalizado por ejemplo con tolueno, metil etil cetona, hexano o tiofeno.

Con equivalentes de agua < 9 %, las impurezas ya son separadas por cristalización también, de tal modo que algunas tandas se encuentran fuera de la especificación. Por añadidura, luego surgen fracciones amorfas hasta un mayor grado en el polimorfo A. Con equivalentes de agua > 11 %, se obtienen ciertamente productos muy limpios, aunque el rendimiento cae relativamente de manera abrupta, puesto que entonces la solubilidad de calcobutrol es demasiado elevada y la cristalización es impedida, adicionalmente se observa preferentemente la formación de formas polimórficas B, C y D. Con el uso de un equivalente de agua en el rango de 9 - 11 %, por un lado, el rendimiento es muy bueno, lo cual, desde el punto de vista económico, es de gran interés, y por otro lado, la calidad del polimorfo (modificación A) es muy elevada. El operar con equivalentes de agua en el rango de 9 - 11 % garantiza la operación reproducible, sólida y factible de aumento de escala del proceso, el cual puede tener un aumento de escala según lo deseado. El proceso nuevo es muy simple de manejar, ya que requiere solamente la medición del equivalente de agua por medio de un control simple durante el proceso. Este control durante el proceso puede ser efectuado, por ejemplo, mediante una valoración Karl Fischer o también mediante otro método comparable. El curso de la operación no se ve afectado significativamente mediante el control durante el proceso, puesto que se puede determinar el resultado de manera relativamente rápida.

Una ventaja adicional del proceso novedoso de acuerdo con la invención es la producción reproducible ya mencionada de un polimorfo definido (para la caracterización de las formas polimórficas, véase los ejemplos).

La invención comprende esencialmente un método para producir el complejo cálcico de ácido dihidroxi-hidroxi-metilpropil-tetraazaciclododecano-triacético (calcobutrol), donde forma complejo con iones calcio²⁺ en agua, y luego se cristaliza a partir de etanol, donde el contenido de agua (equivalente de agua) (Karl Fischer) se encuentra, ventajosamente, dentro de un rango entre 9 - 11 %, a fin de obtener el polimorfo objetivo deseado (modificación A).

La Tabla 2 muestra el contenido de agua y etanol de tres lotes de producción típicos (24, 25, 26), para lo cual se determinó la forma cristalina por medio de XRPD (difractometría de polvo de rayos X). Estos tres lotes dieron como resultado la forma polimórfica A (modificación A). La Tabla 2 también muestra las propiedades de dos lotes adicionales los cuales se han preparado de acuerdo con los procedimientos publicados (Ejemplo 5: Inorganic Chemistry 1997, 36, 6086-6093 y Ejemplo 6: WO 2011/054827 A1).

Los lotes de acuerdo con los Ejemplos 5 y 6 se caracterizan por su contenido de agua significativamente bajo y su contenido de etanol extremadamente bajo, ambos indican claramente que estos lotes no corresponden a la forma polimórfica A (Modificación A). Estos hallazgos son confirmados por comparación de los correspondientes espectros de XRPD los cuales muestran patrones de reflexión totalmente diferentes.

Tabla 2:

N.º de lote	Modificación	Contenido de agua (% en peso)	Contenido de etanol(% en peso)
24	A	4,27	2,18
25	A	4,39	2,08
26	A	4,41	2,06
Ejemplo 5	*	3,47	610 ppm
Ejemplo 6	*	2,54	200 ppm
*) una modificación la cual es diferente de la modificación A			

Con fines comparativos, se emplean los contenidos teóricos de agua y etanol para la modificación A:

Modificación A = calcobutrol * 1 H₂O * 1/5 etanol

% en peso de agua: 4,23

% en peso de etanol: 2,16

Específicamente, la invención contiene además los parámetros del proceso para la cristalización del complejo cálcico de ácido dihidroxi-hidroxi-metilpropil-tetraazaciclododecano-triacético, donde se compleja, en primer lugar, empleando condiciones muy suaves con iones calcio²⁺ a 20 - 25 °C (esta es una diferencia importante con el estado de la técnica, donde la complejación se lleva a cabo a temperatura significativamente más elevada (80 - 90 °C)), después de la complejación de la reacción, se vuelve a ajustar la estequiometría en Ca:butrol por medio de un control durante el proceso y opcionalmente mediante una medida correctiva tal como la adición de carbonato de calcio o butrol, luego el producto es cristalizado a partir de etanol acuoso, preferentemente con un contenido de agua (equivalente de agua) del 9 - 11 %, y después del aislamiento se seca luego bajo vacío.

Como fuentes adecuadas de iones calcio²⁺ para la complejación, se han encontrado el carbonato de calcio, óxido de calcio o el hidróxido de calcio. Esta complejación procede preferentemente en solución acuosa a diversas temperaturas entre 20 - 90 °C. Sin embargo, con carbonato de calcio, la complejación ya puede efectuarse particularmente bajo condiciones suaves a 20 - 30 °C.

5 La conversión final en calcobutrol se lleva a cabo mediante la complejación de butrol con una cantidad estequiométrica de carbonato de calcio en agua. Sin embargo, también puede emplearse el óxido de calcio (CaO) o el hidróxido de calcio Ca(OH)₂. Se emplea, preferentemente, carbonato de calcio (CaCO₃).

10 Para la remoción de partículas y reducción de microbios, se trata la mezcla con carbón activado y esto se filtra. Se concentra sustancialmente el filtrado bajo vacío y mediante la adición de etanol se realiza el control durante el proceso para el agua, se vuelve a ajustar opcionalmente y luego se lleva a la cristalización. Para esto, se calienta bajo reflujo y finalmente se enfría. El producto cristalino depositado se separa por filtración y luego se lava con un poco de etanol. Luego se seca (hasta un peso constante) en el gabinete de vacío.

15 El calcobutrol de modificación A producido de este modo se caracteriza por una calidad muy elevada. El producto es soluble en forma incolora en agua y tiene una pureza de > 99,0 %, con lotes de producción en producción las purzas típicamente son del 99,7 % (pureza de alrededor del 100 % método, HPLC). El proceso general, comenzando a partir de gadobutrol hasta calcobutrol se caracteriza por una reproducibilidad y eficacia elevadas. El rendimiento total (en dos etapas) es por ende muy bueno. El producto es estable durante el almacenamiento y se puede utilizar en farmacia para la producción de formulaciones de la solución Gadovist. La sal sódica de calcobutrol es generada in situ mediante la adición de una cantidad estequiométrica de solución de hidróxido sódico. Las soluciones de Gadovist preparadas de este modo son estables durante el almacenamiento durante varios años y garantizan con seguridad que el gadolinio tóxico libre nunca entrará en la solución.

Por lo tanto, resulta posible cumplir con el deseo de las autoridades y farmacéuticos de manera económica de proporcionar un calcobutrol de pureza elevada y forma polimórfica definida (modificación A), el cual es directamente adecuado para el posterior procesamiento y la producción de Gadovist.

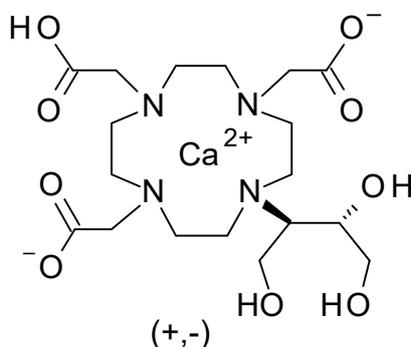
25 El proceso de manufactura según lo descrito y reivindicado en la presente invención conduce al Calcobutrol estable y uniforme de forma polimórfica A (modificación A) de manera confiable. Las potenciales formas diferentes anteriores deben ser evitadas a fin de cumplir con los requerimientos cada vez mayores de las regulaciones y GMP (siglas en inglés correspondientes a Buenas Prácticas Médicas).

30 Las diferentes formas polimórficas incluso para un excipiente farmacéutico incluyen el riesgo de residuos sólidos insolubles menores, los cuales de hecho se han observado en el pasado. Para evitar el riesgo para uso parenteral debería utilizarse solamente un Calcobutrol polimorfo completamente soluble uniforme A. Por añadidura, las diferentes formas polimórficas conducen también a diferentes espectros de XRPD e infrarrojos, lo cual debiera evitarse para tener una clara conformidad de la identidad, lo cual es una prueba esencial para el uso farmacéutico.

35 Si bien la estructura de Calcobutrol ya es conocida, la forma polimórfica A es única para el uso en productos farmacológicos parenterales y se describe en la presente invención en forma detallada por primera vez.

La invención comprende además el uso del polimorfo A del complejo cálcico de ácido dihidroxi-hidroxi-metilpropil-tetraazaciclododecano-triacético para la producción de las formulaciones galénicas comerciales normales de gadobutrol.

Un objeto de la presente invención es el compuesto de la fórmula (I) en la forma cristalina de modificación A



40 (I),

donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo del compuesto muestra picos máximos del ángulo 2 theta en 7.6°, 9.1°, 11.1°, 11.3°, 11.9° y 12.3°.

Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, donde es un monohidrato con 2,0 – 2,5 % en peso de etanol.

Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, donde es un monohidrato con 2,0 – 2,2 % en peso de etanol.

- 5 Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, donde es un monohidrato con 2,0 – 2,5 % en peso de etanol y donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo del compuesto muestra picos máximos del ángulo 2 theta en 7,6°, 9,1°, 11,1°, 11,3°, 11,9° y 12,3°.

- 10 Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, donde es un monohidrato con 2,0 – 2,2 % en peso de etanol y donde el diagrama de difracción de rayos X en polvo del compuesto muestra picos máximos del ángulo 2 theta en 7,6°, 9,1°, 11,1°, 11,3°, 11,9° y 12,3°.

- 15 Un objeto adicional de la presente invención es un método para producir el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, donde el complejo de gadolinio de ácido dihidroxi-hidroxi-metilpropil-tetraazaciclododecano-triacético (gadobutrol) es descomplejado, se elimina la sal de gadolinio precipitada, luego se une la solución con los ligandos libres a un intercambiador de iones ácidos, luego se eluye con solución básica acuosa, luego forma complejo con iones calcio²⁺, a continuación se ajusta la estequiometría Ca:butrol hasta 1:1 por medio de un control durante el proceso, luego cristaliza a partir de etanol acuoso con un contenido de agua del 9 - 11 % en peso de agua por medio de un control durante el proceso para la determinación de agua y luego el producto se seca y por lo tanto se aísla el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A.

- 20 Un objeto adicional de la presente invención es un método para producir el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, donde el complejo gadolinio de ácido dihidroxi-hidroxi-metilpropil-tetraazaciclododecano-triacético (gadobutrol) con ácido oxálico en agua es descomplejado caliente, se separa por filtración el oxalato de gadolinio precipitado, a continuación el ligando libre se une a un intercambiador de iones ácido, luego se eluye con solución de amoníaco acuoso, después de la concentración de la solución complejada con iones calcio²⁺, luego por medio de un control durante el proceso se ajusta la estequiometría de Ca:butrol hasta 1:1, a continuación se calienta bajo reflujo a partir de etanol acuoso con un contenido de agua del 9 - 11 % en peso de agua, se seca bajo vacío después del aislamiento, y así se aísla el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A.

- 30 Un objeto adicional de la presente invención es un método para producir el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, donde se emplea carbonato de calcio, óxido de calcio o hidróxido de calcio para la complejación.

Un objeto adicional de la presente invención es un método para producir el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, en el cual se emplea carbonato de calcio para la complejación.

- 35 Un objeto adicional de la presente invención es un método para producir el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, caracterizado porque se emplea carbonato de calcio para la complejación y porque la complejación se efectúa en un rango de temperatura entre ≥ 0 °C y ≤ 50 °C.

Un objeto adicional de la presente invención es un método para producir el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, caracterizado porque se emplea carbonato de calcio para la complejación y porque la complejación se lleva a cabo en un rango de temperatura entre ≥ 10 °C y ≤ 40 °C.

- 40 Un objeto adicional de la presente invención es un método para producir el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, caracterizado porque se emplea carbonato de calcio para la complejación y porque la complejación se efectúa en un rango de temperatura entre ≥ 15 °C y ≤ 35 °C.

Un objeto adicional de la presente invención es un método para producir el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, caracterizado porque se emplea carbonato de calcio para la complejación y porque la complejación se efectúa en un rango de temperatura entre ≥ 20 °C y ≤ 30 °C.

- 45 Un objeto adicional de la presente invención es un método para producir el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, caracterizado porque se emplea carbonato de calcio para la complejación y porque la complejación se efectúa en un rango de temperatura entre ≥ 20 °C y ≤ 25 °C.

Un objeto adicional de la presente invención es un método para producir el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, donde se ajusta la estequiometría en calcio:butrol hasta 1:1.

- 50 Un objeto adicional de la presente invención es un método para producir el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, donde por medio de un control durante el proceso, se establece el equivalente de agua durante la cristalización en un rango entre 9 - 11 %.

Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, donde el compuesto es producido mediante un proceso mencionado como un objeto de la presente invención.

Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, donde la pureza es $\geq 99,0$ %.

Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, donde la pureza es $\geq 99,6$ %.

- 5 Un objeto adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A, donde la pureza es $\geq 99,7$ %.

Un objeto adicional de la presente invención es el uso del compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A para la producción de formulaciones galénicas de gadobutrol.

Los siguientes ejemplos sirven para describir el objeto de la invención.

10 Ejemplo 1

Procedimiento de producción general para calcobutrol por medio de control durante el proceso del agua durante la cristalización

Se suspendieron 2 kg de gadobutrol junto con 0,8 kg de ácido oxálico dihidrato en 14 l de agua y se agitaron durante por lo menos 3 horas a 80 °C (normalmente de 3 a 5 horas). Se dejó enfriar hasta 20 °C y se agitó adicionalmente durante 60 minutos a 20 °C. Se separó por filtración el oxalato de gadolinio precipitado y se enjuagó dos veces con 3 l de agua cada vez (~ 20 l de eluido del intercambiador iónico). Una columna de intercambio iónico cargada con resina de intercambio catiónico Amberlite 252 C se lavó con agua hasta que el eluido había alcanzado una conductividad de $< 10 \mu\text{S/cm}$ (pH objetivo $> 4,5$ y $< 5,5$). En este caso, se encontraron un pH de 4,73 y una conductividad de $4,42 \mu\text{S/cm}$. Se introdujo el eluido del intercambiador iónico antes mencionado (cerca de 20 l) en la columna de intercambio iónico (velocidad de alimentación 250 – 350 ml/min). A continuación, esto se lavó con 15 l de agua hasta que la conductividad del eluido era de $< 5 \mu\text{S/cm}$ (los valores medidos fueron pH 4,48 y $4,99 \mu\text{S/cm}$). Luego, se lavó lentamente la columna de intercambio iónico con una solución de amoníaco acuoso al 1,4 – 1,7 % (se empleó una solución al 1,4 %). Se recolectaron las fracciones de eluido que contenían producto (pH 11,01). Se concentró el eluido bajo vacío a 64,4 °C hasta que la solución había alcanzado una densidad de 1,07 g/ml. Se obtuvieron 7,906 kg de una solución de pH 3,8. Se había tomado previamente una muestra de 127,13 g a fin de determinar el pH, la densidad y el contenido de ligando butrol. Después de la remoción de la muestra, quedaron 7,7795 kg de solución con un contenido de ligando butrol de 18,99 % (medición contra estándar externo), lo cual correspondía a una masa de 1,477 kg de butrol. Para la complejación con calcio, se agregaron 328 g de carbonato de calcio y luego se enjuagó con 1019,7 g de agua. Se dejó bajo agitación durante 60 minutos a 23 °C (tiempo durante el cual el carbonato de calcio se disolvió). A continuación, se lleva a cabo un control durante el proceso para determinar el exceso de calcio o el exceso de butrol. El calcio en exceso se complejó mediante la adición adicional de la cantidad correspondiente de ligando, similarmente, en el caso de un exceso de ligando butrol, se agregó una cantidad correspondiente de carbonato de calcio, hasta que la estequiometría Ca:butrol es 1:1. A continuación, se agregaron 120,03 g de carbón activado NORIT SX PLUS, 20 μs y con enjuague con 91,6 g de agua. Se agitó durante 60 minutos a 23 °C, luego se separó por filtración el carbón activado y se enjuagó con 0,4 l de agua. Se filtró el líquido filtrado a través de un filtro esterilizado Sartopore 2 mini cartucho 0,2 μm (se obtuvieron 9,3537 kg de solución). A continuación, se separó por destilación el agua a 7,5 kPa y 70 °C de agua hasta aproximadamente 7 a 8 veces en función de la cantidad de carbonato de calcio empleado (se utilizaron 328 g de carbonato de calcio, esto quiere decir que la destilación se llevó a cabo hasta una cantidad final de 2296 g a 2624 g). En total, se destilaron 6755,5 g de agua, lo cual correspondía a una cantidad de volumen final de solución de calcobutrol de aproximadamente 7,9 veces en función del carbonato de calcio. Se calentó la mezcla hasta reflujo y se introdujeron en forma dosificada 8556,9 g de etanol, desnaturalizados con MEK (metil etil cetona), durante 60 minutos (cerca de 26 veces la cantidad en función de la cantidad de carbonato de calcio empleado). Se deja enfriar hasta 23 °C y se lleva a cabo un control durante el proceso del equivalente de agua de acuerdo con Karl Fischer. El equivalente de agua en este punto debe ser ≥ 9 y ≤ 11 % en peso, en la medida de lo posible el valor ideal debería estar en 10 % en peso (en cualquier caso sin embargo en este rango de 9 – 11 % en peso). Si el valor se desvía de esta ventana, se debe agregar agua (en el caso de < 9 % en peso), o etanol, desnaturalizado con MEK (en el caso de > 11 % en peso) según lo apropiado. Se encontró un contenido de agua del 9,24 % en peso y se continuó el procesamiento. Para esto, se calentó la mezcla durante 3 horas bajo reflujo, luego se enfrió (gradiente) durante 14 horas hasta 20 °C y se agitó la mezcla cristalizada durante otros 60 minutos. Se separó por filtración el producto de cristalización depositado, luego se lavó en 2 porciones con un total de 812 g de etanol, desnaturalizado con MEK. Se colocó la torta del filtro sobre un estante en un cuarto limpio y luego se secó (hasta un peso constante, 20-85 horas). Después del secado, se obtuvieron 1264,9 g de producto, lo cual corresponde a un tamaño de lote de producción típico.

Ejemplo 2

Producción de calcobutrol a escala técnica

55 La siguiente tabla reproduce los resultados de la producción de calcobutrol, el cual fue producido de acuerdo con el procedimiento de producción general de manera análoga al ejemplo 1. El tamaño de lote promedio fue de 1,0 – 1,2 kg. La Tabla 3 muestra la pureza elevada y los contenidos elevados que se obtuvieron cuando se establece el equivalente de agua entre 9 y 11 % en peso.

Tabla 3:

Lote N.º	IPC* equivalente de agua (KF Karl Fischer, % en peso)	Pureza (HPLC, %)	Contenido (%)	Modificación de acuerdo con XRPD#
1	10	99,7	99,8	A
2	10	99,7	99,6	A
3	10	99,7	99,4	A
4	10	99,7	100,2	A
5	9	99,7	100,4	A
6	9	99,7	99,2	A
7	10	99,7	99,9	A
8	10	99,7	99,9	A
9	10	99,7	99,7	A
10	10	99,7	100,1	A

* IPC: control durante el proceso
XRPD: Difractometría de polvo de rayos X

Ejemplo 3Contenidos de solventes residuales con el uso de etanol desnaturalizado con metil etil cetona

- 5 Los lotes descritos aquí fueron producidos según lo descrito con anterioridad, y se empleó etanol desnaturalizado con metil etil cetona. La Tabla 4 muestra que se observó el límite de solventes residuales de $\leq 5,000$ ppm requerido por las Directrices de ICH (International Conference on Harmonisation) (Conferencia Internacional sobre Armonización).

Tabla 4:

Lote N.º	MEK (metil etil cetona) (ppm)
11	306
12	262
13	500
14	555

Ejemplo 4Polimorfismo

- 10 Los polimorfos B, C y D se caracterizan por un contenido elevado de agua y se pueden producir a partir del polimorfo A (modificación A) mediante la adición de agua (≥ 12 % en peso) durante el proceso de cristalización. La Tabla 5 muestra las propiedades de estos polimorfos, los cuales fueron producidos a escala pequeña en el laboratorio.

Tabla 5:

Lote N.º	Modificación de acuerdo con XRPD	Contenido de agua (% en peso)	Contenido de etanol (% en peso)
15	A	4,0	2,0
16	A	3,9	2,0
17	A	4,3	2,1
18	A	4,0	2,2
19	B	7,8	0,02
20	C	8,2	0,01
21	C	7,4	0,01
22	D	6,6	3,0
23	C+B	6,5	0,63

La Figura 1 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo de la modificación A del lote N.º 16.

- 15 La Tabla 6 muestra a modo de ejemplo tres lotes típicos de producción (24, 25, 26), en los cuales se determinó la forma polimórfica por medio de XRPD. En todos los lotes, se obtuvo de manera reproducible la modificación A.

- 20 Adicionalmente, la tabla 6 muestra datos analíticos para dos lotes los cuales han sido preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en el estado de la técnica (Ejemplos 5 y 6, procedimientos para la preparación y el aislamiento según lo descrito más adelante). Estos lotes se caracterizan por su contenido de agua significativamente bajo y su contenido de etanol extremadamente bajo, ambos indican claramente que estos lotes no corresponden a la forma polimórfica A (modificación A). Estos hallazgos son confirmados mediante comparación de los espectros de

XRPD correspondientes (véase más adelante).

Tabla 6:

Lote N.º	Modificación	Contenido de agua (% en peso)	Contenido de etanol (% en peso)
24	A	4,27	2,18
25	A	4,39	2,08
26	A	4,41	2,06
Ejemplo 5	*	3,47	610 ppm
Ejemplo 6	*	2,54	200 ppm
*) una modificación la cual es diferente a la Modificación A			

Con fines comparativos, se utilizan los contenidos teóricos de agua y etanol para la modificación A:

Modificación A = calcobutrol * 1 H₂O * 1/5 etanol

5 % en peso de agua: 4,23

% en peso de etanol: 2,16

Las Figuras 2 (Lote N.º 24), 3 (Lote N.º 25) y 4 (Lote N.º 26) muestran a modo de ejemplo tres diagramas de difracción. Los lotes corresponden a la forma A (modificación A).

La Tabla 7 muestra la influencia del equivalente de agua sobre la modificación obtenida con la cristalización.

10

Tabla 7:

Lote N.º	IPC equivalente de agua (KF Karl Fischer, % en peso)	Modificación
27	10	A
28	9	A
29	11	A
30	12	D
31	12	D
32	13	B+C
33	8	poca cantidad de A y fracciones amorfas
34	8	poca cantidad de A y fracciones amorfas
35	7	poca cantidad de A y fracciones amorfas
36	7	poca cantidad de A y fracciones amorfas

Lotes 33 - 36: los lotes en cuya producción se ajustó el equivalente de agua hasta 7 - 8 % son higroscópicos puesto que contienen una proporción más elevada de sustancia amorfa.

Difractometría de rayos X en polvo de calcobutrol (XRPD)

15 La Tabla 8 muestra los valores 2θ de los picos de difracción de calcobutrol de la modificación A (lotes 16, 24, 25, 26). Los picos máximos se encuentran en los ángulos 2θ de 7,6°, 9,1°, 11,1°, 11,3°, 11,9° y 12,3°.

Tabla 8:

Ángulos de difracción (2θ, °)
7,6
9,1
10,5
11,1
11,3
11,9
12,3
14,5
15,5
16,8
17,1
17,5
20,0
21,2

(continuación)

Ángulos de difracción (2θ, °)
21,7
22,2
22,9
23,9
24,8
25,3
26,0
28,3
28,7
36,3

Configuración del instrumento para XRPD:

Preparación de muestra:	Se prepara el polvo como una capa fina entre dos láminas.
Instrumento:	Difractómetro de polvo de rayos X (STOE STADI P)
Generador:	40 kV / 40 mA
5 Detector:	posición lineal -= detector sensible
Irradiación:	radiación de CuK _{α1} monocromatizada con germanio
Técnica:	Transmisión
Rango de barrido:	3° ≤ 2θ ≤ 35°
Ancho de etapa:	0,5°
10 Tiempo de medición:	15 s/etapa

Comparación con el estado de la técnica

Los siguientes ejemplos demuestran que la forma polimórfica de la manera en que se obtiene mediante el proceso reivindicado de la presente invención es diferente a la forma polimórfica del material que se puede obtener mediante los procedimientos publicados. A tal fin, se prepararon dos lotes de Calcobutrol de acuerdo con los procedimientos publicados, y se compararon los correspondientes espectros de XRPD con los espectros de XRPD obtenidos de un lote de producción de Calcobutrol preparado de acuerdo con la invención. Se llevó a cabo la síntesis de Calcobutrol de acuerdo con los procedimientos publicados comenzando con una solución acuosa de Butrol (normalmente 17-22 %) la cual se encuentra disponible a granel.

Procedimiento de producción general para la producción de una solución acuosa de ligando Butrol

Se suspendieron 2 kg de gadobutrol junto con 0,8 kg de ácido oxálico dihidrato en 14 l de agua y se agitaron durante por lo menos 3 horas a 80 °C (normalmente de 3 a 5 horas). Se dejó enfriar hasta 20 °C y se agitó adicionalmente durante 60 minutos a 20 °C. Se separó por filtración el oxalato de gadolinio precipitado y se enjuagó dos veces con 3 l de agua cada vez (~ 20 l de eluido de intercambiador iónico). Se lavó una columna de intercambio iónico cargada con resina de intercambio catiónico Amberlite 252 C con agua hasta que el eluido había alcanzado una conductividad de < 10 μS/cm (pH objetivo > 4,5 y < 5,5). En este caso, se encontró un pH de 4,73 y una conductividad de 4,42 uS/cm. Se introdujo el eluido del intercambiador iónico antes mencionado (cerca de 20 l) en la columna de intercambio iónico (velocidad de alimentación 250 – 350 ml/min). Luego, se lavó con 15 l de agua hasta que la conductividad del eluido era < 5 μS/cm (los valores medidos fueron pH 4,48 y 4,99 μS/cm). A continuación, se lavó lentamente la columna de intercambio iónico con una solución acuosa de amoníaco al 1,4 – 1,7 % (se utilizó una solución al 1,4 %). Se recolectaron las fracciones de eluido que contenían producto (pH 11,01). Se concentró el eluido bajo vacío a 64,4 °C hasta que la solución había alcanzado una densidad de 1,07 g/ml. Se obtuvieron 7,906 kg de una solución de pH 3,8. Se había tomado anteriormente una muestra de 127,13 g a fin de determinar el pH, la densidad y el contenido de ligando butrol. Después de la remoción de la muestra, quedaron 7,7795 kg de solución con un contenido de ligando butrol del 18,99 % (medición contra estándar externo), lo cual correspondía a un peso de 1,477 kg de butrol.

Para los siguientes experimentos se preparó una solución acuosa de ligando butrol de manera similar.

Ejemplo 5Preparación de Calcobutrol de acuerdo con Inorganic Chemistry 1997, 36, 6086-6093:

Se diluyeron 245,52 g de una solución acuosa de butrol al 18 % (112 mmol, preparada según lo descrito con anterioridad) con 330 ml de agua a temperatura ambiente. A continuación, se agregaron 10,99 g (112 mmol) de carbonato de calcio y se calentó la solución a 80 °C durante 2 h. Se enfrió hasta 22,6 °C y se filtró la solución y se lavó el residuo del filtro con 20 ml de agua. Se liofilizó el líquido filtrado. Se suspendió el polvo liofilizado (55,52 g) en 1315 ml de etanol (desnaturalizado con metil etil cetona) y se agitó a 50 °C durante 1 h. Para la elaboración, se enfrió la suspensión hasta 0 °C y se aisló el producto mediante filtración. Se lavó el producto con 395 ml de etanol (desnaturalizado con metil etil cetona) y luego se secó bajo vacío hasta que la masa era constante (a 60 °C).

Rendimiento: se obtuvieron 52,62 g (96,2 % t.) de polvo blanco fino.

Datos analíticos:

	% en peso de agua (Karl-Fischer):	3,47 %
	Contenido de etanol:	610 ppm
5	% en peso de metil etil cetona:	0,00 %
	Contenido de Ca (Cromatografía iónica):	100,64 %

Para el espectro de XRPD correspondiente véase la Figura 5.

Ejemplo 6

Preparación de Calcobutrol de acuerdo con WO 2011/054827 A1:

10 Se diluyeron 245,54 g de una solución acuosa de butrol al 18 % (50,45 g = 112 mmol, preparada según lo descrito en el ejemplo 1), con 208 ml de agua a temperatura ambiente. A continuación, se agregaron 11,34 g (112 mmol) de carbonato de calcio y se calentó la solución a 90 °C durante aproximadamente 3 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente (+ 20 °C). A continuación, se agregaron 5,06 g de carbón recientemente lavado (Norit SX Plus) y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró la solución y se lavó el residuo del filtro (carbón) 3 veces con
15 cada 50 ml de agua. Se redujo el líquido filtrado mediante destilación bajo vacío a 80 °C hasta un cierto volumen el cual corresponde a 1,4 veces del ligando butrol original (1,4 veces : 1,4 x 50,45 peso de ligando butrol = 70,6 ml). Se agregaron 505 ml de etanol (desnaturalizado con metil etil cetona) y se calentó la mezcla durante 3 h bajo reflujo. Para la elaboración, se enfrió la suspensión hasta 20 °C y se aisló el producto por filtración. Se lavó el producto dos veces con cada 50 ml de etanol (desnaturalizado con metil etil cetona) y luego se secó bajo vacío hasta que la masa era
20 constante (a 70 °C).

Rendimiento: se obtuvieron 49,15 g (89,9 % t.) de polvo blanco fino.

Datos analíticos:

	% en peso de agua (Karl-Fischer):	2,54 %
	Contenido de etanol:	200 ppm
25	% en peso de metil etil cetona:	0,00034 %
	Contenido de Ca (Cromatografía iónica):	100,80 %

Para el espectro de XRPD correspondiente véase la Figura 6.

Ejemplo 7

Propiedades higroscópicas

30 Se determinaron las propiedades higroscópicas de tres muestras diferentes de Calcobutrol, se preparó una muestra mediante el método descrito en Inorganic Chemistry 1997, 36, 6086-6093 (Ejemplo 5), se preparó una muestra mediante el método descrito en WO2011/054827A1 (Ejemplo 6), y se preparó una muestra mediante el método de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 2).

35 Se expusieron 2 g de cada muestra a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C, aprox. 60 % de humedad rel.). Se midió el contenido de agua por medio de Titulación Karl-Fischer inmediatamente después de la exposición inicial ($t=0$), tres horas ($t=3h$), siete horas ($t=7h$), y treinta y una horas ($t=31h$) después de la exposición inicial.

La Tabla 9 muestra el % en peso en aumento del agua de la muestra diferente con el transcurso del tiempo. Las muestras de Calcobutrol preparadas de acuerdo con los métodos descritos en el estado de la técnica son mucho más higroscópicas que Calcobutrol preparado de acuerdo con el proceso de la presente invención.

40 Tabla 9:

Muestra	% en peso de agua			
	$t = 0$	$t = 3h$	$t = 7h$	$t = 31h$
Ejemplo 5	3,6 %	14,6 %	14,7 %	14,5 %
Ejemplo 6	4,1 %	8,5 %	8,2 %	9,2 %
Ejemplo 2 Modificación A	3,0 %	4,5 %	4,3 %	4,3 %

Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo de la modificación A del lote N.º 16.

La Figura 2 muestra a modo de ejemplo un diagrama de difracción del lote N.º 24. El lote corresponde a la modificación A.

45 La Figura 3 muestra a modo de ejemplo un diagrama de difracción del lote N.º 25. El lote corresponde a la

modificación A.

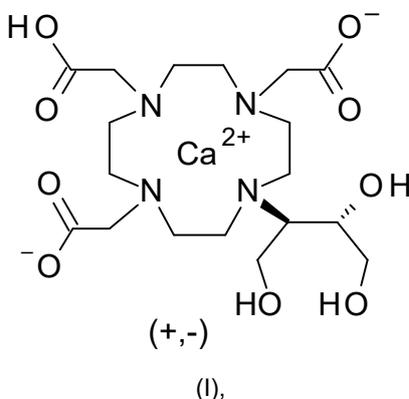
La Figura 4 muestra a modo de ejemplo un diagrama de difracción del lote N.º 26. El lote corresponde a la modificación A.

5 La Figura 5 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del ejemplo 5 (diagrama superior) en comparación con el diagrama de difracción de rayos X en polvo de un lote correspondiente a la modificación A (diagrama inferior). Esta comparación demuestra claramente que la forma polimórfica correspondiente al ejemplo 5, la cual se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en *Inorganic Chemistry* 1997, 36, 6086-6093, es diferente de la modificación A como se obtiene mediante el proceso reivindicado.

10 La Figura 6 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del ejemplo 6 (diagrama superior) en comparación con el diagrama de difracción de rayos X en muestras de polvo de un lote correspondiente a la modificación A (diagrama inferior). Esta comparación demuestra claramente que la forma polimórfica correspondiente al ejemplo 6, la cual se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2011/054827 A1, es diferente de la modificación A como se obtiene mediante el proceso reivindicado.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I) en forma cristalina de la modificación A



5 **caracterizado porque** el diagrama de difracción de rayos X en polvo del compuesto muestra picos máximos del ángulo 2 theta en 7,6°, 9,1°, 11,1°, 11,3°, 11,9° y 12,3°.

2. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** es un monohidrato con 2,0 – 2,5 % en peso de etanol.

10 3. Método para la producción del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el complejo de gadolinio de ácido dihidroxi-hidroxi-metilpropil-tetraazaciclododecano-triacético (gadobutrol) es descomplejado, se elimina la sal de gadolinio precipitada, luego se une la solución con los ligandos libres a un intercambiador de iones ácidos, a continuación se eluye con solución básica acuosa, luego se forma complejo con iones calcio²⁺, luego se ajusta la estequiometría en Ca:butrol hasta 1:1, a continuación se lleva a cabo la cristalización a partir de etanol acuoso con un contenido de agua del 9 - 11 % en peso de agua y luego se seca el producto y
15 entonces se aísla el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.

20 4. Método para la producción del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el complejo de gadolinio de ácido dihidroxi-hidroxi-metilpropil-tetraazaciclododecano-triacético (gadobutrol) es descomplejado con ácido oxálico en agua con calentamiento, se separa por filtración el oxalato de gadolinio precipitado, luego se une el ligando libre a un intercambiador de iones ácidos, luego se eluye con solución acuosa de amoníaco, y es complejado con iones calcio²⁺ después de la concentración de la solución, luego se ajusta la estequiometría en Ca:butrol hasta 1:1, a continuación se calienta bajo reflujo a partir de etanol acuoso con un contenido de agua del 9 - 11 % en peso de agua, luego se enfría, después del aislamiento se seca, y entonces se aísla el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2.

25 5. Método para la producción del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, **caracterizado porque** se utiliza carbonato de calcio para la complejación.

6. Método para la producción del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3, 4 o 5, **caracterizado porque** se emplea carbonato de calcio para la complejación y porque la complejación se efectúa en un rango de temperatura entre ≥ 20 °C y ≤ 25 °C.

30 7. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, producido mediante uno de los métodos de acuerdo con una de las reivindicaciones 3, 4, 5 o 6.

8. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en una pureza de $\geq 99,0$ %.

9. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en una pureza de $\geq 99,7$ %.

10. Uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2, 7, 8 u 9, para la producción de formulaciones galénicas de gadobutrol.

Figura 1:

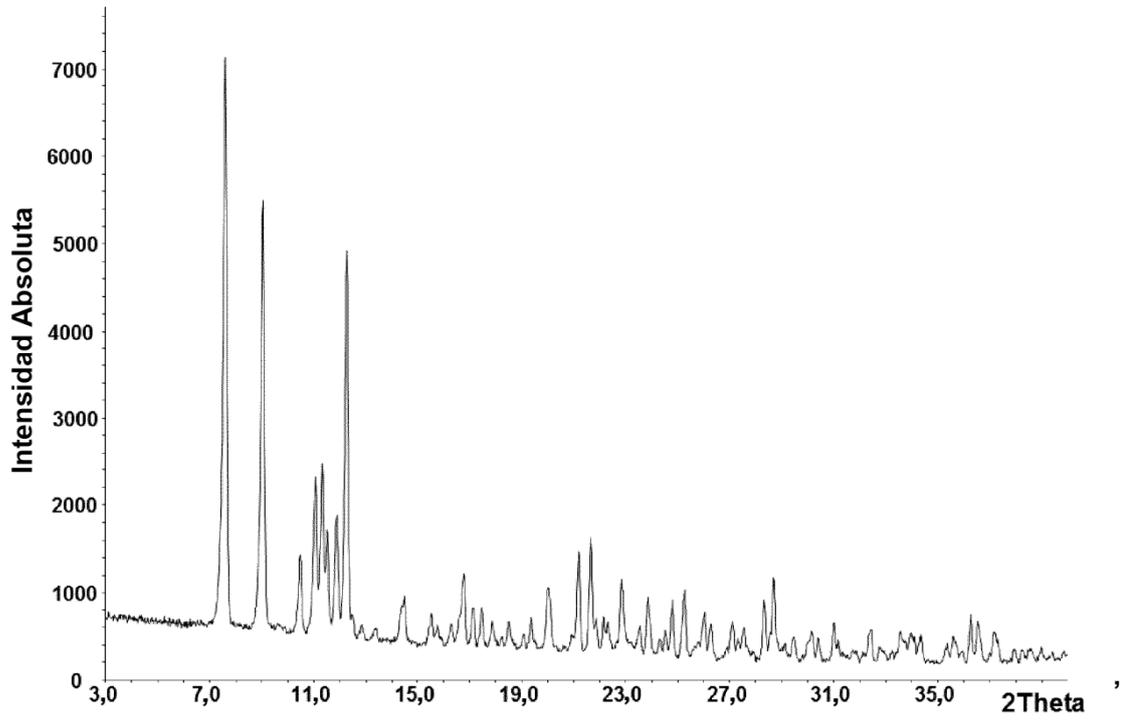


Figura 2:

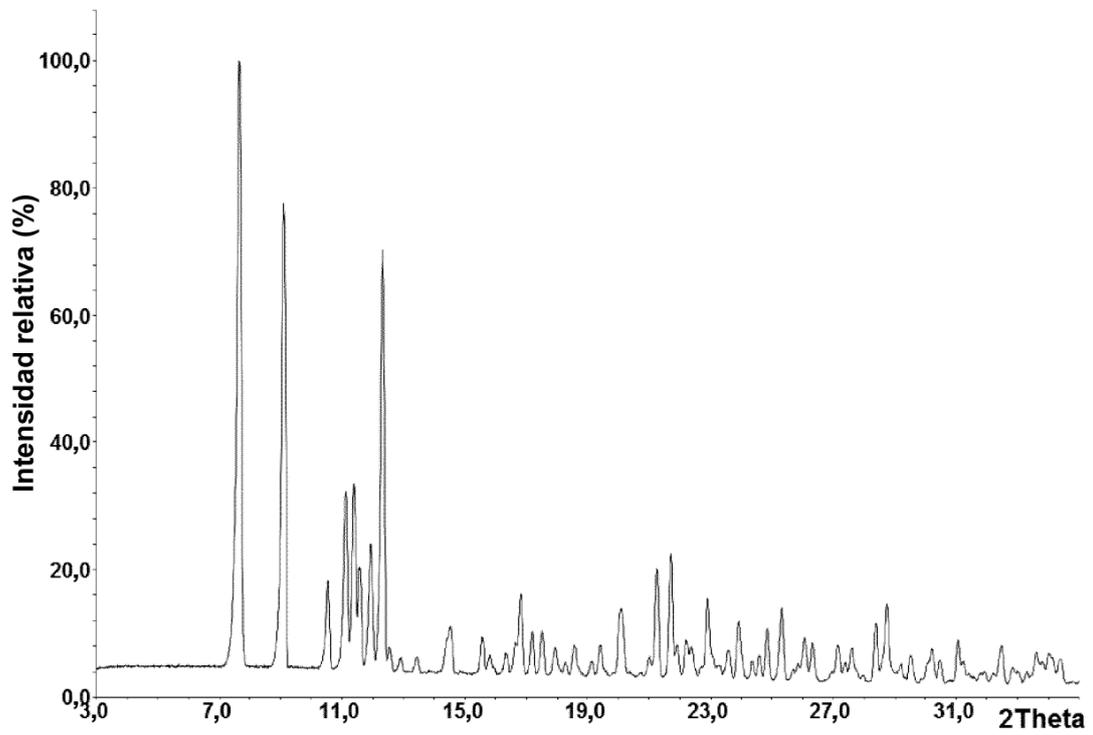


Figura 3:

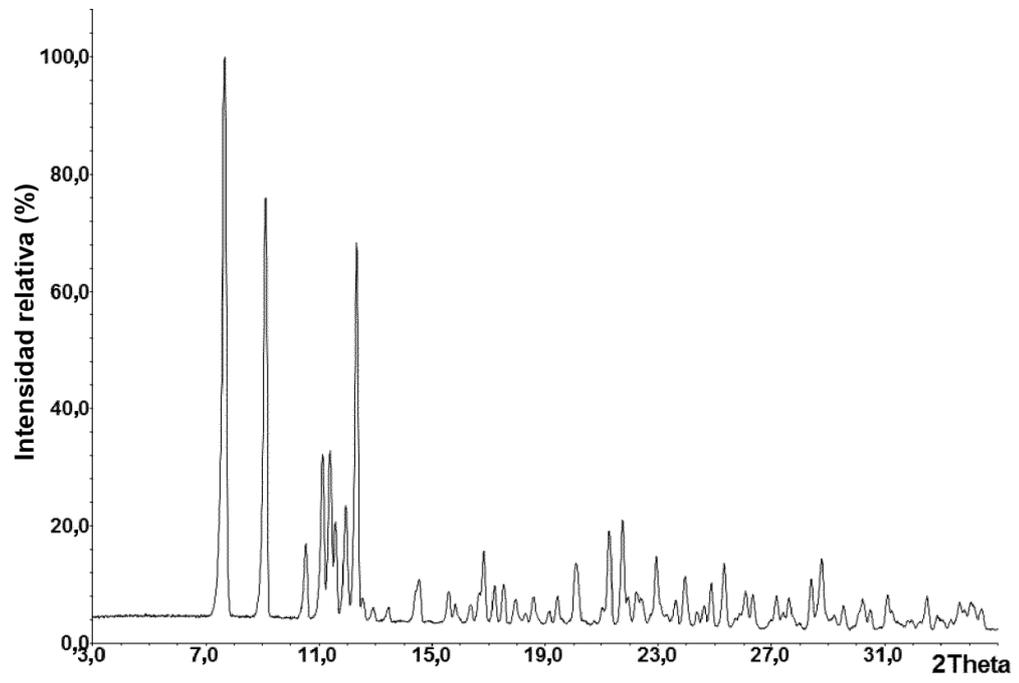


Figura 4:

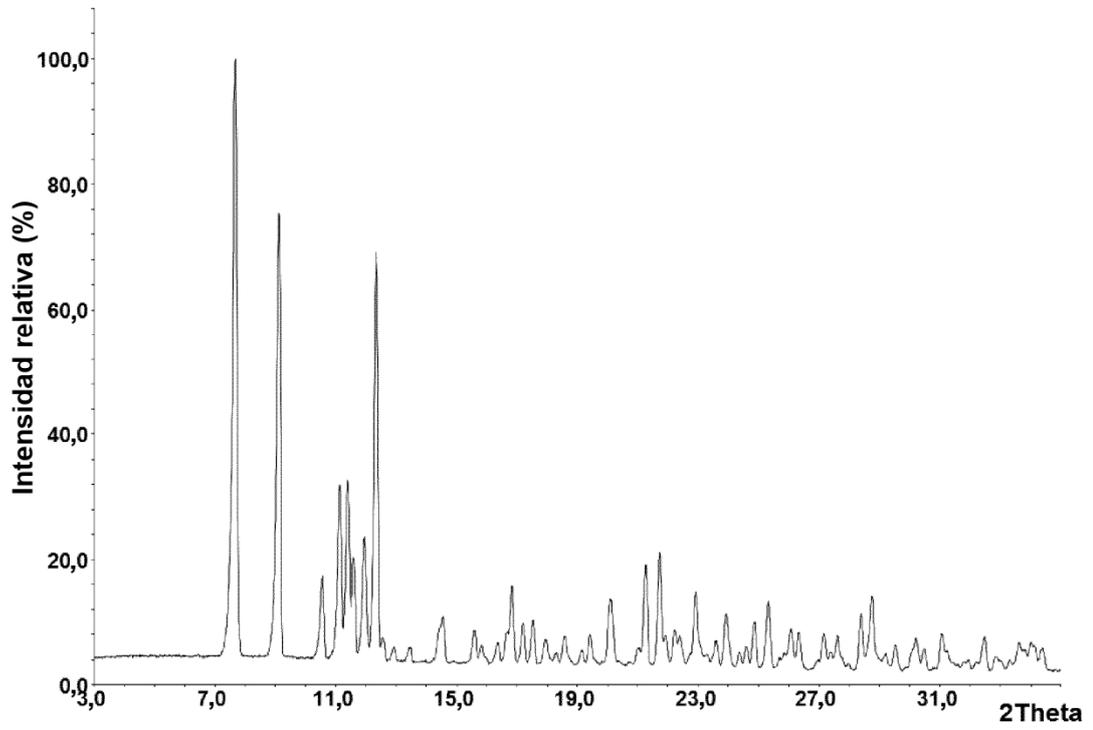


Figura 5:

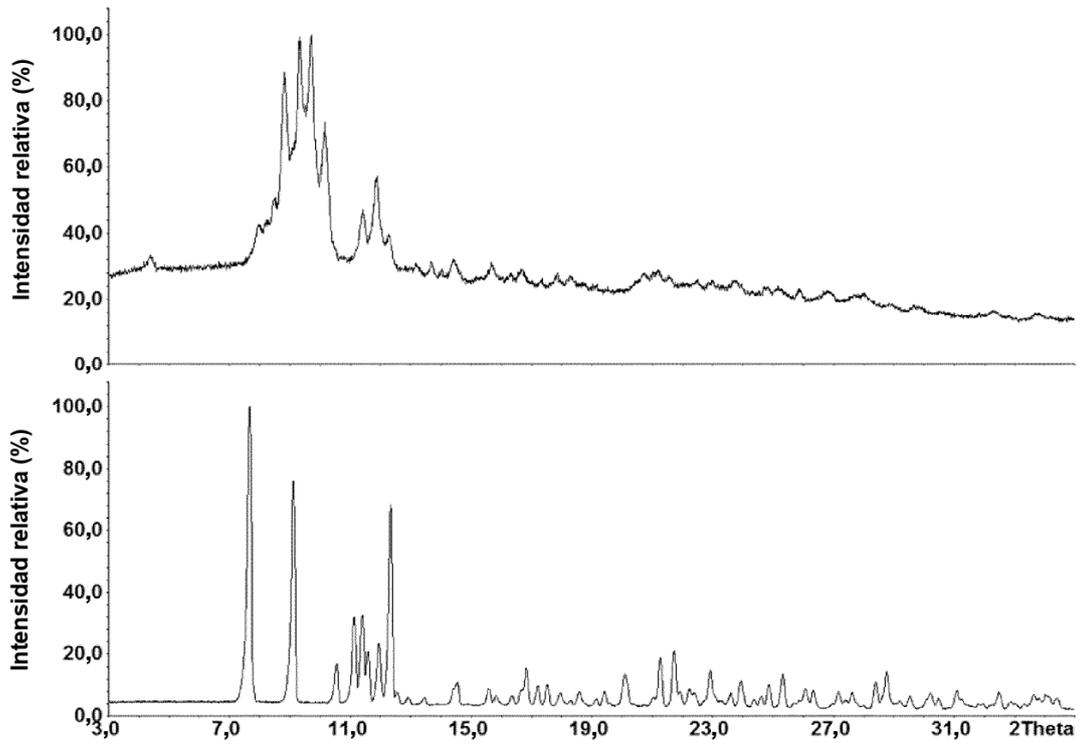


Figura 6:

