



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

Nuevas estrategias sintéticas para la producción a escala industrial de agentes de contraste para resonancia magnética nuclear medicinal basados en gadolinio

AUTOR/A Adrián José Jiménez García

DIRECTOR/ES José Antonio García López
 Roberto Frutos Pedreño

2025



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

Esta tesis doctoral está sometida a procesos de protección o transferencia de tecnología o de conocimiento, por lo que los siguientes contenidos están inhibidos en la publicación en los repositorios institucionales. Autorizado por la Comisión Académica de la EIDUM con fecha [13/05/2025]

TESIS DOCTORAL

Nuevas estrategias sintéticas para la producción a escala industrial de agentes de contraste para resonancia magnética nuclear medicinal basados en gadolinio

AUTOR/A Adrián José Jiménez García
DIRECTOR/ES José Antonio García López
 Roberto Frutos Pedreño

2025



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR/A

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D. Adrián José Jiménez García, habiendo cursado el Programa de Doctorado Química Básica y Aplicada de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

Nuevas estrategias sintéticas para la producción a escala industrial de agentes de contraste para resonancia magnética nuclear medicinal basados en gadolinio

y dirigida por:

D.: José Antonio García López
D.: Roberto Frutos Pedreño
D.:

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Murcia, a 21 de julio de 2025

(firma)

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la quinta hoja, después de la portada de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.

Código seguro de verificación: RUxFMkog-oo+3kN7+-bTNXEhpi-tEw8F0zi

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

Quiero agradecer de corazón a todas las personas que me han ayudado en esta etapa y han contribuido a la realización de este trabajo:

A mis directores de tesis el Dr. José Antonio García y el Dr. Roberto Frutos, por la ayuda que me han otorgado a lo largo de estos años. Gracias por compartir vuestra experiencia, paciencia y comprensión conmigo. Si soy mejor químico que antes de empezar este proyecto, es gracias a vosotros.

A mi tutor de tesis el Dr. Juan Gil, por ser una guía constante desde el primer día y aportar su tiempo y sus conocimientos en hacer que esta etapa sea lo más instructiva posible. Muchas gracias por tu apoyo y ayuda en tantos temas.

A mis numerosos compañeros de trabajo del departamento de I+D de Kinsy: Estefanía, Eva, Javier, José, Manolo, María, Miguel, Paco, Pepe, Rebeca, Sergio, Vladis y Yara. Gracias a todos por vuestros ánimos y apoyo, por la inestimable ayuda en las reacciones y análisis de este trabajo y por todo lo que me habéis enseñado. Es una suerte teneros como compañeros.

A la Prof. Isabel Saura y los Dres. Alfredo Cerezo, Ángela Vivancos y Pablo González, por haberme ayudado a dar los primeros pasos de este largo camino.

Al Prof. Chris Price, por haberme acogido en su grupo de investigación en la Universidad de Strathclyde.

Muy especialmente, a mis padres y a mis dos hermanos.

ÍNDICE

0. Abreviaturas	III
1. INTRODUCCIÓN GENERAL	1
1.1. Imagen por Resonancia Magnética	2
1.2. Evolución histórica	3
1.3. Tipos de agentes de contraste y aplicaciones	8
1.4. Mecanismos de acción de los agentes de contraste	10
1.5. Estudios de la relajabilidad para la síntesis de nuevos GBCA	12
1.6. Efectos adversos de los GBCA. Regulaciones de uso.	15
1.7. Objetivos de la tesis	18
1.8. Bibliografía	20
2. GADOBUTROL	29
2.0. Listado de compuestos	30
2.1. Introducción	31
2.2. Resultados y discusión (Contenido inhibido por la resolución de la Comisión General de Doctorado de fecha 13/05/2025)	34
2.2.1. <i>Síntesis de butrol por alquilación del precursor GDBI·4HCl con ácido cloroacético en medio básico</i>	34
2.2.2. <i>Síntesis de gadobutrol</i>	47
2.2.3. <i>Síntesis de calcobutrol</i>	102
2.2.4. <i>Estudios analíticos y caracterización de los compuestos aislados</i>	109
2.3. Conclusiones	119
2.4. Parte experimental (Contenido inhibido por la resolución de la Comisión General de Doctorado de fecha 13/05/2025)	122
2.4.1. <i>Análisis elemental</i>	122
2.4.2. <i>Espectroscopía de resonancia magnética nuclear</i>	122
2.4.3. <i>Espectroscopía de masas</i>	122
2.4.4. <i>Espectroscopía infrarroja</i>	122
2.4.5. <i>Test de Claridad</i>	122
2.4.6. <i>Análisis por HPLC</i>	124
2.4.7. <i>Procedimientos experimentales</i>	128
2.5. Bibliografía	154
3. GADOTERATO DE MEGLUMINA	155
3.0. Listado de compuestos	156
3.1. Introducción	157
3.2. Resultados y discusión (Contenido inhibido por la resolución de la Comisión General de Doctorado de fecha 13/05/2025)	158

3.2.1.	<i>Síntesis de DOTA·2HCl</i>	158
3.2.2.	<i>Desarrollo de un método de obtención de ácido gadotérico a partir de DOTA·2HCl</i>	163
3.2.3.	<i>Optimización de la síntesis de ácido gadotérico</i>	167
3.2.4.	<i>Síntesis de gadoterato de meglumina</i>	172
3.2.5.	<i>Estudios analíticos y caracterización de los compuestos aislados</i>	178
3.3.	Conclusiones.....	180
3.4.	Parte experimental (Contenido inhibido por la resolución de la Comisión General de Doctorado de fecha 13/05/2025).....	182
3.4.1.	<i>Determinación de la humedad</i>	182
3.4.2.	<i>Espectroscopía infrarroja</i>	182
3.4.3.	<i>Análisis por HPLC</i>	182
3.4.4.	<i>Procedimientos experimentales</i>	184
3.5.	Bibliografía.....	194
4.	GADOTERIDOL	197
4.0.	Listado de compuestos.....	198
4.1.	Introducción.....	199
4.2.	Resultados y discusión (Contenido inhibido por la resolución de la Comisión General de Doctorado de fecha 13/05/2025).....	201
4.2.1.	<i>Síntesis de DO3A·2HCl</i>	201
4.2.2.	<i>Síntesis de gadoteridol a partir de DO3A·2HCl</i>	218
4.2.3.	<i>Estudios analíticos y caracterización de los compuestos aislados</i>	229
4.3.	Conclusiones.....	231
4.4.	Parte experimental (Contenido inhibido por la resolución de la Comisión General de Doctorado de fecha 13/05/2025).....	232
4.4.1.	<i>Espectroscopía infrarroja</i>	232
4.4.2.	<i>Análisis por HPLC</i>	232
4.4.3.	<i>Procedimientos experimentales</i>	233
4.5.	Bibliografía.....	243
5.	ABBREVIATED VERSION IN ENGLISH	245
6.	GENERAL CONCLUSIONS	273

0. Abreviaturas

ACTI	Área científico-técnica de investigación
APT	Prueba de protones adjuntos (<i>Attached Proton Test</i>)
ATR	Reflectancia total atenuada (<i>Attenuated Total Reflectance</i>)
ca.	Aproximadamente (<i>circa</i>)
CAD	Detector de aerosol cargado (<i>Charged Aerosol Detector</i>)
Cant.	Cantidad/es
CEST	Transferencia de saturación por intercambio químico (<i>Chemical Exchange Saturation Transfer</i>)
CG	Cromatografía de gases
CID	Columna de I+D
conc.	Concentrado
DAD	Detector de matriz de diodos (<i>Diode Array Detector</i>)
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMF-DMA	<i>N,N</i> -Dimetilformamida-dimetilacetal
DMSO	Dimetilsulfóxido
DO3A	1,4,7-tris(Carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano
DOTA	1,4,7,10-tetra(Carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano
DTPA	Ácido dietilentriaminopentaacético
ECF	Fluido extracelular (<i>Extracellular fluid</i>)
Eq.	Equivalente/s
Equiv.	Equivalente/s
GBCA	Agente de contraste con base de gadolinio (<i>Gadolinium Based Contrast Agent</i>)
GDB0	2,2-Dimetil-6-(1,4,7,10-tetraazatriciclo[5.5.1.0 ^{4,13}]tridecan-10-il)-1,3-dioxacicloheptan-5-ol
GDB1	<i>N</i> -(1-hidroximetil-2,3-dihidroxi-propil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano
HP-DO3A	Ácido 10-(2-hidroxipropil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
I+D	Investigación y Desarrollo
ICIQ	Instituto catalán de investigación química
ICP	Plasma con acoplamiento inductivo (<i>Inductively coupled plasma</i>)
ICP-AES	Espectroscopía de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente (<i>Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy</i>)
Imp.	Impureza/s
IPC	Control de proceso (<i>In Process Control</i>)

IR	Infrarrojo
IRM	Imagen por resonancia magnética
KF	Karl-Fischer
mAU*s	Mili-Unidades de absorbancia por segundo (<i>milli-absorbance units per second</i>)
Me	Metilo
Mmol	Milimol
MP	Material de partida
MTBE	Metil- <i>terc</i> -butiléter
n _{equiv}	Moles equivalentes
ND	No determinado
NFS	Fibrosis nefrogénica sistémica (<i>Nephrogenic Systemic Fibrosis</i>)
NMG	Meglumina (<i>N-methyl-glucamine</i>)
NMT	No más que (<i>not more than</i>)
NP	No procede
PF	Producto final
PI	Producto intermedio
pps	Pérdida de peso
PTFE	Politetrafluoroetileno
PVDF	Fluoruro de polivinilideno (<i>polyvinylidene difluoride</i>)
PXRD	Difracción de rayos X en polvo (<i>Powder X-Ray Diffraction</i>)
RID	Detector de índice de refracción (<i>Refractive Index Detector</i>)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
r.t.	Temperatura ambiente (<i>room temperature</i>)
ⁱ Pr	Isopropanol
Rto.	Rendimiento
SL	Sociedad Limitada
s.p.	Sin número de página (en el Contenido)
SSRR	Sustancias Relacionadas
STD	Estándar (<i>Standard</i>)
^t Bu	<i>Terc</i> -butilo
Th	Unidades Thomson
T _{prec.}	Temperatura de precipitación
t _{prec.}	Tiempo de precipitación
T _{reac.}	Temperatura de reacción
t _r	tiempo de retención (en HPLC)
t _{reac}	Tiempo de reacción
T _{refl}	Temperatura de reflujo
UV-Vis	Ultravioleta-visible
V _d	Volumen de disvil

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1. Imagen por Resonancia Magnética

La imagen por resonancia magnética (IRM) es una técnica de diagnóstico o monitoreo de tratamientos que genera imágenes del interior del cuerpo humano sin el uso de radiación dañina, hecho que la diferencia de la técnica de tomografía computarizada, que emplea rayos X para generar las imágenes. Además, la IRM ofrece un mayor nivel de detalle en las imágenes que se obtienen de los tejidos blandos del cuerpo. Por estos motivos, es la técnica instrumental preferida cuando se requieren imágenes frecuentes para el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad y gracias a ella se han logrado importantes avances en el diagnóstico y tratamiento de una amplia variedad de condiciones médicas.^{1,2} El funcionamiento de los equipos de IRM consiste en utilizar un imán muy potente para generar un campo magnético intenso que logre la alineación con el campo de los momentos magnéticos de espín nuclear de los protones presentes en la zona del organismo que se desea observar. A continuación, se aplica un pulso de radiofrecuencia que desorganiza los momentos magnéticos y los fuerza a reorientarse formando un ángulo de 90° o 180° con respecto al campo magnético estático. Una vez que el pulso finaliza, éstos se vuelven a alinear con el campo magnético liberando energía electromagnética en el proceso. Este proceso se denomina *Relajación* y puede tardar más o menos tiempo en función del entorno químico de los protones en el medio en que se encuentra. El equipo de IRM (Figura 1.1) es capaz de detectar la energía electromagnética liberada y diferenciar los tejidos del organismo en función del tiempo de relajación. La imagen que se genera permite detectar anomalías en la anatomía o fisiología del cuerpo analizado que pueden ser indicativas de una patología.



Figura 1.1. Equipo de imagen por resonancia magnética.

La manipulación del tiempo de relajación permite incrementar la calidad de imagen de resonancia. Esto puede lograrse introduciendo en el organismo sustancias paramagnéticas capaces de interaccionar con las moléculas de agua presentes en el medio, provocando una disminución del tiempo de relajación de los protones del agua. Dichas sustancias se denominan agentes de contraste, y entre los más utilizados destacan los complejos de gadolinio. Estos agentes de contraste basados en gadolinio (GBCA por sus siglas en inglés) se utilizan anualmente en 40 millones de escáneres de resonancia magnética en todo el mundo y son los que actualmente acaparan el grueso del mercado de este tipo de fármacos.³ Los GBCA pretenden aprovechar las propiedades paramagnéticas del gadolinio(III) para su uso en la técnica de IRM al mismo tiempo que se evita la toxicidad de los iones Gd^{3+} . Esto se consigue formando complejos solubles en agua con constantes de estabilidad muy elevadas, de tal manera que la concentración de Gd^{3+} se mantenga en valores por debajo de los umbrales de toxicidad hasta que el agente sea excretado del cuerpo.

1.2. Evolución histórica

La historia de la imagen por resonancia magnética tiene sus orígenes en el descubrimiento del fenómeno de resonancia magnética nuclear (RMN) cuando Isaac Isidor Rabi hizo pasar un haz de moléculas a través de un campo magnético en 1938.^{4,5} Al exponer el haz a ondas de radio se observó que cambiaba la dirección de rotación de

los átomos. Cuando estos volvían a sus posiciones originales, emitían radiación electromagnética con características únicas. Rabi recibió el premio Nobel de Física en 1944 por el descubrimiento del método de resonancia por el que se registran las propiedades magnéticas de los átomos.⁶ Un par de años más tarde, en 1946, Félix Bloch en Stanford y Edward Mills Purcell en Massachusetts descubrieron simultáneamente y en equipos independientes la demostración del fenómeno RMN en materia condensada.^{2,7,8} Ambos investigadores fueron galardonados con el premio Nobel en 1952.⁶

318

LETTERS TO

A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment*

It is the purpose of this note to describe an experiment in which nuclear magnetic moment is measured very directly. The method is capable of very high precision and extension to a large number and variety of nuclei.

Consider a beam of molecules, such as LiCl, traversing a magnetic field which is sufficiently strong to decouple completely the nuclear spins from one another and from the molecular rotation. If a small oscillating magnetic field is applied at right angles to a much larger constant field, a re-orientation of the nuclear spin and magnetic moment with respect to the constant field will occur when the frequency of the oscillating field is close to the Larmor frequency of precession of the particular angular momentum vector in question. This precession frequency is given by

$$v = \mu H / h i = g(i) \mu_0 H / h. \quad (1)$$

Figura 1.2. Comienzo del artículo de Rabi de 1938 sobre la medición del momento magnético nuclear.⁴

La utilidad práctica de este método en el campo de la medicina y la biología llegó en 1955 cuando Erik Odeblad y Gunnar Lindström publicaron los primeros estudios de RMN en tejidos animales.⁹ Se constataron diferencias en los tiempos de relajación de los diferentes tejidos analizados. Odeblad dedicó los siguientes diez años a estudiar la RMN en diferentes tejidos y secreciones de membranas mucosas humanas. Además, intentó emplear la técnica para detectar tejido canceroso, aunque no lo consiguió.¹⁰ No fue hasta 1971 que Raymond Damadian obtuvo tiempos de relajación diferentes para tejidos sanos y tejidos tumorales.^{5,11} Aunque muchas de las conclusiones a las que llegó en sus estudios se demostraron erróneas, sí logró motivar a la comunidad científica para considerar la

técnica de RMN como una técnica de diagnóstico. Mientras tanto, en 1973, Paul Lauterbur llevó a cabo la idea de generar imágenes por RMN utilizando gradientes de campo magnético.¹² Generó así las primeras imágenes por RMN de la historia siendo estas de dos tubos de agua.

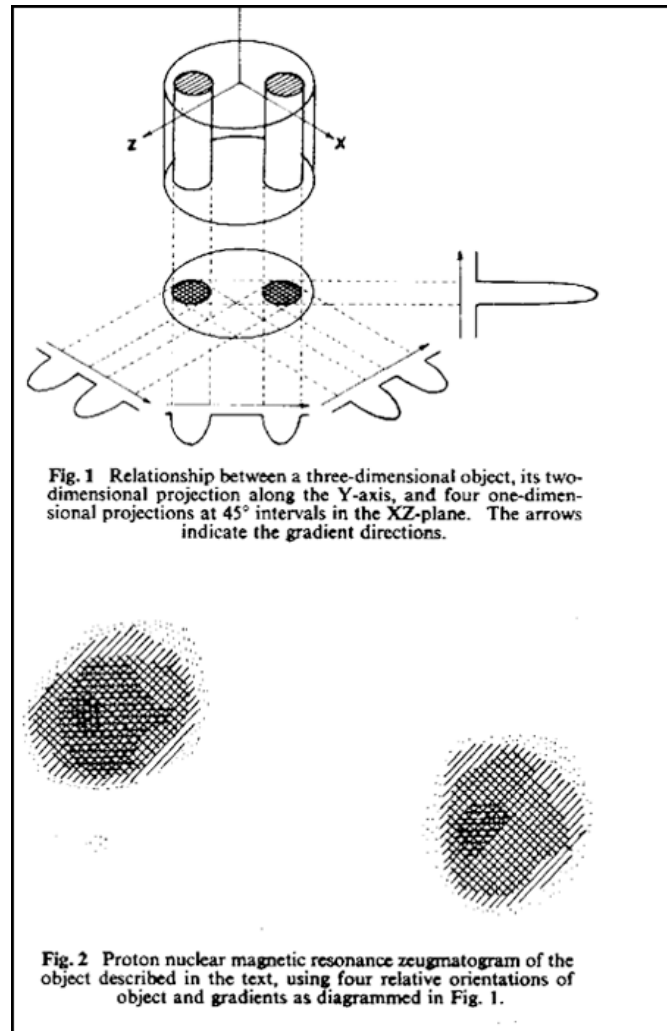


Figura 1.3. Primeras imágenes por RMN de la historia.¹²

En los años siguientes, hubo grandes avances en el uso de la imagen por resonancia magnética en el campo de la medicina. Se lograron imágenes de cortes de transversales de dedos, el abdomen o una cabeza humana.¹³⁻¹⁵ Se empezó a evaluar clínicamente el uso de esta técnica a principios de la década de 1980, pero el rápido avance de la técnica dejaba obsoletos los estudios de evaluación. Se obtuvieron importantes resultados durante esta década, como el desarrollo de técnicas capaces de medir la actividad cerebral al detectar cambios asociados al flujo de la sangre y compañías como General Electric o Siemens produjeron sus propios escáneres comerciales.^{16,17}



Figura 1.4. Primer equipo comercial de IRM de Siemens en 1983.

En cuanto al uso de los agentes de contraste en IRM, la primera descripción de su uso para realzar patologías data del año 1978 en un artículo de la revista *Frontiers of Biological Energetics*,¹⁸ en el que usaron una sal de manganeso como agente de contraste para resaltar los infartos de miocardio en varios perros.

Part 3 New Instrumental Approaches

753

the observed relaxation rates has been raised, but has never been demonstrated (1). The potential for diagnostic applications of NMR relaxation times (or their reciprocals, the relaxation rates) has been enhanced by the development of zeugmatographic imaging techniques, which make possible the measurement of relaxation effects in intact macroscopic living organisms (3). The pronounced relaxation effects of very small concentrations of paramagnetic ions on water resonances in biological systems (4) have led to the suggestion that the deliberate introduction of such ions into living systems might give rise to interesting and useful changes in relaxation times (5,6).

Figura 1.5. Introducción del artículo de Lauterbur en 1978.¹⁸ Primera descripción del uso de agentes de contraste en IRM.

Unos años más tarde se patentaron los primeros agentes de contraste como el gadopentetato de dimeglumina, que se empezó a comercializar en 1988 con el nombre de *Magnevist* o el gadoterato de meglumina, que se empezó a comercializar en 1989 con el nombre *Dotarem*.

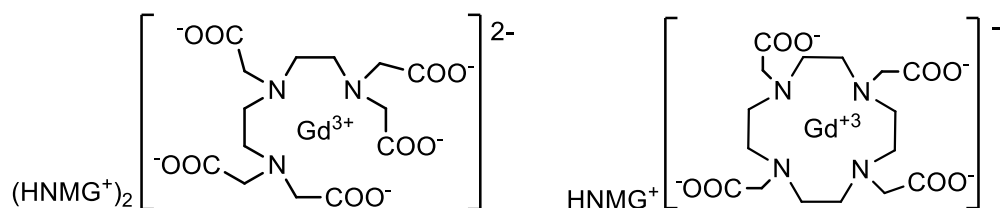


Figura 1.6. Gadopentetato de dimeglumina (izquierda) y gadoterato de meglumina (derecha). NMG = meglumina.

Desde principios de los años ochenta, la imagen por resonancia magnética con agentes de contraste ha demostrado ser una técnica superior a la tomografía computarizada para detectar lesiones en el cerebro y en la médula espinal en pacientes de esclerosis múltiple.^{19,20} Se empleó como una técnica para monitorizar las lesiones de dicha enfermedad y su tratamiento.²¹

En 1984 se realizaron las primeras pruebas de la IRM con agentes de contraste en el hígado, y rápidamente se reveló su capacidad de distinguir anormalidades benignas y malignas del propio órgano.^{22,23} Estas observaciones contribuyeron a la publicación de los primeros resultados de un agente de contraste específico del hígado, el manganeso difosfato de dipiroadoxal y, en el mismo año, el ácido gadoxético.^{24,25}

A finales de la década de 1980, se realizaron los primeros ensayos de IRM con agente de contraste en el pecho, demostrando producir imágenes más precisas que las conseguidas mediante mamografía de rayos X.²⁶ Desde entonces, la IRM ha sido capaz de detectar más carcinomas intraductales que la mamografía, sugiriendo así su uso en el diagnóstico de tumores potencialmente invasivos.²⁷

En 1996, se utilizó gadopentetato de dimeglumina para diferenciar el tejido dañado del miocardio del tejido intacto en un corazón de conejo.²⁸ Tiempo después, se han utilizado diversos agentes de contraste para evaluar la viabilidad miocárdica, detectar cicatrices miocárdicas, fibrosis miocárdica y miocarditis.^{29,30} A día de hoy, se puede utilizar para monitorizar la función cardíaca y su morfología, además de como herramienta de diagnóstico para afecciones congénitas del corazón y evaluaciones de enfermedades valvulares.^{31,32}

La IRM con agentes de contraste se ha convertido en una herramienta de diagnóstico o monitoreo de tratamientos segura, eficiente y no invasiva utilizada en todo el mundo. Por ello, los retos actuales de este campo de investigación consisten en la estandarización y simplificación de sus protocolos de uso para obtener datos mucho más

uniformes entre sí y sencillos de interpretar. Además, el rápido ritmo al que avanza la tecnología en este campo no facilita la estandarización de sus protocolos, ni tampoco los continuos estudios clínicos de seguridad que en los últimos años han removido el mercado de todos los agentes de contraste.^{33,34} A día de hoy, el coste y el tiempo de esta técnica son dos de sus mayores limitaciones, pero la cada vez mayor disponibilidad de los equipos de IRM, que a su vez traen cada vez más mejoras en la calidad de imagen y tiempos de escaneado más cortos,³⁵ y los avances en nuevos agentes de contraste de mucha mayor eficiencia, como el gadopíclenol que fue aprobado por la Unión Europea para uso médico en diciembre del 2023,³⁶ permiten abrir nuevas posibilidades para que los químicos, biólogos, físicos, ingenieros y médicos investigadores continúen haciendo evolucionar el medio.

1.3. Tipos de agentes de contraste y aplicaciones

Los agentes de contraste se pueden clasificar por su forma de administración, que puede ser por vía oral, por inhalación o por vía intravenosa.

Los agentes de contraste que se administran por vía oral son adecuados para obtener imágenes del tracto gastrointestinal. Algunos agentes de este tipo incluyen suspensiones de sulfato de bario o zumo de fruta enriquecido con manganeso(II),^{37,38} pero hasta el momento únicamente se han aprobado tres agentes de contraste orales para aplicaciones clínicas: nanopartículas de hierro, citrato de amonio férrico y cloruro de manganeso.³⁹

Los agentes de contraste administrados por inhalación se utilizan para mejorar el valor de diagnóstico de la IRM en los pulmones, aunque presentan importantes dificultades por la poca densidad del parénquima pulmonar lleno de aire, que da como resultado una baja densidad de protones y una intensidad de señal de RMN muy débil. Además, se generan importantes artefactos en la señal debido a desplazamientos fisiológicos. El uso de agentes de contraste paramagnéticos, como aerosoles de quelatos de gadolinio u oxígeno gas, permite realizar una imagen definida por resonancia magnética y obtener así una estimación de la ventilación de los pulmones.⁴⁰

Estas dos vías de administración, aunque son técnicas disponibles y aceptadas para varios agentes de contraste aprobados para aplicaciones clínicas, son mucho menos utilizadas que la vía intravenosa.

Los agentes de contraste intravenosos de resonancia magnética pueden clasificarse en 3 tipos: a) fluido extracelular (ECF), b) blood pool (reserva de sangre) y c) agentes específicos de órganos.

a) Los agentes de fluido extracelular (ECF) se distribuyen entre el espacio intravascular y el espacio celular, son quelatos de bajo peso molecular y se utilizan para detectar anomalías arteriales y del tejido endotelial. Dado que los iones metálicos adecuados para actuar como agente de contraste suelen ser bastante tóxicos, éstos deben estar coordinados por una molécula orgánica que dé lugar a un complejo estable en condiciones fisiológicas y cuya constante de formación tenga un valor muy elevado, de manera que pueda excretarse de forma segura sin resultar dañino. Estos ligandos deben formar complejos con constantes de formación muy elevadas para contrarrestar su labilidad y evitar la presencia de ion metálico (por ejemplo, Gd^{3+}) “libre” en el cuerpo humano. Después de la inyección intravenosa, estos agentes viajan por el torrente sanguíneo al corazón y luego a las arterias sistémicas. Finalmente, se eliminan rápidamente del cuerpo por vía renal.⁴¹ Los agentes ECF son los más utilizados y todos los que se han aprobado para su uso en humanos consisten en complejos de gadolinio(III) quelatados por un ligando poliaminocarboxilato octadentado.³⁹

b) Los agentes de contraste sanguíneo son compuestos que, después de la inyección, se restringen exclusivamente al espacio intravascular y proporcionan un alto contraste para obtener imágenes de las arterias y las venas. Se han empleado tres estrategias principales para el desarrollo de estos agentes de contraste, que resultaron en compuestos que se sometieron a ensayos clínicos en humanos:

1) Compuestos de bajo peso molecular que se unen de forma no covalente a la albúmina sérica humana, lo que restringe la distribución al espacio intravascular, como el gadofosveset trisódico o MS-325.^{42,43}

2) Macromoléculas que contengan iones Gd(III) complejados cuyo tamaño sea demasiado grande para extravasarse rápidamente a través de la barrera endotelial pero aún lo suficientemente pequeño como para ser filtradas por el riñón, como el dendrímero gadomer-17.⁴⁴

3) Nanopartículas de óxido de hierro. Éstas tienen largos tiempos de circulación sanguínea, ya que no se excretan, sino que con el paso del tiempo se acumulan en el hígado y el bazo para, posteriormente, ser incorporados a la reserva de hierro del cuerpo, como el ferumoxitol.^{45,46}

c) Los agentes específicos de órganos son capaces de penetrar en órganos o tejidos específicos. Por ejemplo, algunos agentes de contraste pueden ser captados por hepatocitos, cardiomiocitos o células pancreáticas y permitir de esta forma realizar una imagen del hígado, el miocardio o el páncreas respectivamente.^{47,48}

1.4. Mecanismos de acción de los agentes de contraste

Los agentes de contraste utilizados en IRM pueden presentar diferentes mecanismos de acción. Si se utiliza un agente de contraste con un metal paramagnético como el gadolinio(III), se genera una interacción entre los dipolos magnéticos de los electrones desapareados del mismo y los de los núcleos de los protones. Esta interacción, llamada interacción dipolo protón-electrón, se produce entre el protón a detectar y los electrones desapareados del agente de contraste situados próximos en el espacio y acorta significativamente el tiempo de relajación. El gadolinio(III), al tener siete electrones desapareados en los orbitales f , posee un momento magnético elevado y por tanto es un agente de contraste altamente efectivo con este mecanismo de acción, pero no es el único ion metálico que se puede emplear de esta manera. Los complejos de alto espín de manganeso(II) y hierro(III), con sus orbitales d semicupados por cinco electrones, presentan también una alta susceptibilidad magnética que los hace ideales para su uso como agentes de contraste.^{49,50}

Por otro lado, los llamados agentes de contraste superparamagnéticos presentan un modo de acción diferente. Estos consisten en suspensiones coloidales de partículas cristalinas ferro- o ferrimagnéticas, con una composición general $\text{Fe}_2^{\text{III}}\text{O}_3\text{M}^{\text{II}}\text{O}$, siendo

M^{2+} un metal divalente como hierro, manganeso, níquel, cobalto o magnesio.⁵¹ Debido a su tamaño nanométrico, cada una de estas partículas contiene un único dominio magnético. En ausencia de un campo magnético, los momentos magnéticos de las partículas se encuentran orientados aleatoriamente, pero en presencia de un campo magnético externo se reorientan para alinearse con el campo, igual que los materiales paramagnéticos (Figura 1.7). Sin embargo, el momento magnético que se obtiene de este fenómeno es mayor que en las sustancias paramagnéticas.

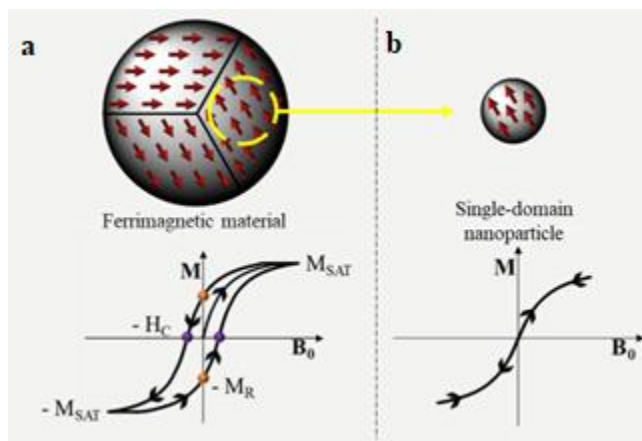


Figura 1.7. Representación de los dominios y el comportamiento magnético de (a) un cristal de óxido de hierro ferromagnético, (b) una nanopartícula de óxido de hierro con un único dominio magnético.⁵¹

Mientras que los agentes de contraste paramagnéticos se han usado tradicionalmente para favorecer la relajación longitudinal gracias a su interacción dipolo protón-electrón, los agentes de contraste superparamagnéticos favorecen principalmente la relajación transversal de los protones gracias a su elevada susceptibilidad magnética. Sin embargo, es más habitual utilizar un agente de contraste para disminuir el tiempo de relajación longitudinal que para disminuir el tiempo de relajación transversal puesto que el efecto sobre este último tipo de relajación provoca que se oscurezcan las imágenes y este efecto no suele ser deseado ya que el ojo humano delimita peor las zonas oscuras que las brillantes. Aun así, las imágenes obtenidas de una u otra forma tienen sus respectivas aplicaciones y son las indicadas según el tipo de diagnóstico que se esté buscando.^{52,53}

Los agentes de transferencia de saturación por intercambio químico o agentes CEST por sus siglas en inglés, se han presentado como alternativa a los agentes de contraste tradicionales. Éstos consisten en moléculas que poseen grupos con protones intercambiables (NH, OH), o moléculas de agua que resuenan a un desplazamiento químico diferente del agua presente en el cuerpo. Al ser irradiados por un pulso de

radiofrecuencia, los protones lábiles del agente CEST se pueden excitar y adquirir magnetización. A través del intercambio químico, esta magnetización puede transferirse a los protones del agua presente en el cuerpo, provocando así un cambio en la intensidad de la señal del agua. Se trata de una técnica de análisis que surgió a principios de siglo XXI, y tiene interesantes aplicaciones tanto en la detección de células tumorales como en la caracterización de las mismas, puesto que éstas contienen un gran número de protones de intercambio rápido. Además, esta técnica se ha demostrado capaz de detectar diferencias entre protones de aminas o grupos alifáticos presentes en los bordes de las células tumorales.⁵⁴ Algunos de los agentes CEST que se están usando actualmente en pruebas clínicas en humanos son la glucosa y el iopamidol.^{55,56}

Por último, los agentes de detección directa se diferencian de los anteriores en que no interaccionan con la señal de resonancia magnética del agua, sino que se busca detectar directamente al propio agente. Sin embargo, debido a la baja sensibilidad de las técnicas de IRM, se requiere administrar altas concentraciones del mismo.^{57,58}

1.5. Estudios de la relajabilidad para la síntesis de nuevos GBCA

Como se ha explicado al comienzo del apartado anterior, los GBCA son sustancias paramagnéticas cuyo movimiento Browniano en un medio acuoso genera fluctuaciones en el campo magnético que aceleran los tiempos de relajación de los protones circundantes. Este fenómeno se conoce como mejora de la relajación paramagnética (PRE por sus siglas en inglés).

Al medir el tiempo de relajación de los protones de un tejido y representarlo en función de la concentración de agente de contraste añadido, se obtiene una curva como la que se observa en la Figura 1.8. El gráfico muestra el efecto del agente de contraste sobre el tiempo de relajación (T) de tres tejidos diferentes con un tiempo de relajación inicial muy distinto.⁵⁹ Se observa que todos los tejidos tienden a aproximarse a un valor similar de tiempo de relajación conforme aumenta la concentración de agente de contraste, por lo que dicho agente será más eficaz a concentraciones bajas cuanto mayor sea el tiempo de relajación natural de los tejidos.

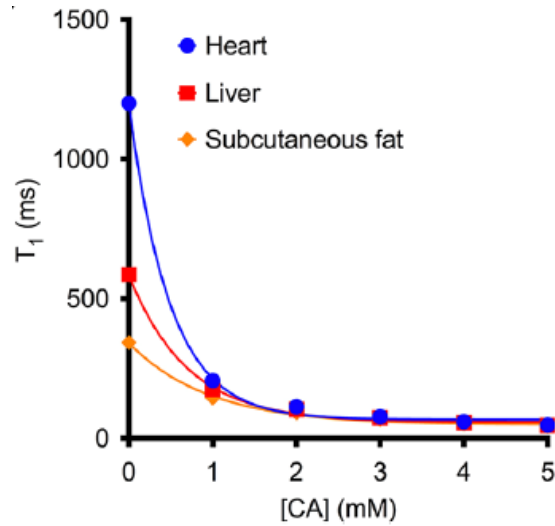


Figura 1.8. Gráfico del tiempo de relajación frente a la concentración de agente de contraste de tres tejidos diferentes cuyos tiempos de relajación inicial (T_0) se han encontrado en la bibliografía,⁵⁹ suponiendo un valor de relajabilidad (r) de $4 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$.³⁹

Al agrupar estos datos en términos de tasa de relajación ($1/T$) y realizar una representación gráfica en función de la concentración de agente de contraste se obtiene una relación lineal en la que la pendiente es la relajabilidad (r). En la Figura 1.9 se observa que, al aumentar la concentración del agente de contraste, se incrementa la tasa de relajación en la misma proporción lineal para los tres tejidos que se muestran.

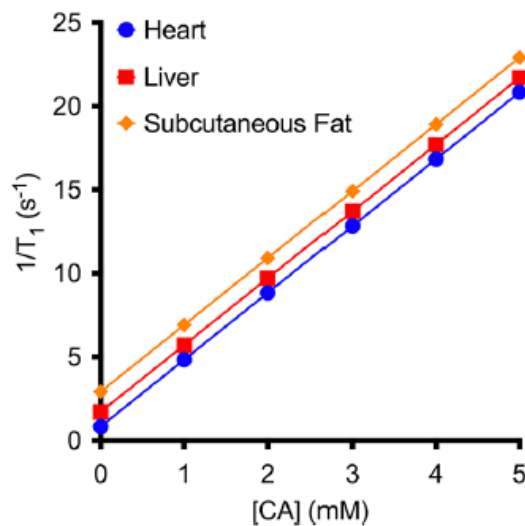


Figura 1.9. Gráfico de la tasa de relajación frente a la concentración de agente de contraste de tres tejidos diferentes cuyos tiempos de relajación inicial (T_0) se ha encontrado en la bibliografía,⁵⁹ suponiendo un valor de relajabilidad (r) de $4 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$.³⁹

Por ello, la eficiencia de un agente de contraste viene determinada por su valor de relajabilidad, el cual se define como el grado al cual los GBCA hacen disminuir el tiempo de relajación de los protones del agua en función de la concentración del GBCA.

Matemáticamente, este valor se obtiene despejando la pendiente de la ecuación de la línea recta de la Figura 1.9. De esta manera, se expresa como la diferencia de las tasas de relajación dividido por la concentración (Figura 1.10).⁶⁰

$$r = \frac{\Delta(1/T)}{[CA]}$$

Figura 1.10. Ecuación de la relajabilidad.

A la hora de sintetizar nuevos agentes de contraste de gadolinio(III) es importante conocer los diferentes factores que afectan a su relajabilidad. A continuación, se explican brevemente algunos de estos factores.

La distancia metal-hidrógeno del agua (r_{MH}). Este valor debe ser lo más corto posible con el fin de transmitir el efecto de relajación a los protones circundantes. La distancia metal hidrógeno del agua más corta que se puede conseguir es mediante la coordinación directa de la molécula de agua al metal. Por ello, todos los GBCA poseen al menos una posición de coordinación libre que pueda ser ocupada por las moléculas de agua del medio. Esta distancia se ha podido medir en disoluciones congeladas con espectrometría de doble resonancia nuclear de campo alto protón electrón (^1H ENDOR).⁶¹⁻⁶³

El número de moléculas de agua coordinadas (q). La relajabilidad es directamente proporcional al número de moléculas que se pueden coordinar directamente al metal. Sin embargo, al aumentar dicho número se corre el riesgo de disminuir drásticamente la estabilidad termodinámica o cinética del complejo.⁶⁴

Tasa de intercambio de las moléculas de agua (k_{ex}). El intercambio de las moléculas de agua coordinadas por el resto de moléculas de agua del medio debe ser lo más rápido posible para favorecer la ampliación del efecto de relajación. Aunque, si el intercambio es demasiado rápido, el agua puede no estar el tiempo suficiente coordinada para que suceda la relajación. Este valor depende a su vez del tiempo de residencia medio de las moléculas de agua coordinadas (τ_M).^{65,66}

Relajabilidad de esfera interna (r^{IS}). La relajabilidad (r) se puede dividir en relajabilidad de esfera interna y relajabilidad de esfera externa (r^{OS}) según la ecuación de la Figura 1.11. La relajabilidad de esfera externa viene de la mejora de la relajación paramagnética de los protones del agua que están enlazados al GBCA mediante puentes

de hidrógeno y de los que se encuentran todavía más lejos. Aún no se entiende bien el efecto de la esfera externa, aunque esta representa cerca del 40 % del valor de la relajabilidad total.^{67,68} En cuanto a la relajabilidad de esfera interna, esta se corresponde a la relajación paramagnética de los protones del agua que está enlazada directamente al metal, y se relaciona con los parámetros mencionados anteriormente (k_{ex} , q , r_{MH}).⁶⁰

$$r = r^{OS} + r^{IS}$$

Figura 1.11. Ecuación de relajabilidad en función de sus relajabilidades de esfera externa e interna.⁶⁰

Hay más factores que afectan a la relajabilidad del agua y que aparecen descritas en las ecuaciones de la teoría de relajación paramagnética de Solomon-Bloembergen-Morgan,⁶⁹⁻⁷² como el giro de la molécula.

Gracias a los estudios capaces de definir estos factores para los GBCA existentes y entender su efecto sobre la relajabilidad, se ha logrado desarrollar por primera vez en más de treinta años un GBCA con una relajabilidad lo suficientemente alta como para disminuir la dosis administrada del fármaco,^{73,74} lo cual podría minimizar los riesgos asociados al resto de GBCA. El gadopíclenol (o Elucirem) se empezó a comercializar en Europa en diciembre del año 2023 y es, hasta la fecha, el GBCA aprobado para uso clínico con mayor relajabilidad del mercado de los agentes de contraste ECF.^{75,76}

1.6. Efectos adversos de los GBCA. Regulaciones de uso.

El diseño de un nuevo agente de contraste debe tener en cuenta la capacidad del cuerpo humano para eliminarlo. Durante décadas, los GBCA se han considerado seguros e inofensivos para los pacientes incluso después de múltiples administraciones ya que estos se eliminan casi exclusivamente por filtración renal y aparentemente sin provocar ningún daño en el proceso. Sin embargo, en el año 2006 se encontraron importantes relaciones entre el uso de los GBCA y la enfermedad llamada fibrosis sistémica nefrogénica (NFS).^{33,34} El mecanismo exacto por el cual ocurre esta enfermedad es desconocido, si bien, se ha relacionado con la exposición al gadolinio. Por ello, en 2010, la agencia regulatoria de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) puso importantes restricciones al uso de los GBCA, contraindicó su uso en pacientes con dificultades en la función renal y su uso al exceder la dosis recomendada o al administrar múltiples dosis. Además, prohibió el uso de los tres GBCA más lábiles

cinéticamente (Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMA y Gd-DTPA-BMEA) a pacientes con dificultades renales.^{77,78}

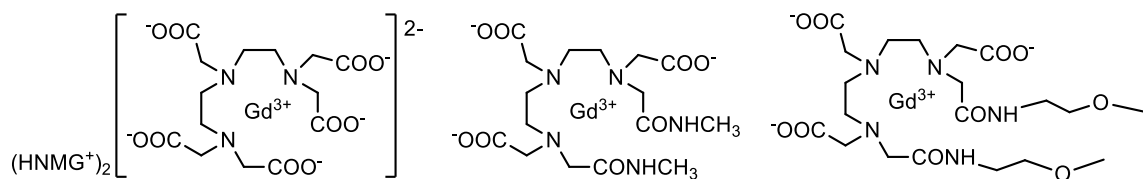


Figura 1.12. Gd-DTPA (izquierda), Gd-DTPA-BMA (centro) y Gd-DTPA-BMEA (derecha). NMG = meglumina.

La aparente relación entre la exposición a los GBCA con el desarrollo de NFS no es la única razón por la que su administración pueda ser preocupante, puesto que se ha observado que los quelatos de gadolinio(III) pueden reaccionar con iones competidores como Zn^{2+} para liberar iones Gd^{3+} .^{79,80} Posteriormente, distintas sustancias biológicas endógenas podrían actuar como quelatantes o ligandos competidores por los iones de gadolinio liberados. Como ejemplo, se ha demostrado que la heparina, una estructura de azúcar endógena de la familia de los glicosaminoglicanos (GAG), es un candidato adecuado como agente quelante de Gd^{3+} .⁸¹ Adicionalmente, en 2013 se publicaron los primeros estudios que detectaron la acumulación de gadolinio en el cerebro,⁸²⁻⁸⁴ aunque ya se habían realizado estudios o se sospechaba de la deposición de gadolinio en una variedad de órganos, incluidos los pulmones,⁸⁵ el corazón,⁸⁶ los ojos,⁸⁷ el hígado,⁸⁸ los riñones,⁸⁵ los huesos,^{89,90} la piel^{85,91} y más tarde el hígado. Basándose en la diversidad de tejidos descritos en los que se puede producir la acumulación de gadolinio, se puede concluir que los quelantes endógenos competidores deben encontrarse distribuidos por casi todo el cuerpo humano y ser fácilmente accesibles para el gadolinio(III) libre. Por ello, en 2017, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) suspendió la autorización de comercialización de los medicamentos previamente mencionados que había suspendido en 2010 la FDA. Además, limitó el uso de Gd-DTPA-EOB y Gd-BOPTA únicamente a imágenes del hígado.⁹²

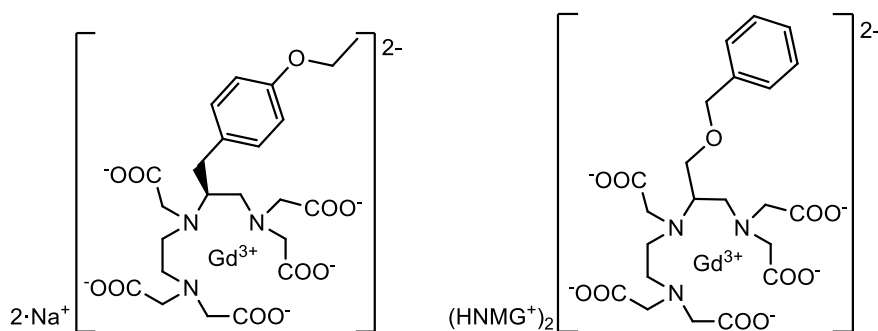


Figura 1.13. Gd-DTPA-EOB (izquierda), Gd-BOPTA (derecha).

No se han identificado los efectos a largo plazo de la presencia de gadolinio en el cuerpo humano (más allá de su relación con el desarrollo de NFS), pero estos problemas han provocado un considerable aumento de interés en la búsqueda de agentes de contraste alternativos^{93,94} o en la minimización de la toxicidad de los GBCA en el cuerpo humano.^{95,96}

Hay que destacar que las evaluaciones de riesgo entre distintos GBCA deben realizarse teniendo en cuenta la estabilidad, la farmacocinética y la dosis administrada y no sólo si el fármaco contiene un ligando de naturaleza lineal o macrocíclica ya que, aunque la mayoría de datos de pacientes con NSF han sido relacionados con la administración de un GBCA lineal,⁹⁷ esto es debido en parte a que este tipo de agentes de contraste dominaban el mercado antes del 2006 y por entonces no existía la preocupación o las regulaciones que existen ahora y que han limitado su uso. Todos los GBCA cuya comercialización se ha prohibido o se ha limitado su uso son agentes de contraste lineales debido a que estos se han identificado como los más lábiles cinética y termodinámicamente.^{98,99} Además, varios estudios en pacientes con insuficiencia renal han confirmado el bajo riesgo de los GBCA macrocíclicos.^{100–102}

Por estas razones, de los ocho agentes de contraste de fluido extracelular que se han utilizado en procesos clínicos, los macrocíclicos son los que actualmente dominan el mercado. Hoy en día se tienen muchas más precauciones en la administración de los GBCA que antes de la publicación de los estudios de 2006, pero el principal cambio ha sido el cese de la utilización de los GBCA lineales en favor de los macrocíclicos (Tabla 1.1), lo que ha provocado un interés enorme en la síntesis y optimización a escalas industriales de estos complejos.

Tabla 1.1. Agentes de contraste de fluido extracelular utilizados en procesos clínicos.

Nombre comercial	Nombre genérico	Fecha de aprobación	Tipo de GBCA
Dotarem	Gadoterato de meglumina	1989	Macrocíclico
ProHance	Gadoteridol	1992	Macrocíclico
Gadovist	Gadobutrol	1998	Macrocíclico
Elucirem	Gadopiclesol	2023	Macrocíclico
Magnevist ^a	Gadopentetato de dimeglumina	1988	Lineal
Omniscan ^a	Gadodiamida	1993	Lineal
Optimark ^a	Gadoversetamida	1999	Lineal
Multihance ^b	Gadobenato de dimeglumina	2004	Lineal

^aAgentes prohibidos por la Agencia Europea del Medicamento en 2017. ^bAgente disponible de forma limitada para su uso en imágenes del hígado.

También conviene recordar que los GBCA son fármacos mucho más fiables y seguros que otros de los que todavía se tienen muy pocos datos como las nanopartículas de óxido de hierro, las cuales presentan altas incidencias de anafilaxia u otras reacciones de hipersensibilidad.^{103,104} Se sabe además que, entre los años 2009 y 2014, se produjeron incidencias serias con nanopartículas de óxido de hierro entre 2 y 10 de cada mil inyecciones. Mientras que, las incidencias serias registradas con los GBCA en las mismas fechas, es de 0.04 cada mil inyecciones y el número total de muertes asociadas con los GBCA fue de 41 muertes del total de 51 millones de dosis administradas de estos agentes de contraste.¹⁰⁵

1.7. Objetivos de la tesis

Los agentes de contraste macrocíclicos han demostrado ser de los GBCA más seguros que existen actualmente en uso. Además, el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas puede resultar en procesos de producción con mayor eficiencia y menor impacto ambiental. Por ello, Los objetivos de la tesis se articulan en torno al desarrollo y optimización de nuevos métodos de producción a escala industrial de:

- Distintos ligandos cíclicos nitrogenados con capacidad para coordinar metales de transición interna, de forma que originen complejos estables que puedan ser utilizados como agentes de contraste en RMN.
- Complejos entre estos ligandos y el ion gadolinio(III) para su posterior uso como agentes de contraste en la obtención de imágenes por resonancia magnética.

Los ligandos que se pretenden sintetizar son tres derivados de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (ciclono) con distinto grado de sustitución sobre los átomos de nitrógeno. Estos compuestos son el 10-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-1,4,7-triscarboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (butrol); el ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano 1,4,7,10-tetraacético (DOTA); el ácido 10-(2-hidroxipropil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (HP-DO3A). Como se ha comentado en apartados anteriores, los complejos que el ion gadolinio(III) forma con estos ligandos se encuentran entre los agentes de contraste más eficientes y seguros utilizados actualmente.

Podemos, por tanto, estructurar los objetivos generales en los siguientes hitos:

Hito 1. Optimización de la síntesis del ligando butrol y su correspondiente complejo de coordinación a gadolinio(III), denominado gadobutrol.

Hito 2. Optimización de la síntesis del ligando DOTA y su correspondiente complejo de coordinación a gadolinio(III), el ácido gadotérico, o su sal de interés comercial denominada gadoterato de meglumina.

Hito 3. Optimización de la síntesis del ligando HP-DO3A y su correspondiente complejo de coordinación a gadolinio(III), denominado gadoteridol.

Hito 4. En función del desarrollo o del interés comercial de los anteriores se considerará el desarrollo de una ruta de síntesis de complejos de Ca^{2+} , como por ejemplo el calcobutrol, utilizado ampliamente como aditivo en tratamientos con gadobutrol.

En ambas etapas de cada hito (tanto en la síntesis de ligandos como de los complejos de coordinación) se buscará la utilización de materiales de partida sencillos y la eficiencia de recursos en los procesos de obtención y purificación de estos compuestos.

Estos objetivos e hitos forman parte del proyecto de investigación y desarrollo experimental de la empresa Kinsy SL, enfocado en la optimización de los GBCA y con aplicación directa en el ámbito de la producción industrial.

1.8. Bibliografía

- (1) Börnert, P.; Norris, D. G. A Half-Century of Innovation in Technology—Preparing MRI for the 21st Century. *Br. J. Radiol.* **2020**, *93* (1111). <https://doi.org/10.1259/bjr.20200113>.
- (2) Ai, T.; Morelli, J. N.; Hu, X.; Hao, D.; Goerner, F. L.; Ager, B.; Runge, V. M. A Historical Overview of Magnetic Resonance Imaging, Focusing on Technological Innovations. *Invest. Radiol.* **2012**, *47* (12), 725–741. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e318272d29f>.
- (3) Runge, V. M. Critical Questions Regarding Gadolinium Deposition in the Brain and Body After Injections of the Gadolinium-Based Contrast Agents, Safety, and Clinical Recommendations in Consideration of the EMA's Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee Recommendation for Suspension of the Marketing Authorizations for 4 Linear Agents. *Invest. Radiol.* **2017**, *52* (6), 317–323. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000374>.
- (4) Rabi, I. I.; Zacharias, J. R.; Millman, S.; Kusch, P. A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment. *Phys. Rev.* **1938**, *53* (4), 318–318. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.53.318>.
- (5) Rinck, P. A. *Magnetic Resonance in Medicine. The Basic Textbook of the European Magnetic Resonance Forum.*, 14th ed.; 2024.
- (6) Collins, J. Letter from the Editor: The History of MRI. *Semin. Roentgenol.* **2008**, *43* (4), 259–260. <https://doi.org/10.1053/j.ro.2008.06.001>.
- (7) Bloch, F.; Hansen, W. W.; Packard, M. Nuclear Induction. *Phys. Rev.* **1946**, *69* (3–4), 127–127. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.69.127>.
- (8) Purcell, E. M.; Torrey, H. C.; Pound, R. V. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys. Rev.* **1946**, *69* (1–2), 37–38. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.69.37>.
- (9) Odeblad, E.; Lindstrom, G. Some Preliminary Observations on the Proton Magnetic Resonance in Biologic Samples. *Acta radiol.* **1955**, *43* (6), 469–476. <https://doi.org/10.3109/00016925509172514>.
- (10) Ingelman-Sundberg, A.; Odeblad, E. Attempts to Localize a Carcinoma of the Endometrium with the Use of Short Radio Waves. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1965**, *92* (5), 592–600. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(65\)90428-X](https://doi.org/10.1016/0002-9378(65)90428-X).
- (11) Damadian, R. Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance. *Science (1979)* **1971**, *171* (3976), 1151–1153. <https://doi.org/10.1126/science.171.3976.1151>.
- (12) Lauterbur, P. C. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* **1973**, *242* (5394), 190–191. <https://doi.org/10.1038/242190a0>.
- (13) P Mansfield; A A Maudsley. Line Scan Proton Spin Imaging in Biological Structures by NMR. *Phys. Med. Biol.* **1976**, *21* (5), 847–852. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/21/5/013>.
- (14) Mansfield, P.; Pykett, I. L.; Morris, P. G.; Coupland, R. E. Human Whole Body Line-Scan Imaging by NMR. *Br. J. Radiol.* **1978**, *51* (611), 921–922. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-51-611-921>.
- (15) Clow, H.; Young, I. R. Britain's Brains Produce First NMR Scans. *New. Sci. (1956)* **1978**, *80* (588), b26.
- (16) Wesbey, G. E.; Moseley, M. E.; Ehman, R. L. Translational Molecular Self-Diffusion in Magnetic Resonance Imaging. *Invest. Radiol.* **1984**, *19* (6), 484–490. <https://doi.org/10.1097/00004424-198411000-00004>.
- (17) Wesbey, G. E.; Moseley, M. E.; Ehman, R. L. Translational Molecular Self-Diffusion in Magnetic Resonance Imaging. *Invest. Radiol.* **1984**, *19* (6), 491–498. <https://doi.org/10.1097/00004424-198411000-00005>.

- (18) Lauterbur, P. C.; Mendonca-Dias, M. H.; Rudin, A. M. Augmentation of Tissue Water Proton Spin-Lattice Relaxation Rates by in Vivo Addition of Paramagnetic Ions. *Frontiers of biological energetics* **1978**, *1*, 752–759.
- (19) Young, I. R.; Hall, A. S.; Pallis, C. A.; Bydder, G. M.; Legg, N. J.; Steiner, R. E. Nuclear Magnetic Resonance Imaging of the brain in Multiple Sclerosis. *The Lancet* **1981**, *318* (8255), 1063–1066. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)91273-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)91273-3).
- (20) Kirshner, H. S.; Tsai, S. I.; Runge, V. M.; Price, A. C. Magnetic Resonance Imaging and Other Techniques in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Arch. Neurol.* **1985**, *42* (9), 859–863. <https://doi.org/10.1001/archneur.1985.04060080037013>.
- (21) Barkhof, F.; Rocca, M.; Francis, G.; van Waesberghe, J. T. M.; Uitdehaag, B. M. J.; Hommes, O. R.; Hartung, H.; Durelli, L.; Edan, G.; Fernández, O.; Seeldrayers, P.; Sørensen, P.; Margrie, S.; Rovaris, M.; Comi, G.; Filippi, M. Validation of Diagnostic Magnetic Resonance Imaging Criteria for Multiple Sclerosis and Response to Interferon B1a. *Ann. Neurol.* **2003**, *53* (6), 718–724. <https://doi.org/10.1002/ana.10551>.
- (22) Carr, D.; Brown, J.; Bydder, G.; Steiner, R.; Weinmann, H.; Speck, U.; Hall, A.; Young, I. Gadolinium-DTPA as a Contrast Agent in MRI: Initial Clinical Experience in 20 Patients. *Am. J. Roentgenol.* **1984**, *143* (2), 215–224. <https://doi.org/10.2214/ajr.143.2.215>.
- (23) Knopp, M. V.; Giesel, F. L.; Marcos, H.; von Tengg-Kobligk, H.; Choyke, P. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology. *Top. Magn. Reson. Imaging* **2001**, *12* (4), 301–308. <https://doi.org/10.1097/00002142-200108000-00006>.
- (24) Lim, K. O.; Stark, D. D.; Leese, P. T.; Pfefferbaum, A.; Rocklage, S. M.; Quay, S. C. Hepatobiliary MR Imaging: First Human Experience with MnDPDP. *Radiology* **1991**, *178* (1), 79–82. <https://doi.org/10.1148/radiology.178.1.1898539>.
- (25) Weinmann, H. -J.; Schuhmann-Giampieri, G.; Schmitt-Willich, H.; Vogler, H.; Frenzel, T.; Gries, H. A New Lipophilic Gadolinium Chelate as a Tissue-specific Contrast Medium for MRI. *Magn. Reson. Med.* **1991**, *22* (2), 233–237. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910220214>.
- (26) Heywang, S. H.; Hahn, D.; Schmidt, H.; Krischke, I.; Eiermann, W.; Bassermann, R.; Lissner, J. MR Imaging of the Breast Using Gadolinium-DTPA. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **1986**, *10* (2), 199–204. <https://doi.org/10.1097/00004728-198603000-00005>.
- (27) Kuhl, C. K.; Schrading, S.; Bieling, H. B.; Wardelmann, E.; Leutner, C. C.; Koenig, R.; Kuhn, W.; Schild, H. H. MRI for Diagnosis of Pure Ductal Carcinoma in Situ: A Prospective Observational Study. *The Lancet* **2007**, *370* (9586), 485–492. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61232-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61232-X).
- (28) Kim, R. J.; Chen, E.-L.; Lima, J. A. C.; Judd, R. M. Myocardial Gd-DTPA Kinetics Determine MRI Contrast Enhancement and Reflect the Extent and Severity of Myocardial Injury After Acute Reperfused Infarction. *Circulation* **1996**, *94* (12), 3318–3326. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.12.3318>.
- (29) Kramer, C. M. The Expanding Prognostic Role of Late Gadolinium Enhanced Cardiac Magnetic Resonance**Editorials Published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the Views of the Authors and Do Not Necessarily Represent the Views of JACC or the American College of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2006**, *48* (10), 1986–1987. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.018>.
- (30) Jerosch-Herold, M.; Kwong, R. Y. Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Ventricular Remodeling and Viability. *Curr. Heart. Fail. Rep.* **2008**, *5* (1), 5–10. <https://doi.org/10.1007/s11897-008-0002-4>.
- (31) Pilz, G.; Heer, T.; Harrer, E.; Ali, E.; Hoefling, B. Clinical Applications of Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Minerva Cardioangiol.* **2009**, *57* (3), 299–313.

- (32) Coelho-Filho, O. R.; Rickers, C.; Kwong, R. Y.; Jerosch-Herold, M. MR Myocardial Perfusion Imaging. *Radiology* **2013**, *266* (3), 701–715. <https://doi.org/10.1148/radiol.12110918>.
- (33) Grobner, T. Gadolinium – a Specific Trigger for the Development of Nephrogenic Fibrosing Dermopathy and Nephrogenic Systemic Fibrosis? *Nephrol. Dial. Transplant.* **2006**, *21* (4), 1104–1108. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfk062>.
- (34) Marckmann, P.; Skov, L.; Rossen, K.; Dupont, A.; Damholt, M. B.; Heaf, J. G.; Thomsen, H. S. Nephrogenic Systemic Fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, *17* (9), 2359–2362. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006060601>.
- (35) Tanenbaum, L. N. Clinical 3T MR Imaging: Mastering the Challenges. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* **2006**, *14* (1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2005.12.004>.
- (36) *Union Register of medicinal products for human use.* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elucirem>.
- (37) Arthurs, O. J.; Graves, M. J.; Edwards, A. D.; Joubert, I.; Set, P. A.; Lomas, D. J. Interactive Neonatal Gastrointestinal Magnetic Resonance Imaging Using Fruit Juice as an Oral Contrast Media. *BMC Med. Imaging* **2014**, *14* (1), 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2342-14-33>.
- (38) Li, K. C. P.; Tart, R. P.; Fitzsimmons, J. R.; Storm, B. L.; Mao, J.; Rolfes, R. J. Barium Sulfate Suspension as a Negative Oral MRI Contrast Agent: In Vitro and Human Optimization Studies. *Magn. Reson. Imaging* **1991**, *9* (2), 141–150. [https://doi.org/10.1016/0730-725X\(91\)90002-4](https://doi.org/10.1016/0730-725X(91)90002-4).
- (39) Wahsner, J.; Gale, E. M.; Rodríguez-Rodríguez, A.; Caravan, P. Chemistry of MRI Contrast Agents: Current Challenges and New Frontiers. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (2), 957–1057. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00363>.
- (40) Mosbah, K.; Ruiz-Cabello, J.; Berthezène, Y.; Crémillieux, Y. Aerosols and Gaseous Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging of the Lung. *Contrast Media Mol. Imaging* **2008**, *3* (5), 173–190. <https://doi.org/10.1002/cmmi.252>.
- (41) Aime, S.; Caravan, P. Biodistribution of Gadolinium-based Contrast Agents, Including Gadolinium Deposition. *J. Magn. Reson. Imaging* **2009**, *30* (6), 1259–1267. <https://doi.org/10.1002/jmri.21969>.
- (42) Lauffer, R. B.; Parmelee, D. J.; Dunham, S. U.; Ouellet, H. S.; Dolan, R. P.; Witte, S.; McMurry, T. J.; Walovitch, R. C. MS-325: Albumin-Targeted Contrast Agent for MR Angiography. *Radiology* **1998**, *207* (2), 529–538. <https://doi.org/10.1148/radiology.207.2.9577506>.
- (43) de Haën, C.; Anelli, P. L.; Lorusso, V.; Morisetti, A.; Maggioni, F.; Zheng, J.; Uggeri, F.; Cavagna, F. M. Gadocolytic Acid Trisodium Salt (B22956/1). *Invest. Radiol.* **2006**, *41* (3), 279–291. <https://doi.org/10.1097/01.rli.0000195848.17065.13>.
- (44) Jaspers, K.; Versluis, B.; Leiner, T.; Dijkstra, P.; Oostendorp, M.; van Golde, J. M.; Post, M. J.; Backes, W. H. MR Angiography of Collateral Arteries in a Hind Limb Ischemia Model: Comparison between Blood Pool Agent Gadomer and Small Contrast Agent Gd-DTPA. *PLoS One* **2011**, *6* (1), e16159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016159>.
- (45) Kellar, K. E.; Fujii, D. K.; Gunther, W. H. H.; Briley-Sæbø, K.; Bjørnerud, A.; Spiller, M.; Koenig, S. H. NC100150 Injection, a Preparation of Optimized Iron Oxide Nanoparticles for Positive-Contrast MR Angiography. *J. Magn. Reson. Imaging* **2000**, *11* (5), 488–494. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2586\(200005\)11:5<488::AID-JMRI4>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2586(200005)11:5<488::AID-JMRI4>3.0.CO;2-V).
- (46) Wagner, M.; Wagner, S.; Schnorr, J.; Schellenberger, E.; Kivelitz, D.; Krug, L.; Dewey, M.; Laule, M.; Hamm, B.; Taupitz, M. Coronary MR Angiography Using Citrate-coated Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Particles as Blood-pool Contrast Agent: Initial Experience in Humans. *J. Magn. Reson. Imaging* **2011**, *34* (4), 816–823. <https://doi.org/10.1002/jmri.22683>.

- (47) Ahn, S. S.; Kim, M.-J.; Lim, J. S.; Hong, H.-S.; Chung, Y. E.; Choi, J.-Y. Added Value of Gadoteric Acid–Enhanced Hepatobiliary Phase MR Imaging in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology* **2010**, 255 (2), 459–466. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091388>.
- (48) Toft, K. G.; Hustvedt, S. O.; Grant, D.; Martinsen, I.; Gordon, P. B.; Friisk, G. A.; Korsmo, Å. J.; Skotland, T. Metabolism and Pharmacokinetics of MnDPDP in Man. *Acta radiol.* **1997**, 38 (5), 677–689. <https://doi.org/10.1080/02841859709172400>.
- (49) Malcolm, P. N.; Brown, J. J.; Hahn, P. F.; Stillman, A. E.; Li, K. C. P.; Kawamura, Y.; Tanaka, T.; Noel, J. K.; Molony, B. A.; Johnson, M. F.; Hildebolt, C. F. The Clinical Value of Ferric Ammonium Citrate: A Positive Oral Contrast Agent for T1-Weighted MR Imaging of the Upper Abdomen. *J. Magn. Reson. Imaging* **2000**, 12 (5), 702–707. [https://doi.org/10.1002/1522-2586\(200011\)12:5<702::AID-JMRI6>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1522-2586(200011)12:5<702::AID-JMRI6>3.0.CO;2-P).
- (50) Pan, D.; Schmieder, A. H.; Wickline, S. A.; Lanza, G. M. Manganese-Based MRI Contrast Agents: Past, Present, and Future. *Tetrahedron* **2011**, 67 (44), 8431–8444. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.07.076>.
- (51) Vangijzegem, T.; Lecomte, V.; Ternad, I.; Van Leuven, L.; Muller, R. N.; Stanicki, D.; Laurent, S. Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPION): From Fundamentals to State-of-the-Art Innovative Applications for Cancer Therapy. *Pharmaceutics* **2023**, 15 (1), 236. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010236>.
- (52) Oberdick, S. D.; Jordanova, K. V.; Lundstrom, J. T.; Parigi, G.; Poorman, M. E.; Zabow, G.; Keenan, K. E. Iron Oxide Nanoparticles as Positive T1 Contrast Agents for Low-Field Magnetic Resonance Imaging at 64 MT. *Sci. Rep.* **2023**, 13 (1), 11520. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38222-6>.
- (53) Farrell, B. T.; Hamilton, B. E.; Dósa, E.; Rimely, E.; Nasseri, M.; Gahramanov, S.; Lacy, C. A.; Frenkel, E. P.; Doolittle, N. D.; Jacobs, P. M.; Neuwelt, E. A. Using Iron Oxide Nanoparticles to Diagnose CNS Inflammatory Diseases and PCNSL. *Neurology* **2013**, 81 (3), 256–263. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829bfd8f>.
- (54) Desmond, K. L.; Moosvi, F.; Stanisiz, G. J. Mapping of Amide, Amine, and Aliphatic Peaks in the CEST Spectra of Murine Xenografts at 7 T. *Magn. Reson. Med.* **2014**, 71 (5), 1841–1853. <https://doi.org/10.1002/mrm.24822>.
- (55) Walker-Samuel, S.; Ramasawmy, R.; Torrealdea, F.; Rega, M.; Rajkumar, V.; Johnson, S. P.; Richardson, S.; Gonçalves, M.; Parkes, H. G.; Årstad, E.; Thomas, D. L.; Pedley, R. B.; Lythgoe, M. F.; Golay, X. In Vivo Imaging of Glucose Uptake and Metabolism in Tumors. *Nat. Med.* **2013**, 19 (8), 1067–1072. <https://doi.org/10.1038/nm.3252>.
- (56) Longo, D. L.; Dastrù, W.; Digilio, G.; Keupp, J.; Langereis, S.; Lanzardo, S.; Prestigio, S.; Steinbach, O.; Terreno, E.; Uggeri, F.; Aime, S. Iopamidol as a Responsive MRI-chemical Exchange Saturation Transfer Contrast Agent for PH Mapping of Kidneys: In Vivo Studies in Mice at 7 T. *Magn. Reson. Med.* **2011**, 65 (1), 202–211. <https://doi.org/10.1002/mrm.22608>.
- (57) Díaz-López, R.; Tsapis, N.; Fattal, E. Liquid Perfluorocarbons as Contrast Agents for Ultrasonography and 19F-MRI. *Pharm. Res.* **2010**, 27 (1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/s11095-009-0001-5>.
- (58) Tanifum, E. A.; Patel, C.; Liaw, M. E.; Pautler, R. G.; Annapragada, A. V. Hydrophilic Fluorinated Molecules for Spectral 19F MRI. *Sci. Rep.* **2018**, 8 (1), 2889. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21178-3>.
- (59) de Bazelaire, C. M. J.; Duhamel, G. D.; Rofsky, N. M.; Alsop, D. C. MR Imaging Relaxation Times of Abdominal and Pelvic Tissues Measured in Vivo at 3.0 T: Preliminary Results. *Radiology* **2004**, 230 (3), 652–659. <https://doi.org/10.1148/radiol.2303021331>.

- (60) Li, H.; Meade, T. J. Molecular Magnetic Resonance Imaging with Gd(III)-Based Contrast Agents: Challenges and Key Advances. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (43), 17025–17041. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b09149>.
- (61) Caravan, P.; Astashkin, A. V.; Raitsimring, A. M. The Gadolinium(III)–Water Hydrogen Distance in MRI Contrast Agents. *Inorg. Chem.* **2003**, *42* (13), 3972–3974. <https://doi.org/10.1021/ic034414f>.
- (62) Kim, W. D.; Kiefer, G. E.; Maton, F.; McMillan, K.; Muller, R. N.; Sherry, A. D. Relaxometry, Luminescence Measurement, Electrophoresis, and Animal Biodistribution of Lanthanide(III) Complexes of Some Polyaza Macrocyclic Acetates Containing Pyridine. *Inorg. Chem.* **1995**, *34* (8), 2233–2243. <https://doi.org/10.1021/ic00112a041>.
- (63) Boros, E.; Srinivas, R.; Kim, H.; Raitsimring, A. M.; Astashkin, A. V.; Poluektov, O. G.; Niklas, J.; Horning, A. D.; Tidor, B.; Caravan, P. Intramolecular Hydrogen Bonding Restricts Gd–Aqua-Ligand Dynamics. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (20), 5603–5606. <https://doi.org/10.1002/anie.201702274>.
- (64) Polasek, M.; Caravan, P. Is Macrocycle a Synonym for Kinetic Inertness in Gd(III) Complexes? Effect of Coordinating and Noncoordinating Substituents on Inertness and Relaxivity of Gd(III) Chelates with DO3A-like Ligands. *Inorg. Chem.* **2013**, *52* (7), 4084–4096. <https://doi.org/10.1021/ic400227k>.
- (65) Helm, L.; Merbach, A. E. Inorganic and Bioinorganic Solvent Exchange Mechanisms. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (6), 1923–1960. <https://doi.org/10.1021/cr030726o>.
- (66) Caravan, P.; Farrar, C. T.; Frullano, L.; Uppal, R. Influence of Molecular Parameters and Increasing Magnetic Field Strength on Relaxivity of Gadolinium- and Manganese-based T₁ Contrast Agents. *Contrast Media Mol. Imaging* **2009**, *4* (2), 89–100. <https://doi.org/10.1002/cmmi.267>.
- (67) Borel, A.; Helm, L.; Merbach, A. E. Molecular Dynamics Simulations of MRI-Relevant GdIII Chelates: Direct Access to Outer-Sphere Relaxivity. *Chemistry (Easton)* **2001**, *7* (3), 600–610. [https://doi.org/10.1002/1521-3765\(20010202\)7:3<600::AID-CHEM600>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20010202)7:3<600::AID-CHEM600>3.0.CO;2-H).
- (68) De León-Rodríguez, L. M.; Martins, A. F.; Pinho, M. C.; Rofsky, N. M.; Sherry, A. D. Basic MR Relaxation Mechanisms and Contrast Agent Design. *J. Magn. Reson. Imaging* **2015**, *42* (3), 545–565. <https://doi.org/10.1002/jmri.24787>.
- (69) Bloembergen, N. Spin Relaxation Processes in a Two-Proton System. *Phys. Rev.* **1956**, *104* (6), 1542–1547. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.104.1542>.
- (70) Solomon, I.; Bloembergen, N. Nuclear Magnetic Interactions in the HF Molecule. *J. Chem. Phys.* **1956**, *25* (2), 261–266. <https://doi.org/10.1063/1.1742867>.
- (71) Bloembergen, N. Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions. *J. Chem. Phys.* **1957**, *27* (2), 572–573. <https://doi.org/10.1063/1.1743771>.
- (72) Bloembergen, N.; Morgan, L. O. Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions. Effects of Electron Spin Relaxation. *J. Chem. Phys.* **1961**, *34* (3), 842–850. <https://doi.org/10.1063/1.1731684>.
- (73) Loevner, L. A.; Kolumban, B.; Hutóczki, G.; Dziadziuszko, K.; Bereczki, D.; Bago, A.; Pichiecchio, A. Efficacy and Safety of Gadopichlenol for Contrast-Enhanced MRI of the Central Nervous System. *Invest. Radiol.* **2023**, *58* (5), 307–313. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000944>.
- (74) Kuhl, C.; Csósz, T.; Piskorski, W.; Miszalski, T.; Lee, J.-M.; Otto, P. M. Efficacy and Safety of Half-Dose Gadopichlenol versus Full-Dose Gadobutrol for Contrast-Enhanced Body MRI. *Radiology* **2023**, *308* (1). <https://doi.org/10.1148/radiol.222612>.

- (75) Runge, V. M.; Heverhagen, J. T. Advocating the Development of Next-Generation High-Relaxivity Gadolinium Chelates for Clinical Magnetic Resonance. *Invest. Radiol.* **2018**, *53* (7), 381–389. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000454>.
- (76) Robic, C.; Port, M.; Rousseaux, O.; Louguet, S.; Fretellier, N.; Catoen, S.; Factor, C.; Le Greneur, S.; Medina, C.; Bourrinet, P.; Raynal, I.; Idée, J.-M.; Corot, C. Physicochemical and Pharmacokinetic Profiles of Gadopiclenol. *Invest. Radiol.* **2019**, *54* (8), 475–484. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000563>.
- (77) Advisory Committee. *Gadolinium-Based Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis FDA Briefing Document*; 2009.
- (78) Yang, L.; Krefting, I.; Gorovets, A.; Marzella, L.; Kaiser, J.; Boucher, R.; Rieves, D. Nephrogenic Systemic Fibrosis and Class Labeling of Gadolinium-Based Contrast Agents by the Food and Drug Administration. *Radiology* **2012**, *265* (1), 248–253. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112783>.
- (79) Sarka, L.; Burai, L.; Brücher, E. The Rates of the Exchange Reactions between [Gd(DTPA)]²⁻ and the Endogenous Ions Cu²⁺ and Zn²⁺: A Kinetic Model for the Prediction of the In Vivo Stability of [Gd(DTPA)]²⁻, Used as a Contrast Agent in Magnetic Resonance Imaging. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6* (4), 719–724. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3765\(20000218\)6:4<719::AID-CHEM719>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3765(20000218)6:4<719::AID-CHEM719>3.0.CO;2-2).
- (80) Laurent, S.; Vander Elst, L.; Henoumont, C.; Muller, R. N. How to Measure the Transmetallation of a Gadolinium Complex. *Contrast Media Mol. Imaging* **2010**, *5* (6), 305–308. <https://doi.org/10.1002/cmmi.388>.
- (81) Taupitz, M.; Stolzenburg, N.; Ebert, M.; Schnorr, J.; Hauptmann, R.; Kratz, H.; Hamm, B.; Wagner, S. Gadolinium-containing Magnetic Resonance Contrast Media: Investigation on the Possible Transchelation of Gd³⁺ to the Glycosaminoglycan Heparin. *Contrast Media Mol. Imaging* **2013**, *8* (2), 108–116. <https://doi.org/10.1002/cmmi.1500>.
- (82) Kanda, T.; Ishii, K.; Kawaguchi, H.; Kitajima, K.; Takenaka, D. Hyperintense Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-Weighted MR Images Are Associated with Gadolinium-Based Contrast Media. *Neuroradiology* **2013**, *55* (10), 1268–1269. <https://doi.org/10.1007/s00234-013-1274-2>.
- (83) Kanda, T.; Ishii, K.; Kawaguchi, H.; Kitajima, K.; Takenaka, D. High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-Weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadolinium-Based Contrast Material. *Radiology* **2014**, *270* (3), 834–841. <https://doi.org/10.1148/radiol.13131669>.
- (84) Kanda, T.; Fukusato, T.; Matsuda, M.; Toyoda, K.; Oba, H.; Kotoku, J.; Haruyama, T.; Kitajima, K.; Furui, S. Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Radiology* **2015**, *276* (1), 228–232. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142690>.
- (85) Sato, T.; Ito, K.; Tamada, T.; Kanki, A.; Watanabe, S.; Nishimura, H.; Tanimoto, D.; Higashi, H.; Yamamoto, A. Tissue Gadolinium Deposition in Renally Impaired Rats Exposed to Different Gadolinium-Based MRI Contrast Agents: Evaluation with Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS). *Magn. Reson. Imaging* **2013**, *31* (8), 1412–1417. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2013.03.025>.
- (86) Sanyal, S.; Marckmann, P.; Scherer, S.; Abraham, J. L. Multiorgan Gadolinium (Gd) Deposition and Fibrosis in a Patient with Nephrogenic Systemic Fibrosis—an Autopsy-Based Review. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2011**, *26* (11), 3616–3626. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr085>.

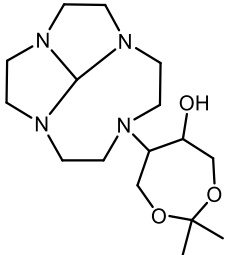
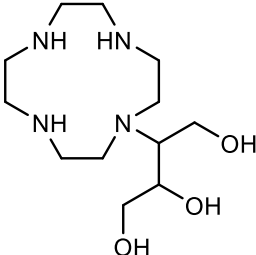
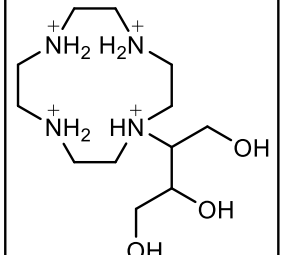
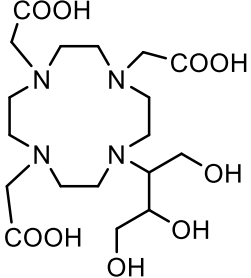
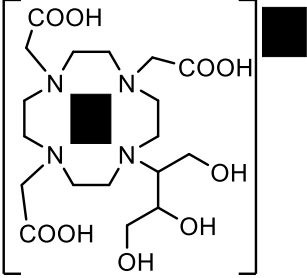
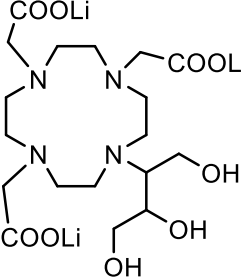
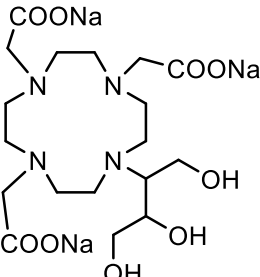
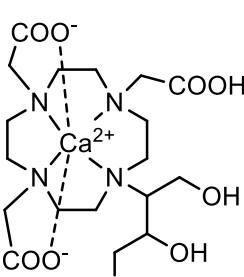
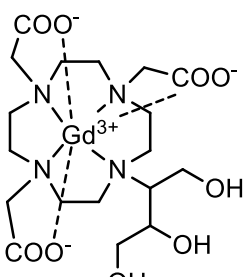
- (87) Barker-Griffith, A. Ocular Pathologic Features and Gadolinium Deposition in Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Arch. Ophthalmol.* **2011**, *129* (5), 661. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.89>.
- (88) Maximova, N.; Gregori, M.; Zennaro, F.; Sonzogni, A.; Simeone, R.; Zanon, D. Hepatic Gadolinium Deposition and Reversibility after Contrast Agent-Enhanced MR Imaging of Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Radiology* **2016**, *281* (2), 418–426. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016152846>.
- (89) Murata, N.; Gonzalez-Cuyar, L. F.; Murata, K.; Fligner, C.; Dills, R.; Hippe, D.; Maravilla, K. R. Macrocyclic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue. *Invest. Radiol.* **2016**, *51* (7), 447–453. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000252>.
- (90) White, G. W.; Gibby, W. A.; Tweedle, M. F. Comparison of Gd(DTPA-BMA) (Omniscan) Versus Gd(HP-DO3A) (ProHance) Relative to Gadolinium Retention in Human Bone Tissue by Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Invest. Radiol.* **2006**, *41* (3), 272–278. <https://doi.org/10.1097/01.rli.0000186569.32408.95>.
- (91) Thakral, C.; Abraham, J. L. Automated Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis for in Situ Quantification of Gadolinium Deposits in Skin. *J. Electron Microsc. (Tokyo)* **2007**, *56* (5), 181–187. <https://doi.org/10.1093/jmicro/dfm020>.
- (92) European Commission. *Gadolinium Article-31 Referral – PRAC Confirms Restrictions on the Use of Linear Gadolinium Agents*; 2017.
- (93) Wamelink, I. J. H. G.; Azizova, A.; Booth, T. C.; Mutsaerts, H. J. M. M.; Ogunleye, A.; Mankad, K.; Petr, J.; Barkhof, F.; Keil, V. C. Brain Tumor Imaging without Gadolinium-Based Contrast Agents: Feasible or Fantasy? *Radiology* **2024**, *310* (2). <https://doi.org/10.1148/radiol.230793>.
- (94) Gale, E. M.; Caravan, P. Gadolinium-Free Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System. *ACS Chem. Neurosci.* **2018**, *9* (3), 395–397. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00044>.
- (95) Kretschmer, J.; Chiaffarelli, R.; Vuozzo, M.; Cotton, J.; Blahut, J.; Ráliš, J.; Dračinský, M.; Matějková, S.; Seeling, U.; Schmid, A. M.; Martins, A. F.; Polasek, M. A Macrocyclic Hybrid PET/MRI Probe for Quantitative Perfusion Imaging *In Vivo*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63* (48). <https://doi.org/10.1002/anie.202409520>.
- (96) Woolley, B.; Wu, Y.; Xiong, L.; Chau, H.-F.; Zhang, J.; Law, G.-L.; Wong, K.-L.; Long, N. J. Lanthanide-Tetrazine Probes for Bio-Imaging and Click Chemistry. *Chem. Sci.* **2025**, *16* (8), 3588–3597. <https://doi.org/10.1039/D4SC02335H>.
- (97) Endrikat, J.; Dohanish, S.; Schleyer, N.; Schwenke, S.; Agarwal, S.; Balzer, T. 10 Years of Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Invest. Radiol.* **2018**, *53* (9), 541–550. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000462>.
- (98) Morcos, S. K. Extracellular Gadolinium Contrast Agents: Differences in Stability. *Eur. J. Radiol.* **2008**, *66* (2), 175–179. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.01.025>.
- (99) Werner, P.; Taupitz, M.; Schröder, L.; Schuenke, P. An NMR Relaxometry Approach for Quantitative Investigation of the Transchelation of Gadolinium Ions from GBCAs to a Competing Macromolecular Chelator. *Sci. Rep.* **2021**, *11* (1), 21731. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00974-4>.
- (100) Soulez, G.; Bloomgarden, D. C.; Rofsky, N. M.; Smith, M. P.; Abujudeh, H. H.; Morgan, D. E.; Lichtenstein, R. J.; Schiebler, M. L.; Wippold, F. J.; Russo, C.; Kuhn, M. J.; Mennitt, K. W.; Maki, J. H.; Stolpen, A.; Liou, J.; Semelka, R. C.; Kirchin, M. A.; Shen, N.; Pirovano, G.; Spinazzi, A. Prospective Cohort Study of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage

3–5 Chronic Kidney Disease Undergoing MRI With Injected Gadobenate Dimeglumine or Gadoteridol. *Am. J. Roentgenol.* **2015**, 205 (3), 469–478. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.14268>.

- (101) Michaely, H. J.; Aschauer, M.; Deutschmann, H.; Bongartz, G.; Gutberlet, M.; Woitek, R.; Ertl-Wagner, B.; Kucharczyk, W.; Hammerstingl, R.; De Cobelli, F.; Rosenberg, M.; Balzer, T.; Endrikat, J. Gadobutrol in Renally Impaired Patients. *Invest. Radiol.* **2017**, 52 (1), 55–60. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000307>.
- (102) Soyer, P.; Dohan, A.; Patkar, D.; Gottschalk, A. Observational Study on the Safety Profile of Gadoterate Meglumine in 35,499 Patients: The SECURE Study. *J. Magn. Reson. Imaging* **2017**, 45 (4), 988–997. <https://doi.org/10.1002/jmri.25486>.
- (103) Ault, A. *FDA Orders Stricter Warnings for Ferumoxytol (Feraheme)*. Medscape. www.medscape.com/viewarticle/842309 (accessed 2025-02-26).
- (104) Bernd, H.; De Kerviler, E.; Gaillard, S.; Bonnemain, B. Safety and Tolerability of Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Contrast Agent. *Invest. Radiol.* **2009**, 44 (6), 336–342. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181a0068b>.
- (105) Wang, C.; Graham, D. J.; Kane, R. C.; Xie, D.; Wernecke, M.; Levenson, M.; MaCurdy, T. E.; Houstoun, M.; Ryan, Q.; Wong, S.; Mott, K.; Sheu, T.-C.; Limb, S.; Worrall, C.; Kelman, J. A.; Reichman, M. E. Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated with Intravenous Iron Products. *JAMA* **2015**, 314 (19), 2062. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15572>.

2. GADOBUTROL

2.0. Listado de compuestos

 GDB0	 GDB1	 GDB1·4HCl
 Butrol	 Sal trilitica del butrol	 Sal trilitica del butrol
 Sal trisódica del butrol	 Calcobutrol	 Gadobutrol

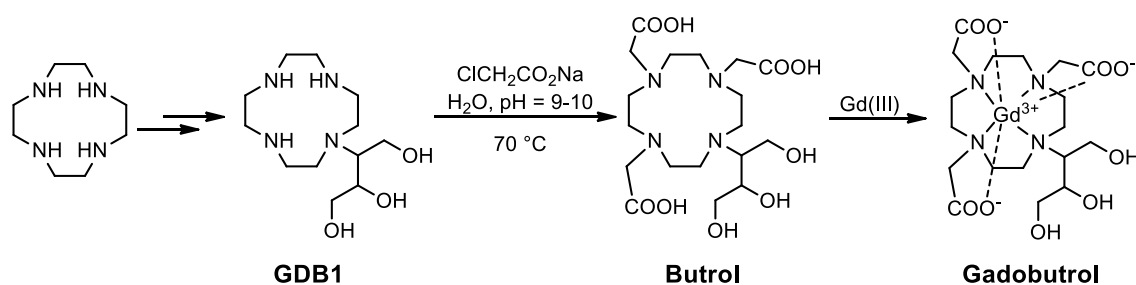
2.1. Introducción

La empresa Kinsy S.L. identificó la síntesis y producción del ligando nitrogenado butrol y su correspondiente complejo de gadolinio (gadobutrol) como un objetivo estratégico para ampliar su cartera de productos con aplicaciones en medicina.

Debido a su importancia como agente de diagnóstico por Imagen por Resonancia Magnética (IRM), el complejo formado por la coordinación del ligando *N*-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxi-propil)-1,4,7-tris-carboximetil-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano a gadolinio(III), también llamado gadobutrol, se ha estudiado ampliamente y se ha intentado sintetizar por diferentes vías. Actualmente, este complejo se encuentra disponible comercialmente con el nombre Gadovist o Gadavist. Sin embargo, sigue subsistiendo una necesidad de una ruta de síntesis más respetuosa para el medio ambiente y más barata, que además se pueda llevar a cabo a la escala de funcionamiento industrial.

Se han descrito varios métodos en la bibliografía para la preparación de gadobutrol. Generalmente se lleva a cabo la síntesis del ligando butrol en primer lugar y posteriormente éste se hace reaccionar con un compuesto de gadolinio (normalmente Gd_2O_3) para obtener el gadobutrol.

Una ruta habitual para su síntesis es la descrita en un artículo de 1997 publicado en la revista *Inorganic Chemistry* por Johannes Platzek y colaboradores,¹ donde la preparación de butrol utiliza como material de partida 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, conocido como cicleno, molécula que se somete a un proceso de protección con dimetilformamida-dimetilacetal (DMF-DMA) para generar la alquilación selectiva de uno de los cuatro átomos de nitrógeno con el resto 1,3,4-butanotriol, dando lugar al *N*-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxi-propil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano (GDB1). Seguidamente, los tres átomos de nitrógeno restantes se funcionalizan mediante reacción con derivados del ácido cloroacético para dar lugar al ligando butrol.



Esquema 2.1. Síntesis esquemática del gadobutrol.

Otra ruta de síntesis implica la formación del intermedio ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (DO3A) o diferentes reemplazos del ácido cloroacético por el ácido bromoacético,² 2-haloacetonitrilo,³ 2-haloacetamida,⁴ o el éster *tert*-butilico del ácido bromoacético.^{4,5}

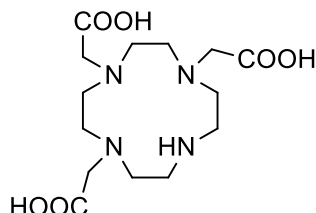


Figura 2.1. Estructura del compuesto DO3A.

Uno de los principales problemas que plantea esta metodología es la separación de las sales inorgánicas y otras impurezas orgánicas generadas durante la alquilación de los átomos de nitrógeno de GDB1 en medio básico y la posterior neutralización. En las referencias *Inorganic Chemistry* **1997**, 36, 6086-6093¹ y WO 2012/143355⁶ se utilizan resinas de intercambio catiónico y aniónico, combinadas con cristalizaciones, para eliminar las impurezas que se generan en el proceso de síntesis o productos derivados de su coordinación a Gd^{3+} . En el documento de la patente WO 2012/143355⁶ se describen con detalle las estructuras de las impurezas que pueden aparecer (Figura 2.2) y, básicamente, todas están relacionadas con el paso de monoalquilación del cicleno para dar GDB1. En ningún caso se describe la formación de sales de amonio cuaternarias por doble alquilación sobre un mismo átomo de nitrógeno en el paso de reacción con el ácido cloroacético.

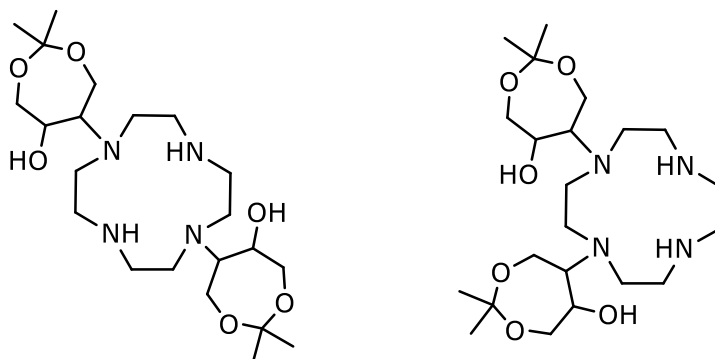


Figura 2.2. Impurezas del proceso descritas en la bibliografía.⁶

Uno de los objetivos planteados en esta tesis doctoral persigue lograr la síntesis del gadobutrol puro y cristalino a escala industrial evitando costosos procesos de purificación y aislamiento como el uso de resinas de intercambio iónico. Los resultados de este estudio se exponen detalladamente en las siguientes secciones de esta memoria.

Dificultades asociadas a la detección del butrol y el gadobutrol por HPLC

La técnica más conveniente para cuantificar la pureza del butrol y el gadobutrol de manera rutinaria es la cromatografía líquida de alta resolución, HPLC por sus siglas en lengua inglesa. Sin embargo, el análisis de compuestos de este tipo presenta ciertas dificultades. La primera es la ausencia de grupos cromóforos en las moléculas, que dificulta la detección mediante detectores de absorción en el espectro UV-visible. La segunda es la necesidad de cuantificar la cantidad de sales como NaCl, presentes habitualmente en las muestras. Al inicio de los estudios recopilados en esta tesis se empleó un método analítico de HPLC con detección UV-visible, desarrollado por el departamento de I+D de Kinsy, habitualmente utilizado para analizar moléculas derivadas del cicleno que denominaremos "Derivados del cicleno". Este método utiliza un detector visible-ultravioleta basado en la absorción de luz por la muestra en el espectro UV que, si bien proporciona un valor estimativo de la pureza de las muestras, no es el idóneo para la detección del gadobutrol. Paralelamente, la empresa adquirió un nuevo sistema de HPLC equipado con un detector de aerosol cargado (CAD), que es el recomendado en la farmacopea para el análisis del gadobutrol. Una vez se dispuso de este nuevo equipo, fue necesario reoptimizar la síntesis tanto del butrol, como del gadobutrol con un nuevo método analítico, que denominaremos "Gadobutrol". Adicionalmente, durante la reoptimización de la síntesis del butrol se puso a punto un método analítico mejorado denominado "Butrol", que permitió una mejor detección de impurezas en las muestras de butrol. La descripción de los métodos analíticos empleados se encuentra en la parte experimental.

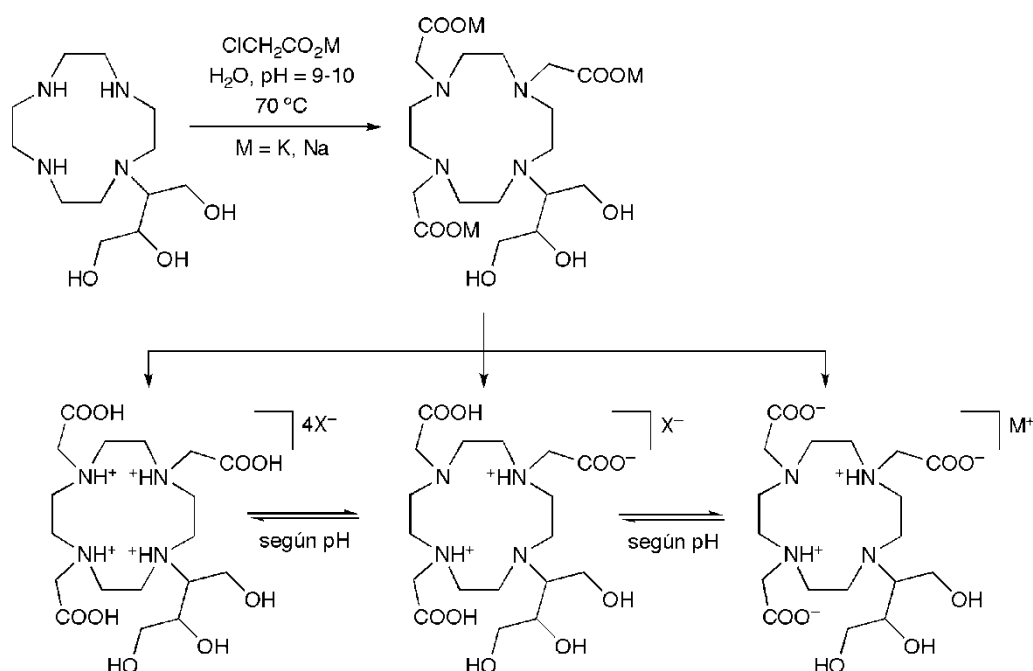
2.2. Resultados y discusión (Contenido inhibido por la resolución de la Comisión General de Doctorado de fecha 13/05/2025)

2.2.1. Síntesis de butrol por alquilación del precursor GDB1·4HCl con ácido cloroacético en medio básico

En un primer momento, se abordaron tres estrategias preliminares para obtener el ligando butrol a partir de GDB1·4HCl evitando el uso de resinas de intercambio iónico.

2.2.1.1. Síntesis utilizando NaOH como base. Aislamiento de sales del butrol protonado a pH ácido

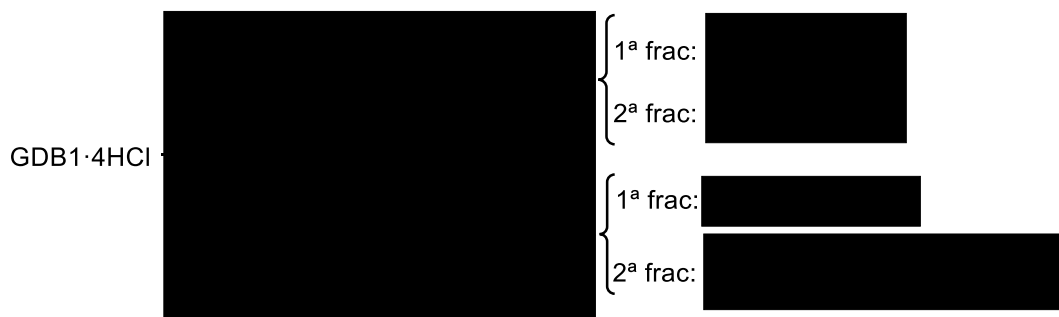
El ligando butrol posee cuatro grupos amino y tres grupos CH_2COOH en su estructura. Presenta por tanto varias constantes de acidez y el grado de protonación de los distintos grupos dependerá directamente del pH del medio en el que se aísle (Esquema 2.2).⁷ Adicionalmente al grado de protonación, los contraiones presentes en el producto pueden afectar a la solubilidad de la sal del butrol predominante en el medio a un valor de pH determinado, de manera que podría ser posible separarla de otras sales inorgánicas e impurezas generadas en el proceso de síntesis mediante precipitación o cristalización.



Esquema 2.2. Síntesis del butrol y especies iónicas que pueden encontrarse en equilibrio según el pH de la mezcla de reacción.

Para abordar esta hipótesis se intentó sintetizar el butrol por alquilación de GDB1·4HCl con ClCH₂COOH utilizando NaOH como base (Esquema 2.3). La ventaja de este método es el uso de una base muy común y económica. Una vez producida la alquilación a un pH entre 9 y 9.5, se acidificó el pH del medio con el objeto de protonar el butrol y lograr la cristalización de una sal que contenga el butrol protonado como catión y el anión del ácido. Para modular el pH de la mezcla de reacción se emplearon los siguientes ácidos: H₂SO₄, HNO₃, H₃PO₄ y HCl.

Cuando la mezcla de reacción se acidificó con [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].



Esquema 2.3. Acidificación con [REDACTED].

La pureza de las muestras de sales del butrol protonado aisladas se determinó por comparación de las integrales relativas de las señales de butrol con las de un patrón interno en los espectros de RMN de ¹H (detallado en la parte experimental). Dado que el espectro de RMN de ¹H del butrol muestra señales anchas y solapadas, resulta difícil identificar señales que correspondan a protones conocidos que permitan su cuantificación. Sin embargo, su sal trisódica, generada en medio básico, muestra dos señales claramente separadas del resto, a desplazamientos químicos entre 3.4 y 3.7 ppm,

correspondiente a los 5 protones adyacentes a los grupos hidroxilo, cuya integral puede determinarse con fiabilidad.

En los experimentos realizados con [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

En el ensayo con [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

El ácido que mejor resultado dio en estos ensayos preliminares fue [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

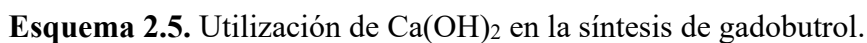
GDB1·4HCl



Esquema 2.4. Acidificación con [REDACTED].

2.2.1.2. Intento de síntesis de calcobutrol utilizando $\text{Ca}(\text{OH})_2$ como base

Este método se planteó de forma análoga a los anteriores, pero utilizando $\text{Ca}(\text{OH})_2$ o CaCO_3 como base (Esquema 2.5.). La reacción originaría el complejo del butrol con un ion Ca^{2+} , llamado calcobutrol y CaCl_2 como subproducto, una sal muy soluble en mezclas



Paralelamente a las pruebas con NaOH, se intentó un método de síntesis que empleaba [REDACTED]

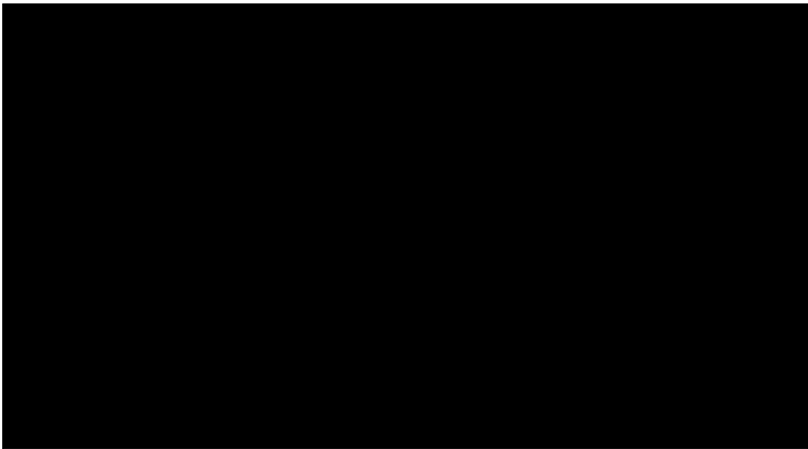
y, una vez finalizada, se acidificó para que precipite el producto

Por ello, el objetivo del método es

Se probaron diferentes agentes precipitantes. De esta manera,

seguramente debido al elevado contenido en humedad de la muestra.

GDB1·4HCl

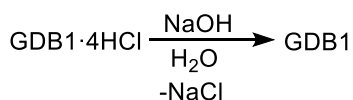


Esquema 2.6. Intentos de síntesis y precipitación

Es posible que la formación de sistemas bifásicos (observada al añadir el precipitante en algunas de las pruebas realizadas) esté favorecida por la elevada concentración de sales del medio de reacción,

2.2.1.4. Neutralización previa del GDB1·4HCl con NaOH y posterior alquilación de GDB1 utilizando LiOH·H₂O como base

Con el objeto de reducir la concentración de sales en la mezcla de reacción, se intentó realizar un paso previo de neutralización del GDB1·4HCl de partida (Esquema 2.7). Para ello, se trató de generar sales de cloruro sódico y provocar la precipitación de las mismas en dos ensayos diferentes, usando etanol o isopropanol como agente precipitante de las sales.



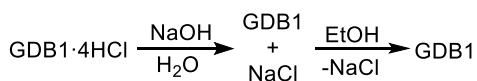
Esquema 2.7. Síntesis de butrol con un paso previo de neutralización del GDB1·4HCl.

2.2.1.5. Optimización de un método de síntesis de [REDACTED]

2.2.1.5.1. Ensayos previos

Tras la realización de los ensayos preliminares, se continuó con las pruebas del método que utiliza [REDACTED], ya que por precipitación con [REDACTED] [REDACTED] Se repitió el paso de neutralización del GDB1·4HCl para eliminar la máxima cantidad de sales antes de empezar la reacción y se volvió a intentar añadiendo [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



Esquema 2.8. Ensayo de síntesis de [REDACTED], neutralizando el GDB1·4HCl.

A continuación, se ensayó un procedimiento similar sin neutralizar previamente el GDB1·4HCl (Esquema 2.9).

GDB1·4HCl

Esquema 2.9. Ensayo de síntesis de

Los análisis por RMN de ^1H de las dos muestras de , ya que la integral de la señal entre 3.4–3.7 ppm, al utilizar un estándar de ácido fumárico, tenía un valor de 4.9 sobre el valor teórico de 5 protones en caso de tener una pureza del 100 % (Figuras 2.3 y 2.4).

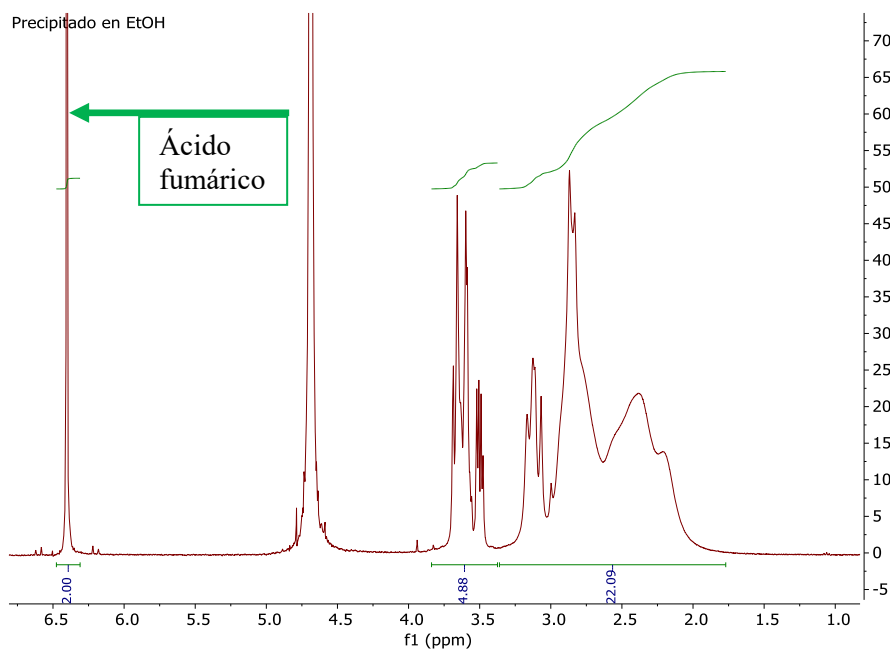


Figura 2.3. Espectro de ^1H -RMN del . Las señales del ácido fumárico añadido como estándar aparecen sobre 6.5 ppm.

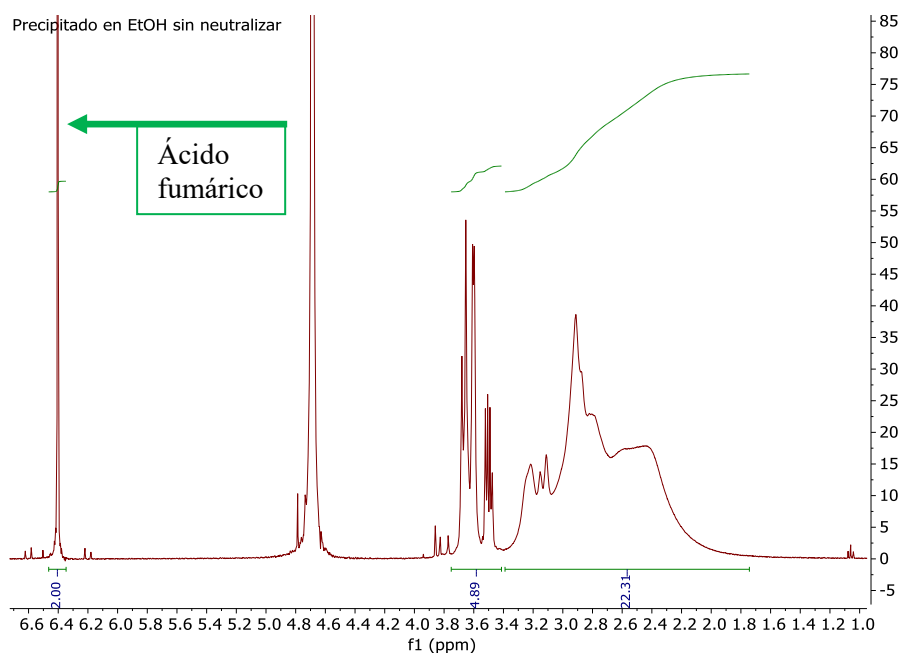


Figura 2.4. Espectro de ^1H -RMN del [REDACTED]. Las señales del ácido fumárico añadido como estándar aparecen sobre 6.5 ppm.

Dado que este procedimiento dio resultados preliminares satisfactorios, se procedió a realizar pruebas de escalado a 10 gramos de la síntesis de [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED].

2.2.1.5.2. Optimización de los parámetros de reacción

Se realizaron numerosas variaciones de diferentes parámetros con respecto al método descrito por la patente (manteniendo constantes las siguientes variables: 1 gramo de GDB1·4HCl en 2 mL de H_2O y [REDACTED]

[REDACTED]

.

GDB1·4HCl (1 g)

Esquema 2.10. Procedimiento estándar de síntesis de

En particular, se estudió la influencia de los siguientes parámetros (Esquema 2.10; Tabla 2.1):

- Temperatura de reacción (T_{reac})
- Tiempo de reacción (t_{reac})
-
- pH de la mezcla de reacción antes de precipitar
-

Se observó que los cambios realizados

Además,
en estas reacciones se empezó a usar

Tabla 2.1. Optimización de la síntesis de butrol·LiCl. Los valores indicados reflejan cambios respecto de las condiciones estándar:

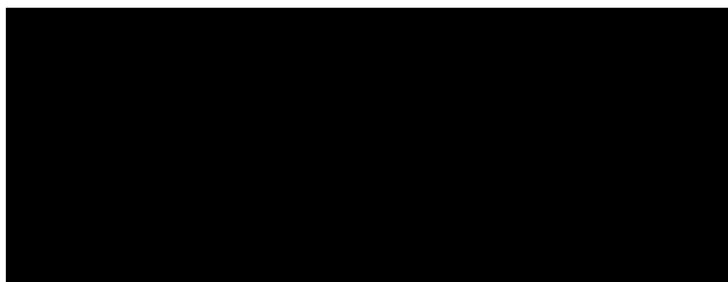
Entrada	Parámetro			
1	T _{reac} (°C)			
2				
3				
4	t _{reac} (h)			
5				
6				
7 ^b				
8				
9				
10 ^b				
11	pH			
12				
13				
14				
15				
16				

^aEl elevado valor se debe a que la muestra no se secó. ^bPara las entradas 7 y 10 se utilizó

2.2.1.5.3. Síntesis de la sal

Se evaluó una alternativa a la producción de

GDB1·4HCl (1 g)

**Esquema 2.11.** Síntesis de [redacted].**2.2.1.5.4. Optimización de la cristalización de [redacted]**

También se estudiaron las condiciones de recrystalización del [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabla 2.2. Resultados de la recrystalización [redacted].

Entrada	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Los productos obtenidos de las recrystalizaciones mostraron purzas muy elevadas cuando se añadía NaOH. En estos casos el derivado aislado era la sal trisódica del butrol (Esquema 2.12, Tabla 2.3).

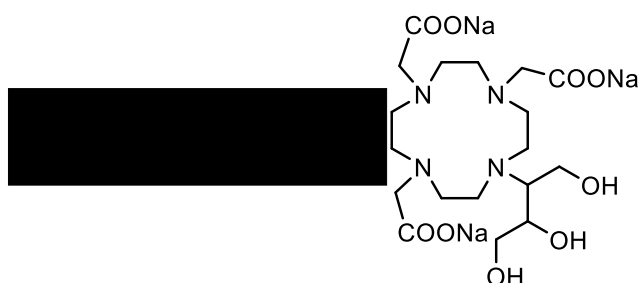
**Esquema 2.12.** Purificación del butrol mediante la síntesis de la sal trisódica de butrol.

Tabla 2.3. Resultados de la recrystalización del [REDACTED].

Entrada	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dado que la sal trisódica del butrol se obtenía con elevada pureza (mayor al 99 %), se intentó obtener butrol neutro a partir de ésta [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

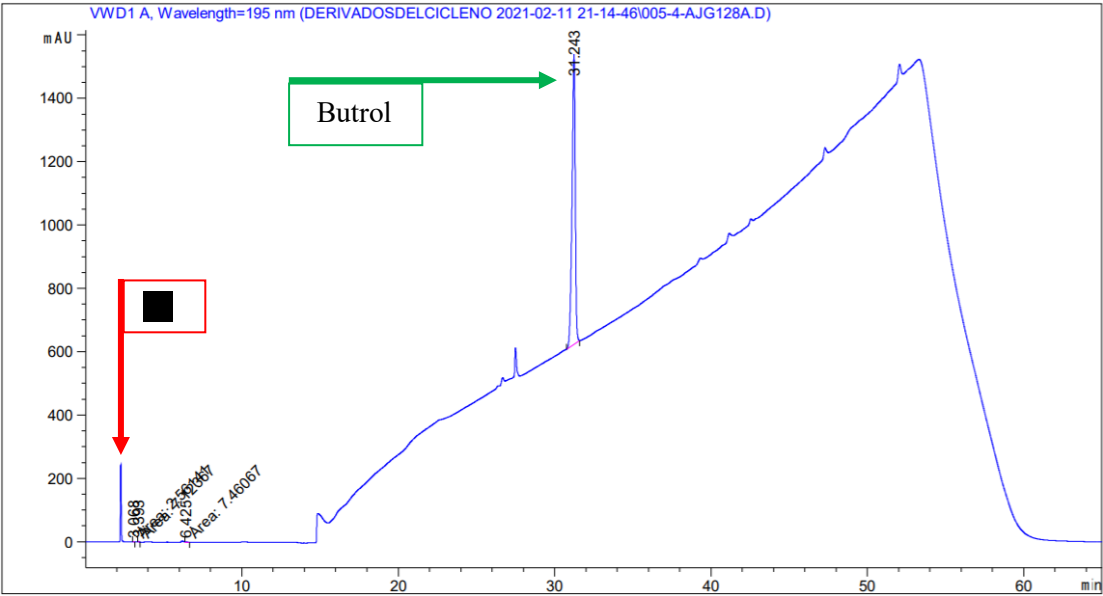
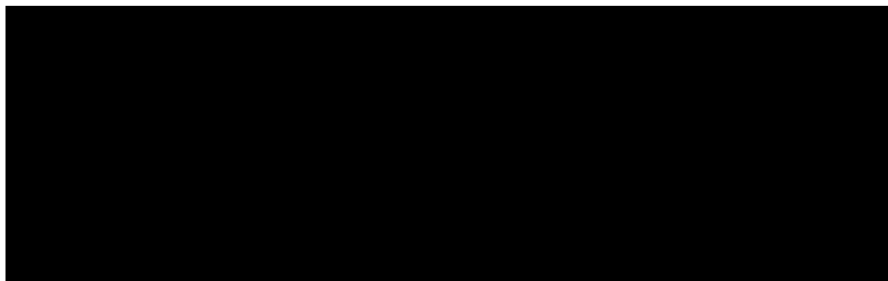


Figura 2.5. Reinterpretación correcta del cromatograma del [REDACTED]

2.2.1.5.5. Escalado de la síntesis de [REDACTED]

Se llevaron a cabo reacciones a distinta escala cuyas condiciones óptimas aparecen en el Esquema 2.13. Los resultados de rendimiento y pureza (determinada por HPLC) se muestran en la Tabla 2.4.



Esquema 2.13. Condiciones optimizadas de reacción para la síntesis [REDACTED].

Tabla 2.4. Escalado de la síntesis de butrol·LiCl.

Entrada	Cantidad GDB1·4HCl (g)	[REDACTED] I	[REDACTED] [REDACTED]
1	1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	10	[REDACTED]	[REDACTED]
3	20	[REDACTED]	[REDACTED]
4	50	[REDACTED]	[REDACTED]

* El elevado valor se interpretó como que la muestra no estaba suficientemente seca.

Cuando se realizó la síntesis de [REDACTED] en una escala de 10 gramos se observó que el tiempo de secado no fue suficiente y por ello, en posteriores muestras, se mantuvo un tiempo de, al menos, 2 días en la estufa a 70 °C y se utilizó un mortero para moler el producto.

Se realizaron análisis mediante la técnica de Karl-Fischer para determinar el porcentaje de agua en el complejo. Los resultados obtenidos presentaban [REDACTED]

[REDACTED]

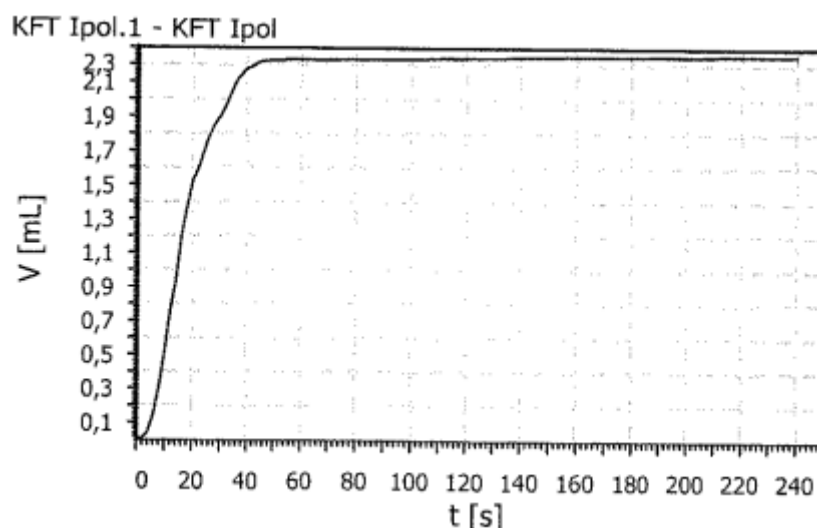


Figura 2.6. Gráfica de la valoración Karl-Fischer [REDACTED].

Un valor elevado del análisis Karl-Fischer es otro indicativo de que algunas de las muestras no estaban lo suficientemente secas y por ello sus rendimientos son mayores de lo esperado. Se observó que la muestra de [REDACTED] obtenida después de dejar varios días agitando a temperatura ambiente la suspensión generada por adición de disvil era mucho más higroscópica que aquellas en las que [REDACTED] se filtraba al poco tiempo de cristalización. Adicionalmente, se observó que el HPLC de una muestra de [REDACTED] que filtró más lentamente (debido a la limitada capacidad de la placa de vidrio poroso utilizado para filtrar) dio un porcentaje de cloruros mayor que en muestras análogas de menor escala. Es posible que las muestras que permanezcan más tiempo agitando a temperatura ambiente presenten más sales, sean más higroscópicas y por tanto tengan un análisis Karl-Fischer con mayor contenido de agua.

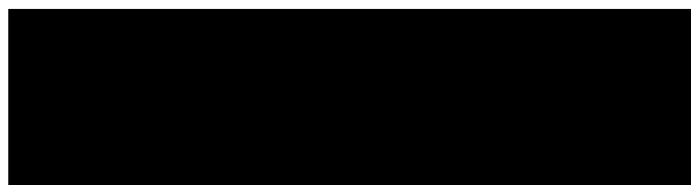
2.2.2. Síntesis de gadobutrol

Optimización de los parámetros de la reacción de [REDACTED] Una vez obtenido [REDACTED] (acorde a los análisis por HPLC con el método “Derivados del cicleno”), se procedió a estudiar la síntesis de gadobutrol [REDACTED] [REDACTED] (Esquema 2.14). El precedente bibliográfico más relevante en nuestro caso es la patente WO 02/48119,⁴ en la que [REDACTED] [REDACTED] y Gd_2O_3 según las siguientes condiciones:



Esquema 2.14. Síntesis de gadobutrol.

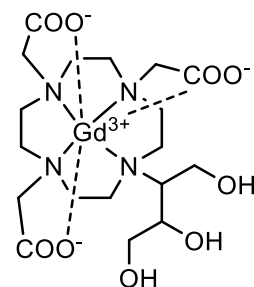
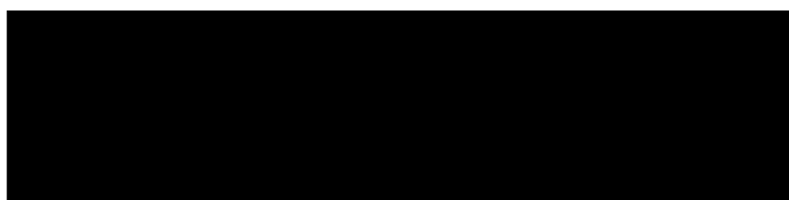
Se llevó a cabo la reacción de [REDACTED] con [REDACTED] siguiendo el procedimiento de la patente WO 02/48119,⁴ pero [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].



Esquema 2.15. Intento de síntesis de gadobutrol a partir de [REDACTED].

Se intentó entonces el mismo procedimiento partiendo de [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].

En los primeros ensayos, la mezcla de reacción se calentó [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (Tabla 2.5, entrada 2). Por otra parte, al aumentar la cantidad de agua que se adiciona inicialmente a la mezcla, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (Tabla 2.5, entrada 3).



Esquema 2.16. Modificación de condiciones en los primeros ensayos de la síntesis de gadobutrol.

Tabla 2.5. Optimización de las condiciones de la síntesis del gadobutrol.

Entrada		t _{reac.} (h)	t _{refl.} (h)		
1		3	3		
2		3	5		
3		1	5		

Tras el análisis Karl-Fischer del

. Es importante que todo el gadolinio presente en la reacción se encuentre coordinado al complejo, ya que el gadolinio(III) libre podría precipitar como óxido o cloruro junto con el complejo, algo que contaminaría el producto obtenido. En algunas ocasiones en las que no se tuvo en cuenta . Esto puede deberse a que había un exceso de gadolinio en la mezcla de reacción.

Todas las medidas de pH de las mezclas de reacción se hicieron con papel indicador, que tiene una precisión baja y su valor es cualitativo. Se observó que

(Esquema 2.17, Tabla 2.6). En este caso se produjo la disolución completa de los reactivos



Esquema 2.17. Síntesis de gadobutrol ajustando

Tabla 2.6. Rendimientos y pureza del gadobutrol obtenido

Entrada	Cantidad de (g)		
1	10		
2	10		

Teniendo en cuenta las observaciones que acabamos de describir, se llegó a la conclusión de que

son muy importantes para que la reacción transcurra correctamente.

Según el análisis por HPLC de las muestras de gadobutrol obtenidas, la principal impureza se puede atribuir a la presencia de sales del anión cloruro. Esto significa que el sólido presentaría

(Figura 2.7). Se repitió la síntesis

[REDACTED]. Este hecho se ha comprobado experimentalmente, midiendo a dos tiempos distintos la misma muestra de gadobutrol disuelto en el medio de preparación para el análisis de HPLC, observándose [REDACTED]

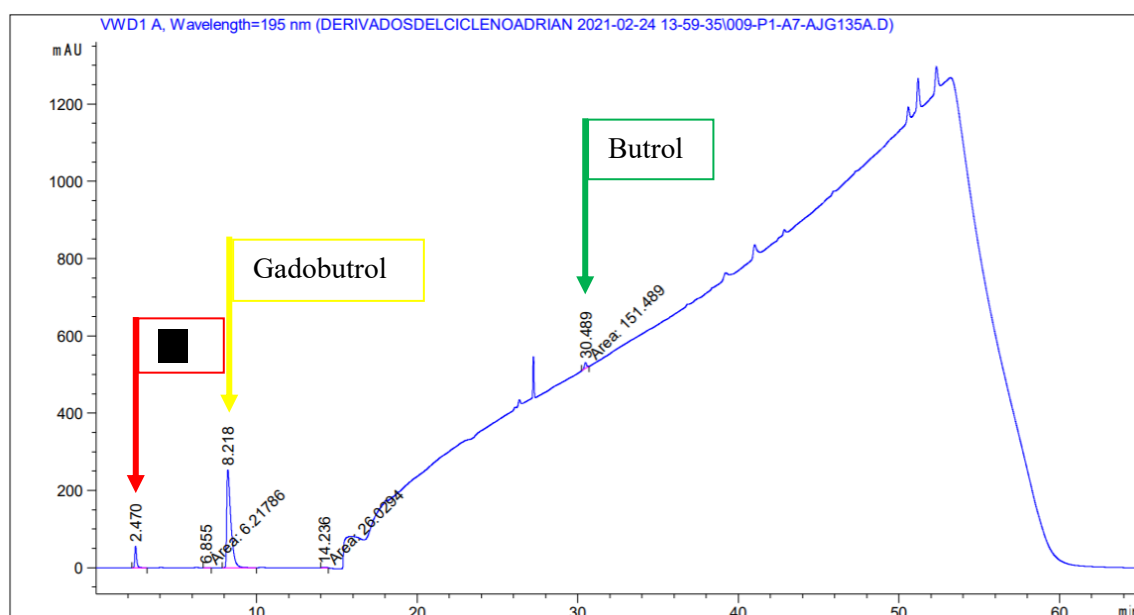


Figura 2.7. Cromatograma de una de las muestras de gadobutrol.

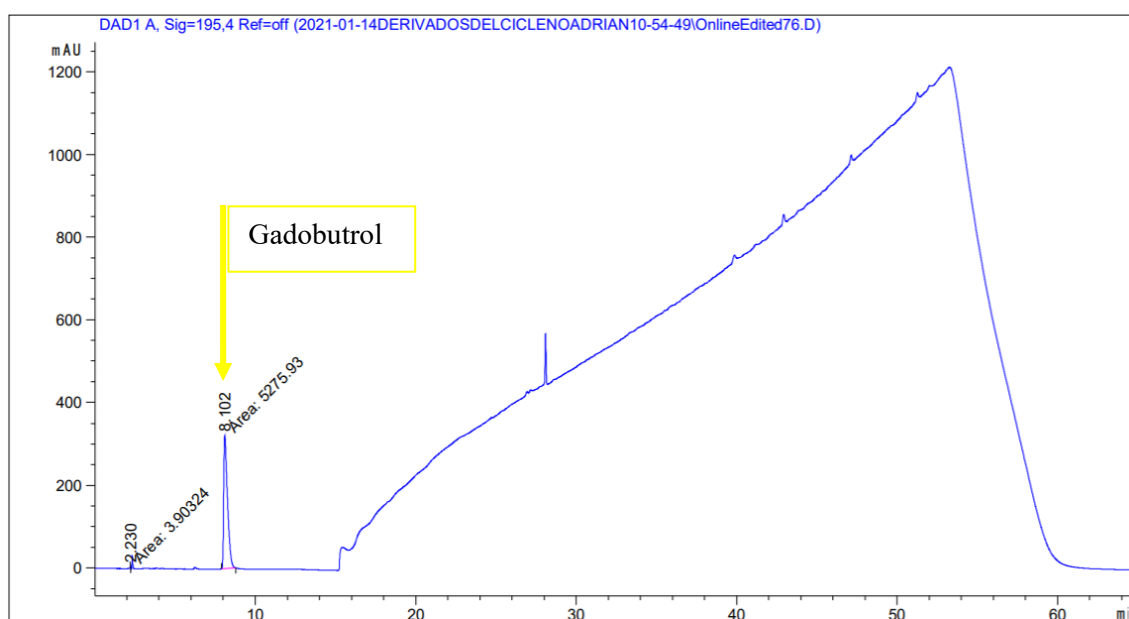
La respuesta de la molécula de gadobutrol en el detector UV del aparato de HPLC empleado hasta ahora es relativamente baja. Ello puede hacer que se magnifiquen las intensidades relativas de las impurezas, por lo que estos análisis tuvieron que ser repetidos utilizando un detector adecuado (detector de aerosol cargado o CAD) que, fue adquirido por la empresa y puesto a punto con posterioridad a la realización de los experimentos descritos. No obstante, los datos disponibles hasta este momento indicaron que las recrystalizaciones [REDACTED]

[REDACTED] (Tabla 2.7, entradas 1, 2, 5). [REDACTED]

[REDACTED] (Figura 2.8; Tabla 2.7, entrada 3).

Tabla 2.7. Resultados de los ensayos de purificación del gadobutrol por reprecipitación en distintas condiciones.

Entrada	Tiempo a reflujo (h)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

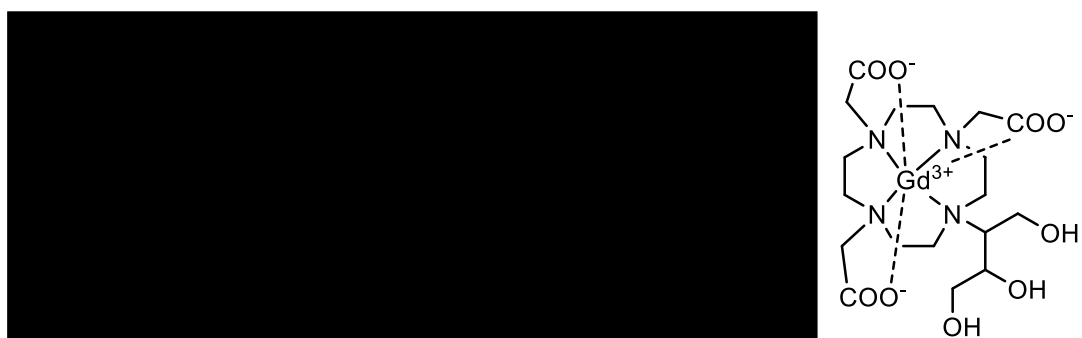
**Figura 2.8.** Cromatograma de la muestra recrystalizada [REDACTED]

2.2.2.1. Síntesis del gadobutrol a partir de las sales trisódica o [REDACTED]

Se llevó a cabo la síntesis de gadobutrol a partir de la sal trisódica (Esquema 2.18) o [REDACTED] (Esquema 2.19) y se obtuvieron resultados similares a los obtenidos a partir [REDACTED] (Tabla 2.8), aunque el gadobutrol obtenido a partir de la sal trisódica del butrol presentaba [REDACTED]. Esto es atribuible a [REDACTED]. Sin embargo, a diferencia del gadobutrol obtenido con [REDACTED] [REDACTED].



Esquema 2.18. Síntesis de gadobutrol a partir de la sal trisódica de butrol.



Esquema 2.19. Síntesis de gadobutrol a partir de [redacted].

Tabla 2.8. Resultados de los ensayos de síntesis de gadobutrol a partir de las sales trisódica o [redacted].

Entrada	Producto de partida	Rendimiento (%)	Pureza (HPLC, %)
1	Sal trisódica de butrol	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.2.2.2. Intento de síntesis "one-pot" de gadobutrol a partir de GDB1·4HCl usando [redacted]

También se intentó sintetizar gadobutrol por el procedimiento *one-pot*, es decir, partiendo de GDB1·4HCl sin aislar el intermedio [redacted]. Se realizó un ensayo tentativo en las condiciones que se muestran en el Esquema 2.20. Se obtuvo gadobutrol con un rendimiento [redacted]

[redacted] En un segundo ensayo, el producto obtenido no se pudo disolver completamente, posiblemente por [redacted].

En estos ensayos se asumió que, en las condiciones de reacción, [redacted]

[redacted]



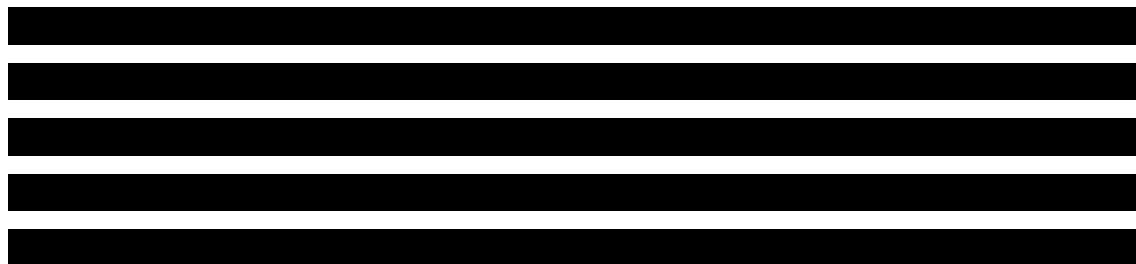
Esquema 2.20. Síntesis "one-pot" de gadobutrol.

2.2.2.3. Reoptimización y escalado de la síntesis de gadobutrol usando un método analítico mejorado

Se prepararon muestras de gadobutrol en cantidades de 15–20 gramos para estudiar su pureza por HPLC utilizando el método de análisis descrito por farmacopea. Según este procedimiento, el producto se inyecta a una concentración de 10 mg/mL y las impurezas se cuantifican respecto a una disolución al 0.05 % de gadobutrol. Aquellas que integran menos de un 0.03 % no se consideran.

Según el método de análisis utilizado inicialmente (“Derivados del cicleno”) las muestras de gadobutrol que

Sin embargo, tras aplicar el nuevo método analítico “Gadobutrol”, se ha comprobado que esta recristalización no presenta ninguna mejora respecto a su análoga sin modificar el pH. Por el contrario,



Esta masa parece pertenecer a una molécula de gadobutrol con un grupo acetato adicional, probablemente derivado de la alquilación de uno de los grupos OH del butrol, que se convertiría en un grupo OCH_2COOH (Figura 2.9).

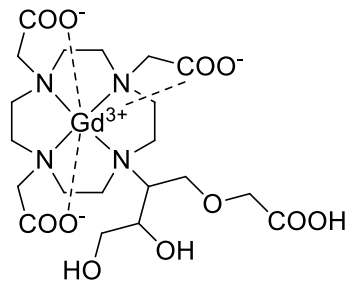


Figura 2.9. Una de las posibles estructuras de la impureza derivada de la alquilación de un grupo alcohol del ligando butrol.

El que las dos impurezas tengan la misma masa puede indicar la presencia de un isómero estructural, lo cual no es extraño, ya que la cadena hidroxilada del butrol posee 3 grupos OH distintos.

Desde Kinsy SL se analizaron (siguiendo el método de análisis “Gadobutrol”) muestras recristalizadas de gadobutrol y se compararon con un estándar de farmacopea. Los lotes analizados tenían un contenido total en impurezas entre [redacted] mientras que la muestra estándar de farmacopea presenta un 0.19 % de impurezas (Tabla 2.9, entrada 4).

Tabla 2.9. Resultados de la síntesis de gadobutrol con un detector Corona o CAD.

Entrada	[redacted]		[redacted]		Imp. t _r 13.58 (Imp. C)		[redacted]		[redacted]		Σ Imp. (%)
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Área	Conte- nido (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	-	-	-	-	76.6	0.19	-	-	-	-	0.19

Las especificaciones de farmacopea indican un máximo de 0.05 % de impureza C y un máximo de 0.05 % de cualquier otra impureza desconocida. En total, se permite un máximo de 0.3 % de impurezas.

Los valores obtenidos fueron prometedores teniendo en cuenta que todo el desarrollo se ha basado en un método provisional de análisis, puesto que hasta este momento no se había establecido el método analítico adecuado.

2.2.2.4. Mejora de la pureza del gadobutrol mediante la utilización de butrol-LiCl más puro

2.2.2.4.1. Reevaluación de la síntesis de [REDACTED]

Comparando los cromatogramas de muestras de gadobutrol y [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Por ello, se decidió mejorar la síntesis del [REDACTED]

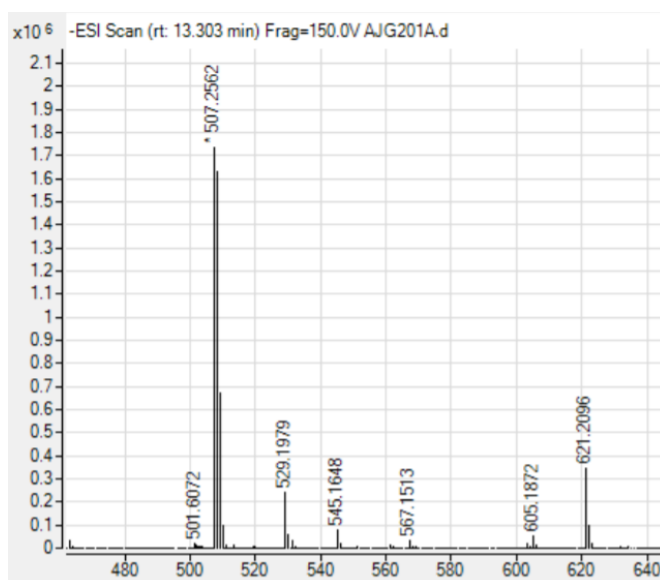


Figura 2.10. Espectro de masas de una muestra de [REDACTED]

Adicionalmente, la puesta a punto de un método analítico óptimo para el [REDACTED] permitió la identificación de otras impurezas. Este nuevo método "Butrol" ha sido desarrollado por el departamento de I+D de la empresa Kinsy. Durante el desarrollo de este método, se incluyeron las impurezas DO3A, DOTA, GDB1 y cicleno ya que pueden ser impurezas potenciales del proceso (Figura 2.11).

Con este método disponible, se profundizó seguidamente la preparación de [REDACTED]

[REDACTED] lo más puro posible.

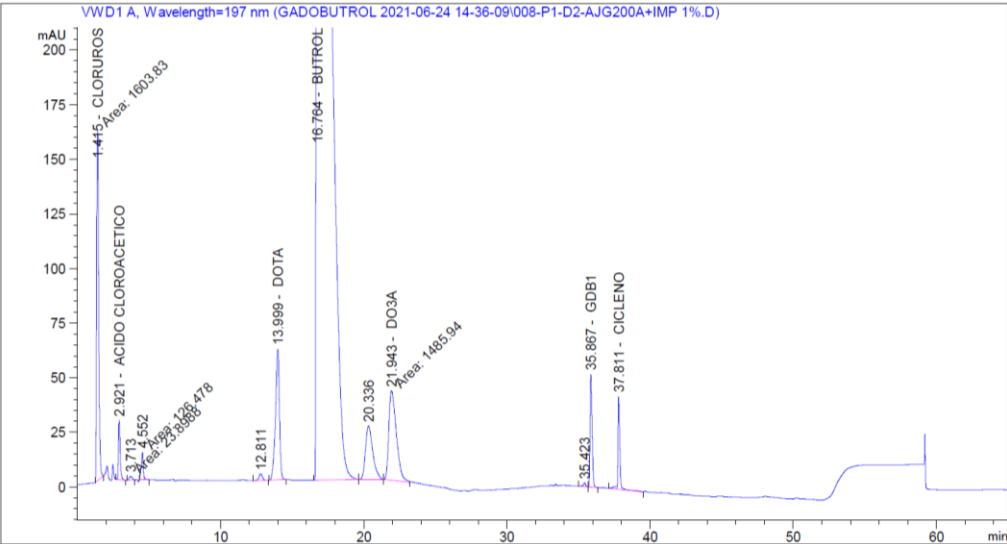


Figura 2.11. Cromatograma ampliado de una muestra de [REDACTED] con potenciales impurezas incluidas.

En primer lugar, se preparó [REDACTED] por el método estándar [REDACTED] y [REDACTED] se intentaron recrystalizaciones de las muestras obtenidas, en condiciones estándar [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Tabla 2.10. Resultados de los ensayos de purificación de [REDACTED]

Entrada	[REDACTED]	Rto. (%)	Pureza (%, HPLC)	Pureza de partida (%, HPLC)
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Visto que los ensayos de recrystalización no producían la suficiente mejora de la pureza del producto, se procedió a volver a estudiar algunos parámetros del proceso de preparación de butrol. Se realizaron síntesis de [REDACTED] [REDACTED] (Esquema 2.21), ya que la generación de la impureza del butrol alquilado podría estar favorecida por [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]



Tabla 2.11. Resultados de la síntesis de [redacted]

Entrada	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Pureza butrol (%, HPLC)	Rto. (%)
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

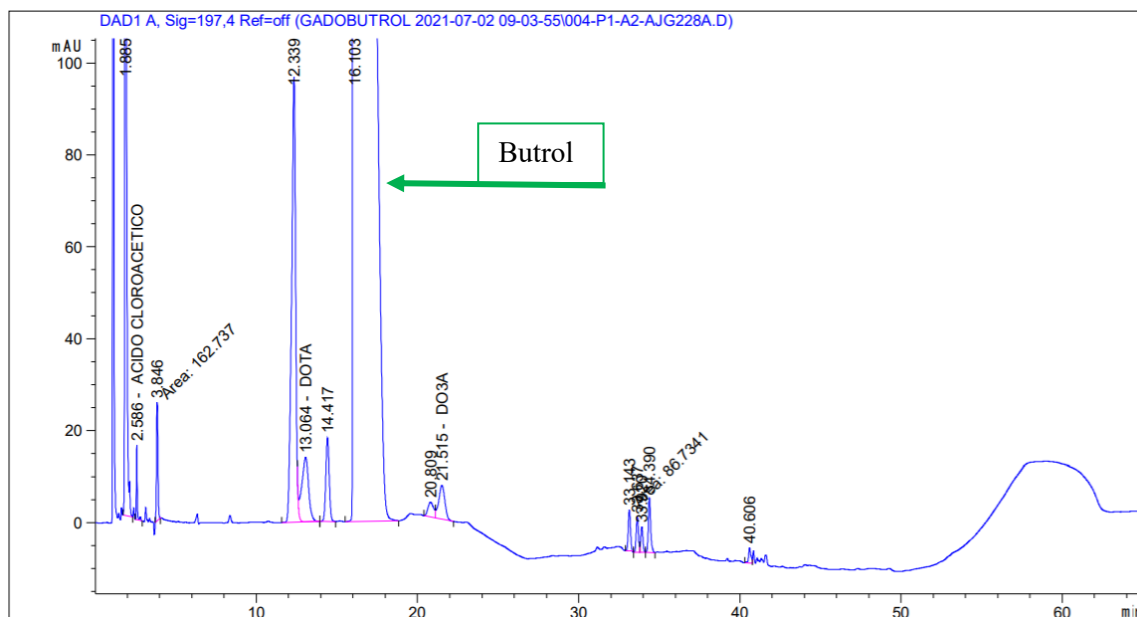


Figura 2.12. Cromatograma ampliado de una muestra de [REDACTED] (método “butrol”).

Los gadobutroles sintetizados a partir de estas últimas muestras de [REDACTED] no tenían la impureza asignable al compuesto alquilado adicionalmente, comentada con anterioridad, aunque [REDACTED] con el método analítico “Gadobutrol”, pero utilizando el detector UV-Vis en lugar del Corona).

Se intentó llevar a cabo la síntesis de [REDACTED] dado que este parámetro parece afectar de manera relevante a la pureza del producto obtenido. Sin embargo, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Se obtuvieron así las muestras de butrol con las purezas más elevadas hasta la fecha (Figura 2.13), teniendo en cuenta que los valores de pureza de las primeras muestras analizadas se obtuvieron con métodos analíticos no optimizados.

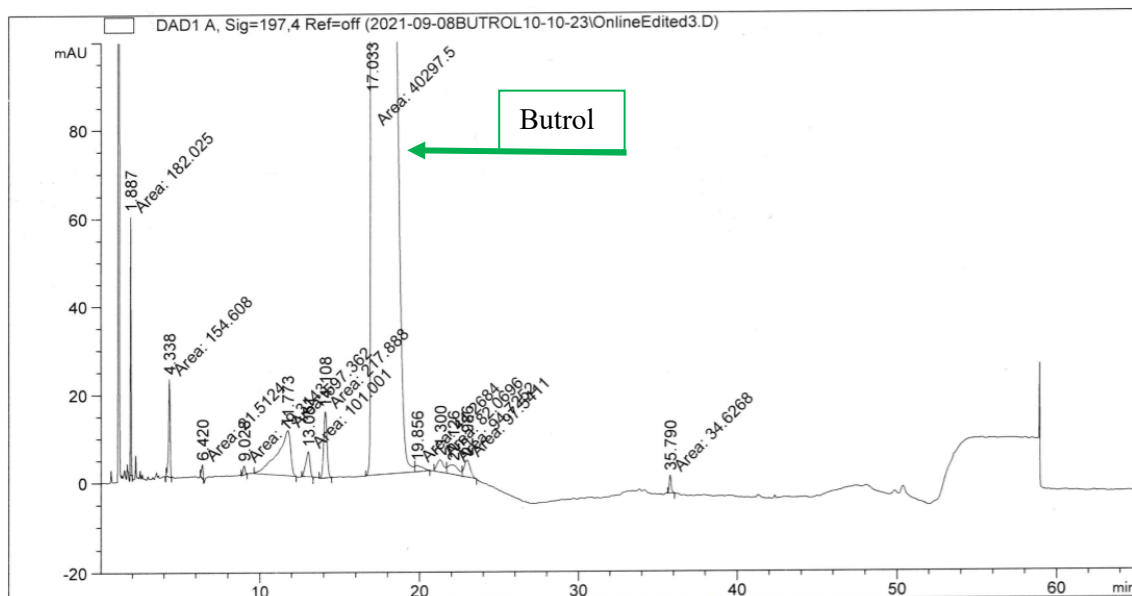


Figura 2.13. Cromatograma ampliado de una muestra de

Utilizando estos productos de mayor pureza, se probaron nuevos métodos de recristalización con el objetivo de mejorar todavía más los resultados del análisis mediante HPLC. Se realizaron varios ensayos de recristalización, incluyendo:

Tabla 2.12. Resultados de los ensayos de purificación de [REDACTED]
[REDACTED]

Entrada	Condiciones	Rto. (%)	Pureza (%, HPLC)	Pureza de partida (%, HPLC)
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Debido a medidas de seguridad en escala industrial, se consideró conveniente [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Aun así, solamente se ha logrado la precipitación bajo estas condiciones en una ocasión
y con valores de pureza y rendimiento global del proceso [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

El hecho de que el [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Para evitar este problema, es necesario aumentar [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

(Tabla 2.13).

Tabla 2.13. Síntesis de

Entrada	Condiciones	K.F. (%)	Rto. (%)	Pureza (%, HPLC)
1				
2				
3				
4				

Se ha definido, como volumen óptimo de la mezcla, al menos a escalas inferiores a 50 gramos.

2.2.2.4.2. El problema de la bifase

En la etapa de precipitación del

Se ha realizado un estudio de termogravimetría del compuesto y se ha observado que presenta una gran estabilidad térmica. Debido a los similares valores de Karl-Fischer del compuesto con la primera pérdida de peso que ocurre en el termograma, esta primera degradación parece ser debida a la pérdida de moléculas de H₂O que quedan ocluidas en la estructura del sólido (Figura 2.14). Estos resultados parecen indicar que el producto sería capaz de soportar las altas temperaturas de las

paredes del reactor sin degradarse, aunque no se puede garantizar que no se formen impurezas.

Sample: AJG175A
Size: 8.1817 mg
Method: rampa10-800

TGA-DTA

File: C:\...FENIX\Escritorio\AJG175A
Operator: SUIC
Run Date: 17-May-21 16:19

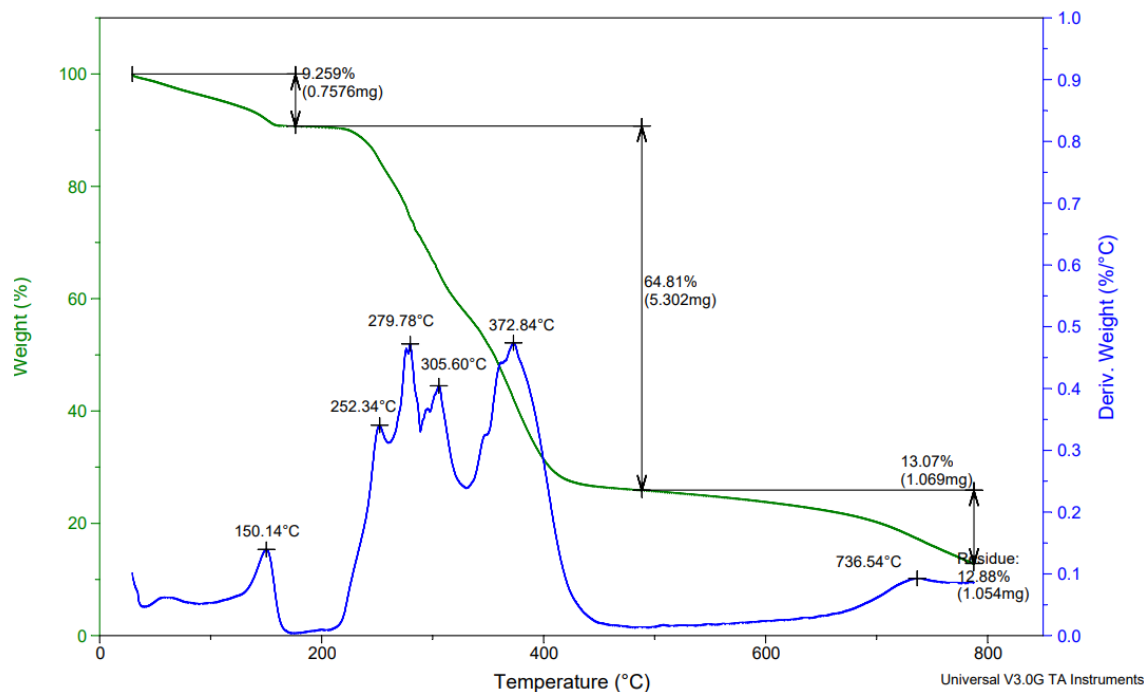


Figura 2.14. Análisis termogravimétrico de una muestra de [REDACTED]

Sin embargo, sigue siendo interesante buscar un proceso de precipitación que evite la formación [REDACTED] Los resultados de los ensayos realizados indican que la adición de [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.2.2.4.3. Síntesis de gadobutrol a partir del [REDACTED]

A partir de las muestras de [REDACTED] (Tabla 2.13, entradas 1, 2, 3 y 4) se han sintetizado muestras de gadobutrol siguiendo el método estándar (Esquema 2.17) y se han analizado para comprobar la mejoría de los resultados analíticos (Figura 2.15). Al ser análisis de gadobutros crudos, es de esperar [REDACTED]

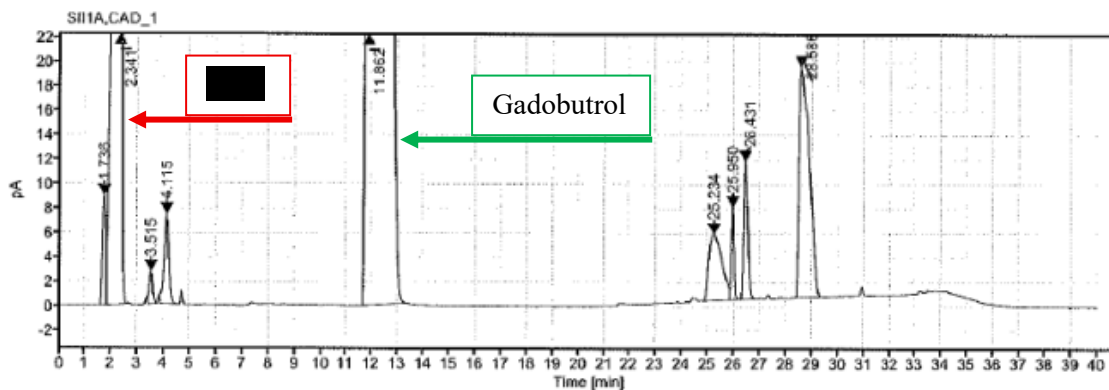


Figura 2.15. Cromatograma ampliado de gadobutrol crudo con [REDACTED]

Tabla 2.14. Resultados de la síntesis de gadobutrol con [REDACTED]

Entrada	Rto. (%)	Pureza butrol de partida (% HPLC)	Σ Imp. Gadobutrol (% HPLC)	Σ Imp. Gadobutrol $t_r > 20$ min (% HPLC)
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Los rendimientos superiores al 100 % indican la presencia de [REDACTED]

Se procedió a realizar una recrystalización en diferentes condiciones a los gadobutroles obtenidos para mejorar la pureza hasta el punto de cumplir las especificaciones de farmacopea, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Figura 2.16). El cromatograma que muestra mayor pureza corresponde [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabla 2.15).

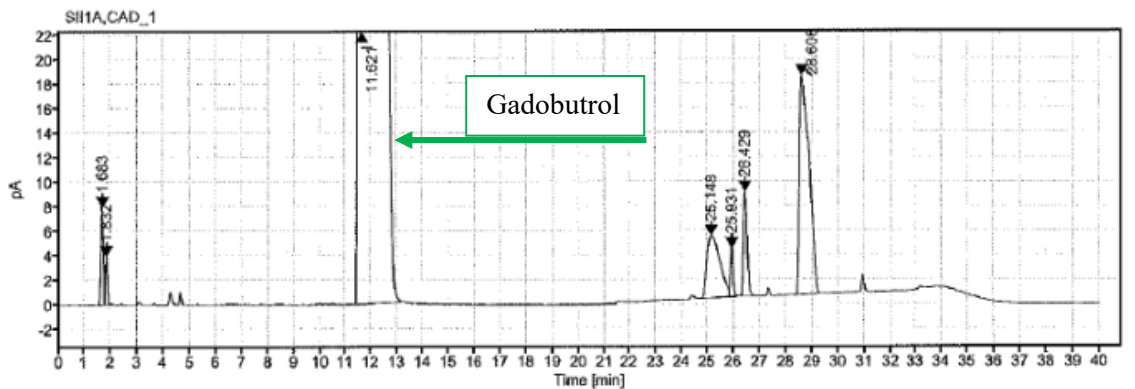


Figura 2.16. Cromatograma ampliado de gadobutrol recrystalizado con [REDACTED].

Tabla 2.15. Pruebas de purificación del gadobutrol. Todas las recrystalizaciones se hicieron con un gramo de gadobutrol.

Entrada	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Rto. (%)	Σ Imp. Gadobutrol de partida (%, HPLC)	Σ Imp. Gadobutrol (%, HPLC)
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Las impurezas que aparecen en el producto final pueden originarse

Los resultados obtenidos muestran, de forma reproducible, las purezas más altas obtenidas hasta la fecha (Tabla 2.16).

Tabla 2.16. Síntesis de butrol·LiCl ampliando el tiempo de reacción a 24 horas.

Entrada	Rto. (%)	Pureza (% , HPLC)
1		
2		
3		
4		

Estos butroles fueron empleados como material de partida para la síntesis de gadobutroles, los cuales mostraron. No obstante, el contenido total de impurezas seguía siendo bastante elevado (Tabla 2.17), pero esto era debido a la presencia de sales, las cuales deberían ser fácilmente separadas del producto por un proceso de recristalización.

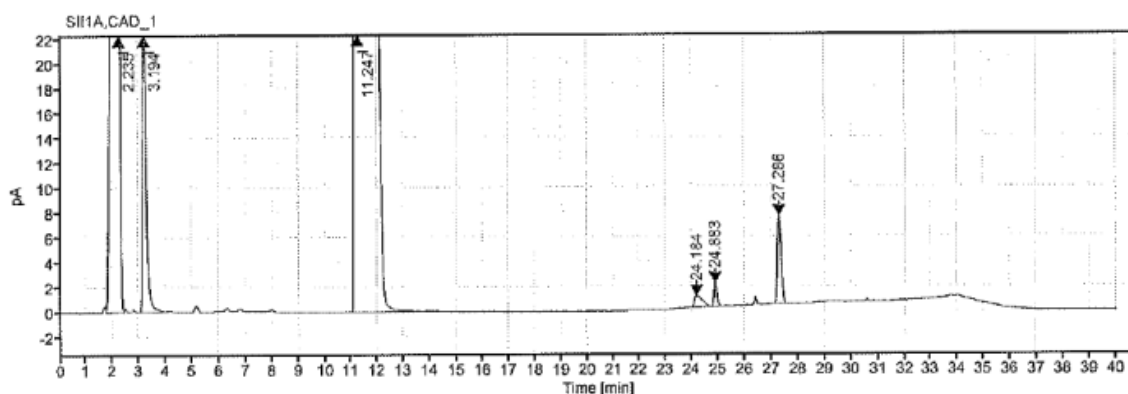


Figura 2.17. Cromatograma de gadobutrol crudo a partir de los butroles más puros.

Tabla 2.17. Síntesis de gadobutrol a partir de los butroles más puros.

Entrada				Σ Imp. (%)	Rto. (%)
1					
2					
3					
4					

Debido al bajo porcentaje de impurezas con tiempos de retención elevados que presentan las últimas preparaciones de gadobutrol, se han logrado obtener los primeros lotes de gadobutrol que cumplen las especificaciones de pureza por HPLC (Figura 2.18; Tabla 2.18).

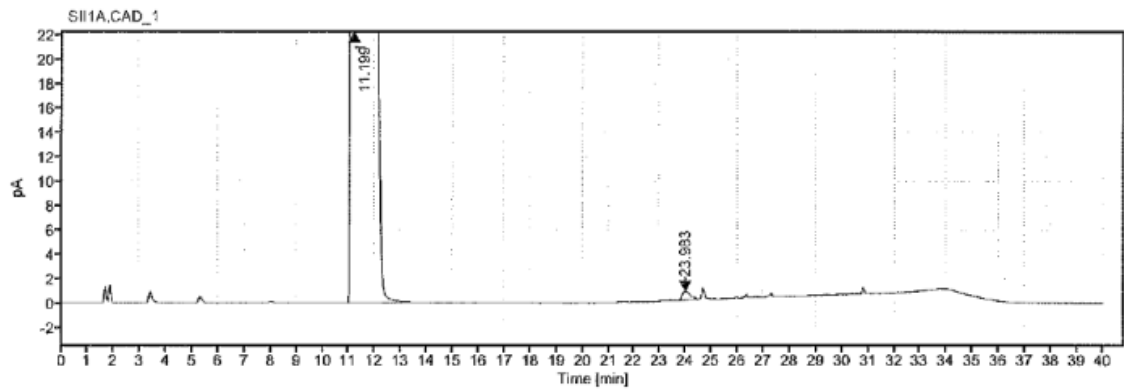


Figura 2.18. Ejemplo de cromatograma de gadobutrol recrystalizado que muestra un porcentaje muy pequeño de impureza.

Tabla 2.18. Resultados de la recrystalización de distintos lotes de gadobutrol.

Entrada	Rto. (%)	Σ Imp. Gadobutrol (%, HPLC)
1		
2		
3		
4		

Se logró, por tanto, determinar las condiciones de síntesis de un [redacted] que permite sintetizar gadobutrol con la pureza deseada, sin embargo, la síntesis de gadobutrol

aún tenía unas condiciones muy agresivas y poco optimizadas. Las siguientes reacciones se llevaron a cabo para estudiar la optimización de la síntesis del gadobutrol a partir de

[REDACTED]. En primer lugar, se comprobó que [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabla 2.19, entradas 1 y 2). Los resultados mostraron que las impurezas

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabla 2.19. Estudio de optimización de la síntesis de gadobutrol.

Entrada					Rto. (%)		Σ Imp. Gadobutrol (%, HPLC)
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							

Para comprobar la eficacia de la recrystalización según los resultados comentados anteriormente, se realizó la recrystalización de todas las muestras obtenidas (Tabla 2.20).

Estos resultados indican

(Tabla 2.20, entradas 8, 9 y 10).

Tabla 2.20. Resultados de la recrystalización del gadobutrol.

Entrada	Rto. (%)	Σ Imp. Gadobutrol (%, HPLC)
1	████	████
2	████	████
3	████	████
4	████	████
5	████	████
6	████	████
7	████	████
8	████	████
9	████	████
10	████	████

2.2.2.5. Escalado de la síntesis de gadobutrol. Estudio de diferentes precursores de Gd(III) en la reacción con a ██████████

2.2.2.5.1. Reacciones a escala de 5–60 g de ██████████

En este punto del proyecto, se decidió subir la escala de las reacciones para estudiar la reproducibilidad de los resultados con cantidades mayores. Los resultados de ██████████ no variaron demasiado con respecto a sus reacciones homólogas de menor escala. Sin embargo, los resultados de gadobutrol ██████████
 ██████████
 ██████████ (Tabla 2.21).

Tabla 2.21. Rendimiento y pureza del gadobutrol obtenido en repetidas síntesis. [REDACTED]

Entrada	Rto. (%)	[REDACTED]	Σ Imp. Gadobutrol (%, HPLC)
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Se modificaron las condiciones de síntesis de gadobutrol a escala de 20 gramos para mejorar la pureza del gadobutrol crudo (Tabla 2.22). Se observó que [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] El reemplazo del [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabla 2.22, entrada 7). Los resultados de pureza obtenidos, con excepción [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

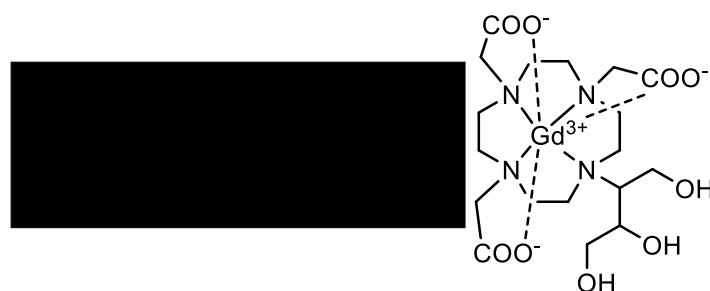
[REDACTED]

Tabla 2.22.

Entrada				Rto. (%)		Σ Imp. Gadobutrol (%, HPLC)
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						

A la vista de estos últimos resultados se enfocó el estudio en encontrar unas condiciones de reacción más suaves. Para ello

(Esquema 2.22).



Esquema 2.22. Síntesis de gadobutrol preparando

Las fuentes de gadolinio estudiadas fueron

[REDACTED] (Tabla 2.23, entradas 6 y 7). Sin embargo, no se encontraron distribuidores de [REDACTED]. Únicamente se realizó una prueba con [REDACTED] (Tabla 2.23, entrada 5), pero se observó que, [REDACTED]. Además, e [REDACTED] (Tabla 2.23, entradas 1, 2, 3 y 4). Esto puede ser debido a [REDACTED]. [REDACTED] (Tabla 2.23, entrada 8).

Tabla 2.23. Uso de distintos precursores de Gd(III) previamente disueltos. Efecto de [REDACTED].

Entrada	[REDACTED]	Fuente de gadolinio	[REDACTED]	Rto. (%)	[REDACTED]	Σ Imp. Gadobutrol (% , HPLC)
1	5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Como se ha visto anteriormente, la pureza del gadobutrol puede [REDACTED] y para minimizar los errores accidentales

que se puedan cometer en el manejo de cantidades pequeñas de reactivo, se decidió aumentar la escala de las reacciones. En las siguientes pruebas realizadas, se observó un

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Tabla 2.24). Los ensayos no presentaron [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]. También se realizó un ensayo utilizando sesenta gramos de [REDACTED], la mayor cantidad de material de partida utilizado hasta la fecha, y se obtuvieron resultados [REDACTED]

Tabla 2.24. Ensayos de obtención de gadobutrol a mayor escala. En todos los casos se usó [REDACTED]

Entrada	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	Rto. (%)	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	Σ Imp. Gadobutrol (%, HPLC)
1	20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

En la síntesis del [REDACTED] se observó que [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] Sin embargo, varios ensayos demostraron que [REDACTED]
[REDACTED] Realizar estos ensayos era interesante puesto que la precipitación de [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]. Los resultados obtenidos indicaron [REDACTED]
[REDACTED]

(Tabla 2.25). Para el cálculo del rendimiento que se expone aquí no se tiene en cuenta la humedad del producto, lo que explica los elevados valores observados, ya que los gadobutroles crudos suelen tener una humedad cercana al 9 % por la presencia de sales higroscópicas.

Tabla 2.25. Ensayos de obtención de gadobutrol a mayor escala.

Entrada	Rto. (%)		Σ Imp. Gadobutrol (%, HPLC)
1			
2			
3			

Se realizaron varios experimentos utilizando . Aunque el rendimiento obtenido se mantiene como en los ensayos análogos con , los resultados mostraron un incremento considerable (Tabla 2.26).

Tabla 2.26. Ensayos de obtención de gadobutrol a mayor escala con diferentes agentes precipitantes.

Entrada			Rto. (%)		Σ Imp. Gadobutrol (%, HPLC)
1					
2					
3					

Los resultados de las recrystalizaciones de los gadobutroles con . Por ello, se intentó la recrystalización del producto con . Se observó que el producto es y se intentó hacer una recrystalización con (Tabla 2.27). Para estos ensayos, se utilizó un gadobutrol con un total de

impurezas de

Tabla 2.27. Recristalizaciones de una muestra de gadobutrol con

Entrada		Rto. (%)		Σ Imp. Gadobutrol (%, HPLC)
1				
2				
3				

Hasta este punto, la síntesis del se estaba realizando manteniendo un durante la adición de los equivalentes necesarios de base y comprobando, mediante IPC, la conversión de la reacción. Según los IPC obtenidos, la reacción tardaba (Figura 2.19) pero se comprobó que al adicionar (Figura 2.20).

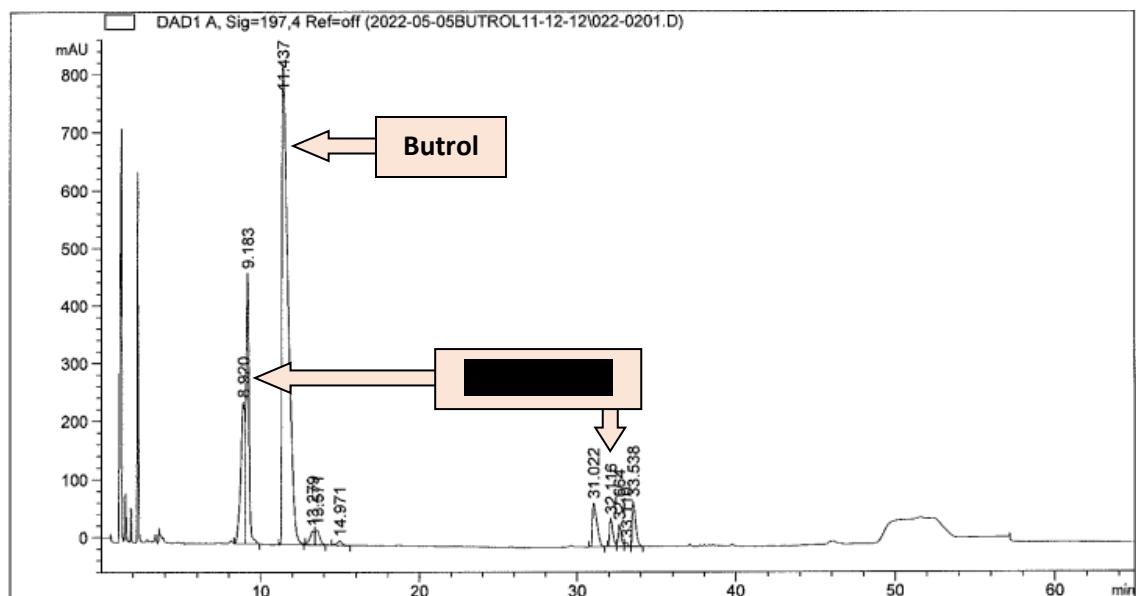


Figura 2.19. IPC después de [REDACTED]

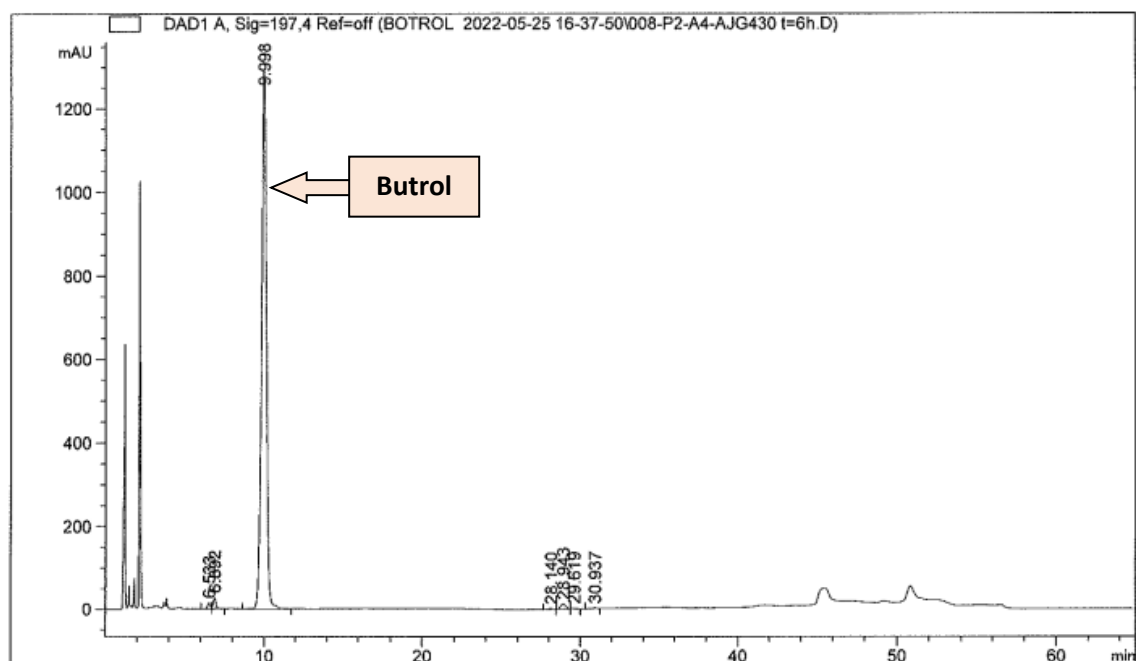


Figura 2.20. IPC después de [REDACTED]

2.2.2.5.2. Reacciones a escala de 100–1000 g de [REDACTED]

Debido a los buenos resultados obtenidos en la síntesis de gadobutrol, se decidió escalar las reacciones a un reactor de 20 litros (Figura 2.21). En un primer paso, la reacción de síntesis de [REDACTED] se llevó a cabo utilizando 1 kilogramo de GDB1·4HCl y las cantidades correspondientes del resto de reactivos según las

condiciones del Esquema 2.23. Se realizaron cuatro reacciones en el reactor de 20 litros que involucraron varios cambios con respecto a las reacciones a menor escala. Uno de ellos fue el aumento del volumen adicionado de HCl debido a que se utilizó ácido clorhídrico industrial, que tiene una concentración del 30–32 %, en lugar del clorhídrico al 37 % utilizado en el laboratorio. Otro cambio relevante fue [REDACTED]



Figura 2.21. Reactor de 20 litros.



Esquema 2.23. Síntesis del [REDACTED] durante el escalado.

Tabla 2.28. Síntesis de butrol·LiCl partiendo de 1000 g de GDB1·4HCl.

Entrada	Butrol·LiCl (g)	Rto. (%)	Pureza (% , HPLC)
1	790	61.5	--
2	988	76.7	--
3	1128	88.4	97.7
4	1137	89.8	97.9

Se realizaron dos síntesis de gadobutrol en el reactor de 20 litros partiendo de 816 gramos del [REDACTED] preparado y utilizando las cantidades correspondientes del resto de reactivos. Como se observó en la síntesis del [REDACTED], era necesario adicionar un mayor volumen de ácido clorhídrico debido a la menor concentración del industrial con respecto al de laboratorio. Además, se incrementó [REDACTED]

(Tabla 2.29).

Tabla 2.29. Síntesis de gadobutrol partiendo de 816 g de [REDACTED]

Entrada	Gadobutrol (g)	Rto. (%)	Pureza (% , HPLC)
1	1028	[REDACTED]	[REDACTED]
2	1021	[REDACTED]	[REDACTED]

Se recrystalizaron los productos obtenidos para eliminar completamente [REDACTED]

(Tablas 2.30 y 2.31). Además, se observó [REDACTED]

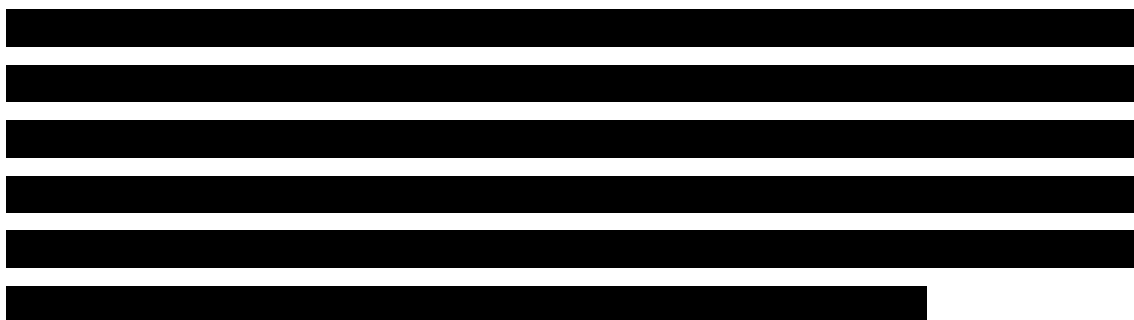


Tabla 2.30. Primera recristalización de gadobutrol.

Entrada	Gadobutrol (g)				Rto. (%)	Σ Imp. (% HPLC)	Σ Imp. del material de partida (% HPLC)
1	900						
2	450						
3	400						
4	100						

Tabla 2.31. Segunda recristalización de gadobutrol.

Entrada	Gadobutrol (g)				Rto. (%)	Σ Imp. (% HPLC)	Σ Imp. del material de partida (% HPLC)
1	375						
2	375						
3	340						
4	300						

Tabla 2.32. Tercera recristalización de gadobutrol.

Entrada	Gadobutrol (g)				Rto. (%)	Σ Imp. (% HPLC)	Σ Imp. del material de partida (% HPLC)
1	100						
2	100						
3	200						
4	200						

2.2.2.6. Lotes técnicos del proceso de síntesis del gadobutrol

Una vez realizado un número suficiente de ensayos y consolidada la optimización de cada una de las etapas, se redactó una hoja de fabricación y se hicieron dos lotes técnicos de todo el proceso. Los resultados de pureza y rendimiento fueron aceptables y los lotes de gadobutrol cumplían con los requerimientos de pureza exigidos en la

farmacopea utilizando únicamente una recristalización (Tablas 2.33, 2.34 y 2.35). El rendimiento se obtuvo considerando la humedad del producto y la humedad del material de partida. Los rendimientos superiores al 100 % indican la presencia de

Aunque el producto final obtenido cumple con todos los ensayos requeridos por la farmacopea, se le realizó un análisis en un laboratorio externo para determinar la presencia de

Tabla 2.33. Síntesis de

Lote	GDB1 (g)		Rto. (%)	Pureza (% , HPLC)
KP-146C.01/23	1000	1258		
KP-146C.02/23	1000	1312		

Tabla 2.34. Síntesis de gadobutrol.

Lote		Gadobutrol crudo (g)	Rto. (%)	Pureza (% , HPLC)
KP-146D.01/23	816			
KP-146D.02/23	816			

Tabla 2.35. Recristalización de gadobutrol.

Lote	Gadobutrol crudo (g)	Gadobutrol puro (g)	Rto. (%)	Pureza (% , HPLC)
KP-146E.01/23	900			
KP-146E.02/23	900			

2.2.2.7. Lotes de validación prospectiva del proceso de síntesis del gadobutrol

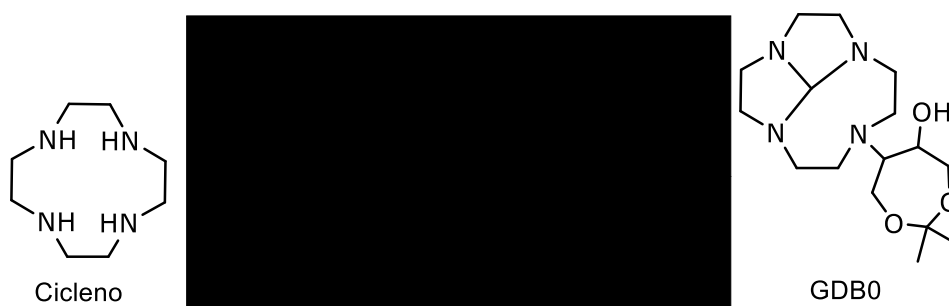
Se redactaron y revisaron hojas de fabricación para la validación del proceso de síntesis del gadobutrol, que se aprobaron por el departamento de aseguramiento de calidad dentro del protocolo de validación exigido por la normativa GMP. Se trata de una validación prospectiva, es decir, previa a la comercialización del producto. En este caso, se trata de una validación a escala pequeña a fin de documentar un “technical package” que sirva a nivel comercial para ofrecer el producto a potenciales clientes. Habría que revalidar el proceso en el caso de que llegara a escala industrial.

2.2.2.7.1. Validación prospectiva de la etapa de síntesis del GDB0

La validación de la primera etapa ha consistido en la fabricación de 4 lotes de GDB0 codificados como:

- KP-146A.03/23
- KP-146A.04/23
- KP-146A.05/23
- KP-146A.06/23

El rendimiento global esperado de esta etapa es de XXXXXXXXXX (Esquema 2.24).



Esquema 2.24. Síntesis del GDB0.

Se realizó un diagrama de flujo industrial para facilitar la transferencia del proceso desde el departamento de I+D a la sección de producción (Figura 2.22).

Figura 2.22. Diagrama de flujo de la síntesis del GDB0.

Los IPC que se realizaron en los cuatro lotes estaban dentro de la especificación definida (Tabla 2.36).



Tabla 2.36. IPC realizados en la síntesis del GDB0.

IPC	Especificación	KP-146A.03/23	KP-146A.04/23	KP-146A.05/23	KP-146A.06/23
IPC 1	Ciclono < 3.0 %	1.9 % (PI-23/783)	1.9 % (PI-23/797)	2.3 % (PI-23/819)	1.0 % (PI-23/837)
IPC 2	Ciclono-prot < 2.0 %	0.9 % (PI-23/791)	0.9 % (PI-23/807)	1.0 % (PI-23/834)	0.6 % (PI-23/845)

Todos los controles de secado se encuentran dentro de la especificación definida (Tabla 2.37).

Tabla 2.37. Resultados de los controles de secado de la síntesis del GDB0.

Especificación	KP-146A.03/23	KP-146A.04/23	KP-146A.05/23	KP-146A.06/23
PPS 80 °C < 1.0 %	0.60 %	0.20 %	0.28 %	0.28 %

El cicleno es un intermedio farmacéutico fabricado por Kinsy. A continuación, se muestran los resultados del lote utilizado para la fabricación del GDB0, sujeto a especificación técnica de producto final ETP-43A, con resultados conforme a especificación:

Tabla 2.38. Especificaciones del material de partida de la síntesis del GDB0.

Parámetro	Especificación	PF-23/186
Descripción	Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento	Polvo cristalino blanco
Identificación (IR)	Conforme a std.	Conforme a std.
Disolventes Residuales (CG)	Metanol ≤ 0.3 %	Metanol N.D.
	Tolueno ≤ 0.2 %	Tolueno N.D.
Sustancias Relacionadas (CG)	% área Monobencilciclono NMT 0.1 %	% área Monobencilciclono N.D.
	% área Dibencilciclono NMT 0.1 %	% área Dibencilciclono 0.04 %
	% área máx. Impureza desconocida NMT 0.1 %	% área máx. Impureza desconocida 0.01 %
	% área total impurezas NMT 0.5 %	% área total impurezas 0.07 %
Cenizas Sulfúricas	≤ 0.2 %	< 0.01 %
Humedad (KF)	≤ 0.5 %	0.13 %
Riqueza (Potenciométrica)	98.0 – 102.0 %, calculada sobre base seca	98.55%
Aspecto en disolución	Máximo A5	$< A5$
Hierro	NMT 10 ppm	5.5 $\pm$ 1.1 mg/kg
Paladio	NMT 0.6 ppm	0.032 $\pm$ 0.006 mg/kg

El producto obtenido en esta etapa del proceso de fabricación de Gabobutrol es el GDB0, el cual se encuentra sujeto a especificaciones técnicas de producto intermedio codificadas como ETP-231, rev 1. Los resultados obtenidos en los lotes de validación son bastante homogéneos y conformes a especificaciones (Tabla 2.39).

Tabla 2.39. Resultados de los lotes de validación de la síntesis del GDB0.

Parámetro	Especificación	KP146A.03/23 (PI-23/802)	KP146A.04/23 (PI-23/818)	KP146A.05/23 (PI-23/835)	KP146A.06/23 (PI-23/852)
Aspecto	Polvo blanco a amarillo oscuro	Polvo beige	Polvo beige	Polvo beige	Polvo beige
Pureza (GC)	≥ 90.0 % área	95.5 %	97.8 %	97.5 %	97.1 %
SSRR (GC)	Ciclono: informativo Ciclono protegido: informativo Formil Ciclono: informativo GDB0 hidrolizado: informativo	Ciclono: 0.125 % Ciclono protegido: 0.024 % Formil Ciclono: 0.50 % GDB0 hidrolizado: 2.595 %	Ciclono: 0.030 % Ciclono protegido: 0.073 % Formil Ciclono: 0.379 % GDB0 hidrolizado: 1.049 %	Ciclono: 0.014 % Ciclono protegido: 0.072 % Formil Ciclono: 0.452 % GDB0 hidrolizado: 1.229 %	Ciclono: 0.034 % Ciclono protegido: 0.006 % Formil Ciclono: 0.309 % GDB0 hidrolizado: 2.203 %
PPS (80 °C)	< 1.0 %	0.6 %	0.20 %	0.3 %	0.3 %

Aunque en el protocolo de validación del GDB0 se definió llevar a cabo un estudio de estabilidad a 90 días en cámara de 25 °C, finalmente se consideró interesante llevarlo a cabo también en cámara de 2–8 °C para obtener más información con respecto al futuro. El estudio de estabilidad interno ha finalizado concluyendo que el GDB0 se conserva mejor entre 2-8 °C debido a que en la muestra conservada en cámara de 25 °C el parámetro humedad aumenta mucho con respecto al tiempo cero y la pureza disminuye considerablemente, no cumpliendo a partir de los 30 días.

Todos los lotes cumplen con el rendimiento esperado ██████ no observando diferencias significativas entre ellos (Tabla 2.40).

Tabla 2.40. Resultados de rendimiento y pureza de la síntesis de GDB0.

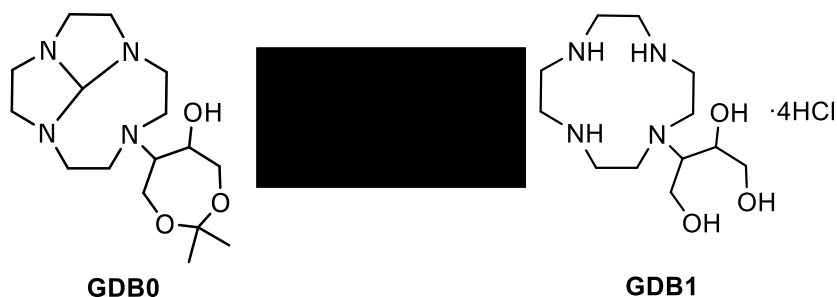
N° Lote	Ciclono (g)	GDB0 (g)	Rto. (%)	Pureza (%)
KP-146A.03/23	1000	1468	██████	██████
KP-146A.04/23	1000	1409	██████	██████
KP-146A.05/23	1000	1386	██████	██████
KP-146A.06/23	1000	1439	██████	██████

2.2.2.7.2. Validación prospectiva de la etapa de síntesis del GDB1·4HCl

La validación de la segunda etapa ha consistido en la fabricación de 4 lotes de GDB1 codificados como:

- KP-146B.03/23
- KP-146B.04/23
- KP-146B.05/23
- KP-146B.06/23

El rendimiento global esperado de esta etapa es de [REDACTED] (Esquema 2.25).



Esquema 2.25. Síntesis del GDB1·4HCl.

Se realizó un diagrama de flujo industrial para facilitar la transferencia del proceso desde el departamento de I+D a la sección de producción (Figura 2.23).

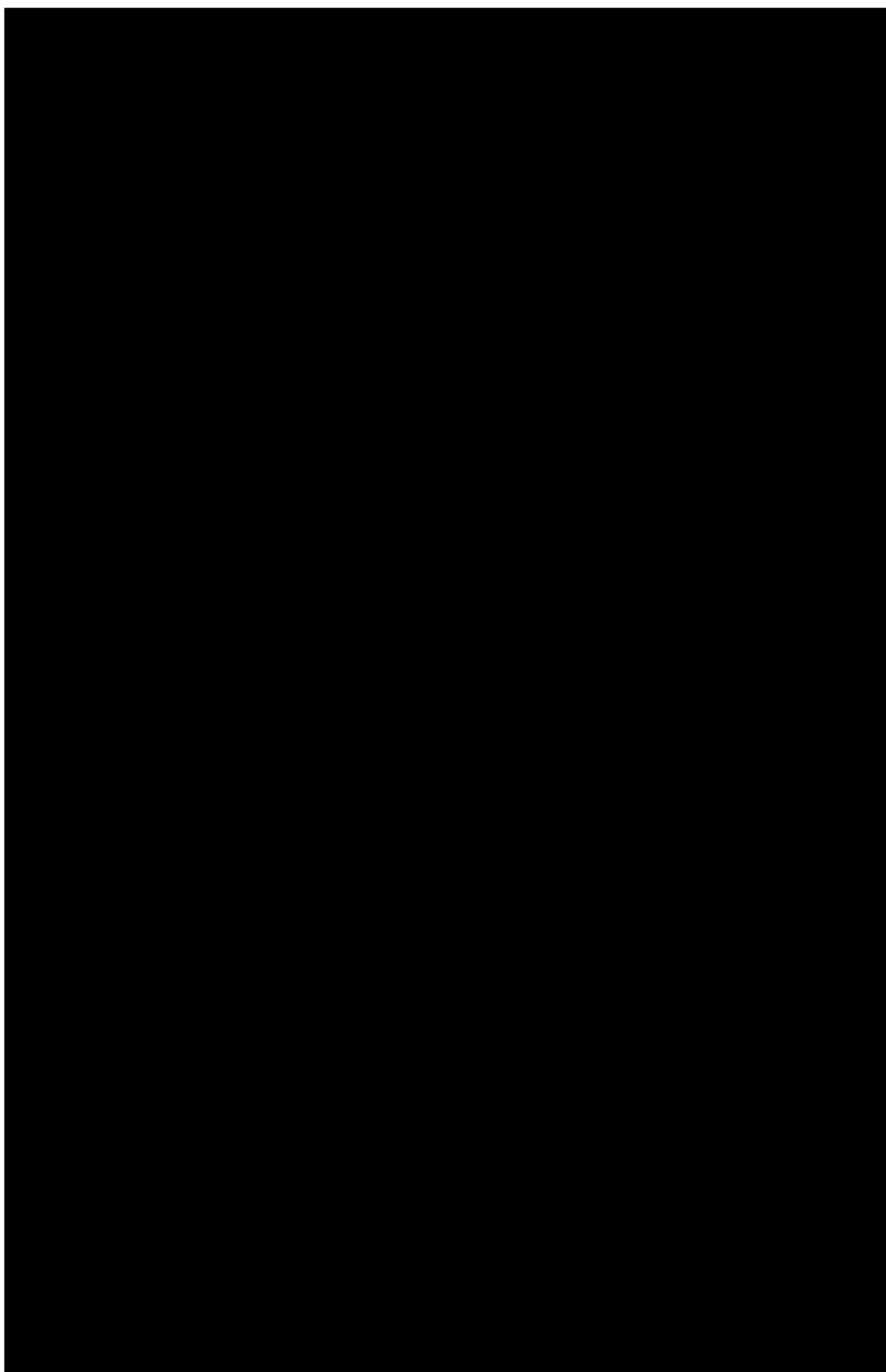


Figura 2.23. Diagrama de flujo de la síntesis del GDB1·4HCl.

Todos los controles de secado se encuentran dentro de la especificación definida (Tabla 2.41).

Tabla 2.41. Resultados de los controles de secado de la síntesis del GDB1·4HCl.

Especificación	KP-146B.03/23	KP-146B.04/23	KP-146B.05/23	KP-146B.06/23
PPS 130 °C < 1.0 %	0.43 %	0.51 %	0.51 %	0.85 %

El producto obtenido en esta etapa del proceso de fabricación de Gadobutrol es el GDB1·4HCl, el cual se encuentra sujeto a especificaciones técnicas de producto intermedio codificadas como ETP-234, rev 0. Los resultados obtenidos en los lotes de validación son bastante homogéneos y conformes a especificaciones (Tabla 2.42).

Tabla 2.42. Resultados de los lotes de validación de la síntesis del GDB1·4HCl.

Parámetro	Especificación	KP146B.03/23 (PI-23/898)	KP146B.04/23 (PI-23/934)	KP146B.05/23 (PI-23/946)	KP146B.06/23 (PI-23/978)
Aspecto	Polvo blanco a amarillento	Polvo beige	Polvo beige	Polvo beige	Polvo beige
PPS (130 °C)	< 1.0 %	0.4 %	0.5 %	0.5 %	0.9 %
Pureza (HPLC)	GDB1 NLT 95.0 %	GDB1: 99.7 %	GDB1: 99.9 %	GDB1: 99.8 %	GDB1: 99.8 %
	Ciclono NMT 1.0 %	Ciclono: 0.3 %	Ciclono: 0.1 %	Ciclono: 0.2 %	Ciclono: 0.2 %
	Máx. imp. Desc. NMT 1.0 %	Máx. imp. Desc: N.D	Máx. imp. Desc: N.D	Máx. imp. Desc: N.D.	Máx. imp. Desc: N.D.
	Total Imp. NMT 5.0 %	Total Imp: 0.3 %	Total Imp: 0.1 %	Total Imp: 0.2 %	Total Imp: 0.2 %

El estudio de estabilidad interno se ha llevado a cabo según lo previsto en el protocolo de validación en cámara de 25 °C, 6 meses. Los resultados obtenidos muestran que el intermedio GDB1·4HCl es estable durante los 6 meses de almacenamiento.

Todos los lotes cumplen con el rendimiento esperado ██████ no observando diferencias significativas entre ellos (Tabla 2.43).

Tabla 2.43. Resultados de rendimiento y pureza de la síntesis de GDB1·4HCl.

N° Lote	GDB0 (g)	GDB1 (g)	Rto. (%)	Pureza (%)
KP-146B.03/23	1250	1316	██████	██████
KP-146B.04/23	1250	1373	██████	██████
KP-146B.05/23	1250	1361	██████	██████
KP-146B.06/23	1250	1335	██████	██████

2.2.2.7.3. Validación prospectiva de la etapa de síntesis del [REDACTED]

La validación de la tercera etapa ha consistido en la fabricación de 4 lotes de [REDACTED] codificados como:

- KP-155A.01/23
- KP-155A.02/23
- KP-155A.03/23
- KP-155A.04/23

El rendimiento global esperado de esta etapa es de [REDACTED] (Esquema 2.26).



Esquema 2.26. Síntesis del [REDACTED]

Se realizó un diagrama de flujo industrial para facilitar la transferencia del proceso desde el departamento de I+D a la sección de producción (Figura 2.24).

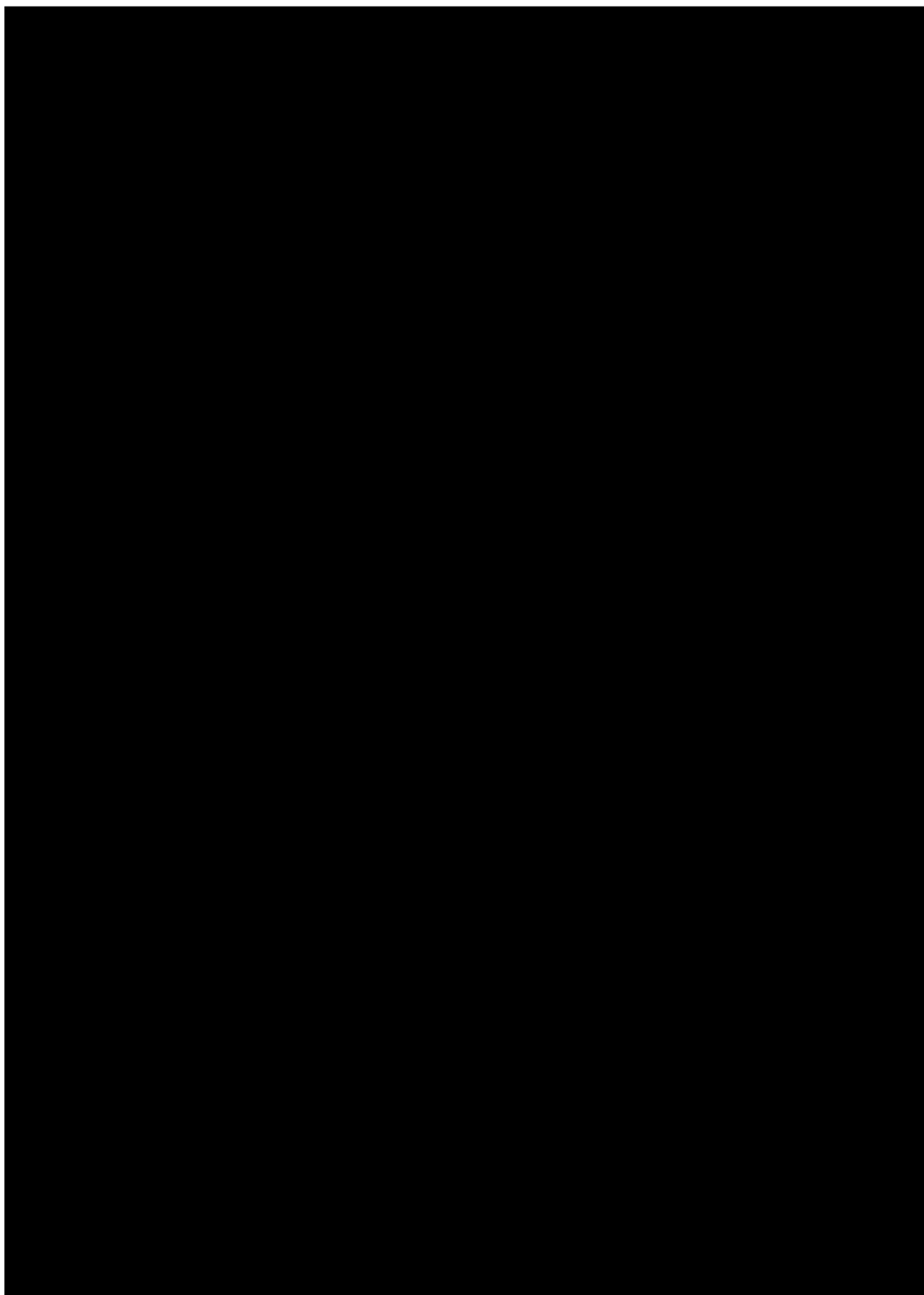


Figura 2.24. Diagrama de flujo de la síntesis del [REDACTED]

Los IPC que se realizaron en los cuatro lotes estaban dentro de la especificación definida (Tabla 2.44).

Tabla 2.44. IPC realizados en la síntesis del [REDACTED]

IPC	Especificación	KP-155A.01/23	KP-155A.02/23	KP-155A.03/23	KP-155A.04/23
IPC 1	Butrol > 90.0 %	95.4 % (PI-23/993)	98.6 % (PI-23/1015)	97.8 % (PI-23/1041)	96.5 % (PI-23/1058)

Todos los controles de secado se encuentran dentro de la especificación definida (Tabla 2.45).

Tabla 2.45. Resultados de los controles de secado de la síntesis del butrol·LiCl.

Especificación	KP-155A.01/23	KP-155A.02/23	KP-155A.03/23	KP-155A.04/23
PPS 195 °C < 10 %	6.70 %	7.85 %	7.63 %	6.63 %

El producto obtenido en esta etapa del proceso de fabricación de Gabobutrol es el [REDACTED], el cual se encuentra sujeto a especificaciones técnicas de producto intermedio codificadas como ETP-235, rev 0. Los resultados obtenidos en los lotes de validación son bastante homogéneos y conformes a especificaciones (Tabla 2.46).

Tabla 2.46. Resultados de los lotes de validación de la síntesis del [REDACTED]

Parámetro	Especificación	KP155A.01/23 (PI-23/1021)	KP155A.02/23 (PI-23/1039)	KP155A.03/23 (PI-23/1057)	KP155A.04/23 (PI-23/1079)
Aspecto	Polvo blanco a beige	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco	Polvo blanco
PPS (195 °C)	< 10 %	6.70 %	7.90 %	7.60 %	6.63 %
Identificación (HPLC)	RT como std	RT como std	RT como std	RT como std	RT como std
Pureza (HPLC)	≥ 94.0 % área	98.0 %	98.4 %	98.0 %	97.7 %

El estudio de estabilidad interno se ha llevado a cabo según lo previsto en el protocolo de validación en cámara de 25 °C, 6 meses. Los resultados obtenidos muestran que el intermedio [REDACTED] es estable durante los 6 meses.

Todos los lotes cumplen con el rendimiento esperado [REDACTED] no observando diferencias significativas entre ellos (Tabla 2.47). Los valores de rendimiento que superan el 100 % se deben a la precipitación de [REDACTED] que no influyen en la siguiente reacción.

Tabla 2.47. Resultados de rendimiento y pureza de la síntesis de [REDACTED]

N° Lote	GDB1·4HCl (g)	[REDACTED]	Rto. (%)	Pureza (%)
KP-155A.01/23	1200	1480	[REDACTED]	[REDACTED]
KP-155A.02/23	1200	1423	[REDACTED]	[REDACTED]
KP-155A.03/23	1200	1554	[REDACTED]	[REDACTED]
KP-155A.04/23	1200	1516	[REDACTED]	[REDACTED]

2.2.2.7.4. Validación prospectiva de la etapa de síntesis del gadobutrol crudo

La validación de la cuarta etapa ha consistido en la fabricación de 4 lotes de gadobutrol crudo codificados como:

- KP-155B.01/23
- KP-155B.02/23
- KP-155B.03/23
- KP-155B.04/23

El rendimiento global esperado de esta etapa es de [REDACTED] (Esquema 2.27).

**Esquema 2.27.** Síntesis del gadobutrol crudo.

Se realizó un diagrama de flujo industrial para facilitar la transferencia del proceso desde I+D a producción (Figura 2.25).

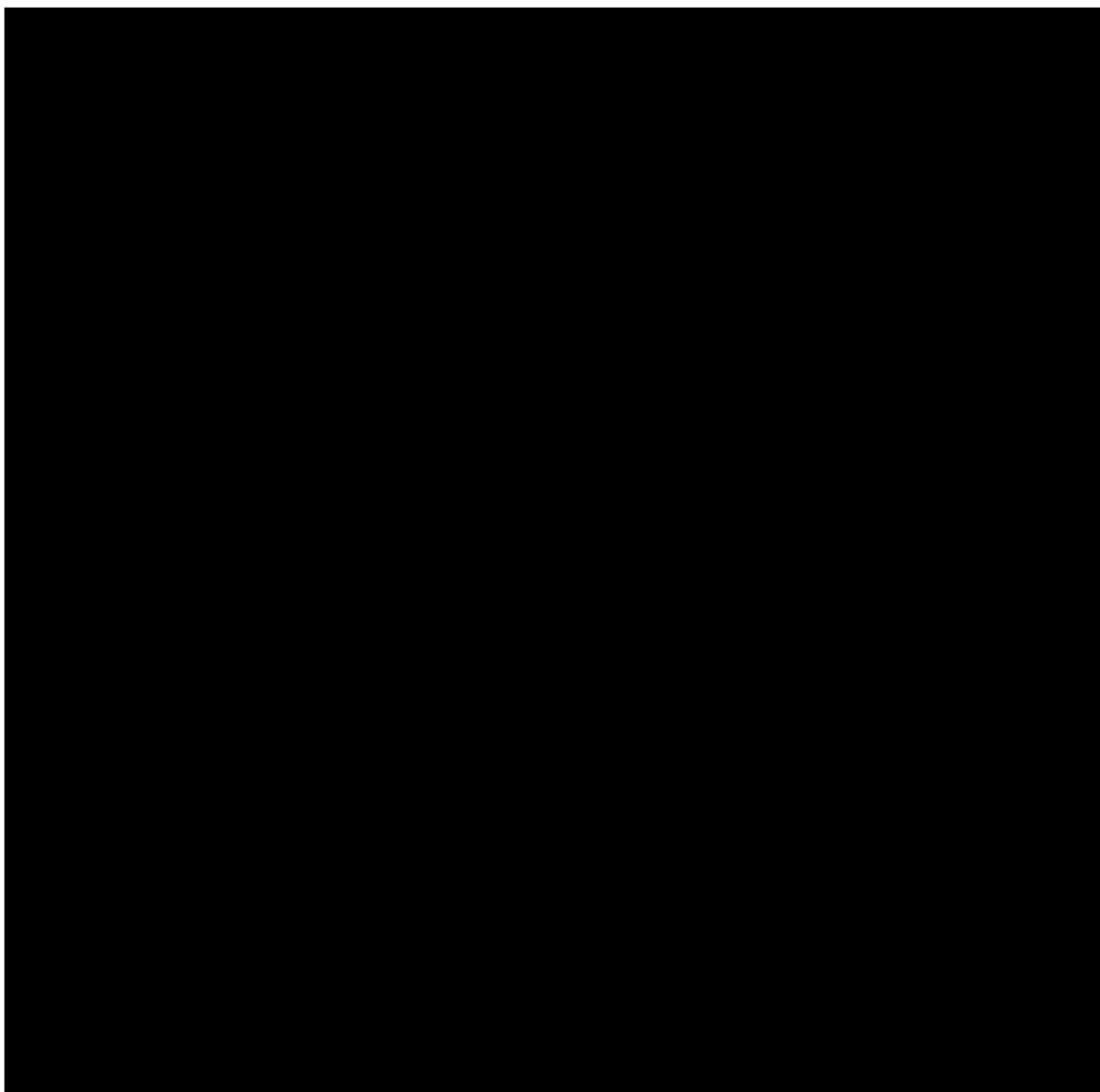


Figura 2.25. Diagrama de flujo de la síntesis del gadobutrol crudo.

Los IPC que se realizaron en los cuatro lotes estaban dentro de la especificación definida (Tabla 2.48).

Tabla 2.48. IPC realizados en la síntesis del gadobutrol crudo.

IPC	Especificación	KP-155A.01/23	KP-155A.02/23	KP-155A.03/23	KP-155A.04/23
IPC 1	Butrol < 5.0 % área	0.7 % (PI-23/1397)	N.D. (PI-23/1423)	2.5 % (PI-23/1437)	0.38 % (PI-23/1453)

Todos los controles de secado se encuentran dentro de la especificación definida (Tabla 2.49).

Tabla 2.49. Resultados de los controles de secado de la síntesis del gadobutrol crudo.

Especificación	KP-155A.01/23	KP-155A.02/23	KP-155A.03/23	KP-155A.04/23
PPS 195 °C < 12 %	2.29 %	8.40 %	8.08 %	6.70 %

El producto obtenido en esta etapa del proceso de fabricación de gadobutrol es el gadobutrol crudo, el cual, aunque no se encuentra sujeto a especificaciones técnicas de producto, se ha analizado a modo informativo. Los resultados obtenidos en los lotes de validación son bastante homogéneos y conformes a especificaciones (Tabla 2.50).

Tabla 2.50. Resultados de los lotes de validación de la síntesis del gadobutrol crudo.

Parámetro	Especificación	KP-155B.01/23 (PI-23/1419)	KP-155B.02/23 (PI-23/1447)	KP-155B.03/23 (PI-23/1464)	KP-155B.04/23 (PI-23/1468)
PPS (195°C)	< 12 %	2.29 %	8.40 %	8.08 %	6.70 %
SSRR	Imp.C Informativo Máx.imp.desc Informativo Total imp. Informativo	Imp.C: N.D. Máx.imp.desc: 5.1 % Total imp: 5.1 %	Imp.C: N.D. Máx.imp.desc: 5.5 % Total imp: 5.6 %	Imp.C: N.D. Máx.imp.desc: 5.2 % Total imp: 5.4%	Imp.C: N.D. Máx.imp.desc: 4.5 % Total imp: 5.3 %

En esta etapa no se pone en marcha un estudio de estabilidad.

Todos los lotes cumplen con el rendimiento esperado ██████████ no observando diferencias significativas entre ellos (Tabla 2.51).

Tabla 2.51. Resultados de la síntesis de gadobutrol crudo.

Nº Lote	Butrol equivalente (g)	Gadobutrol crudo (g)	Rto. (%)	Pureza (%)
KP-155B.01/23	1090	1313	██████	██████
KP-155B.02/23	1090	1402	██████	██████
KP-155B.03/23	1090	1370	██████	██████
KP-155B.04/23	1090	1349	██████	██████

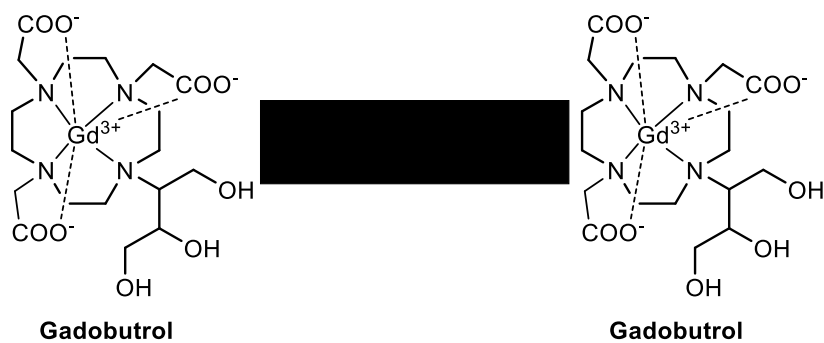
2.2.2.7.5. Validación prospectiva de la primera etapa de purificación del gadobutrol

La validación de la primera etapa de purificación del gadobutrol ha consistido en la fabricación de 4 lotes de gadobutrol puro codificados como:

- KP-155C.01/23

- KP-155C.02/23
- KP-155C.03/23
- KP-155C.04/23

El rendimiento global esperado de esta etapa es de [REDACTED] (Esquema 2.28).



Esquema 2.28. Primera etapa de purificación del gadobutrol.

Se realizó un diagrama de flujo industrial para facilitar la transferencia del proceso desde I+D a producción (Figura 2.26).

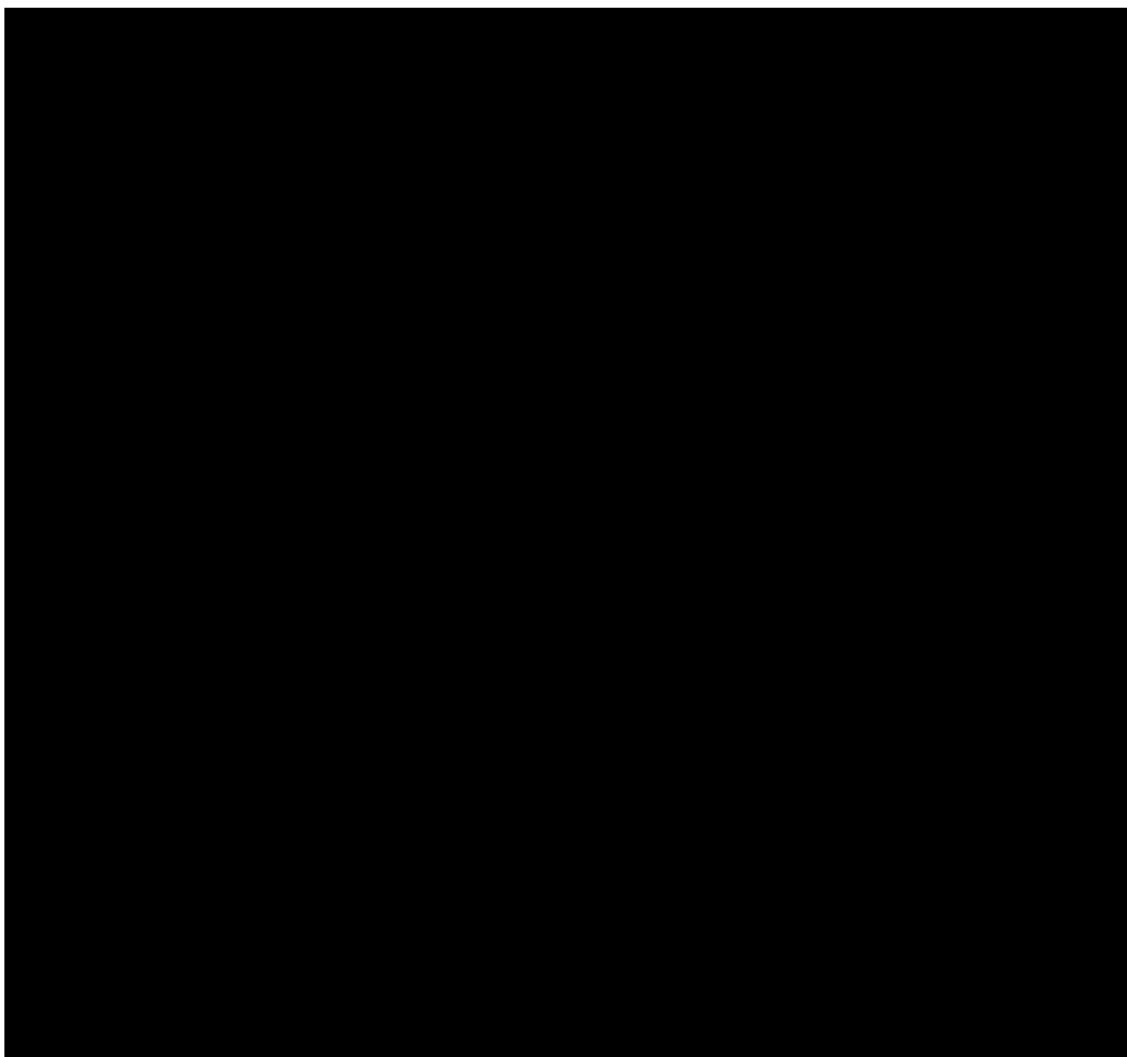


Figura 2.26. Diagrama de flujo de la primera etapa de purificación del gadobutrol.

El producto obtenido en esta etapa del proceso de fabricación de gadobutrol es el gadobutrol puro, el cual, aunque no se encuentra sujeto a especificaciones técnicas de producto, se ha analizado a modo informativo. Los resultados obtenidos en los lotes de validación son bastante homogéneos y conformes a especificaciones (Tabla 2.52).

Tabla 2.52. Resultados de los lotes de validación de la primera etapa de purificación del gadobutrol.

Parámetro	Especificación	KP-155C.01/23 (PI-23/1484)	KP-155C.02/23 (PI-23/1495)	KP-155C.03/23 (PI-23/1505)	KP-155C.04/23 (PI-23/1525)
PPS (195°C)	< 8 %	2.91 %	2.88 %	2.85 %	4.85 %
SSRR	Imp.C Informativo Máx.imp.desc Informativo Total imp. Informativo	Imp.C: N.D. Máx.imp.desc: 0.00 % Total imp: 0.00 %	Imp.C: N.D. Máx.imp.desc: 0.01 % Total imp: 0.01 %	Imp.C: N.D. Máx.imp.desc: 0.01 % Total imp: 0.01 %	Imp.C: N.D. Máx.imp.desc: 1.66 % Total imp: 1.66 %

En esta etapa no se pone en marcha un estudio de estabilidad.

Todos los lotes cumplen con el rendimiento esperado [REDACTED] no observando diferencias significativas entre ellos (Tabla 2.53).

Tabla 2.53. Resultados de rendimiento y pureza de la primera etapa de purificación del gadobutrol.

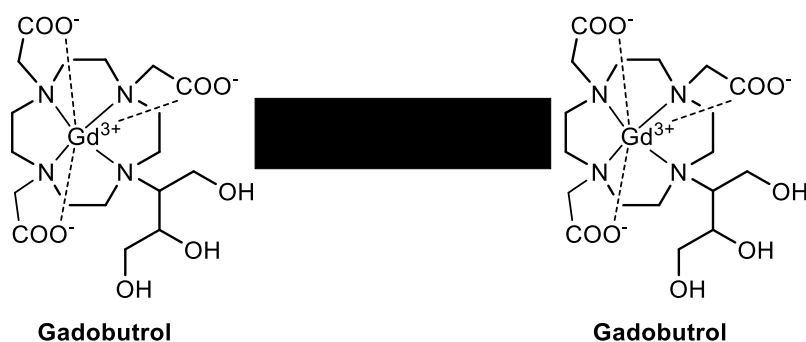
Nº Lote	Gadobutrol crudo (g)	Gadobutrol puro (g)	Rto. (%)	Pureza (%)
KP-155C.01/23	1200	759	[REDACTED]	[REDACTED]
KP-155C.02/23	1200	868	[REDACTED]	[REDACTED]
KP-155C.03/23	1200	826	[REDACTED]	[REDACTED]
KP-155C.04/23	1200	850	[REDACTED]	[REDACTED]

2.2.2.7.6. Validación prospectiva de la segunda etapa de purificación del gadobutrol

La validación de la segunda etapa de purificación del gadobutrol ha consistido en la fabricación de 4 lotes de gadobutrol codificados como:

- KP-155D.01/23
- KP-155D.02/23
- KP-155D.03/23
- KP-155D.04/23

El rendimiento global esperado de esta etapa es de [REDACTED] (Esquema 2.29).



Esquema 2.29. Segunda etapa de purificación del gadobutrol.

El producto obtenido en esta etapa del proceso de fabricación de Gadobutrol es el gadobutrol producto final, el cual, aunque no se encuentra sujeto a especificaciones técnicas de producto, se ha analizado a modo informativo. Los resultados obtenidos en los lotes de validación son bastante homogéneos y conformes a especificaciones (Tabla 2.54).

Tabla 2.54. Resultados de los lotes de validación de la segunda etapa de purificación del gadobutrol.

Parámetro	Especificación	KP-155D.01/23 (PI-23/1484)	KP-155D.02/23 (PI-23/1495)	KP-155D.03/23 (PI-23/1505)	KP-155D.04/23 (PI-23/1525)
PPS (195 °C)	< 7 %	3.24 %	2.96 %	2.89 %	3.01 %
SSRR	Máx.imp.desc: ≤ 0.05 %	Máx.imp.desc: 0.00 %	Máx.imp.desc: 0.00 %	Máx.imp.desc: 0.00 %	Máx.imp.desc: 0.00 %
	Total imp. ≤ 0.3 %	Total imp: 0.00 %	Total imp: 0.00 %	Total imp: 0.00 %	Total imp: 0.00 %

Todos los lotes cumplen con el rendimiento esperado [REDACTED] no observando diferencias significativas entre ellos (Tabla 2.55).

Tabla 2.55. Resultados de la segunda recristalización de gadobutrol.

N° Lote	Gadobutrol puro (g)	Gadobutrol (g)	Rto. (%)	Pureza (%)
KP-155D.01/23	726	655	[REDACTED]	[REDACTED]
KP-155D.02/23	826	782	[REDACTED]	[REDACTED]
KP-155D.03/23	782	746	[REDACTED]	[REDACTED]
KP-155D.04/23	812	750	[REDACTED]	[REDACTED]

Los cromatogramas obtenidos del gadobutrol crudo mostraron [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Figura 2.27, superior). Las impurezas a tiempo de retención bajo se relacionan con [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Tras las dos etapas de purificación del producto, se obtuvo un producto final con una pureza

idónea medida con el método analítico provisto por la farmacopea europea (Figura 2.27, inferior).

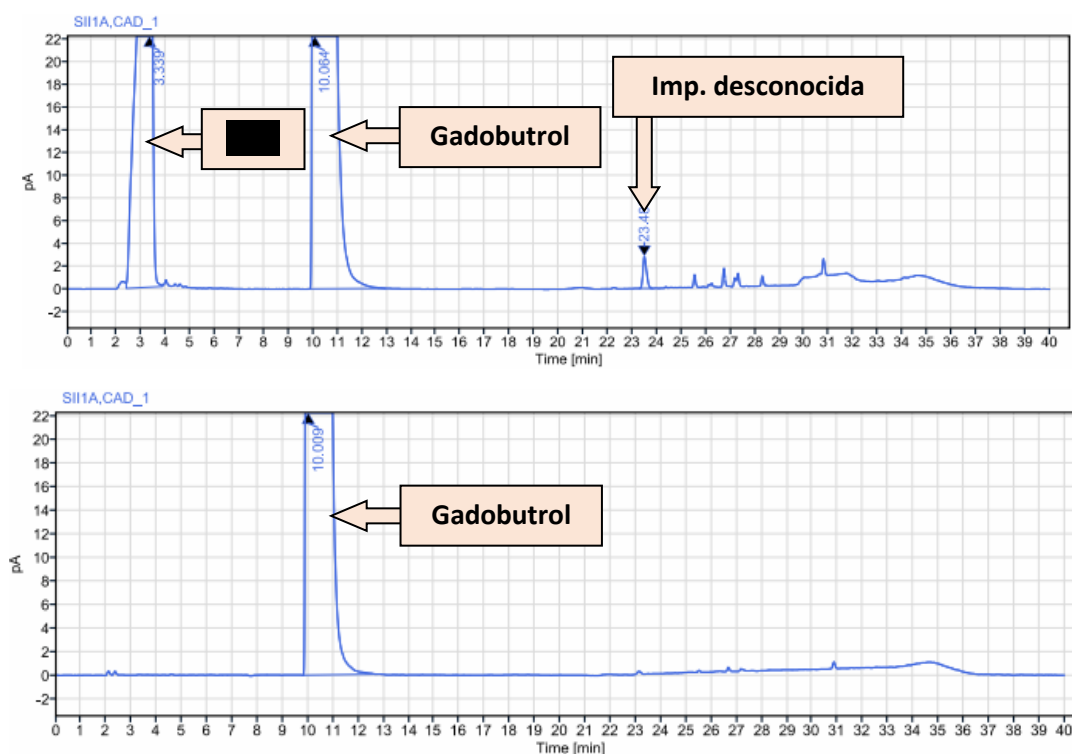


Figura 2.27. Cromatogramas de gadobutrol crudo (superior) con una pureza [redacted] y gadobutrol producto final (inferior) con una pureza [redacted]

2.2.2.8. Pruebas de recristalización y análisis de difracción de rayos X en polvo (PXRD)

Previo a la comercialización del API Gadobutrol, nos hemos visto obligados a resolver ciertos problemas analíticos o de calidad del producto final.

Es un dato conocido que el gadobutrol es un compuesto que presenta polimorfismo. Usando la ruta sintética optimizada en Kinsy, ya descrita con anterioridad, se obtiene un único polimorfo, tal y como demuestran los análisis de difracción de rayos X en polvo. Sin embargo, el polimorfo obtenido, el más habitual, está actualmente protegido por patentes en vigor en varios países del mundo.⁸ Por ello, de cara a la industrialización del proceso, es interesante desarrollar la síntesis del gadobutrol obteniendo una estructura cristalina diferente. Esta estructura, según las búsquedas bibliográficas llevadas a cabo, podría ser otro polimorfo puro o una mezcla de polimorfos.

De las diferentes opciones planteadas para evitar la obtención del polimorfo protegido por patentes, también llamado *polimorfo I*, la que se vio más interesante fue intentar conseguir el sólido *amorfo*, que se caracteriza por la falta total de señales en la técnica de difracción de rayos X en polvo (PXRD).

Con este objetivo, se probaron diferentes métodos de cristalización de gadobutrol y se analizaron los productos obtenidos por análisis de difracción de rayos X en polvo.

Esta batería de pruebas de cristalización consistió en variaciones de la receta original, la cual consiste en [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Las pruebas para evitar el *polimorfo I* se realizaron [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabla 2.56).

Tabla 2.56. Resultados de las recrystalizaciones de gadobutrol.

Entrada	Material de partida (g)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Rto. (%)
1	5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Las muestras se enviaron a analizar su estructura cristalina en el Instituto Catalán de Investigación Química (ICIQ) mediante la técnica de PXRD. Los resultados de los análisis de rayos X mostraron que los productos obtenidos [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Figuras 2.28 y 2.29).

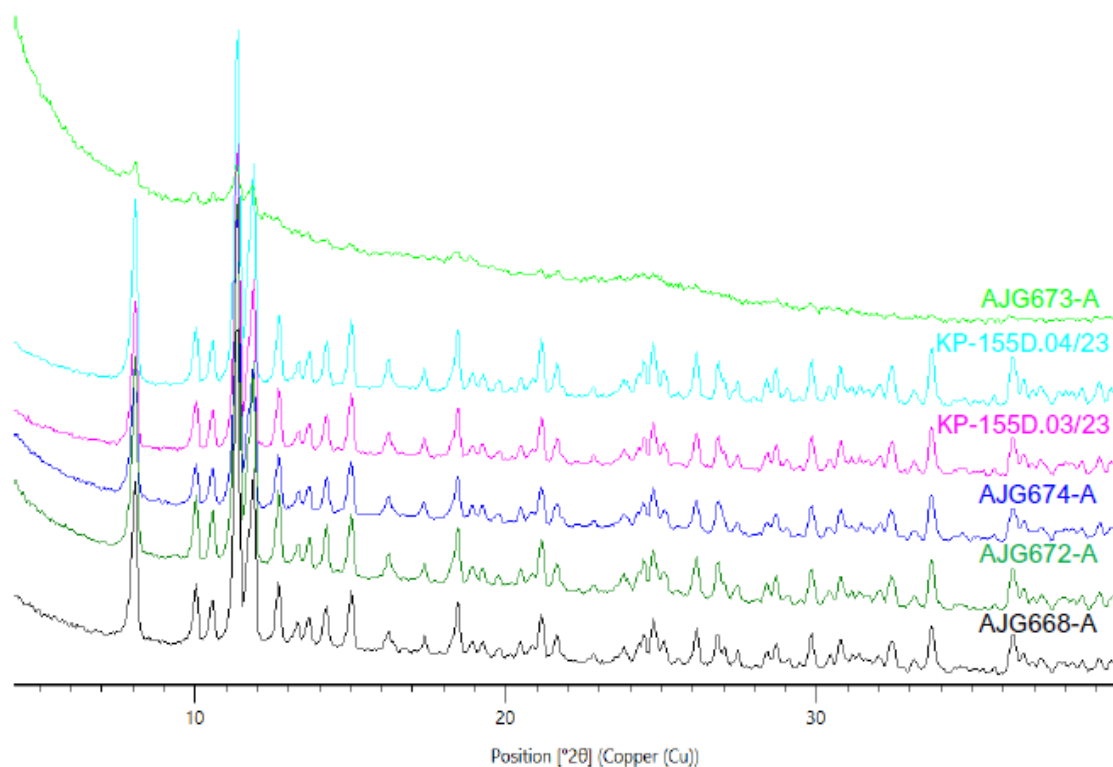


Figura 2.28. Comparación de varios difractogramas de diferentes muestras de gadobutrol obtenidos con [REDACTED]

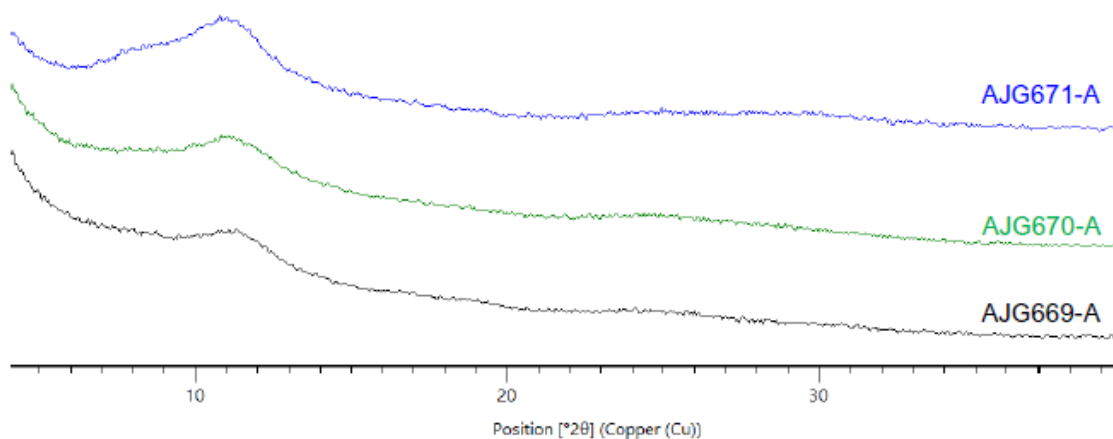


Figura 2.29. Difractogramas en polvo de diferentes muestras de gadobutrol con cristal amorfo.

Como se puede comprobar en los resultados mostrados, se ha conseguido desarrollar un método de cristalización de gadobutrol donde se obtiene la estructura amorfa con el rendimiento adecuado para incluirlo en el proceso industrial.

2.2.2.9. Opalescencia o claridad de gadobutrol

El test de claridad es un método para medir la turbidez u opalescencia de una disolución de una sustancia. Es una técnica visual comparativa donde se usa una disolución de referencia con la calidad especificada.

Se hicieron test de claridad a diferentes lotes de producto final de gadobutrol, pero ninguno de ellos cumplía con los requerimientos de las farmacopeas china ni europea. Tras establecer la hipótesis de que esta turbidez se debe, sobre todo,

[REDACTED]

Por este motivo, se realizó una recristalización del gadobutrol

[REDACTED]

[REDACTED] Con este trabajo experimental se obtuvo gadobutrol que pudo cumplir las especificaciones de ambas farmacopeas. [REDACTED]

[REDACTED]

el impacto en el rendimiento es despreciable.

2.2.3. Síntesis de calcobutrol

Este complejo de calcio del ligando butrol es un excipiente habitual de las formulaciones de gadobutrol y del cual se ha abordado su síntesis por el interés comercial de este agente de contraste. Tiene la función de prevenir la liberación de gadolinio libre en las disoluciones de gadobutrol, aportando mayor seguridad contra la fibrosis sistémica nefrogénica.

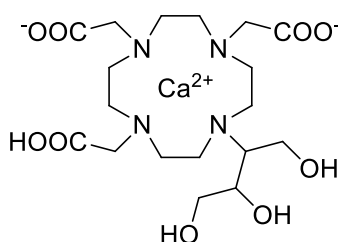
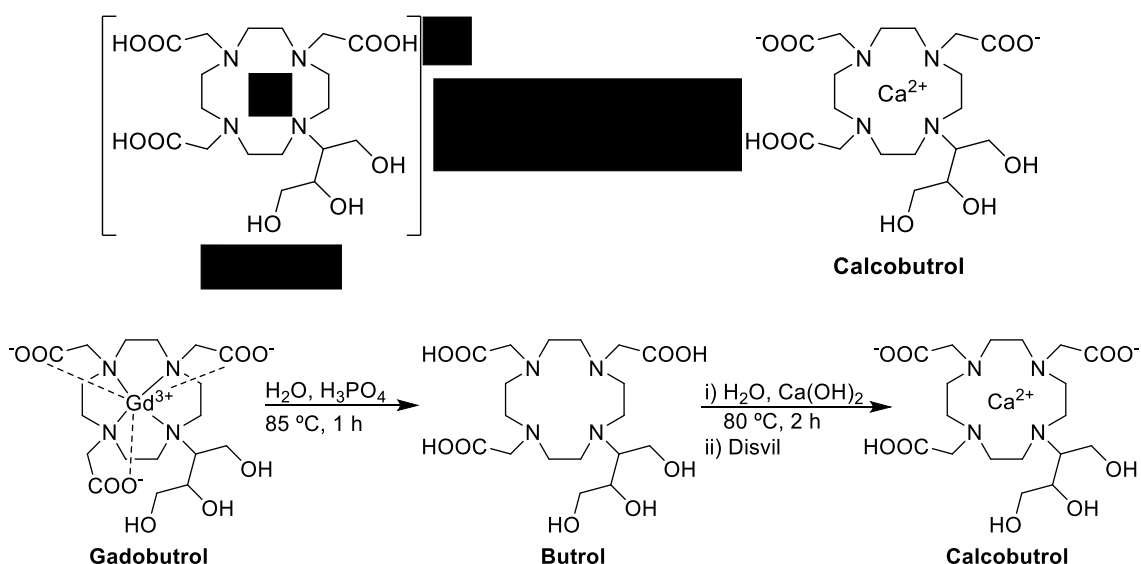


Figura 2.30. Estructura molecular de calcobutrol.

En colaboración con el equipo de desarrollo analítico de Kinsy se implementó un método de HPLC llamado “Calcobutrol”, en el que se separaban correctamente el producto deseado y potenciales impurezas como butrol o gadobutrol. Se realizó una serie de experimentos para obtener calcobutrol que se enfocaron en dos rutas de síntesis diferenciadas por el material de partida empleado, que puede ser [redacted] o butrol, aunque los procedimientos que están descritos en algunas patentes parten de butrol.^{1,9,10} Adicionalmente, existe la ruta sintética que parte de gadobutrol para obtener el butrol in situ por descoordinación del gadolinio en medio ácido,^{11,12} aunque esta vía es más larga y menos rentable. En ambos casos, se utiliza una fuente de calcio como hidróxido de calcio o carbonato de calcio para formar este complejo (Esquema 2.30).



Esquema 2.30. Rutas sintéticas del calcobutrol.

Los primeros ensayos se realizaron empleando [redacted]

[redacted] (Tabla 2.57). [redacted]

Por ello, varias de las

muestras no fueron analizadas para conocer su pureza.

Tabla 2.57. Ensayos iniciales de síntesis de calcobutrol a partir de [REDACTED]

Entrada	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Peso (g)	Pureza (%)
1	10.0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	10.0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	10.0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	80.0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	10.0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	10.0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

En cuanto a los ensayos de síntesis de calcobutrol partiendo de gadobutrol, se comprobó que se necesita un mínimo de [REDACTED]

[REDACTED] Se realizó un ensayo a mayor escala (50 g) y se obtuvo [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

(Figura 2.31).

Tabla 2.58. Síntesis de butrol a partir de gadobutrol.

Entrada	Gadobutrol (g)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Peso obtenido (g)	Pureza (%)
1	10.37	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	20.64	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	51.60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

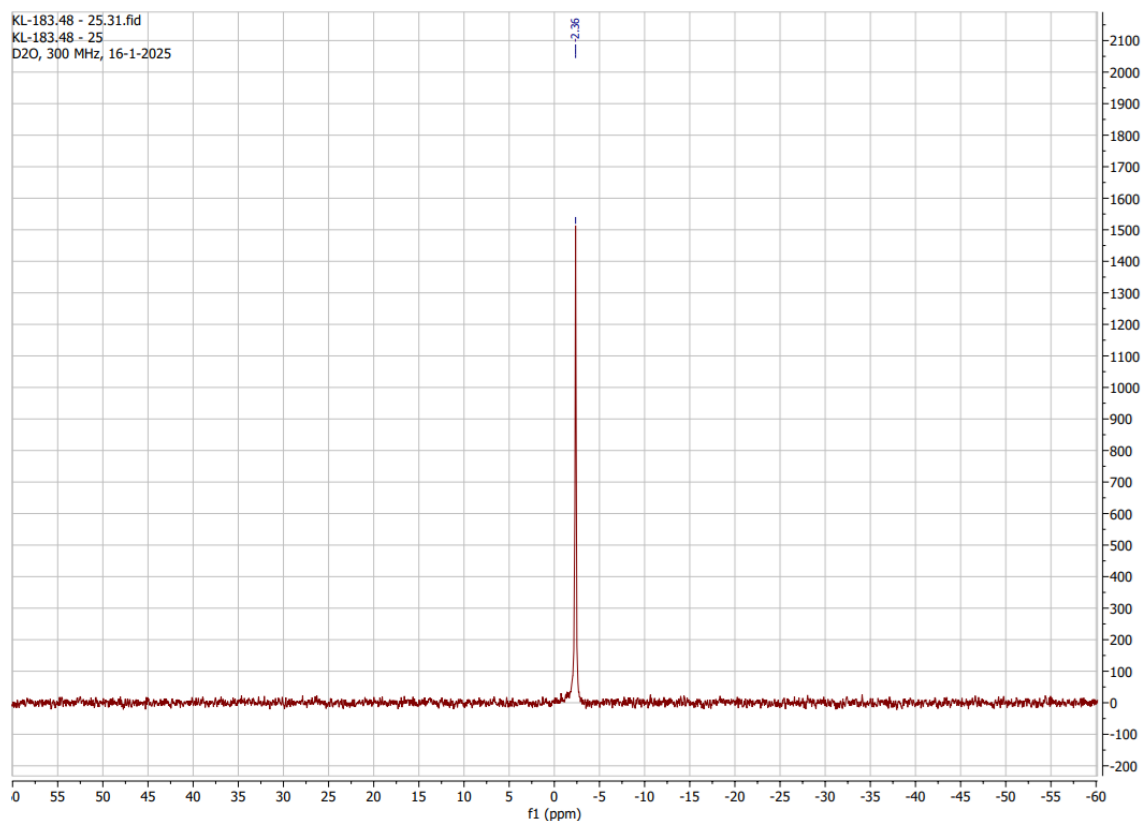


Figura 2.31. Espectro RMN de ^{31}P de una muestra de butrol obtenido desde gadobutrol.

Se intentó purificar los sólidos de butrol disolviendo el producto en H_2O y adicionando [REDACTED]

Al intentar sintetizar calcobutrol con estos productos, se observó [REDACTED]

[REDACTED] (Tabla 2.59). Sin embargo, al analizar el contenido de calcio en estas muestras por ICP-MS se obtuvieron [REDACTED]

[REDACTED] (Figura 2.32). Esta estructura 2:3 butrol/calcio está descrita en la literatura,¹³ y además de ser comercial, los resultados parecen indicar que es el complejo más estable si no se

proporciona otro catión metálico que ocupe esa vacante de coordinación (el calcobutrol-sodio es también una variante comercial habitual).

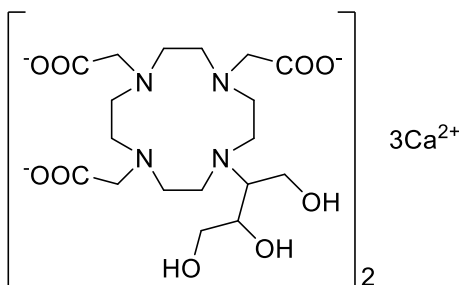


Figura 2.32. Estructura molecular de calcobutrol con estequiometría 2:3 de butrol:calcio.

Tabla 2.59. Síntesis de calcobutrol utilizando

Entrada			Producto obtenido (g)	Pureza (%)	Cont. de calcio (%)
1					
2					
3					

Dado que el se descartó como base, se realizó un estudio de diferentes bases para conseguir completar la reacción. Se ha realizado una síntesis de calcobutrol partiendo de 100 gramos de gadobutrol y utilizando como base (Tabla 2.60). Se adiciona únicamente

(Figura 2.33).

Tabla 2.60. Síntesis *one-pot* a mayor escala de calcobutrol a partir de gadobutrol.

Entrada	Gadobutrol (g)	Producto obtenido (g)	Pureza (%)	Cont. de calcio (%)
1	100			

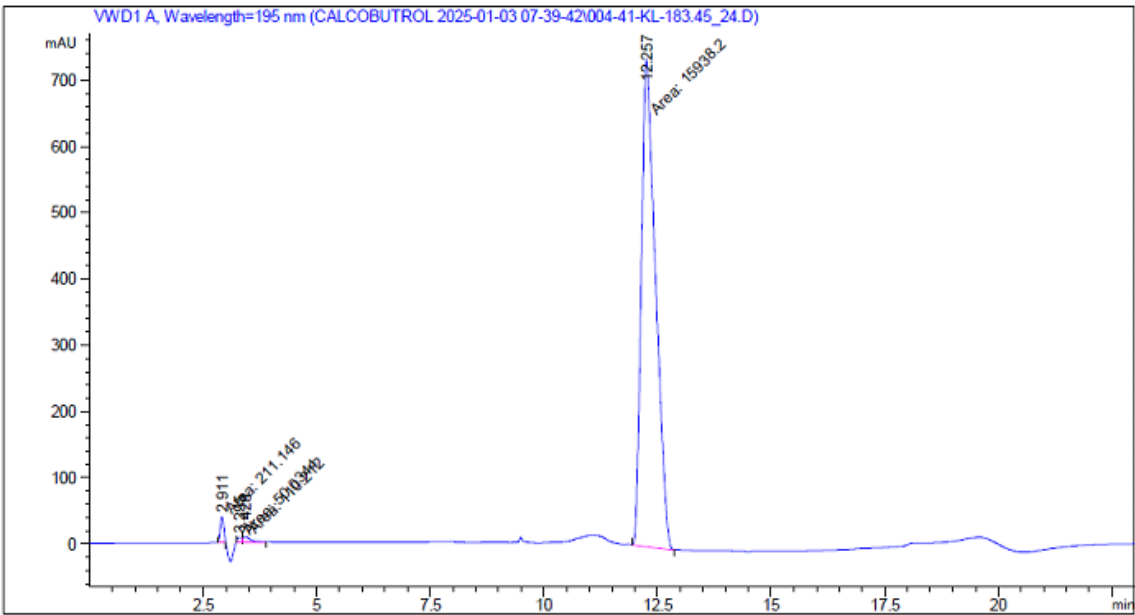


Figura 2.33. Cromatograma de calcobutrol (método “Calcobutrol”).

La impureza a 2.9 minutos puede deberse a [REDACTED]. Sin embargo, aminas como [REDACTED]. Pero el análisis por HPLC de estos productos mostró demasiada impureza correspondiente al material de partida.

Las recrystalizaciones, probadas para reducir esta nueva impureza, mostraron [REDACTED], pero parecían provocar [REDACTED] (Tabla 2.61).

Tabla 2.61. Recrystalizaciones de calcobutrol.

Entrada	Calcobutrol (g)	[REDACTED]	[REDACTED]	Peso (g)	Pureza producto (%)	Pureza inicial (%)
1	5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Paralelamente, se trabajó en la reacción entre [REDACTED]

Se llevó a cabo una reacción utilizando [REDACTED]

En otra reacción se probó a añadir [REDACTED]

Finalmente, se aumentó el uso de [REDACTED] Dos horas después de aislar un primer sólido, la reacción mostraba un IPC completo. Este producto se utilizó para sintetizar calcobutrol, pero se comprobó que [REDACTED]

Otra cuestión a tener en cuenta es que existe la posibilidad, por confirmar tras un estudio exhaustivo de patentes, de que la reacción de descomplejación de gadobutrol con ácido fosfórico está protegida por patentes. Para evitar el uso de ácido fosfórico y evitar posibles problemas de infracción de las patentes en vigor respecto a la descomplejación, se probó el uso de [REDACTED]

Paralelamente, se intentaron hacer reacciones partiendo de $\text{DO3A} \cdot 2\text{HCl}$, en reacción con [REDACTED] (Figura 2.34), pero el perfil cromatográfico mostró impurezas altas y sales de calcio. Al realizar un intento de recristalización empleando [REDACTED] no se pudo obtener un precipitado del producto

mientras que con la mezcla [REDACTED] se formó un precipitado con un perfil cromatográfico difícil de interpretar ya que las señales obtenidas son anormalmente mal definidas.



Figura 2.34. Ruta de síntesis de calcobutrol a partir de DO3A·2HCl.

Otras pruebas con [REDACTED] no llevaron a resultados satisfactorios y las reacciones fueron desechadas.

En este momento del desarrollo no se han podido definir unas condiciones de síntesis adecuadas para la preparación de calcobutrol y es necesario continuar con las pruebas de laboratorio.

2.2.4. Estudios analíticos y caracterización de los compuestos aislados

2.2.4.1. GDB0

El GDB0 es un producto sujeto a especificaciones técnicas de producto intermedio codificadas como ETP-231, rev 1. Estas especificaciones consisten en:

- Apariencia: polvo blanco a amarillo oscuro.
- Pureza (GC): superior al 90 % en área.

El espectro de RMN de ¹H muestra menos señales de lo esperado debido al rápido intercambio conformacional. Debido a este comportamiento espectroscópico, los espectros de los compuestos derivados del cicleno dan muy poca información y sus señales solo pueden ser atribuidas sobre la base de espectros de correlación bidimensionales. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 3.7–3.3 (m, 6 H), 3.2–2.3 (m, 16 H), 1.2 (s, 6 H) (Figura 2.35).

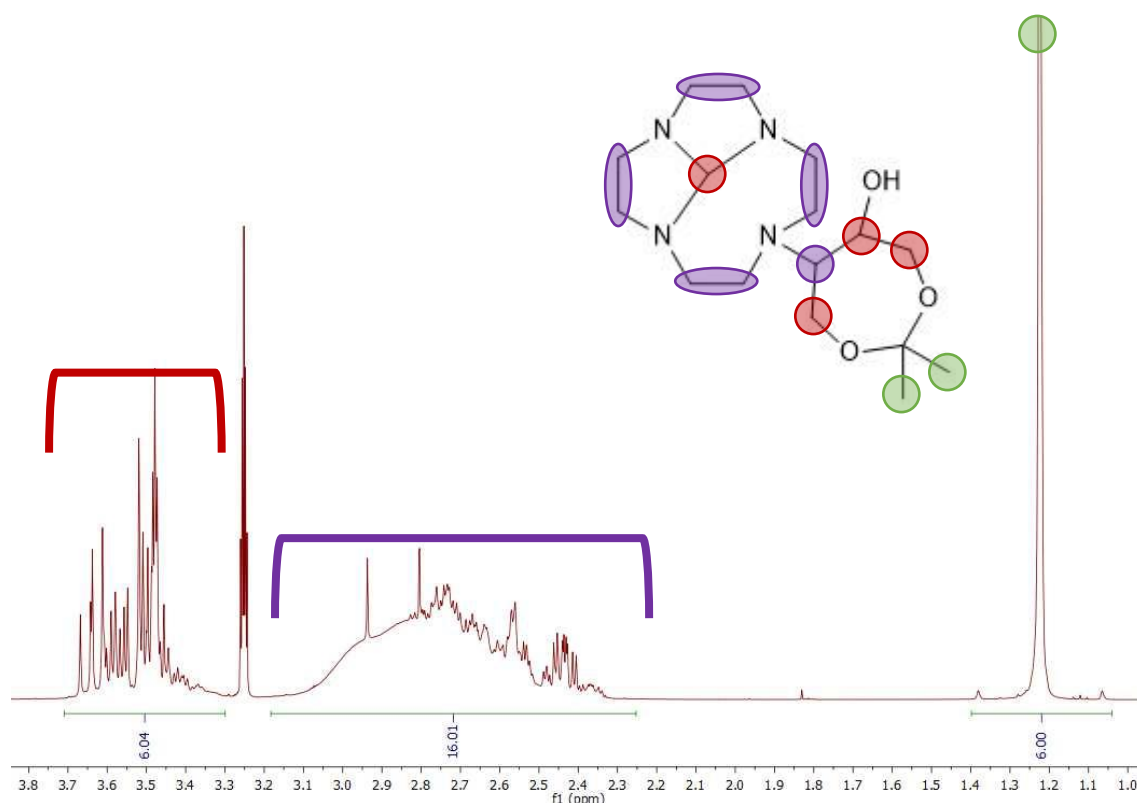


Figura 2.35. Espectro RMN de ^1H del GDB0.

En el espectro RMN de ^{13}C se observan más señales debido al mismo comportamiento conformacional, esto provoca que algunas señales, como las del carbono quiral unido a nitrógeno aparezcan por duplicado en el espectro y con una importante diferencia en el desplazamiento químico. Además, algunas de las señales obtenidas son más anchas de lo habitual. RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ APT (300 MHz, CD_3OD): δ 102.4 (C), 102.3 (C), 71.4 (CH), 70.8 (CH), 70.5 (CH), 66.0 (CH), 64.8 (CH_2), 64.4 (CH_2), 57.5 (CH_2), 58.6 (CH_2), 53.0 (br s, CH_2), 51.4 (br s, CH_2), 50.7 (CH_2), 48.0 (CH_2), 47.9 (CH_2), 47.8 (CH_2), 47.6 (CH_2), 47.4 (CH_2), 44.9 (CH_2), 25.0 (CH_3), 24.9 (CH_3) (Figura 2.36).

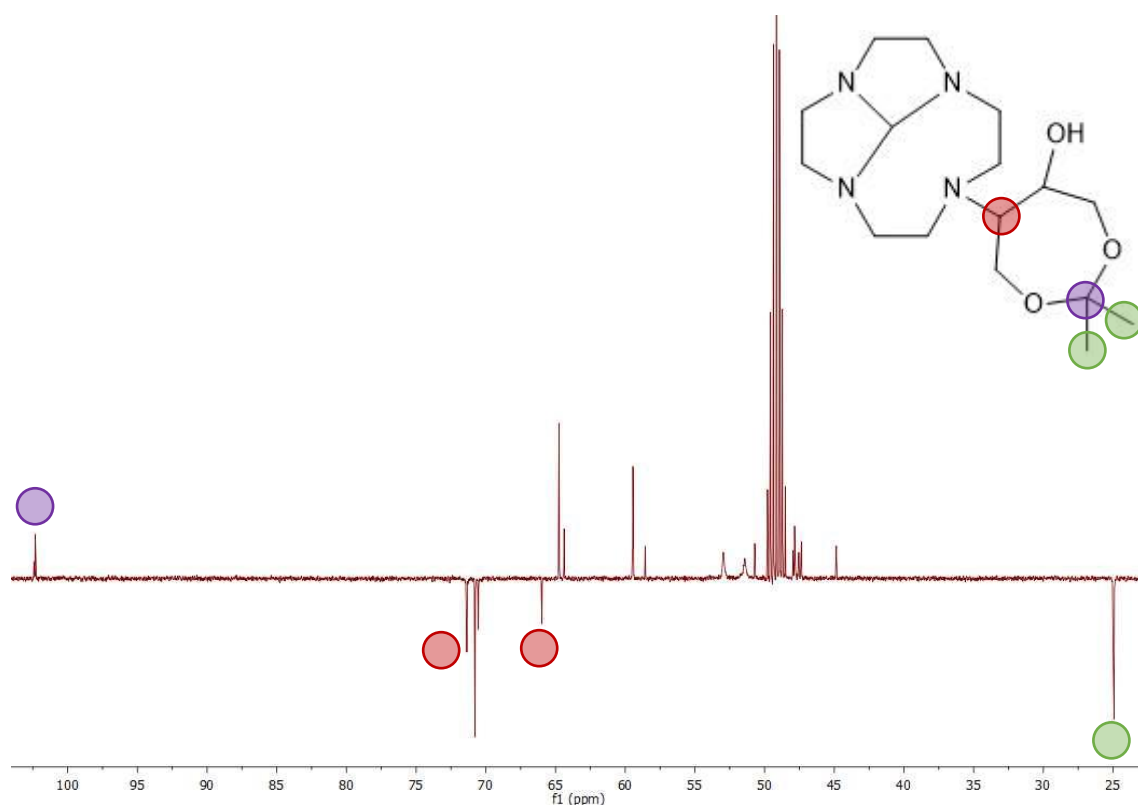


Figura 2.36. Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del GDB0.

2.2.4.2. GDB1·4HCl

El GDB1 es un producto sujeto a especificaciones técnicas de producto intermedio codificadas como ETP-234, rev 0. Estas especificaciones consisten en:

- Apariencia: polvo blanco a amarillento.
- Pureza (HPLC): superior al 95 % en área para el GDB1, inferior al 1 % de impureza de cicleno, inferior al 1 % de impureza desconocida.

De nuevo, el espectro RMN de ^1H muestra señales muy complejas por el rápido intercambio conformacional de los compuestos derivados del cicleno. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O): δ 3.85–3.50 (m, 5 H), 3.45–2.70 (m, 17 H) (Figura 2.37).

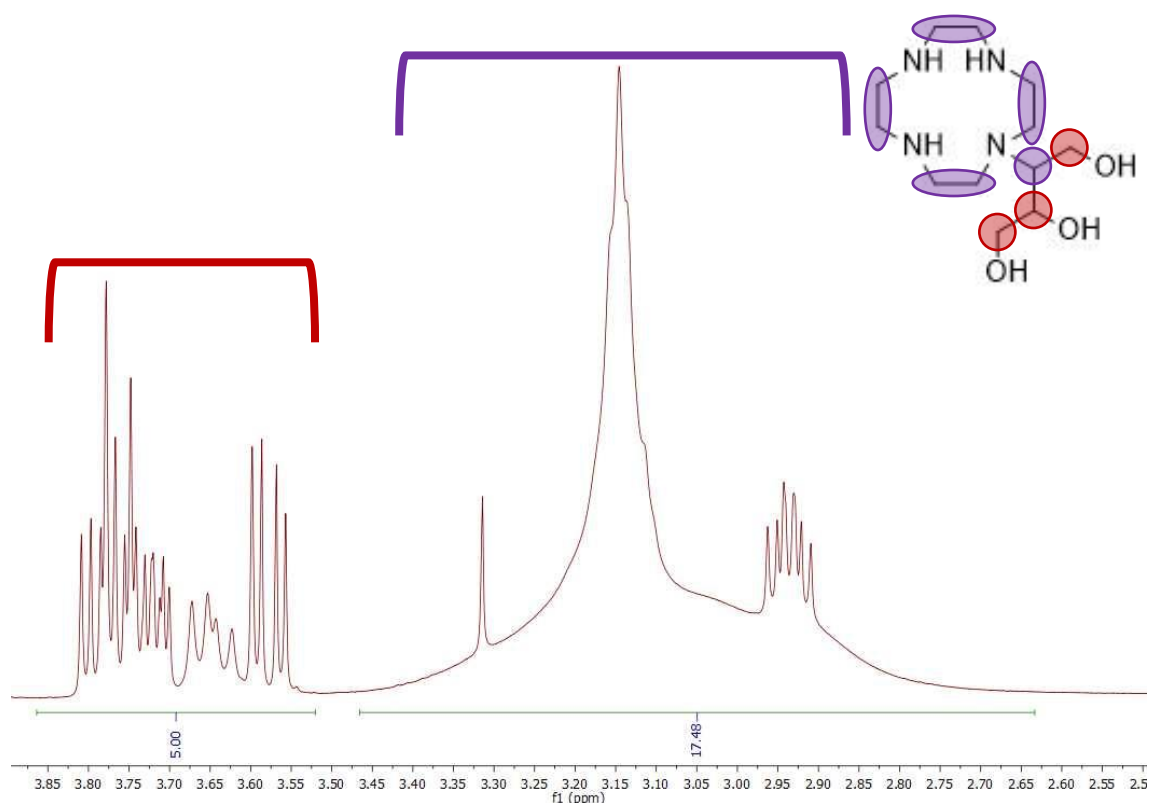


Figura 2.37. Espectro RMN de ^1H del GDB1·4HCl.

En el espectro RMN de ^{13}C se observan pocas señales y algunas de ellas bastante anchas en la zona de los CH_2 unidos a nitrógeno. Este hecho puede deberse a que el entorno electrónico de los carbonos más alejados de la cadena hidroximetilpropil es bastante similar y a la existencia de un plano de simetría que interconvierte los carbonos del ciclododecano. Además, como la rigidez de la molécula GDB1 es menor a la de GDB0, el rápido intercambio conformacional impide que aparezcan señales duplicadas del mismo carbono. RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ APT (300 MHz, D_2O): δ 70.0 (CH), 63.4 (CH_2), 59.4 (CH), 58.2 (CH_2), 45.5 (br s, CH_2), 44.5 (br s, CH_2), 42.9 (br s, CH_2) (Figura 2.38).

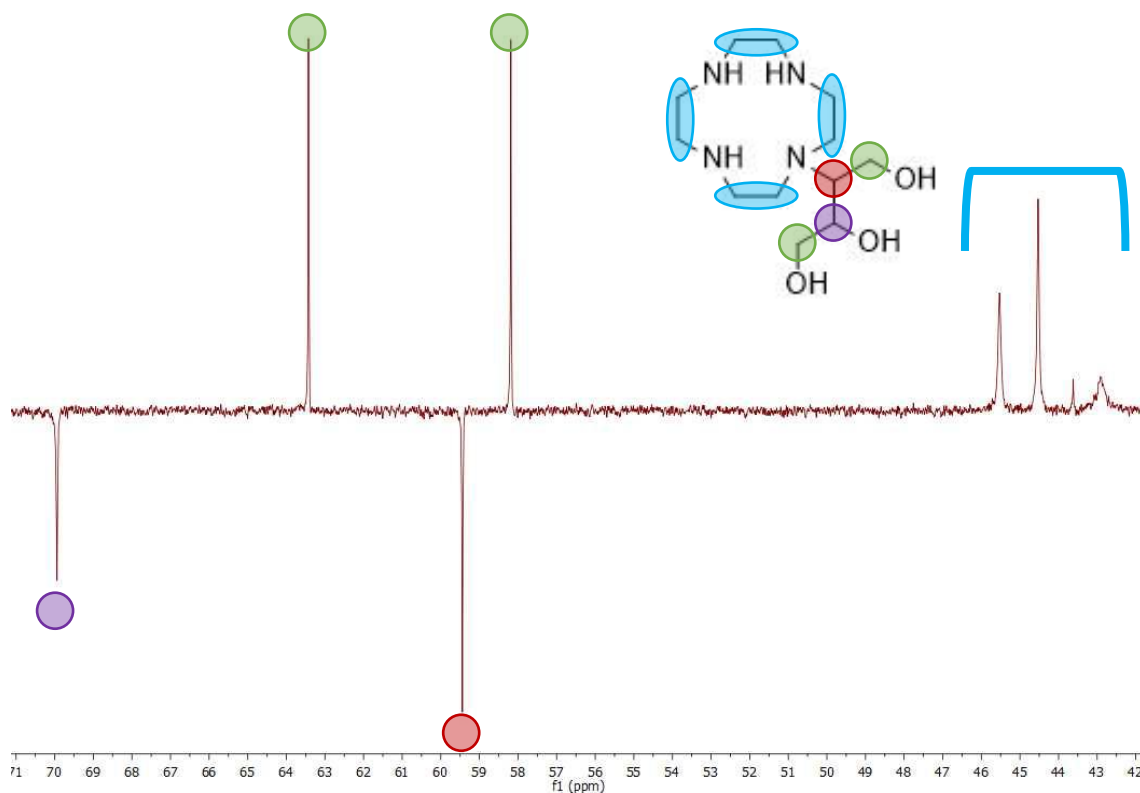


Figura 2.38. Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del GDB1·4HCl.

2.2.4.3. [REDACTED]

El [REDACTED] es un producto sujeto a especificaciones técnicas de producto intermedio codificadas como ETP-235, rev 0. Estas especificaciones consisten en:

- Apariencia: polvo blanco a beige.
- Pureza (HPLC): superior al 94 % en área.

Su espectro RMN de ^1H muestra una única señal multiplete correspondiente a todos los protones del compuesto. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O): δ 3.9–3.0 (m, 28 H) (Figura 2.39).

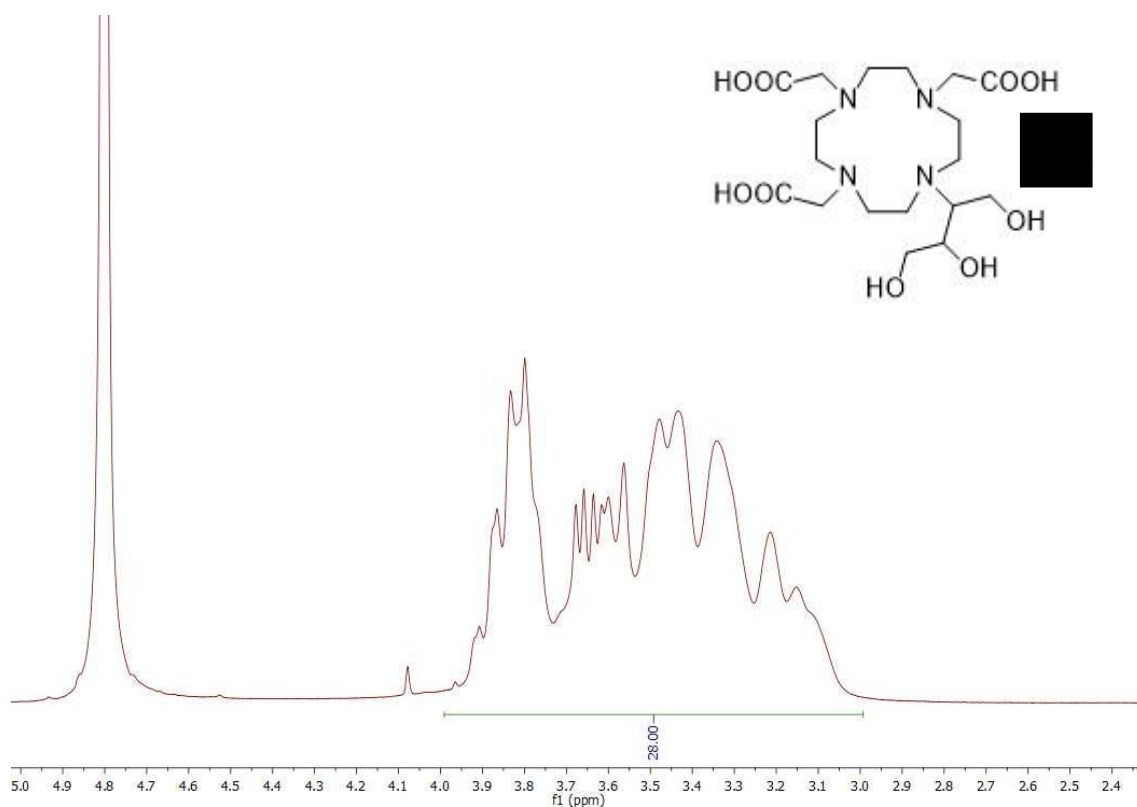


Figura 2.39. Espectro RMN de ^1H del [redacted]

El espectro de ^{13}C muestra, al igual que en el GDB1, menos señales de las esperadas y algunas de ellas anchas por la existencia de un plano de simetría y el rápido intercambio conformacional del compuesto. RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ APT (300 MHz, D_2O): δ 69.2 (br s, CH), 63.4 (CH_2), 59.7 (br s, CH), 57.8 (br s, CH_2), 56.0 (CH_2), 50.9 (br s, CH_2), 49.9 (br s, CH_2), 45.2 (br s, CH_2) (Figura 2.40).

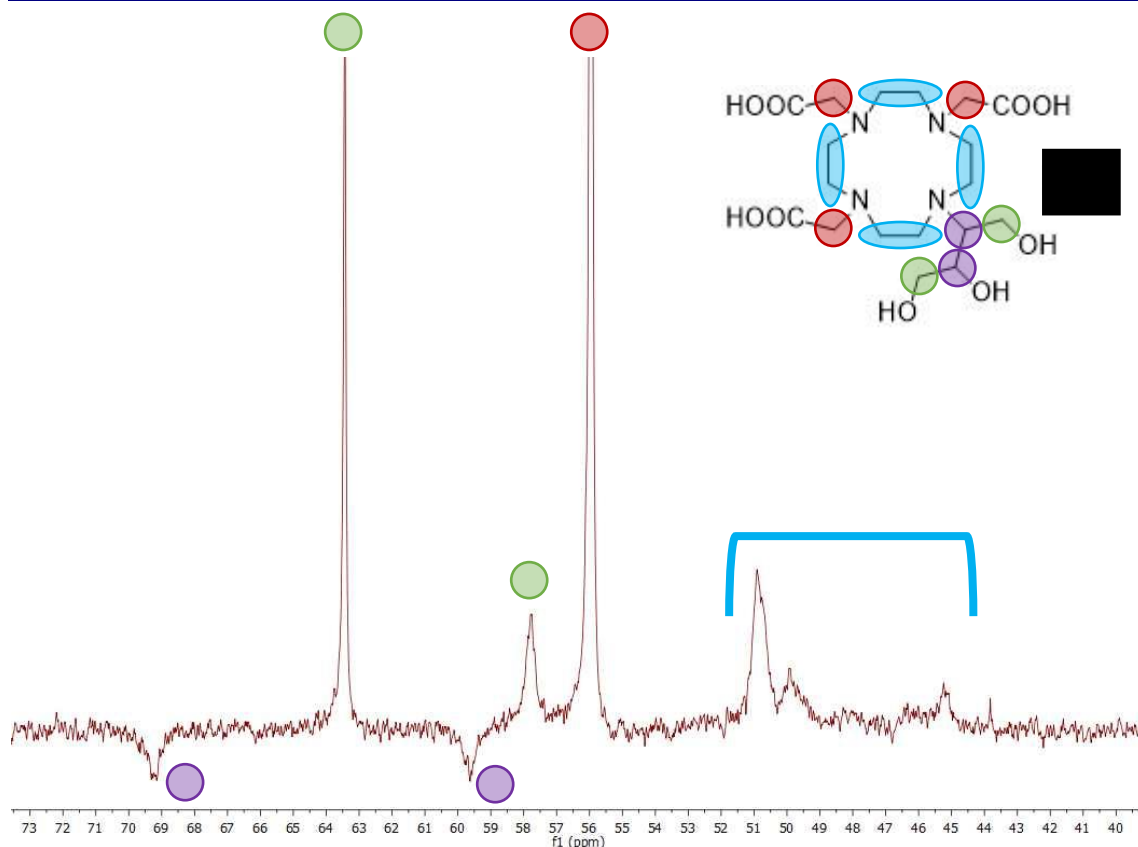


Figura 2.40. Espectro RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del [REDACTED]

2.2.4.4. Gadobutrol

No se le realizó un análisis por RMN al complejo debido a que es paramagnético.

- Propiedades físicas y químicas.
 - a) Apariencia: polvo blanco.
 - b) pH: 6.4 (agua, 0.6 g/mL).
 - c) Solubilidad: muy soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol anhidro y heptano.
 - d) Punto de fusión: descomposición gradual por encima de 200 °C.
 - e) Higroscopicidad: la sustancia no es higroscópica.
 - f) Estereoisomería: La molécula de gadobutrol presenta dos centros quirales en las posiciones C1 y C2 de la cadena hidroximetilpropil. El complejo se obtiene como mezcla racémica de dos enantiómeros (C1 R, C2 S y C1 S, C2 R).
 - g) Polimorfismo: los resultados de difracción de rayos X muestran que los lotes obtenidos en la validación prospectiva presentan el polimorfo protegido por patentes, pero ya se ha propuesto otro proceso comentado anteriormente para obtener el sólido amorfo.

- h) Test de claridad: los lotes obtenidos en la validación prospectiva no superan el test de claridad debido a partículas técnicas, pero ya se ha propuesto otro proceso comentado anteriormente para obtener un sólido que cumpla las especificaciones de las farmacopeas china y estadounidense.
- Caracterización analítica
 - a) Espectroscopía de absorción infrarroja

El espectro infrarrojo confirma que el producto obtenido es el gadobutrol polimorfo I al superponerlo con una muestra de referencia.

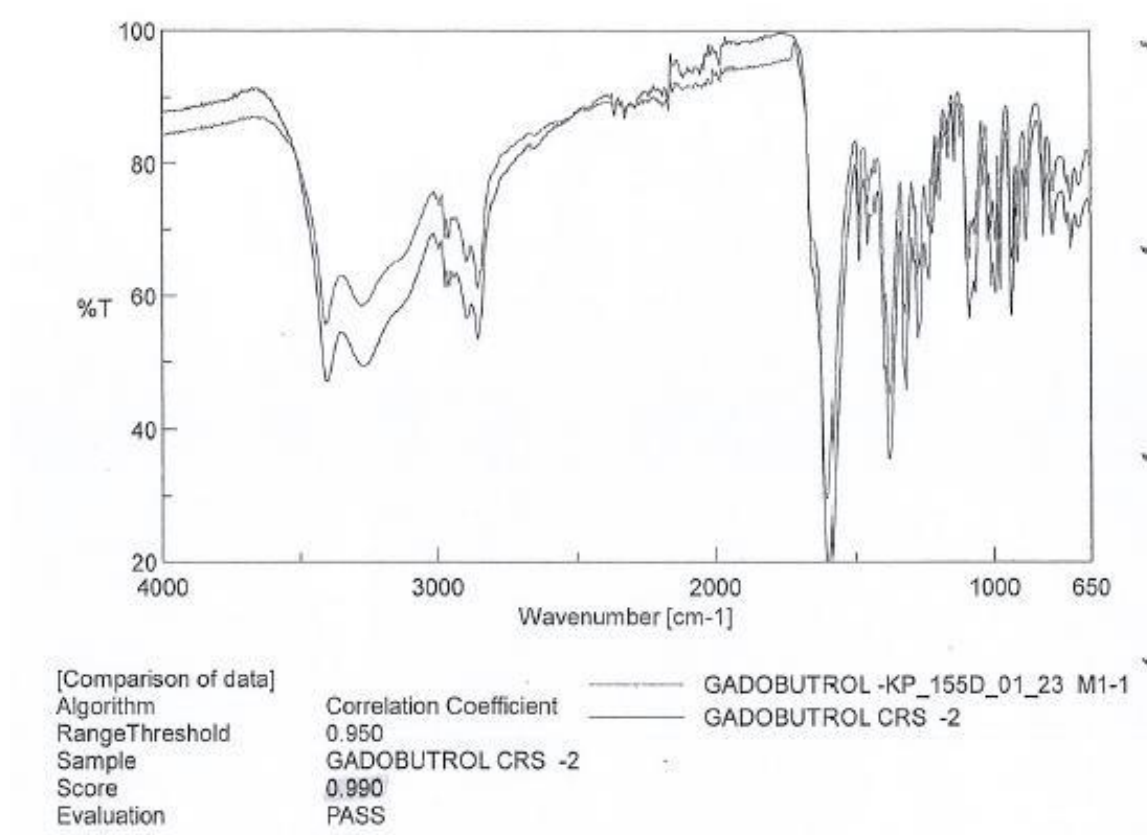


Figura 2.41. Espectro infrarrojo del gadobutrol y una muestra de referencia.

- b) Espectroscopía de masas

El espectro de masas obtenido se corresponde con la estructura propuesta.

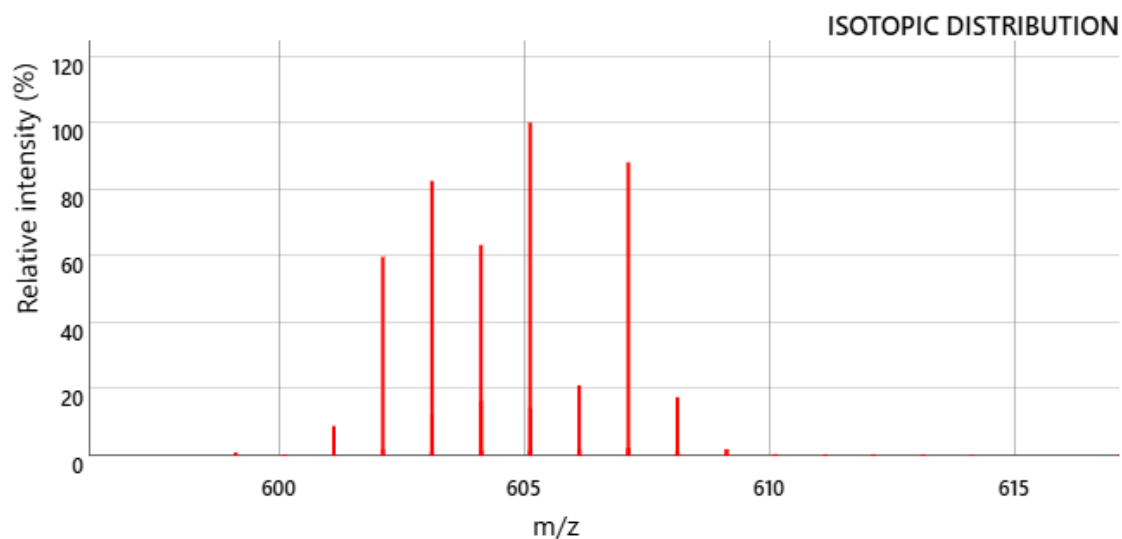


Figura 2.42. Distribución isotópica esperada para el gadobutrol.

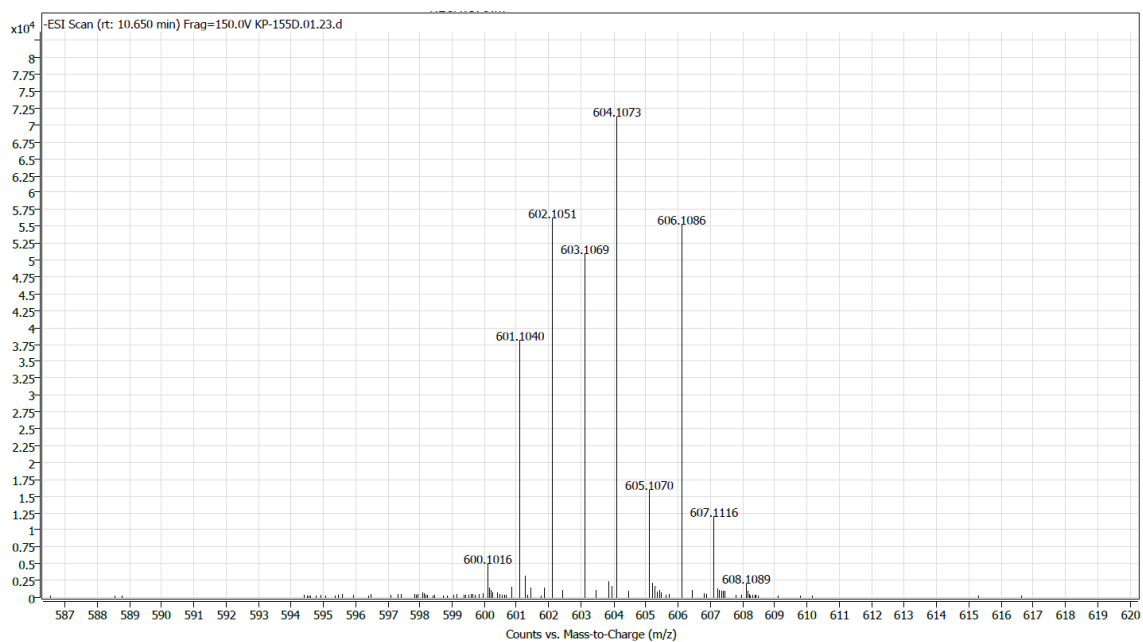


Figura 2.43. Distribución isotópica obtenida en una muestra de gadobutrol.

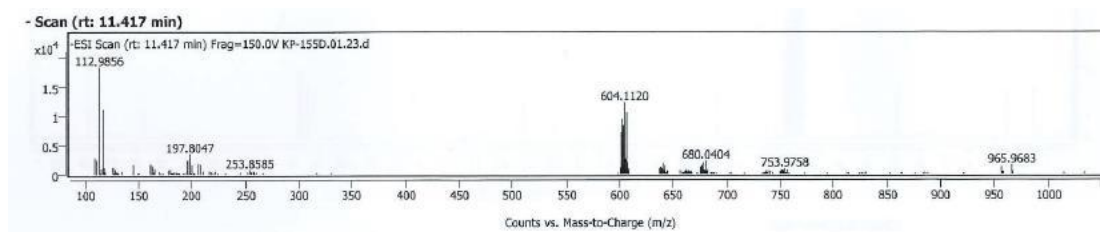


Figura 2.44. Espectro de masas del gadobutrol.

Masa molecular	Descripción del fragmento
604.1120	M ⁻ (anión resultante de la desprotonación de uno de los grupos OH del complejo neutro)

c) Determinación del contenido de agua

El contenido de agua determinado por el método Karl-Fischer para las muestras de gadobutrol siempre se encuentra dentro del rango 2–7 % especificado por la farmacopea europea y bastante cercano al contenido teórico de agua del gadobutrol monohidrato (2.89 %).

d) Análisis elemental

Los resultados del análisis de C, H y N por combustión están en conformidad con los valores teóricos para la composición del gadobutrol y teniendo en cuenta el contenido de agua en la muestra.

Tabla 2.62. Análisis elemental del gadobutrol.

Elemento	Valor teórico (%)	Valor encontrado (%) *
C	34.72 %	34.39 %
H	5.34 %	5.40 %
N	9.00 %	8.85 %

*valor promedio de dos resultados analíticos

e) Espectrometría Ultravioleta-Visible

El espectro de ultravioleta-visible no muestra ningún máximo de absorbancia significativo (disolvente agua, 1 mg/mL).

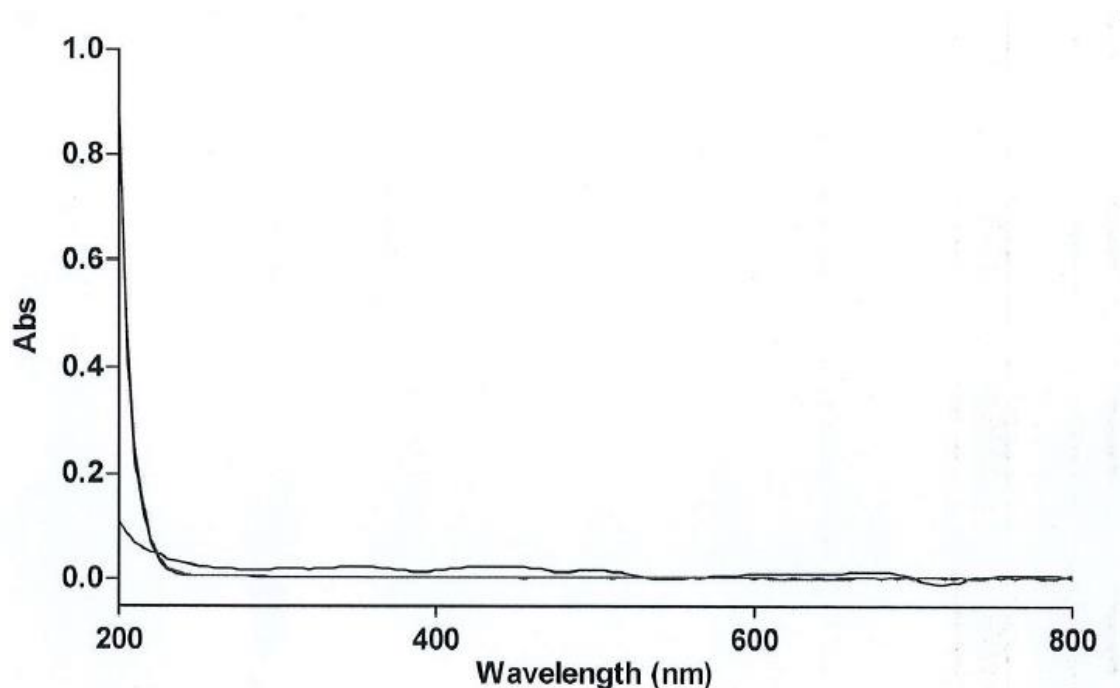


Figura 2.45. Espectro ultravioleta-visible del gadobutrol (1 mg/mL) y el blanco (agua).

2.3. Conclusiones

1. La estrategia de síntesis de butrol planteada inicialmente no dio lugar a los resultados esperados. Esta estrategia se basó en la reacción de alquilación de GDB1·4HCl con ClCH₂COOH utilizando NaOH como base con posterior neutralización a distintos valores de pH utilizando ácidos inorgánicos (H₂SO₄, HNO₃, H₃PO₄, HCl) para generar diferentes sales de amonio cristalizables, sin embargo, no fue posible realizar la separación del producto de interés de las correspondientes sales inorgánicas mediante cristalización fraccionada.
2. La exploración de la ruta sintética consistente en la preparación de calcobutrol in situ para después reemplazar Ca⁺² por Gd⁺³ no condujo a resultados satisfactorios. En esta ocasión, no se observó un buen progreso de la reacción de alquilación de GDB1·4HCl con ClCH₂COOH al utilizar Ca(OH)₂ o CaCO₃ como bases.
3. Tras numerosos ensayos se ha conseguido desarrollar un método de síntesis de butrol·LiCl que aúna las ventajas de otras rutas descritas previamente en la bibliografía. Principalmente, se evita la necesidad de utilizar resinas de intercambio, y a su vez se obtiene el derivado butrol·LiCl con composición bien

definida y evitando el paso de preparación del intermedio *N*-(6-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxepan-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano·LiCl.

4. Se consiguió escalar el método de síntesis de butrol·LiCl de elevada pureza desde 1 gramo hasta 1 kilogramo, realizando varios lotes técnicos de validación, y demostrando que este intermedio puede usarse convenientemente como producto de partida para la síntesis del agente de contraste gadobutrol. El proceso de síntesis requiere de un control ajustado de varios parámetros de reacción (volumen de disolvente, temperatura, pH, o volumen de precipitante entre otros), de lo contrario se genera una cierta cantidad de intermedios de reacción tales como DO3A o DOTA, o bien de especies provenientes de sobrerreacción de alquilación del ligando butrol que inhabilitan el posterior uso del producto obtenido.
5. La preparación de gadobutrol con un grado de pureza lo suficientemente alto como para cumplir los estándares descritos en la farmacopea requiere del empleo de butrol·LiCl de pureza muy elevada, de lo contrario no se obtienen resultados aceptables en la purificación de gadobutrol mediante recristalización.
6. Respecto a los métodos analíticos empleados para el control de calidad de la síntesis de butrol o gadobutrol mediante HPLC, se ha comprobado que se requiere forzosamente la utilización de un HPLC con un detector de aerosol cargado (CAD), ya que los detectores UV no ofrecen resultados fiables en cuanto a la determinación del contenido de impurezas.
7. Remarcablemente, se han obtenido muestras de gadobutrol a escala de laboratorio de hasta 100 gramos con una pureza por encima del valor exigido por la farmacopea.
8. Se ha conseguido realizar el escalado del proceso completo de síntesis de gadobutrol estudiado en el laboratorio partiendo de GDB1·4HCl en un reactor de 20 litros.
9. Se ha realizado un proceso de validación de la síntesis de gadobutrol en un reactor de 20 litros con el cumplimiento de los protocolos de fabricación estipulados por el departamento de aseguramiento de calidad de Kinsy.
10. Se ha conseguido desarrollar un método sintético del producto final obteniéndose un sólido amorfo que evita infringir la patente actual del polimorfo I de gadobutrol.
11. Se han obtenido productos finales capaces de cumplir las especificaciones de las farmacopeas china y americana respecto al test de claridad u opalescencia.

12. El producto obtenido presenta la calidad adecuada para ser comercializado.
13. Se ha estudiado el proceso de síntesis de calcobutrol estudiando su comportamiento con distintos ácidos, bases, agentes precipitantes y variando condiciones de concentración y temperatura, obteniéndose muestras de calcobutrol a escala de laboratorio con el contenido de calcio deseado y una pureza superior al 95 %.
14. Se ha avanzado en la obtención de un producto calcobutrol conforme, pero es necesario continuar con el trabajo de desarrollo en el laboratorio.

2.4. Parte experimental (Contenido inhibido por la resolución de la Comisión General de Doctorado de fecha 13/05/2025)

2.4.1. Análisis elemental

Los análisis de C, H, N y S se realizaron utilizando un microanalizador LECO CHNS-932.

2.4.2. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Los espectros de RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se registraron a temperatura ambiente en espectrómetros Bruker Avance 300, 400 o 600 MHz. Los desplazamientos químicos fueron referenciados a la señal del disolvente no deuterado (^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$). Abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; h, hexaplete; m, multiplete; br, ancho.

2.4.3. Espectroscopía de masas

Los espectros de masas de ionización por electrospray (ESI-MS) de alta resolución se registraron en un LC/MS Agilent 6220 Accurate-Mass time-of-flight (TOF).

2.4.4. Espectroscopía infrarroja

Los espectros de infrarrojo se registraron entre $4000\text{--}250\text{ cm}^{-1}$ utilizando un espectrómetro Jasco FT/IR-4600 equipado con un módulo de reflectancia total atenuada (ATR).

2.4.5. Test de Claridad

Para preparar la disolución problema se deben pesar 30 gramos de la muestra problema de gadobutrol en un tubo de ensayo estandarizado de 50 mL y enrasar con H_2O . En cuanto a las suspensiones de referencia, se prepara en primer lugar un patrón de opalescencia diluyendo 1.5 mL de la suspensión primaria de opalescencia estándar (código interno KS-2304-E) hasta 100 mL con agua. Esta suspensión primaria de opalescencia consiste en una mezcla de disoluciones previamente preparadas de sulfato de hidracina y hexametilentetramina. Una vez preparado el patrón de opalescencia, se preparan las disoluciones de referencia según se indica en la siguiente tabla.

Tabla 2.63. Preparación de las disoluciones referencia de opalescencia.

Disolución	0.5	1	2
------------	-----	---	---

Patrón de opalescencia	2.5 mL	5.0 mL	10.0 mL
Agua	97.5 mL	95.0 mL	90.0 mL

Se usan tubos de ensayo de vidrio neutro, incoloro y transparente, de un diámetro interior de 15 mm a 25 mm y de fondo plano (tubos Nessler). Se compara la disolución problema con la suspensión de referencia 1, la suspensión de referencia 0.5 y con agua MilliQ. Los volúmenes de muestra y referencia deben ser los mismos, tal que la longitud en el tubo Nessler sea sobre 40 mm. Pasados 5 minutos se compara la muestra frente a la referencia observándolo verticalmente en un fondo negro (Figura 2.46).

La absorbancia medida a 550 nm del patrón de opalescencia debe ser entre 0.12 y 0.15 u.a. La opalescencia debe ser tal que permita fácilmente diferenciar la suspensión de referencia I del agua. Por otro lado, se debe diferenciar claramente entre la suspensión de referencia II y la suspensión de referencia I.

Según la Farmacopea China, la disolución problema no debe ser más turbia/opalescente que la disolución de referencia 0.5. Mientras que, según la Farmacopea Europea, la disolución problema no debe ser más turbia/opalescente que la disolución de referencia 1.



Figura 2.46. Test de claridad con tubos Nessler.

2.4.6. Análisis por HPLC

2.4.6.1. Derivados del cicleno

Columna: [REDACTED]

Fase Móvil:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tiempo de ejecución (min): [REDACTED]

Longitud de onda (nm): [REDACTED]

Flujo (mL/min): [REDACTED]

Temperatura Columna (°C): [REDACTED]

Vol. Inyección (μL): [REDACTED]

Blanco: [REDACTED]

Disolución de muestra problema: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabla 2.64. Gradiente del método “Derivados del cicleno”.

Tiempo (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.4.6.2. Butrol

Columna: [REDACTED]

Fase Móvil:

Tiempo de ejecución:

Longitud de onda:

Flujo:

Temperatura columna:

Vol. Inyección:

Blanco:

Disolución de muestra problema:

Tabla 2.65. Gradiente del método “Butrol”.

Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)

2.4.6.3. Gadobutrol

Columna:

Fase Móvil:

Tiempo de ejecución:

Longitud de onda:

Flujo:

Temperatura columna: [REDACTED]

Vol. Inyección: [REDACTED]

Las condiciones fijadas en el CAD (Detector Corona o Charged Aerosol Detector) son:

- Temperatura CAD: [REDACTED]
- Constante de filtro: [REDACTED]
- Adquisición de datos (Data collection rate): [REDACTED]
- Intensidad de corriente (Gain): [REDACTED]
- Anchura de pico: [REDACTED]

Blanco: [REDACTED]

Disolución de muestra problema: [REDACTED]

[REDACTED]

Tabla 2.66. Gradiente del método “Gadobutrol”.

Tiempo (min)	Canal A (%)	Canal B (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.4.6.4. Calcobutrol

Columna: [REDACTED]

Fase Móvil:

[REDACTED]

[REDACTED]

Tiempo de ejecución: [REDACTED]

Longitud de onda: [REDACTED]

Flujo: [REDACTED]

Temperatura columna: [REDACTED]

Vol. Inyección: [REDACTED]

Blanco: [REDACTED]

Disolución de muestra problema: [REDACTED]
[REDACTED]

Tabla 2.67. Gradiente del método “Calcobutrol”.

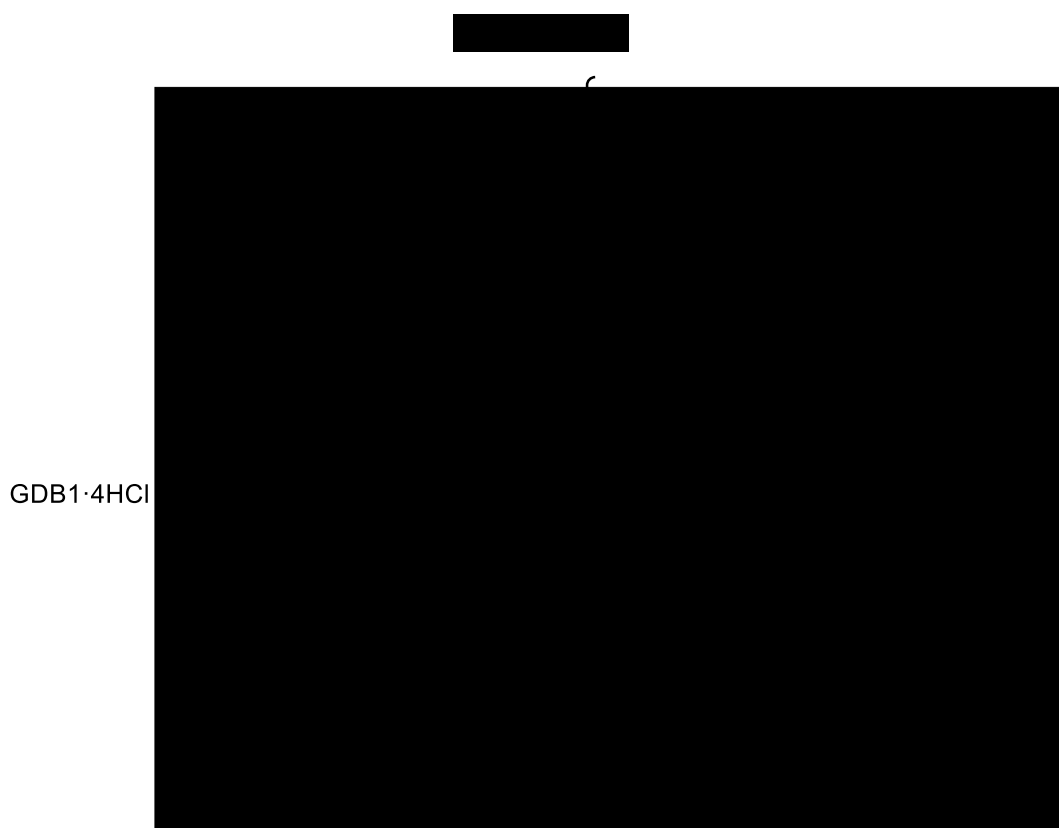
Tiempo (min)	Canal A (% v/v)	Canal B (% v/v)
1	100	0
2	100	0
3	100	0
4	100	0
5	100	0
6	100	0

2.4.7. Procedimientos experimentales

2.4.7.1. Síntesis de butrol por alquilación del precursor *GDB1·4HCl* con ácido cloroacético en medio básico

2.4.7.1.1. Síntesis utilizando NaOH como base. Aislamiento de sales del butrol protonado a pH ácido

[REDACTED]

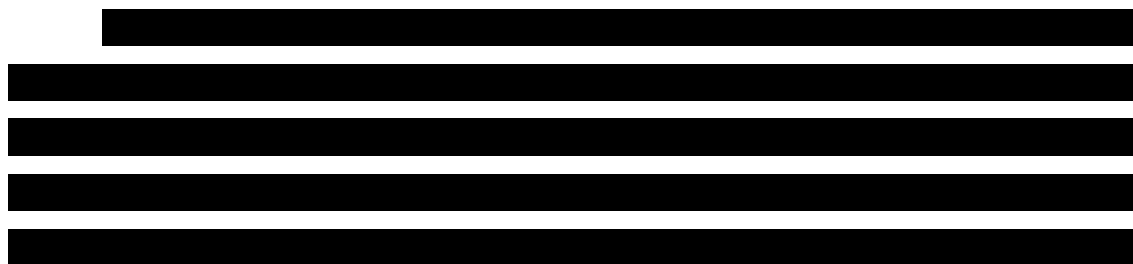


Esquema 2.31. Síntesis de butrol y aislamiento mediante acidificación con diferentes ácidos.

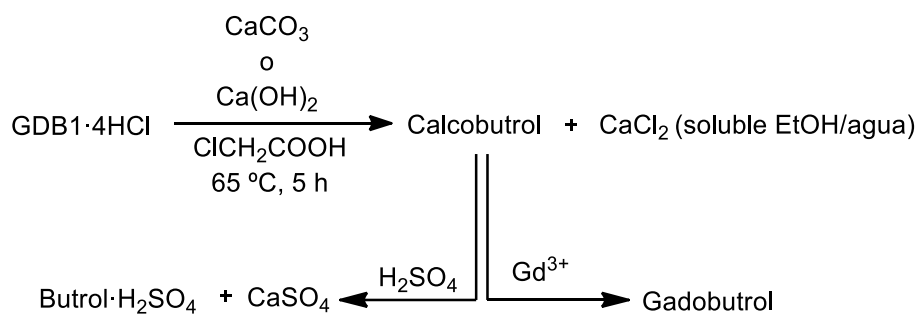
Determinación de sales presentes en el butrol mediante la técnica de RMN

La determinación se llevó a cabo pesando cantidades conocidas de la muestra a determinar y del patrón (ácido fumárico) en un tubo de RMN. Seguidamente se añade D₂O y NaOH y se mide el espectro de ¹H de la disolución. Se integra el espectro y se determinan los moles de sal sódica del butrol respecto del patrón.

2.4.7.1.2. *Intento de síntesis de calcobutrol utilizando Ca(OH)₂ como base*



Se toma una alícuota para analizar por HPLC con el método “Derivados del cicleno”.



Esquema 2.32. Síntesis de calcobutrol a partir de GDB1·4HCl.

2.4.7.1.3. *Síntesis utilizando [REDACTED] como base. Estudio de diferentes agentes precipitantes*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

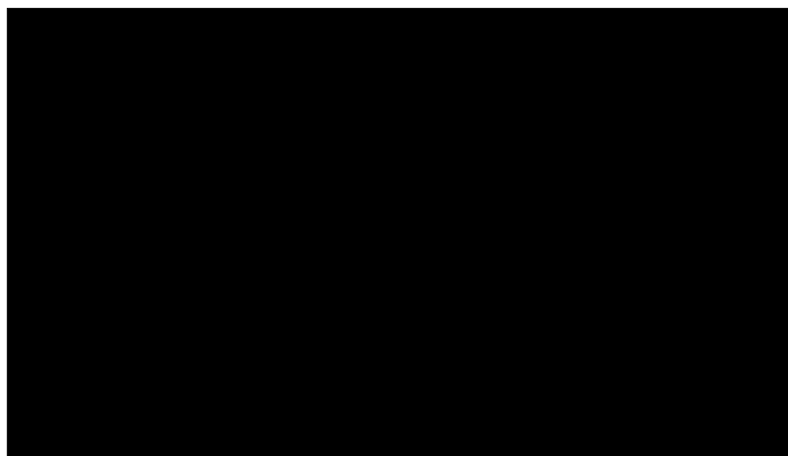
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

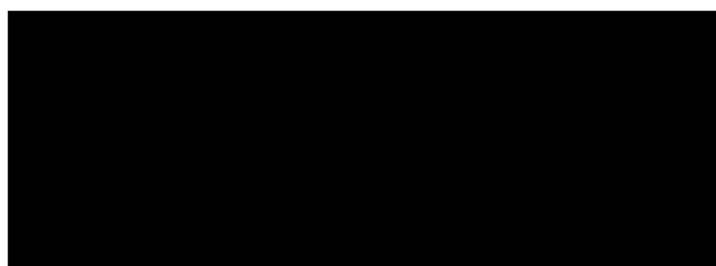
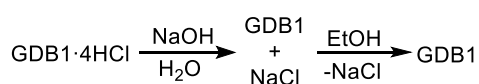
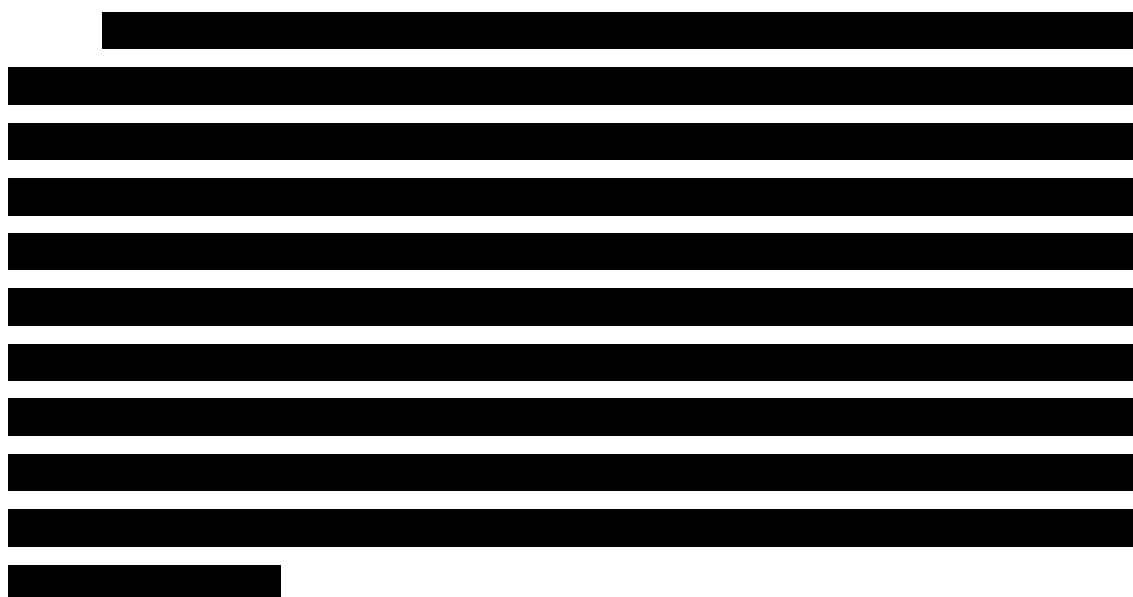
GDB1·4HCl



Esquema 2.33. Síntesis de [redacted] y aislamiento mediante diferentes agentes precipitantes.

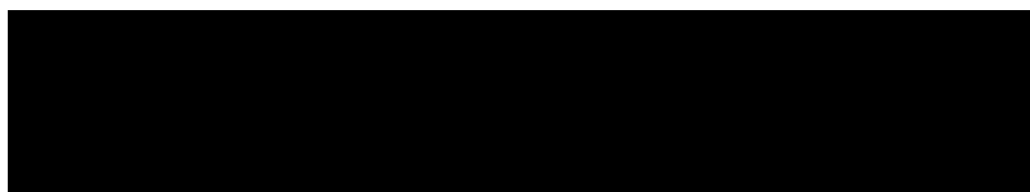
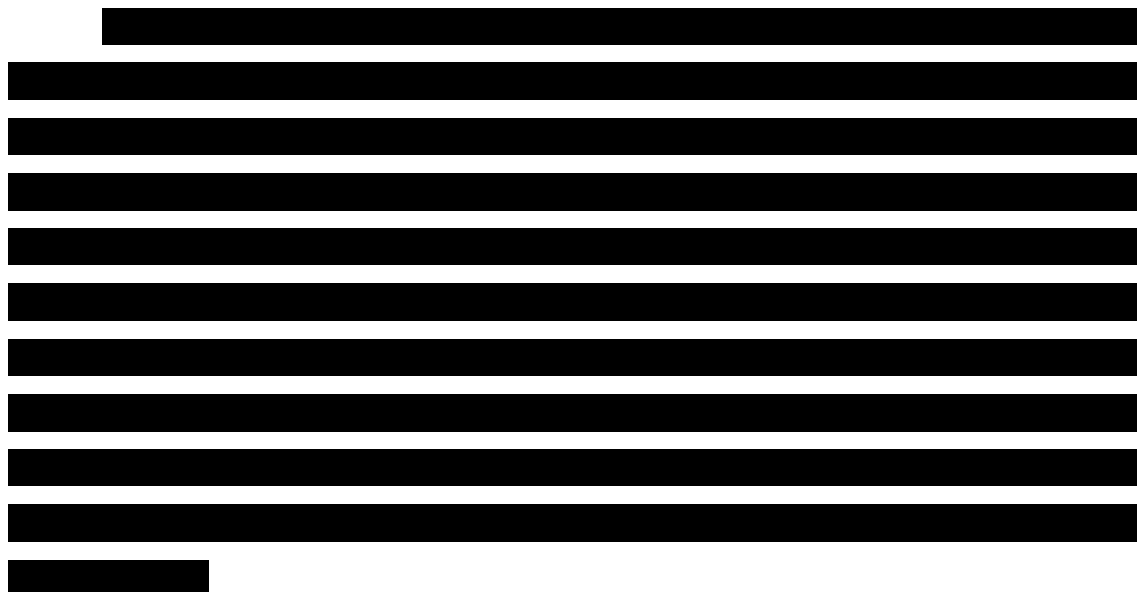
2.4.7.2. Optimización de un método de síntesis de [redacted] utilizando [redacted] como base y etanol como agente precipitante.

2.4.7.2.1. Síntesis de [redacted] neutralizando el GDB1



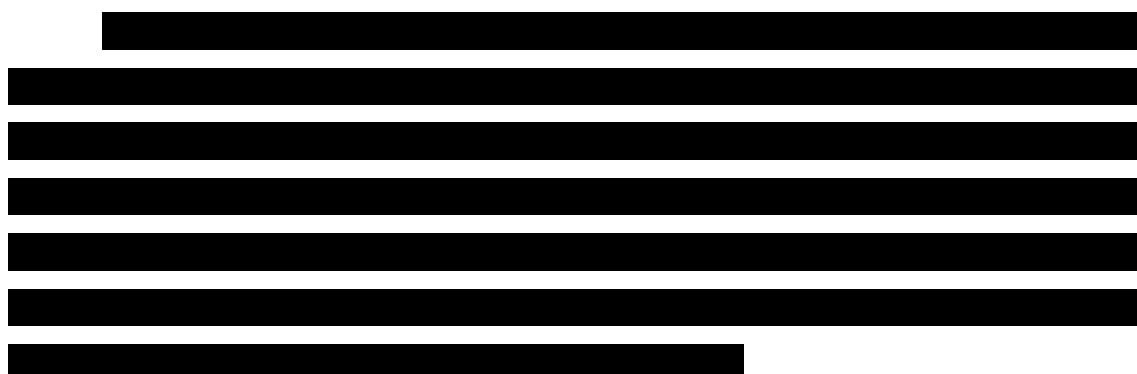
Esquema 2.34. Síntesis de [redacted] neutralizando el GDB1·4HCl.

2.4.7.2.2. Síntesis de [REDACTED] usando 7 equivalentes de [REDACTED]



Esquema 2.35. Síntesis de [REDACTED].

2.4.7.2.3. Síntesis de [REDACTED]





Esquema 2.36. Síntesis de [redacted] ajustando la reacción a un pH de 10.

2.4.7.2.4. *Síntesis de [redacted] adicionando [redacted] en disolución y adicionando una siembra de [redacted]*

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.4.7.3. *Sal [redacted] de butrol*

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



Esquema 2.37. Síntesis de la [redacted] de butrol.

2.4.7.4. *Sal trisódica de butrol*



Esquema 2.38. Síntesis de la sal trisódica de butrol.

2.4.7.5. *Recristalización* [redacted]

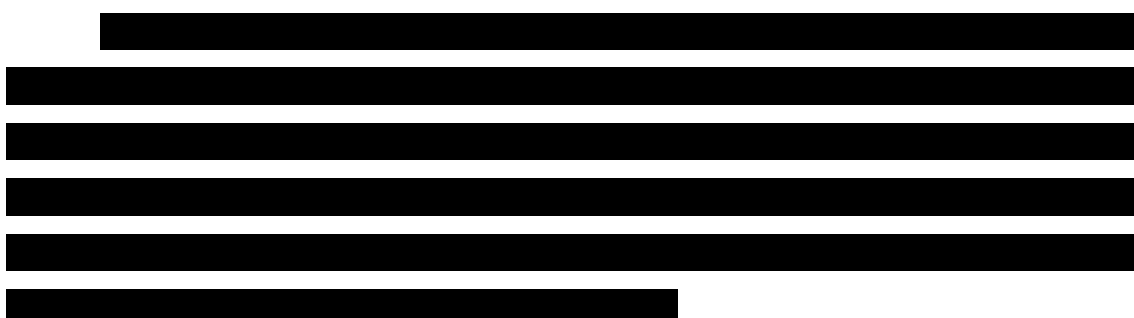


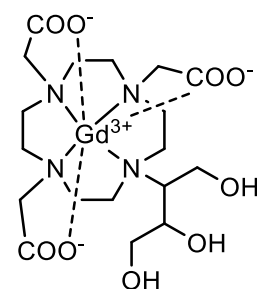
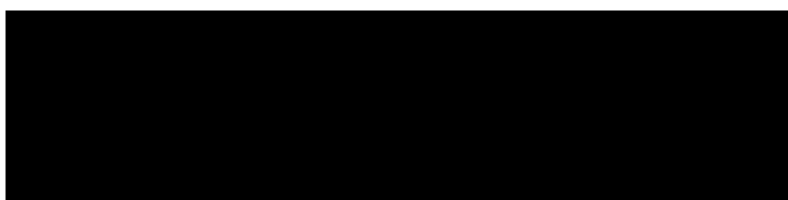
Tabla 2.68. Estudio de la recrystalización del butrol·LiCl.

Entrada		Rto. (%)	Pureza (%, HPLC)	Pureza de partida (%, HPLC)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				

2.4.7.6. Primeros ensayos de síntesis de gadobutrol

Tabla 2.69. Condiciones de reacción de los primeros ensayos de síntesis de gadobutrol.

Entrada				Rendimiento (%)	Pureza (HPLC, %)
1					
2					
3					



Esquema 2.39. Primeros ensayos de síntesis de gadobutrol.

2.4.7.7. *Primeros ensayos de recristalización del gadobutrol*

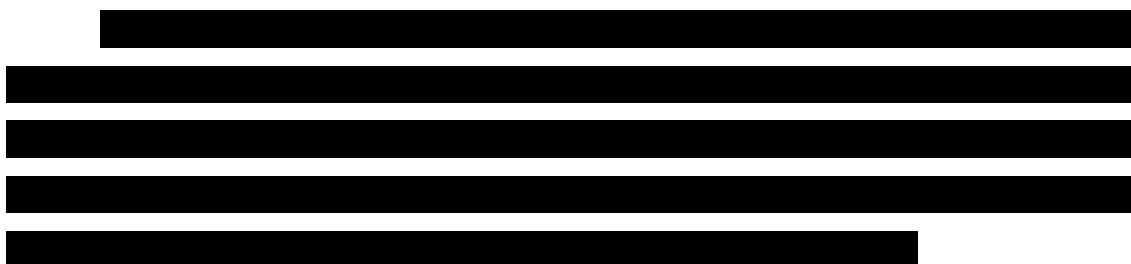
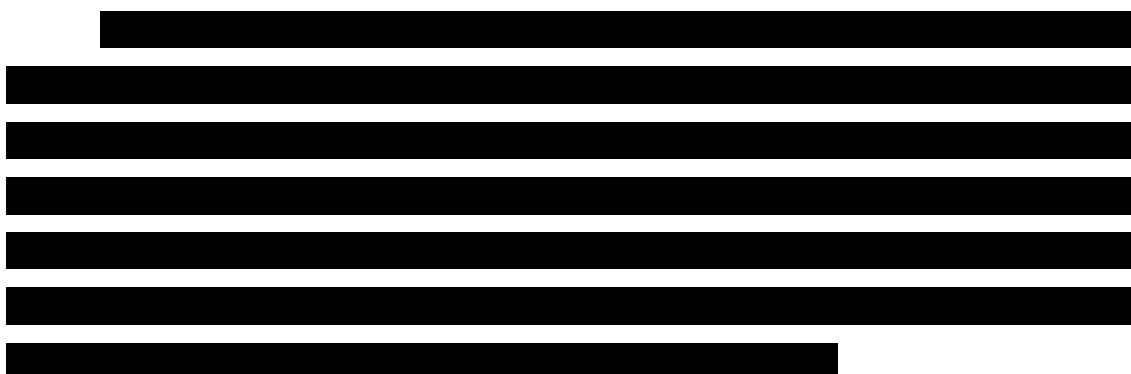


Tabla 2.70. Condiciones y resultados de las recristalizaciones de gadobutrol.

Entrada			Rto. (%)	Pureza inicial (HPLC, %)	Pureza final (HPLC, %)
1					
2					
3					
4					
5					

2.4.7.8. *Síntesis de gadobutrol a partir de butrol trisódico*





Esquema 2.40. Síntesis de gadobutrol a partir de butrol trisódico.

2.4.7.9. Síntesis de gadobutrol a partir de [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

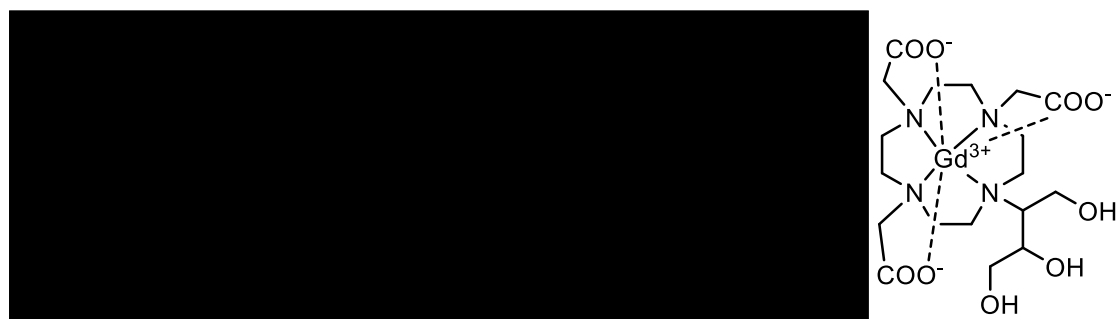
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Esquema 2.41. Síntesis de gadobutrol a partir de [REDACTED]

2.4.7.10. Síntesis one-pot de gadobutrol

[REDACTED]

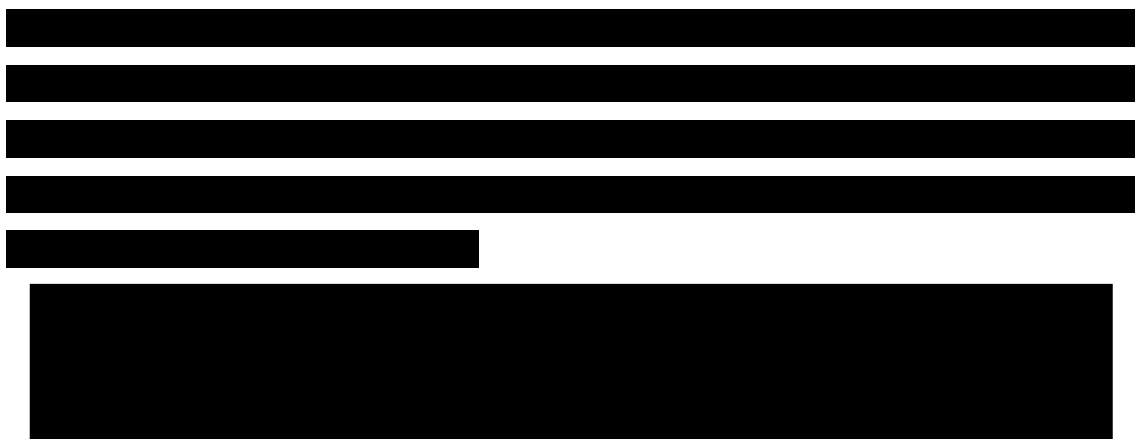
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Esquema 2.42. Síntesis *one-pot* de gadobutrol.

2.4.7.11. Optimización de la síntesis de gadobutrol

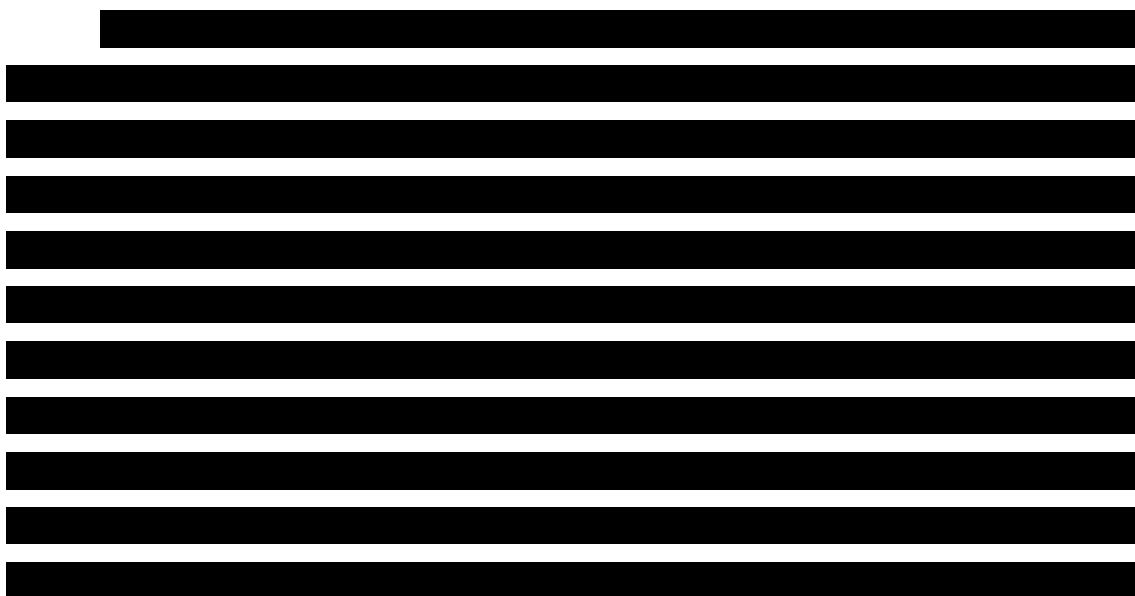
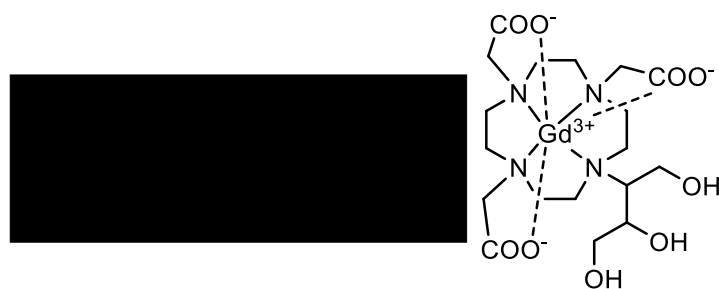


Tabla 2.71. Estudio de optimización de la síntesis de gadobutrol.

Entrada					Rto. (%)		Total Imp. Gadobutrol (%, HPLC)
1	2						
2	2						
3	2						
4	2						
5	2						
6	2						
7	2						
8	2						
9	2						
10	5						

2.4.7.12.Síntesis de gadobutrol preparando cloruro de gadolinio in situ



Esquema 2.43. Síntesis de gadobutrol con cloruro de gadolinio preparado *in situ*.

2.4.7.13. Síntesis de gadobutrol con [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.4.7.14. Ensayos de recristalización de gadobutrol

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabla 2.72. Estudio de diferentes parámetros en la recrystalización del gadobutrol.

Entrada				Rto. (%)	Total Imp. Gadobutrol de partida (% , HPLC)	Total Imp. Gadobutrol (% , HPLC)
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						

2.4.7.15. Lotes de validación prospectiva de gadobutrol (lotes definitivos)

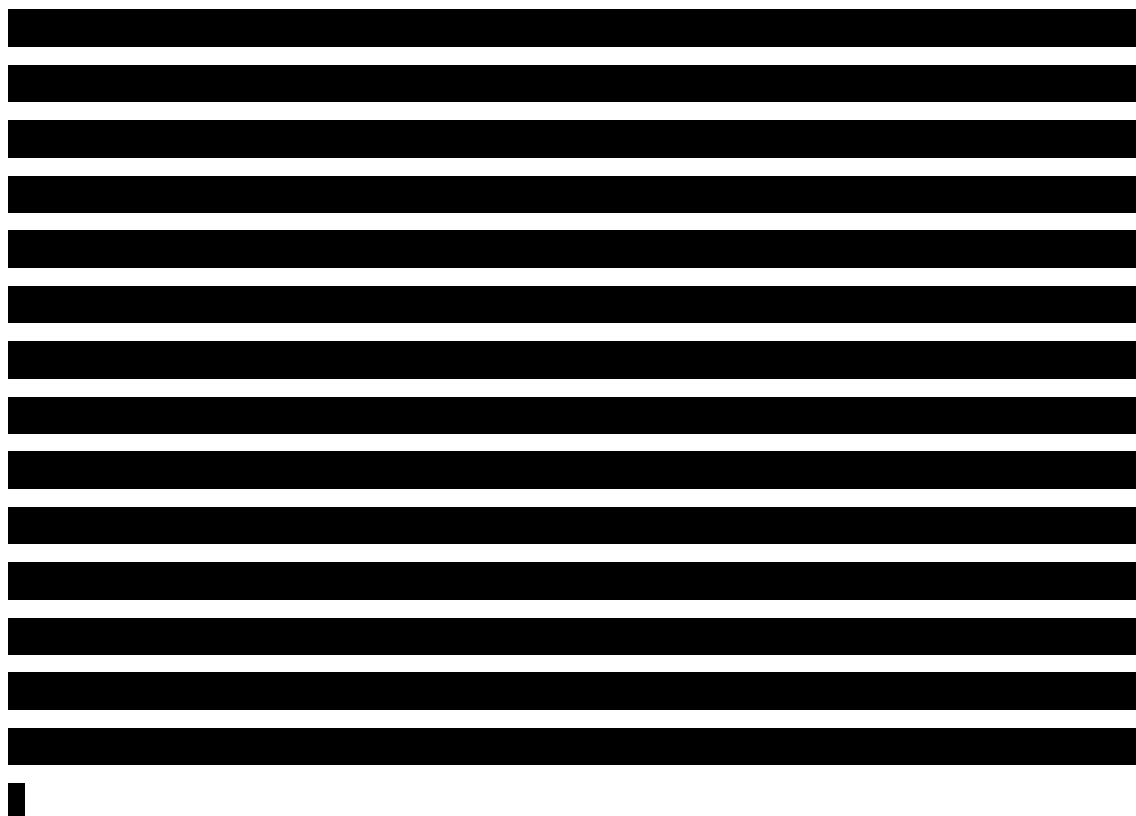
Equipos utilizados

Los equipos involucrados en la validación del proceso se distribuyen de acuerdo con las operaciones realizadas (Tabla 2.73). Los equipos utilizados en los lotes de validación son equipos del laboratorio de I+D planificados en el protocolo de validación. Todos ellos han demostrado ser adecuados y no se han producido incidencias con respecto a los mismos.

Tabla 2.73. Equipos utilizados en la validación del proceso.

Posición N°	Operación	Equipo utilizado
1	Mezcla de materias primas/ Destilación/ Precipitación	Reactor 20 L
2	Aislamiento	Embudo büchner, Kitasato 5 L, filtro de papel
3	Secado	Estufa I+D

2.4.7.15.1. Síntesis del GDB0



Todos los materiales, incluyendo los números de lote y las cantidades, utilizados en la validación del proceso vienen detallados en la siguiente tabla:

Tabla 2.74. Materiales utilizados.

	Lote		Lote		Lote		Lote	
KP-146A.03/24	MP23/256		MP19/468		MP20/467		MP23/300	
KP-146A.04/24	MP23/256		MP19/468		MP20/467		MP23/300	
KP-146A.05/24	MP23/256		MP19/468		MP20/467		MP23/300	
KP-146A.06/24	MP23/256		MP19/468		MP20/467		MP23/300	

	Lote		Lote	
KP146A.03/24	PF23/186		MP20/40	
KP146A.04/24	PF23/186		MP20/40	
KP146A.05/24	PF23/186		MP20/40	
KP146A.06/24	PF23/186		MP20/40	



Esquema 2.44. Síntesis del GDB0.

2.4.7.15.2. Síntesis del GDB1·4HCl

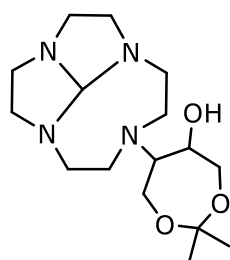
[Redacted text block]

Todos los materiales, incluyendo los números de lote y las cantidades, utilizados en la validación del proceso vienen detallados en la siguiente tabla:

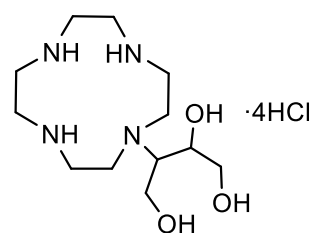
Tabla 2.75. Materiales utilizados.

	Lote		Lote		Lote	
KP-146B.03/23	KP146A.03/23		MP23/334		MP23/334	
KP-146B.04/23	KP146A.04/23		MP23/334		MP23/334	
KP-146B.05/23	KP146A.05/23		MP23/144		MP23/144	
KP-146B.06/23	KP146A.06/23		MP23/144		MP23/144	

	Lote		Lote		Lote		Lote
KP-146B.03/23	PI23/842		N.P.		MP23/303		PI23/239
KP-146B.04/23	PI23/842		N.P.		MP23/303		PI23/239
KP-146B.05/23	PI23/842		N.P.		MP23/303		PI23/239
KP-146B.06/23	PI23/842		N.P.		MP23/303		PI23/910



GDB0



GDB1

Esquema 2.45. Síntesis del GDB1·4HCl.

2.4.7.15.3. Síntesis del

[Redacted text block]

Todos los materiales, incluyendo los números de lote y las cantidades, utilizados en la validación del proceso vienen detallados en la siguiente tabla:

Tabla 2.76. Materiales utilizados.

	Lote			Lote	
KP-155A.01/23	KP146B.03/23		MP23/409		
KP-155A.02/23	KP146B.04/23		MP23/409		
KP-155A.03/23	KP146B.05/23		MP23/409		
KP-155A.04/23	KP146B.06/23		MP23/409		

	Lote			Lote			Lote		
KP-155A.01/23	N.P.		MP23/313		MP22/322		PI23/910		
KP-155A.02/23	N.P.		MP23/313		MP22/322		PI23/910		
KP-155A.03/23	N.P.		MP23/313		MP22/386		PI23/910		
KP-155A.04/23	N.P.		MP23/313		MP22/386		PI23/910		



Esquema 2.46. Síntesis del [REDACTED]

2.4.7.15.4. Síntesis del gadobutrol crudo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Todos los materiales, incluyendo los números de lote y las cantidades, utilizados en la validación del proceso vienen detallados en la siguiente tabla:

Tabla 2.77. Materiales utilizados.

	Lote		Lote		Lote	
KP-155B.01/23	KP155A.01/23		MP23/385		MP23/323	
KP-155B.02/23	KP155A.02/23		MP23/385		MP23/323	
KP-155B.03/23	KP155A.03/23		MP23/385		MP23/323	
KP-155B.04/23	KP155A.04/23		MP23/385		MP23/323	

	Lote		Lote		Lote		Lote
KP-155B.01/23	N.P.		MP23/313		MP23/323		PI23/910
KP-155B.02/23	N.P.		MP23/313		MP23/323		PI23/910
KP-155B.03/23	N.P.		MP23/313		MP23/323		PI23/910
KP-155B.04/23	N.P.		MP23/313		MP23/323		PI23/910



Esquema 2.47. Síntesis del gadobutrol.

2.4.7.15.5. Primera etapa de purificación del gadobutrol

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Todos los materiales, incluyendo los números de lote y las cantidades, utilizados en la validación del proceso vienen detallados en la siguiente tabla:

Tabla 2.78. Materiales utilizados.

	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	Lote	[REDACTED]	Lote	[REDACTED]	Lote	[REDACTED]	Lote	[REDACTED]
KP-155C.01/23	KP155B.01/23	[REDACTED]	MP23/339	[REDACTED]	N.P.	[REDACTED]	PI23/910	[REDACTED]
KP-155C.02/23	KP155B.02/23	[REDACTED]	MP23/339	[REDACTED]	N.P.	[REDACTED]	PI23/910	[REDACTED]
KP-155C.03/23	KP155B.03/23	[REDACTED]	MP23/339	[REDACTED]	N.P.	[REDACTED]	PI23/910	[REDACTED]
KP-155C.04/23	KP155B.04/23	[REDACTED]	MP23/339	[REDACTED]	N.P.	[REDACTED]	PI23/910	[REDACTED]



Esquema 2.48. Primera etapa de purificación del gadobutrol.

2.4.7.15.6. Segunda etapa de purificación del gadobutrol

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

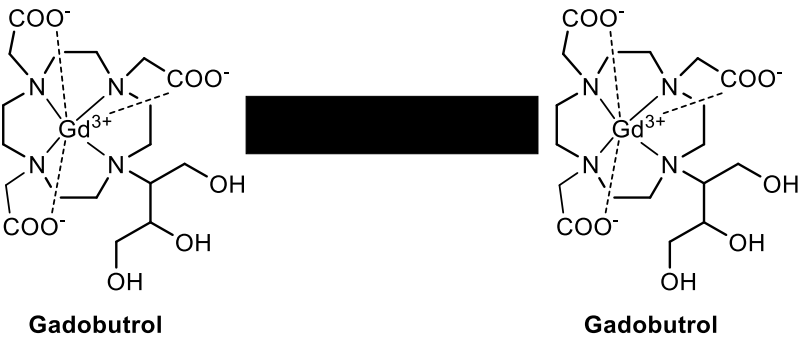
[REDACTED]

[REDACTED]

Todos los materiales, incluyendo los números de lote y las cantidades, utilizados en la validación del proceso vienen detallados en la siguiente tabla:

Tabla 2.79. Materiales utilizados.

	Lote		Lote		Lote	
KP-155D.01/23	KP155C.01/23		N.P.		PI23/910	
KP-155D.02/23	KP155C.02/23		N.P.		PI23/910	
KP-155D.03/23	KP155C.03/23		N.P.		PI23/910	
KP-155D.04/23	KP155C.04/23		N.P.		PI23/910	



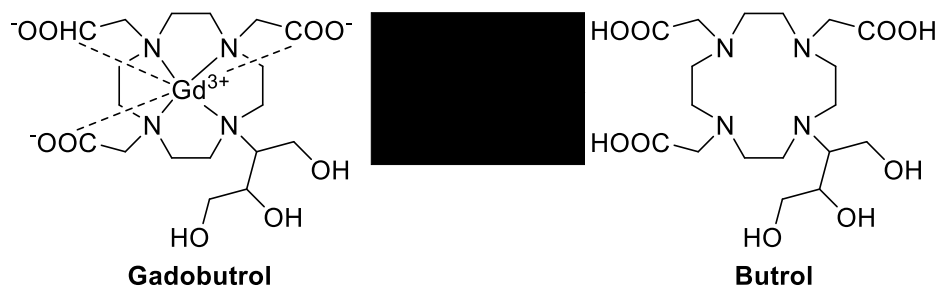
Esquema 2.49. Segunda etapa de purificación del gadobutrol.

2.4.7.16.Síntesis de calcobutrol a partir de

Tabla 2.80. Ensayos iniciales de síntesis de calcobutrol a partir de [REDACTED]

Entrada	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Peso (g)	Pureza (%)
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



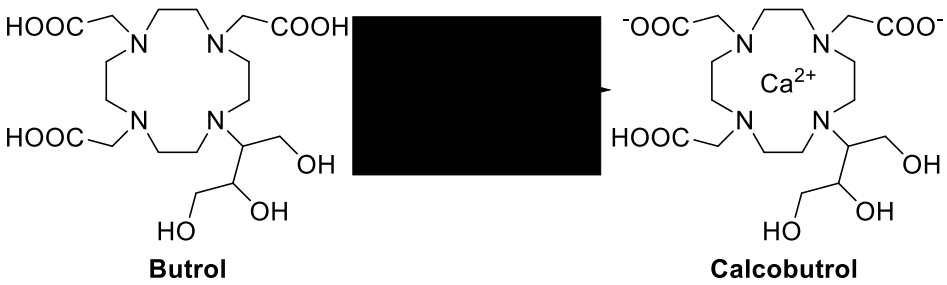


Esquema 2.51. Síntesis de butrol a partir de gadobutrol.

Síntesis de calcobutrol utilizando

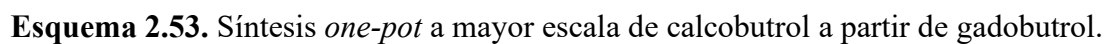
Tabla 2.82. Síntesis de calcobutrol utilizando

Entrada			Producto obtenido (g)	Pureza (%)	Cont. de calcio (%)
1					
2					
3					



Esquema 2.52. Síntesis de calcobutrol a partir de butrol.

Entrada	Gadobutrol (g)	Producto obtenido (g)	Pureza (%)	Cont. de calcio (%)
1	100			



2.4.7.19. Recristalizaciones de calcobutrol

Tabla 2.84. Resultados de las recrystalizaciones de calcobutrol.

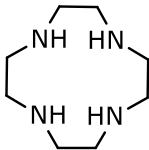
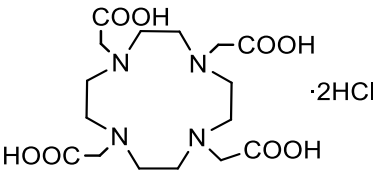
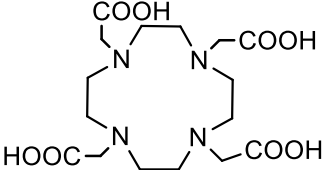
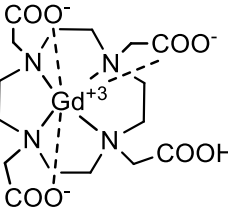
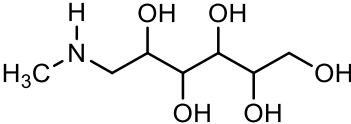
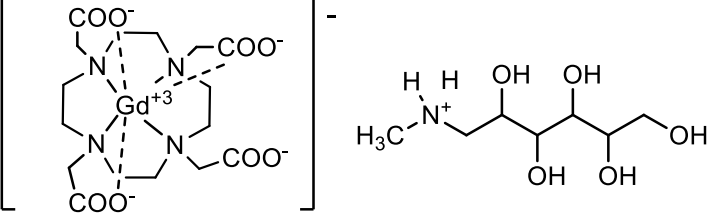
Entrada	Calcobutrol (g)			Peso (g)	Pureza producto (%)	Pureza inicial (%)
1	5					
2	4					
3	10					
4	10					

2.5. Bibliografia

- (1) Platzek, J.; Blaszkiewicz, P.; Gries, H.; Luger, P.; Michl, G.; Müller-Fahrnow, A.; Radüchel, B.; Sülzle, D. Synthesis and Structure of a New Macrocyclic Polyhydroxylated Gadolinium Chelate Used as a Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging. *Inorg. Chem.* **1997**, *36* (26), 6086–6093. <https://doi.org/10.1021/ic970123t>.
- (2) Platzek, J.; Gries, H.; Weinmann, H-J.; Schumann-Giampieri, G.; Press, W-R. 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-Butyltriols, Process for Their Preparation, and Pharmaceutical Agents Containing These Compounds. EP 0448191 A1, 1991. <https://lens.org/153-626-334-167-170>.
- (3) Xiangtian, L.; Junrong, T. A.; Biao, L. U.; Yingjie, L. A. I.; Long, L.; Dexun, X. I. E. Method for Preparing High-Purity Gadobutrol, CN 108299322, 2018. <https://lens.org/015-920-794-776-237>.
- (4) Johannes, P.; Peter, B.; Orlin, P.; Holger, H. Lithium Complexes of N-(1-Hydroxymethyl-2,3-Dihydroxypropyl)- 1,4,7-Triscarboxymethyl-1,4,7,10-Tetraazacyclododecane, Production and Use Thereof. SK 287424 B6, 2010. <https://lens.org/010-232-306-773-379>.
- (5) Lim, G. J.; Chang, S. K.; Byeon, C. H.; YOON, H.J.; Kim, M.S. A Method for Preparing Gadobutrol. WO 105172 A3, 2016. <https://lens.org/005-225-912-826-040>.
- (6) Johannes, P.; Wilhelm, T. Preparation of High-Purity Gadobutrol. EP 2896405 B1, 2020. <https://lens.org/168-420-540-106-759>.
- (7) Tóth, É.; Király, R.; Platzek, J.; Radüchel, B.; Brücher, E. Equilibrium and Kinetic Studies on Complexes of 10-[2,3-Dihydroxy-(1-Hydroxymethyl)-Propyl]-1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7-Triacetate. *Inorganica Chim. Acta* **1996**, *249* (2), 191–199. [https://doi.org/10.1016/0020-1693\(96\)05094-3](https://doi.org/10.1016/0020-1693(96)05094-3).
- (8) Johannes, P.; Wilhelm, T. Preparation of High-Purity Gadobutrol. WO 143355 A1, 2012. <https://lens.org/113-525-462-692-523>.
- (9) Reddy, P. M.; Babu, R. J.; Reddy, P. B. Process for the Preparation of 2,2',2''-(10-((2R,3S)-1,3,4-trihydroxybutan-2-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl) triacetic acid and its Complexes. WO 012372 A1, 2020. <https://lens.org/169-413-886-042-423>.
- (10) Jong, L. S.; Myoung, Y. D.; Byuong, L. W. Method for Manufacturing Calcobutrol. EP 3875453 A1, 2021. <https://lens.org/146-905-247-011-141>.
- (11) Johannes, P.; Wilhelm, T. Method for Producing the Crystalline Form of Modification A of Calcobutrol. WO 059914 A1, 2018. <https://lens.org/156-881-447-782-978>.
- (12) Yong, L. J.; Jong, L. S.; Kang, B. K.; Byuong, L. W.; Sang, L. O.; Myoung, Y. D.; Bang, J. H.; Young, S. K. Method for Producing Calcobutrol. EP 3733651 B1, 2022. <https://lens.org/036-528-341-861-979>.
- (13) Yanjun, W. E. I.; Jian, W.; Yang, G. A. N.; Ting, S.; Changquan, H.; Zhang, W. E. I.; Guoyan, Z.; Yanping, X. Preparation Method of Sodium Combbutrol Calcium and Intermediate Thereof. CN 117777044 A, 2024. <https://lens.org/089-012-912-409-026>.

3. GADOTERATO DE MEGLUMINA

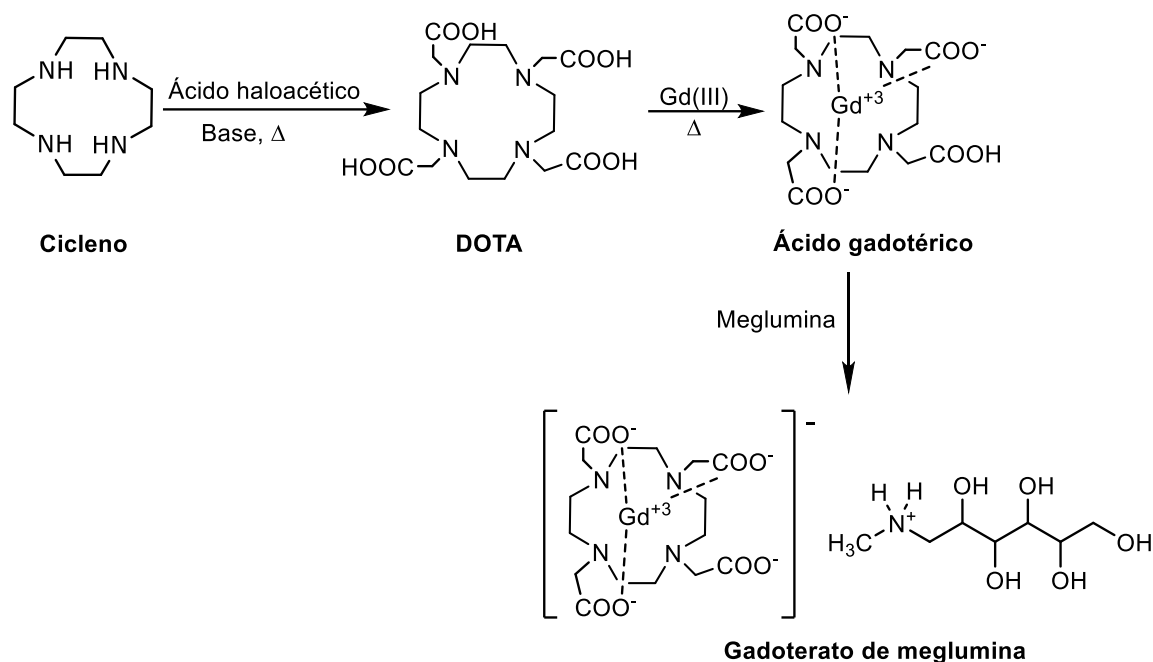
3.0. Listado de compuestos

 Ciclono	 DOTA·2HCl	 DOTA
 Ácido gadotérico	 Meglumina	
 Gadoterato de meglumina		

3.1. Introducción

El gadoterato de megluminio, comúnmente llamado gadoterato de meglumina es la sal que contiene el catión resultante de protonar la meglumina (*N*-metil-*D*-glucamina) y, como anión, el complejo de gadolinio(III) con el ligando tetraaniónico resultante de desprotonar los cuatro grupos COOH del ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA). Es el único GBCA que es a la misma vez macrocíclico e iónico y, consecuentemente, tiene la mayor estabilidad cinética y termodinámica. Esto es debido a que la rigidez de los complejos de gadolinio macrocíclicos provoca grados de disociación considerablemente menores a los encontrados en los complejos lineales. Además, la basicidad del ligando es mayor que la de cualquier otro GBCA, lo que favorece la estabilidad termodinámica porque el gadolinio(III) es un ácido duro y tiene afinidad por los ligandos con átomos dadores que actúen como bases de Lewis duras.¹⁻⁴ Además, aunque las diferencias entre el número de reacciones adversas en humanos de los distintos GBCA son muy difíciles de medir por la baja frecuencia de estos sucesos, un estudio de más de medio millón de dosis de GBCA administradas ha concluido que el gadoterato de meglumina produce menos reacciones inmediatas adversas que el gadobutrol o el gadoteridol.⁵ Por estos motivos, cada vez hay más hospitales y clínicas de radiología que deciden cambiar su GBCA de uso habitual por el gadoterato de meglumina y su interés en el mercado crece anualmente.⁶

El proceso sintético para obtener gadoterato de meglumina a menudo requiere procesos de purificación muy caros como el uso de resinas de intercambio iónico o el uso de disolventes orgánicos tóxicos como el metanol, que pueden encontrarse en el producto final.⁷⁻⁹ La ruta sintética habitual para el gadoterato de meglumina parte del 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, que se hace reaccionar con un ácido haloacético y una base inorgánica para obtener el ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético, comúnmente llamado DOTA. El ácido cloroacético es el agente de alquilación más habitual y el hidróxido sódico es la base más común. El DOTA actúa como ligando frente al ion gadolinio(III) para formar el ácido gadotérico, que reacciona con meglumina para formar la sal de gadoterato de meglumina. El óxido de gadolinio suele ser la fuente de gadolinio(III) más utilizada (Esquema 3.1).



Esquema 3.1. Síntesis general del gadoterato de meglumina.

Uno de los principales problemas de esta síntesis es la purificación del ligando DOTA, que siempre requiere de la utilización de resinas de intercambio iónico o de equipos de nanofiltración.^{10,11} Además, la purificación del producto final también genera problemas debido a la elevada solubilidad del mismo, por ello, algunos procedimientos encontrados en la bibliografía utilizan equipos de secado por pulverización o directamente mantienen el producto en estado líquido.^{12,13} Por tanto, hay un interés por sintetizar gadoterato de meglumina en una escala industrial y en reducir a la misma vez los pasos para obtener un producto de elevada pureza.

3.2. Resultados y discusión (Contenido inhibido por la resolución de la Comisión General de Doctorado de fecha 13/05/2025)

3.2.1. Síntesis de DOTA·2HCl

Las rutas sintéticas que se han estudiado para el gadoterato de meglumina conllevan la preparación del intermedio ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA) que actúa como ligando en el producto final.¹⁴ Su método de síntesis más extendido consiste en la reacción de ciclono con ácido cloroacético en condiciones básicas¹⁵ Para este trabajo se decidió sintetizar DOTA·2HCl, cuya preparación no requiere de equipos o técnicas costosas (Esquema 3.2). Este producto no suele tener demasiado interés comercial puesto que las patentes descritas para la síntesis del

gadoterato de meglumina siempre emplean la forma neutra del DOTA o su base conjugada como material de partida. Además, dado que para la purificación del DOTA siempre se emplean resinas de intercambio iónico o procesos de nanofiltración,^{10,11} sería interesante demostrar si un procedimiento sintético que parta de DOTA·2HCl evita el uso de resinas iónicas para lograr la preparación del GBCA.



Esquema 3.2. Síntesis de DOTA·2HCl.

La síntesis de DOTA·2HCl se llevó a cabo haciendo reaccionar ciclono disuelto en agua con ácido cloroacético. Se necesita un medio básico para que la reacción transcurra y se probó

[REDACTED]

[REDACTED] El método de HPLC designado para el seguimiento de la reacción es el de “Derivados del ciclono” que es capaz de identificar el material de partida, el producto obtenido y alguno de los intermedios de reacción, como el intermedio final DO3A que indica cuándo se ha completado la reacción. En la Figura 3.1 se muestra el cromatograma típico de la mezcla de reacción.

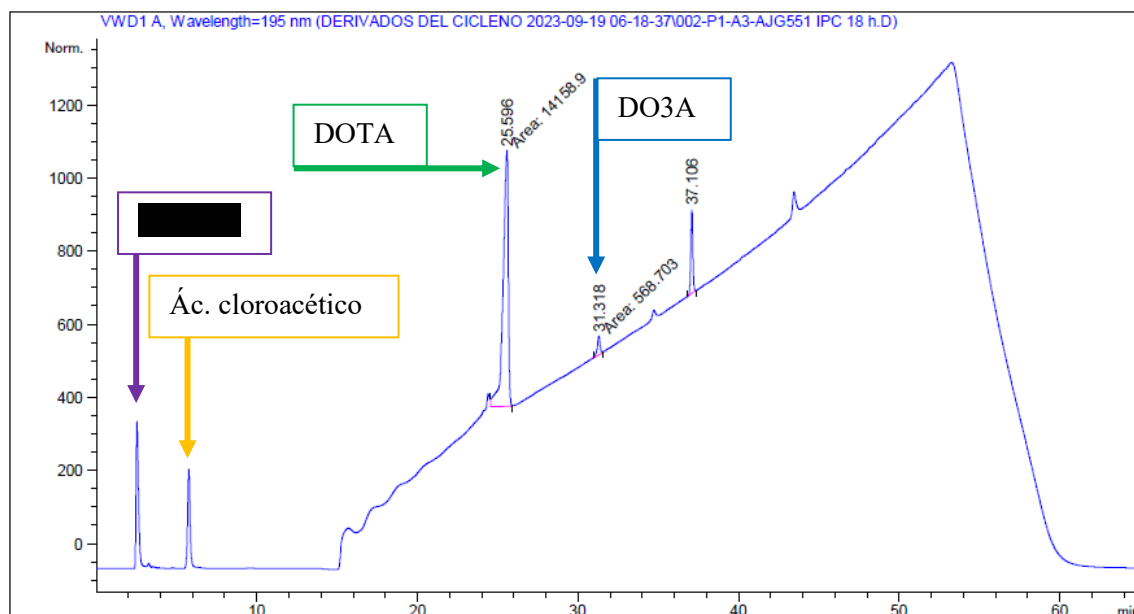


Figura 3.1. Cromatograma de un IPC de la síntesis del DOTA·2HCl tras [REDACTED] (método “Derivados del cicleno”).

La síntesis del DOTA·2HCl genera [REDACTED] cuya cantidad se puede determinar por un ensayo analítico de determinación de cenizas, el cual consiste en la calcinación de una muestra de producto final y la determinación gravimétrica del residuo en porcentaje respecto al material inicial. En dicho residuo, toda la materia orgánica se ha volatilizado y únicamente permanecen las cenizas inorgánicas. Se hicieron reacciones de síntesis de DOTA·2HCl a diferentes concentraciones para comprobar cómo afectaba este parámetro a la cantidad de [REDACTED] presente en la muestra (Tabla 3.1). [REDACTED]

[REDACTED] razón por la que se ha optado por las condiciones utilizadas en la entrada 1 de la Tabla 3.1 como la concentración ideal, dado que [REDACTED]

[REDACTED]. El porcentaje de cenizas obtenido se considera aceptable debido a que [REDACTED]

[REDACTED] (Figura 3.2).

Tabla 3.1. Influencia del volumen de disolvente empleado

Entrada	Disolvente (mL)	Cenizas (%)	K.F. (%)	Rto. (%)	Pureza (%)
1					
2					
3					
4					

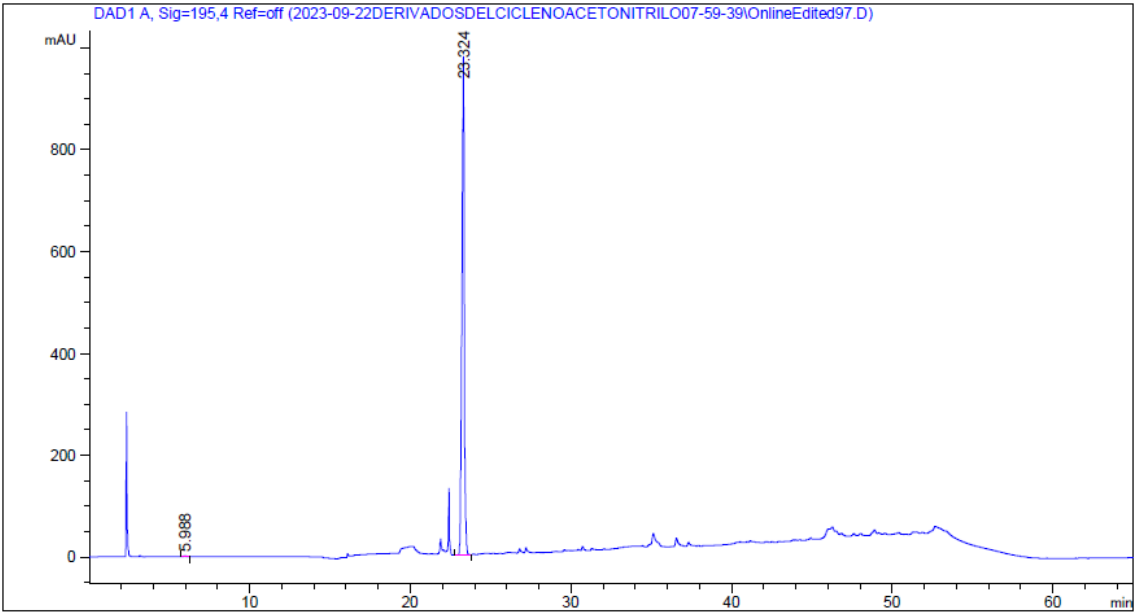


Figura 3.2. Cromatograma de DOTA·2HCl (método “Derivados del cicleno” con)

Se ha observado que el tiempo necesario para completar la reacción

(Tabla 3.2).

Tabla 3.2. Síntesis de DOTA·2HCl.

Entrada			Cenizas (%)	K.F. (%)	Rto. (%)	Pureza (%)
1						
2						
3						
4						

Se logró sintetizar DOTA·2HCl utilizando cantidades de doscientos gramos de material de partida con buen rendimiento y sin diferencias significativas en los datos de Karl-Fischer y cenizas (Tabla 3.3).

Tabla 3.3. Síntesis de DOTA·2HCl.

Entrada	Cenizas (%)	K.F. (%)	Rto. (%)	Pureza (%)
1				
2				

Se exploró la síntesis de DOTA·2HCl utilizando . Se observó que, mientras que a una escala de 20 g de cicleno el porcentaje de cenizas era adecuado, al aumentar la escala se el contenido de sales del producto aumentaba considerablemente y la determinación de su pureza por HPLC no fue fiable por dar un cromatograma demasiado sucio (Tabla 3.4). El

Tabla 3.4. Síntesis de DOTA·2HCl

Entrada	Cicleno (g)	Disolvente (mL)	Cenizas (%)	K.F. (%)	Rto. (%)	Pureza (%)
1						
2						

Finalmente, se logró convertir el clorhidrato obtenido en DOTA sin moléculas de HCl utilizando trietilamina como base e incluso se realizó un pequeño escalado hasta 100 gramos (Tabla 3.5). Ninguna muestra presentó residuos inorgánicos en la determinación de cenizas y, según los cromatogramas de HPLC, las muestras obtenidas no contienen cloruros.

Tabla 3.5. Síntesis de DOTA.

Entrada	DOTA·2HCl (g)			Karl-Fischer (%)	Rto. (%)	Pureza (HPLC, %)
1	10					
2	50					
3	100					

3.2.2. Desarrollo de un método de obtención de ácido gadotérico a partir de DOTA·2HCl

Para analizar los productos obtenidos de la síntesis de ácido gadotérico, se decidió continuar con el método “Derivados del cicleno” porque se pueden diferenciar claramente los picos del material de partida y el producto final. Sin embargo, se sospechaba que este método no era el ideal para el ácido gadotérico al igual que no lo era para el gadobutrol, pero el ácido gadotérico aún no presenta un método analítico publicado por la farmacopea europea que pueda servir como referente. Se debe tener en cuenta que las muestras a analizar no deben prepararse en ácido fosfórico, como indica el método, ya que este ácido descompleja el gadolinio. Por ello, se decidió utilizar [REDACTED]. Se comprobó que el método de farmacopea para el gadobutrol no era útil para analizar el ácido gadotérico ni el gadoterato de meglumina. Por consiguiente, para este estudio se continuó utilizando el método “Derivados del cicleno”.

El estudio de la síntesis del ácido gadotérico (1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1-acético-4,7,10-triacetato gadolinio(III)) se abordó siguiendo un procedimiento basado en el método descrito en 2012 por Chuburu, Roullin et al.¹⁶ Este método consiste en adicionar Gd₂O₃ a una disolución de DOTA en agua, calentar a 95 °C para completar la reacción y precipitar el compuesto en acetona (Esquema 3.3). Sin embargo, al realizar las pruebas utilizando el DOTA·2HCl, los cromatogramas de los sólidos obtenidos mostraban [REDACTED]

[REDACTED] (Tabla 3.6, entrada 1; Figura 3.3).



Esquema 3.3. Síntesis de ácido gadotérico siguiendo un procedimiento encontrado en la bibliografía.¹⁶

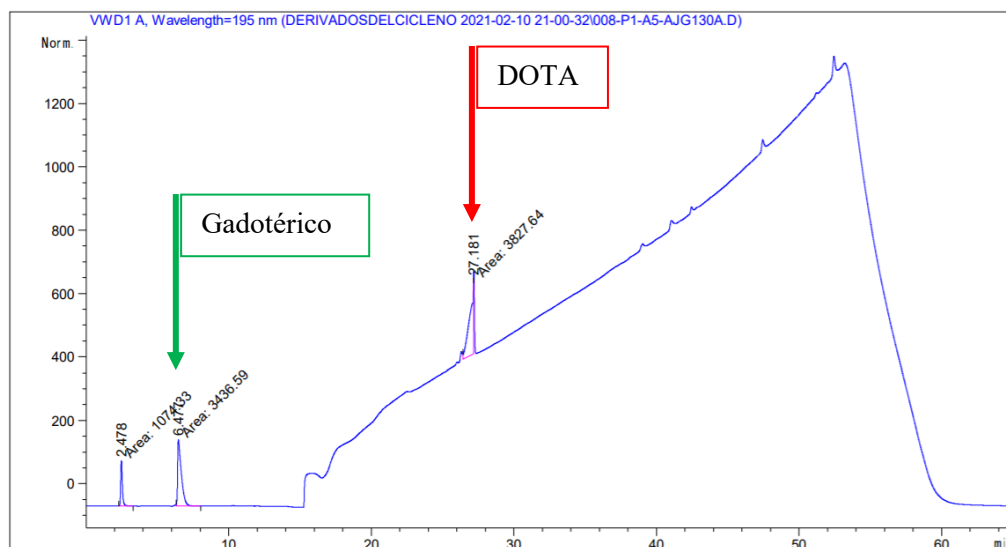


Figura 3.3. Cromatograma de una muestra de ácido gadotérico obtenida por un procedimiento análogo al descrito en la bibliografía (método “Derivados del cicleno”).

Se realizó otro experimento utilizando



Esquema 3.4. Síntesis de ácido gadotérico, utilizando disvil como precipitante.

Se realizó un experimento similar [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Esquema 3.5). El cromatograma de HPLC de esta muestra [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Tabla 3.6, entrada 3).



Esquema 3.5. Síntesis de ácido gadotérico [REDACTED]

Tabla 3.6. Resultados de las primeras síntesis de ácido gadotérico.

Entrada	Agente precipitante	[REDACTED]	Rto. (%)	Pureza (% , HPLC)
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

En la bibliografía hay descritas reacciones de complejación de gadolinio con reactivos análogos en las que se utilizan bases para mantener el pH de la mezcla dentro de unos valores concretos a lo largo del transcurso de la reacción.¹⁷ Por ello, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Esquema 3.6). De esta manera [REDACTED]
[REDACTED] (Tabla 3.7). Además, se observó que [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Tabla 3.7, entrada 6).



Esquema 3.6. Síntesis de ácido gadotérico

Tabla 3.7. Resultados de la síntesis de ácido gadotérico

Entrada			Rendimiento (%)	Pureza (%, HPLC)
1				
2				
3				
4				
5				
6				

Adicionalmente se realizó un ensayo

(Esquema 3.7). Sin embargo, según su cromatograma (Figura 3.4),



Esquema 3.7. Síntesis de ácido gadotérico

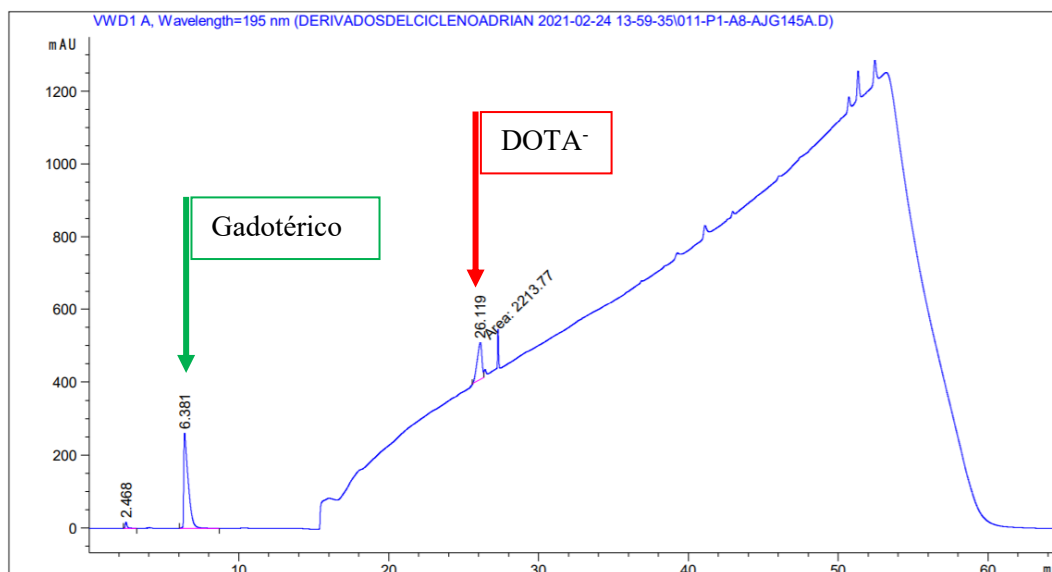


Figura 3.4. Cromatograma del ácido gadotérico sintetizado

3.2.3. Optimización de la síntesis de ácido gadotérico.

Se estudió la síntesis de ácido gadotérico

(Tabla 3.8).

(Esquema 3.8). Durante los

análisis de los sólidos obtenidos, se observó que el cromatograma de HPLC mostraba



Esquema 3.8. Síntesis de ácido gadotérico

Tabla 3.8. Resultados de la síntesis de ácido gadotérico

Entrada		KF (%)	Rto. (%)*	Pureza (%)**	Imp. sal (%)	Imp. DOTA (%)	Contenido de Gd*** (%)
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							

*Considerando la humedad; ** Pureza determinada por el método "Derivados del cicleno", usando MeCN en el canal B. *** % de Gd respecto del esperado para el ácido gadotérico puro.

En los cromatogramas del ácido gadotérico obtenido se observó

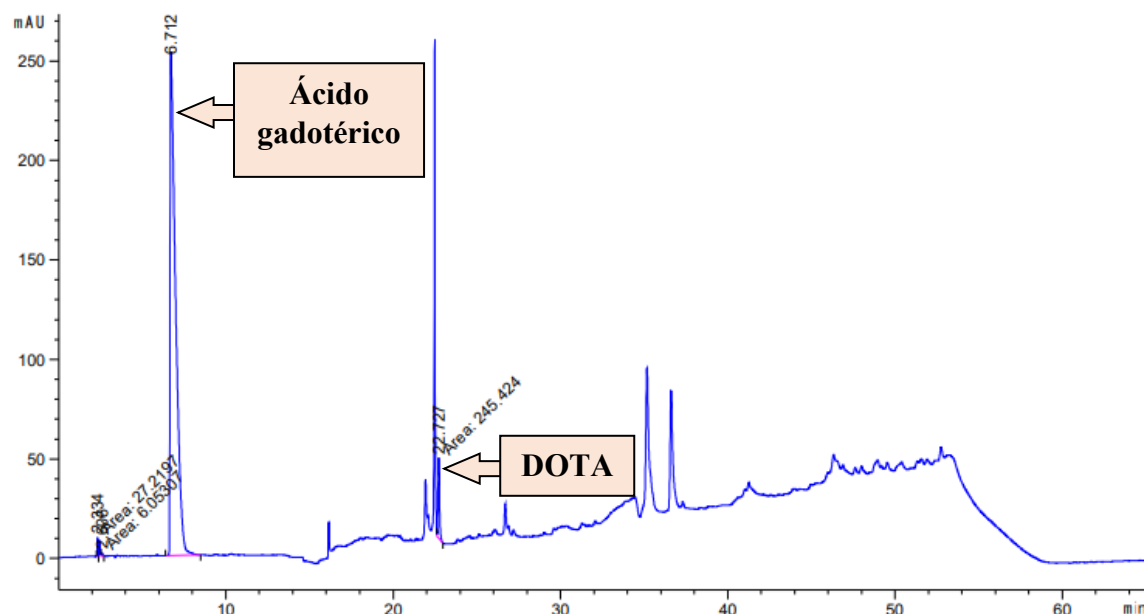


Figura 3.5. Cromatogramas de ácido gadotérico con impureza de DOTA. El resto de picos del cromatograma corresponden al blanco (método “Derivados del cicleno” [REDACTED]).

Se han repetido los últimos análisis usando el mismo método para todo el proceso y asegurándonos de que la reacción se completaba mediante un seguimiento IPC (Tabla 3.9). Se observó que [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabla 3.9. Resultados de la síntesis de ácido gadotérico

Entrada		KF (%)	Rto. (%)*	Pureza (%)**	Imp. sal (%)	Imp. DOTA (%)	Contenido de Gd*** (%)
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							

*Considerando Humedad; ** Pureza método derivados del cicleno, . *** % de Gd respecto del esperado para el ácido gadotérico puro.

Se han realizado pruebas incrementando el volumen de la mezcla de reacción con el objetivo de que el descenso de la concentración provocara una disminución de la cantidad de sales en el producto aislado (Tabla 3.10). Sin embargo, aunque

Tabla 3.10. Síntesis de ácido gadotérico

Entrada			KF (%)	Rto. (%)*	Pureza (%)**	Imp. sal (%)	Imp. DOTA (%)	Contenido de Gd*** (%)
1								
2								
3								
4								
5								
6								

*Considerando Humedad; ** Pureza método derivados del cicleno . *** % de Gd respecto del esperado para el ácido gadotérico puro.

También se hicieron pruebas a temperaturas de reacción más bajas para comprobar el efecto de la misma sobre la reacción (Tabla 3.11). Se observó que

Tabla 3.11. Resultados de la síntesis de ácido gadotérico

Entrada		KF (%)	Rto. (%)*	Pureza (%)**	Imp. sal (%)	Imp. DOTA (%)	Contenido de Gd*** (%)
1							
2							
3							
4							

*Considerando Humedad; ** Pureza método derivados del cicleno, . *** % de Gd respecto del esperado para el ácido gadotérico puro.

Después de que se ajustaran todos los parámetros discutidos anteriormente con resultados de rendimiento y pureza aceptables, se procedió a realizar un pequeño escalado de la reacción partiendo de cien gramos de DOTA·2HCl. La síntesis a mayor escala permitió obtener ácido gadotérico con un rendimiento y una pureza similares a las obtenidas en las reacciones a menor escala (Tabla 3.12, entrada 1). Se llevaron a cabo dos

recristalizaciones consecutivas del producto obtenido,

(Tabla 3.12, entrada 2),

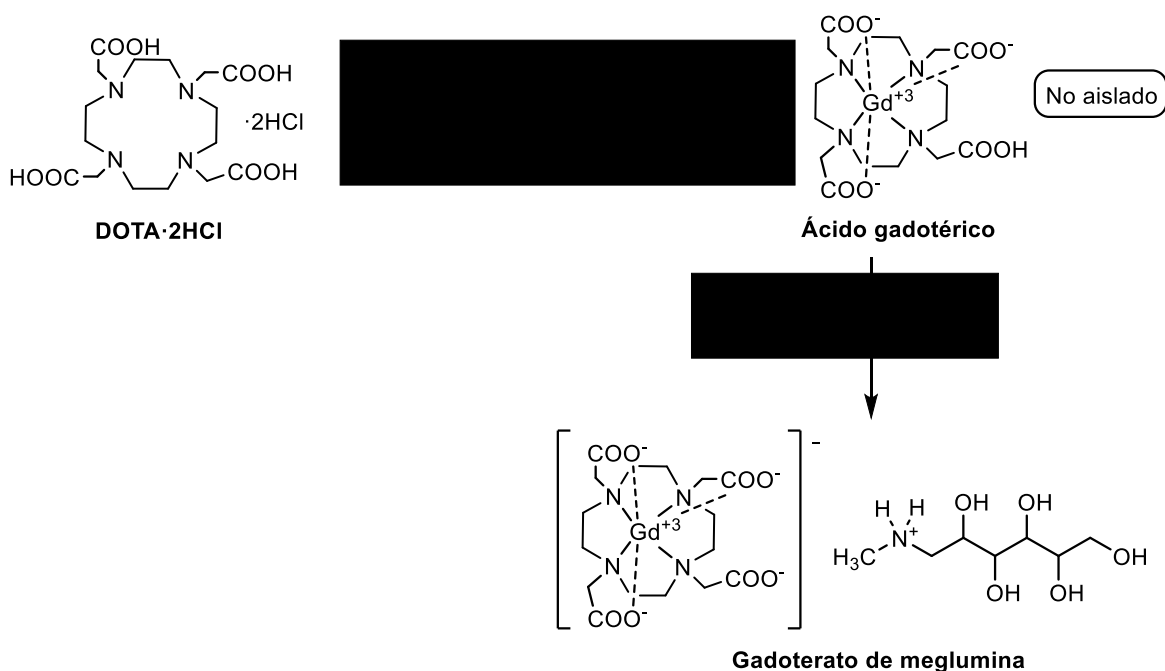
Tabla 3.12. Resultados de la síntesis y purificación del ácido gadotérico a mayor escala.

Entrada		Material de partida (g)	KF (%)	Rto. (%)*	Pureza (%)**	Imp. sal (%)	Imp. DOTA (%)
1							
2							
3							

*Considerando Humedad; ** Pureza método derivados del cicleno, .

3.2.4. Síntesis de gadoterato de meglumina

Para preparar el gadoterato de meglumina se intentó realizar un procedimiento de tipo *one-pot* utilizando (Esquema 3.9). De esta forma, (de acuerdo con su cromatograma de HPLC realizado con el método “Derivados del cicleno”), (Tabla 3.13, entradas 1 y 2).



Esquema 3.9. Síntesis *one-pot* de gadoterato de meglumina.

El rendimiento del producto

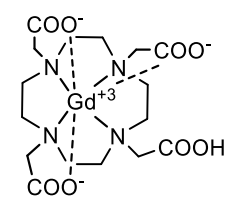
(Tabla 3.13, entrada 3).

Tabla 3.13. Resultados de la síntesis *one-pot* de gadoterato de meglumina.

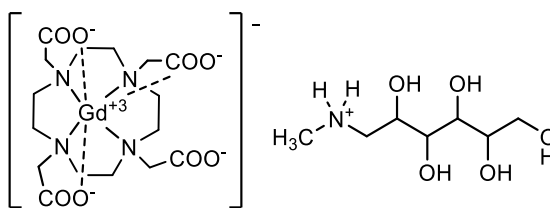
Entrada	DOTA·2HCl (g)	Precipitante	Rto. (%)	Pureza (% , HPLC)
1	1			
2	5			
3	5			

También se intentó sintetizar el gadoterato de meglumina

(Esquema 3.10). La pureza del producto obtenido según los cromatogramas era (Tabla 3.14). Se modificaron algunos parámetros, como



Ácido gadotérico



Gadoterato de meglumina

Esquema 3.10. Síntesis de gadoterato de meglumina,

Tabla 3.14. Optimización de la síntesis de gadoterato de meglumina.

Entrada				Rto. (%)	Pureza (%, HPLC)
1					
2					
3					
4					

Se modificaron las condiciones de precipitación variando la naturaleza del disolvente y la temperatura (Esquema 3.11).

(Tabla 3.15). Con la combinación de ambos métodos

Los datos de pureza de las entradas 4 y 5 de la tabla 3.15 son claramente peores que los del resto de la tabla, pero se atribuye a que esas muestras se analizaron por HPLC utilizando un método menos adecuado para este tipo de muestras que el método “Derivados del cicleno”, por lo que esos resultados no son representativos de las muestras.

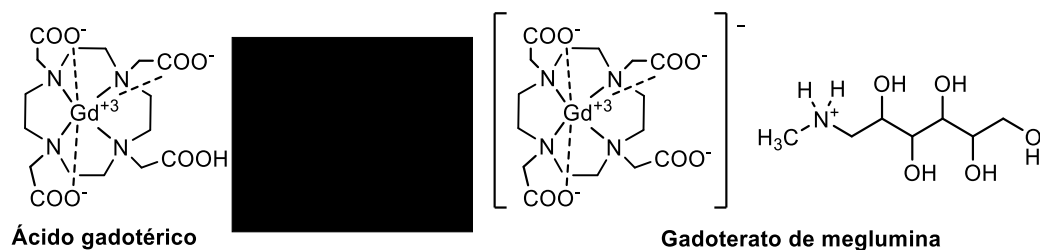
**Esquema 3.11.** Síntesis optimizada de gadoterato de meglumina.

Tabla 3.15. Optimización de la síntesis de gadoterato de meglumina.

Entrada	Ácido gadotérico (g)		Precipitante		Rto. (%)	Pureza (% HPLC)*
1	1					
2	1					
3	1					
4	5					
5	5					

* Determinada por el método “Derivados del cicleno” excepto la pureza de las entradas 4 y 5, en las que se utilizó un método menos apropiado.

Debido a que el método de HPLC utilizado para el análisis de las muestras de gadotérico y gadoterato de meglumina no es el óptimo para alcanzar los estándares requeridos por la farmacopea para su comercialización, y dado que se han alcanzado valores de rendimiento y pureza preliminares elevados (según el análisis por los métodos analíticos disponibles), se decidió detener esta parte de la investigación mientras se desarrolla un nuevo método analítico adecuado.

Por otra parte, los análisis de contenido de gadolinio por ICP, realizados con el mismo método empleado en las muestras de gadobutrol,

(Tabla 3.16).

Tabla 3.16. Resultados del análisis de contenido de gadolinio.

Entrada	Producto	Gd (%)	Entrada	Producto	Gd (%)
1			4		
2			5		
3			6		

3.2.4.1. Contenido de meglumina en el producto final

Tras varios ajustes se llegó a implementar un método analítico capaz de distinguir claramente las señales del gadoterato y la meglumina (Figura 3.6).

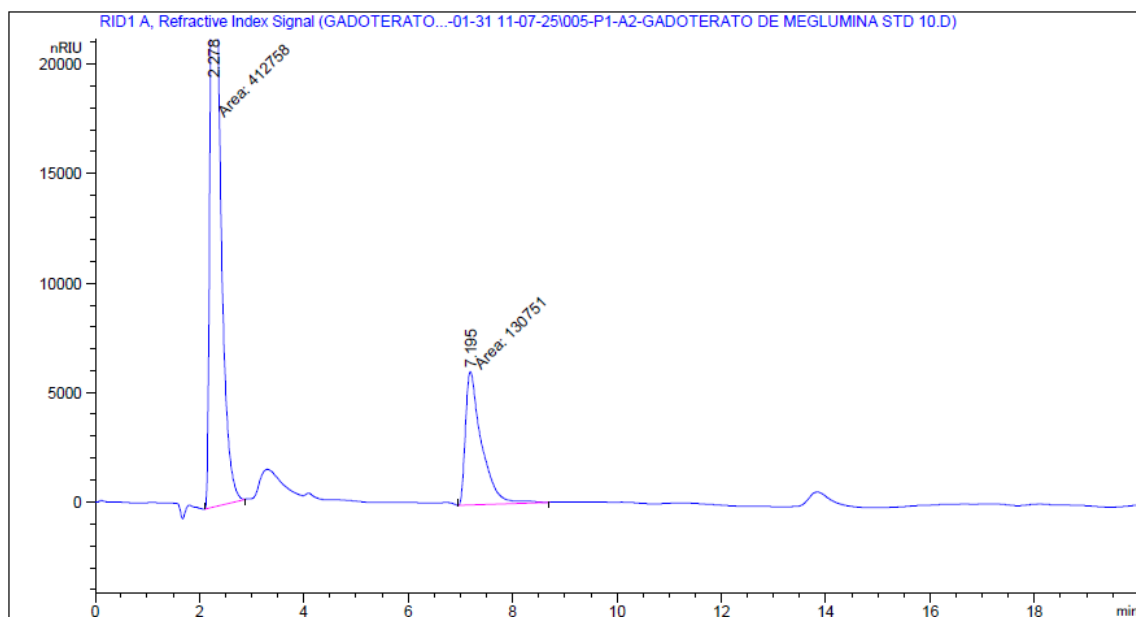


Figura 3.6. Cromatograma del estándar de gadoterato de meglumina.

El análisis por HPLC de las muestras de gadoterato de meglumina aisladas, (Tabla 3.17, entradas 1 y 2).

(Tabla 3.17, entradas 3, 4, 5, 6 y 7).

Tabla 3.17. Resultados de la síntesis de gadoterato de meglumina.

Entrada			Rto. (%)	Contenido gadotérico (HPLC, %)	Contenido meglumina (HPLC, %)
STD					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					

Las muestras con exceso de meglumina se recrystalizaron para reducir su contenido.

Tabla 3.18. Resultados de las recrystalizaciones de gadoterato de meglumina.

Entrada				Producto obtenido (g)	Rto. (%)	Contenido gadotérico (%)	Contenido meglumina (%)
STD							
1							
2							
3							
4							
5							

Se han realizado experimentos de síntesis de gadoterato de meglumina partiendo de un ácido gadotérico puro, adicionando

estarían fuera del rango (98.0–102.0 %) [REDACTED] (Tabla 3.19, entradas 3 y 5).

Tabla 3.19. Resultados de las síntesis de gadoterato de meglumina [REDACTED]

Entrada	Material de partida (g)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Rto. (%)	Contenido gadotérico (%)	Contenido meglumina (%)	Gd (%)
STD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.5. Estudios analíticos y caracterización de los compuestos aislados

3.2.5.1. DOTA·2HCl

El compuesto DOTA·2HCl no está aún sujeto a especificaciones técnicas de producto. Sin embargo, se ha hecho una propuesta de especificaciones que se muestra a continuación:

- Apariencia: polvo blanco cristalino
- Pureza e identificación (HPLC): las muestras suelen tener una pureza superior al 99.0 % con el método “Derivados del cicleno”.
- Cenizas totales (gravimetría): las muestras suelen presentar un valor de 0.25 % con una desviación estándar inferior al 0.2 % por cada tres medidas de muestra problema.
- Cloruros (potenciometría): se espera que el valor observado sea cercano al teórico 14.9 %.
- Identificación (Espectroscopía de absorción infrarroja): debido a que no se cuenta con un estándar comercial con el que comparar, se realizan dos medidas para comprobar la similitud entre ambas.

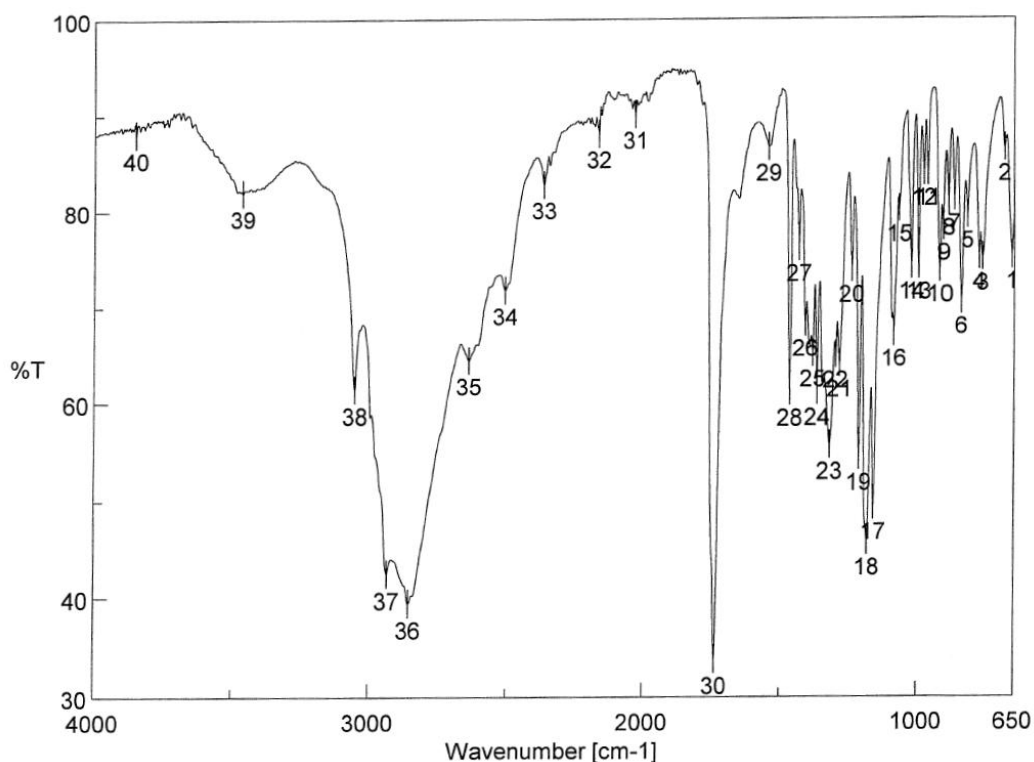


Figura 3.7. Espectro de infrarrojo de DOTA·2HCl.

3.2.5.2. Ácido gadotérico

El ácido gadotérico no está aún sujeto a especificaciones técnicas de producto. Sin embargo, se le hacen varios análisis a modo informativo:

- Apariencia: polvo blanco.
- Pureza e identificación (HPLC): las muestras suelen tener una pureza superior al 98 % con el método “Derivados del cicleno”.
- Contenido de gadolinio (ICP-AES): Se asumen las especificaciones definidas para el gadobutrol (98–102 % de gadolinio respecto al esperado en el producto puro) y las medidas se realizan en un laboratorio externo.

3.2.5.3. Gadoterato de meglumina

El compuesto gadoterato de meglumina no está aún sujeto a especificaciones técnicas de producto. Sin embargo, se le hacen varios análisis a modo informativo:

- Apariencia: polvo blanco.
- Pureza (HPLC): las muestras suelen tener una pureza superior al 98 % con el método “Derivados del cicleno”.

- Contenido de gadolinio (ICP): Se asumen las especificaciones definidas para el gadobutrol (98–102 % de gadolinio respecto al esperado en el producto puro) y las medidas se realizan en un laboratorio externo.
- Contenido de meglumina (HPLC-RID): Las muestras deben tener una proporción en área de gadoterato/meglumina similar al encontrado en el estándar (74 % en gadoterato y 26 % en meglumina).

3.3. Conclusiones

- Se ha estudiado un desarrollo sintético del ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA) con elevado grado de pureza variando las condiciones de concentración, temperatura, equivalentes de reactivos y utilizando un proceso mucho más simple que el encontrado en la bibliografía. El método sintético utiliza el DOTA·2HCl como intermedio y no requiere purificación mediante resinas de intercambio iónico, un aspecto muy relevante para la síntesis a escala industrial de este derivado.
- Es posible utilizar el DOTA·2HCl sintetizado como material de partida para preparar ácido gadotérico mediante el control del pH durante el transcurso de la reacción, llegándose a obtener en una escala de cien gramos con valores de rendimiento y pureza altos (determinados utilizando el método de análisis HPLC desarrollado específicamente en Kinsy, así como ICP de gadolinio, al no haberse descrito un método concreto en la farmacopea).
- La preparación de gadoterato de meglumina se vio dificultada dado el posible equilibrio en disolución entre esta especie y una mezcla de ácido gadotérico y meglumina. Este equilibrio puede desplazarse utilizando un exceso de meglumina en la reacción, si bien no fue posible obtener muestras con la proporción adecuada de meglumina/gadoterato mediante recristalizaciones. Por esta razón la preparación de este derivado se realiza mezclando una cantidad equimolecular de los reactivos y llevando la mezcla a sequedad tras el tiempo adecuado. De esta forma se han obtenido muestras de gadoterato de meglumina con diferentes valores de contenido en meglumina, algunos conformes al estándar.
- Los controles analíticos mediante HPLC de la cantidad de meglumina presente en el gadoterato de meglumina requieren el uso de un detector de índice de refracción (RID) capaz de detectar esta amina alifática.

- Se ha terminado de definir una ruta de síntesis adecuada a las especificaciones conocidas para el gadoterato de meglumina que serán el punto de partida de una futura etapa de escalado.
- Se ha estudiado un desarrollo sintético del ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético DOTA variando las condiciones de concentración, temperatura, equivalentes de reactivos y utilizando un proceso mucho más simple que el encontrado en la bibliografía. El método sintético utiliza el DOTA·2HCl como intermedio y no requiere purificación mediante resinas de intercambio iónico.
- Utilizando el DOTA sintetizado, se ha logrado la síntesis del ácido gadotérico en una escala de cien gramos con valores de pureza y rendimiento altos.
- Se han obtenido muestras de gadoterato de meglumina con diferentes valores de contenido en meglumina, algunos conformes al estándar.
- Se ha terminado de definir una ruta de síntesis adecuada a las especificaciones conocidas del producto y que serán el punto de partida de una futura etapa de escalado.

3.4. Parte experimental (Contenido inhibido por la resolución de la Comisión General de Doctorado de fecha 13/05/2025)

3.4.1. Determinación de la humedad

La determinación del contenido en agua se realizó por valoración con el reactivo Karl-Fischer utilizando un equipo 890 KF titrino.

3.4.2. Espectroscopía infrarroja

Los espectros de infrarrojo se registraron entre 4000–250 cm⁻¹ utilizando un espectrómetro Jasco FT/IR-4600 equipado con un módulo de reflectancia total atenuada (ATR).

3.4.3. Análisis por HPLC

3.4.3.1. Derivados del cicleno

Las condiciones fijadas en el HPLC-UV/Vis deben ser las siguientes:

Columna: [REDACTED]

Fase Móvil:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Run time (min): [REDACTED]

Longitud de onda (nm): [REDACTED]

Flujo (mL/min): [REDACTED]

Temperatura Columna (°C): [REDACTED]

Vol. inyección (μL): [REDACTED]

Blanco: [REDACTED]

Disolución de muestra problema: [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabla 3.20. Gradiente del método “Derivados del cicleno”.

Tiempo (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)
0	100	0
10	100	0
20	100	0
30	100	0
40	100	0
50	100	0
60	100	0
70	100	0
80	100	0
90	100	0
100	100	0

3.4.3.2. Meglumina en gadoterato

Las condiciones fijadas en el HPLC-RID deben ser las siguientes:

Columna: [REDACTED]

Fase móvil: [REDACTED]
[REDACTED]

Run time (min): [REDACTED]

Flujo (mL/min): [REDACTED]

Temp. Columna (°C): [REDACTED]

Temp. RID (°C): [REDACTED]

Vol. Inyección (µL): [REDACTED]

Modo de elución: [REDACTED]

Blanco: [REDACTED]

Disolución de muestra problema: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]



Esquema 3.13. Síntesis de DOTA.

3.4.4.3. Primeros ensayos de síntesis de ácido gadotérico

[Redacted text block]

Tabla 3.21. Primeros ensayos de síntesis de ácido gadotérico.

Entrada	Agente precipitante	[Redacted]	Rto. (%)	Pureza (% , HPLC)
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.4.4.4. Síntesis de ácido gadotérico ajustando el pH

[Redacted text block]

Tabla 3.22. Efecto del pH en el rendimiento y pureza del ácido gadotérico.

Entrada	pH	Agente precipitante	Rendimiento (%)	Pureza (%, HPLC)
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
6	■	■	■	■

3.4.4.5. Síntesis de ácido gadotérico con ■

■

■

■

■

■

■

■



Esquema 3.14. Síntesis de ácido gadotérico utilizando ■

3.4.4.6. Síntesis de ácido gadotérico a distintos valores de pH

■

■

■

Tabla 3.23. Efecto del pH de la mezcla de reacción en el rendimiento y pureza del ácido gadotérico.

Entrada	pH	KF (%)	Rto. (%)*	Pureza (%)**	Imp. sal (%)	Imp. DOTA (%)	Gd*** (%)
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							

*Considerando Humedad; ** Pureza método derivados del cicleno, . *** % de Gd respecto del esperado para el ácido gadotérico puro.



Esquema 3.15. Síntesis de ácido gadotérico a distintos pH.

3.4.4.7. Optimización de la síntesis de ácido gadotérico

3.4.4.7.1. Efecto del volumen de disolvente

Tabla 3.24. Efecto del volumen de disolvente en el rendimiento y pureza del ácido gadotérico.

Entrada			KF (%)	Rto. (%)*	Pureza (%)**	Imp. sal (%)	Imp. DOTA (%)	Contenido de Gd*** (%)
1								
2								
3								
4								
5								
6								

*Considerando Humedad; ** Pureza método derivados del cicleno, . *** % de Gd respecto del esperado para el ácido gadotérico puro.

3.4.4.7.2. Efecto de la temperatura

Tabla 3.25. Efecto de la temperatura de reacción en el rendimiento y la pureza del ácido gadotérico.

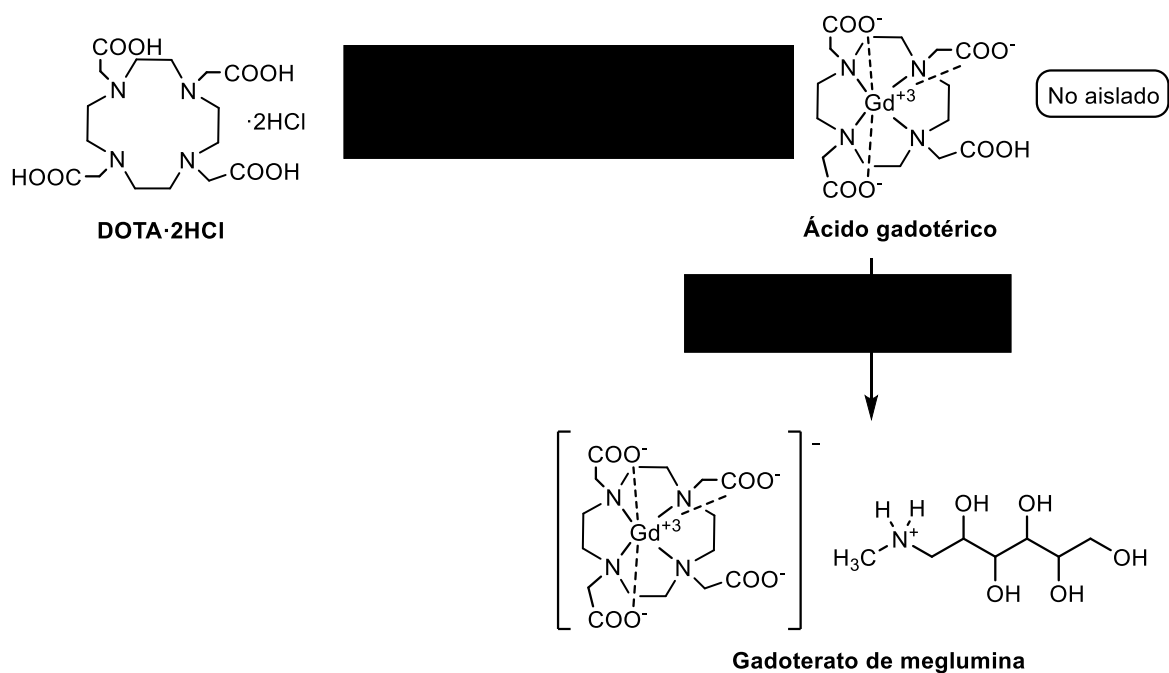
Entrada		KF (%)	Rto. (%)*	Pureza (%)**	Imp. sal (%)	Imp. DOTA (%)	Contenido de Gd*** (%)
1							
2							
3							
4							

*Considerando Humedad; ** Pureza método derivados del cicleno, . *** % de Gd respecto del esperado para el ácido gadotérico puro.

3.4.4.8. Síntesis de gadoterato de meglumina one-pot

Tabla 3.26. Rendimientos y purezas de las muestras de gadoterato de meglumina sintetizadas por el método *one-pot*.

Entrada	DOTA·2HCl (g)	Precipitante	Rto. (%)	Pureza (% , HPLC)
1	1			
2	5			
3	5			



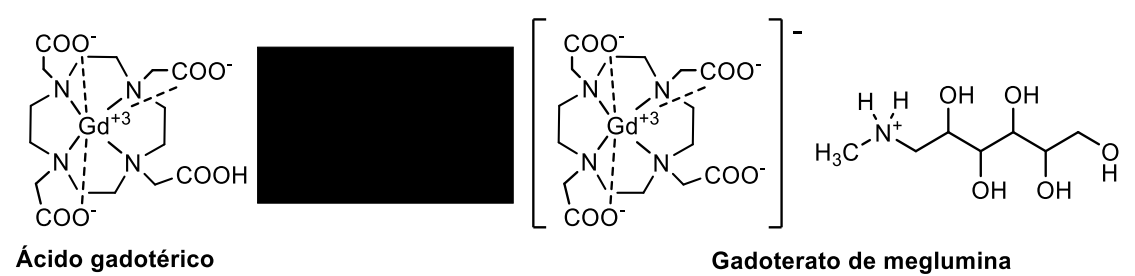
Esquema 3.16. Síntesis *one-pot* del gadoterato de meglumina.

3.4.4.9. Síntesis de gadoterato de meglumina partiendo de ácido gadotérico

3.4.4.9.1. Efectos de las temperaturas de reacción y precipitación y del volumen de precipitante

Tabla 3.27. Efecto de distintos parámetros en el rendimiento y pureza del gadoterato de meglumina.

Entrada				Rto. (%)	Pureza (% , HPLC)
1					
2					
3					
4					



Esquema 3.17. Síntesis de gadoterato de meglumina

3.4.4.9.2. Efectos del volumen de disolvente y la temperatura de cristalización

Tabla 3.28. Efecto de distintos parámetros en el rendimiento y pureza del gadoterato de meglumina.

Entrada	Ácido gadotérico (g)		Precipitante		Rto. (%)	Pureza (% HPLC)*
1	1					
2	1					
3	1					
4	5					
5	5					

* Determinada por el método “Derivados del cicleno” excepto la pureza de las entradas 4 y 5, en las que se utilizó un método menos apropiado.

3.4.4.9.3. Efectos de la cantidad de meglumina

Tabla 3.29. Efecto de la cantidad inicial de meglumina en el rendimiento y la pureza del gadoterato de meglumina.

Entrada	Meglumina (eq.)		Rto. (%)	Contenido gadotérico (HPLC, %)	Contenido meglumina (HPLC, %)
STD					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					

3.4.4.9.4. *Síntesis de gadoterato de meglumina utilizando un solo equivalente de meglumina*

Tabla 3.30. Resultados de las síntesis de gadoterato de meglumina

Entrada	Material de partida (g)				Rto. (%)	Contenido gadotérico (%)	Contenido meglumina (%)	Gd (%)
STD								
1								
2								
3								
4								
5								

3.4.4.10. Recristalizaciones de gadoterato de meglumina

Tabla 3.31. Efecto de distintos parámetros de cristalización en el rendimiento y la pureza de la recristalización del gadoterato de meglumina.

Entrada				Producto obtenido (g)	Rto. (%)	Contenido gadotérico (%)	Contenido meglumina (%)
STD							
1							
2							
3							
4							
5							

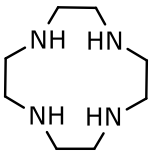
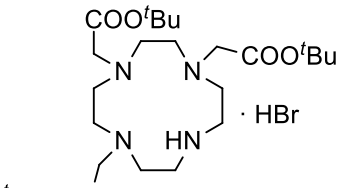
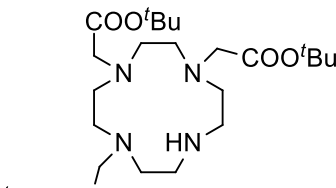
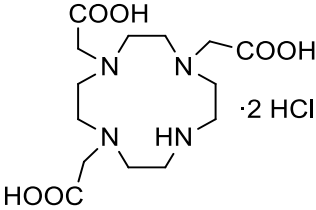
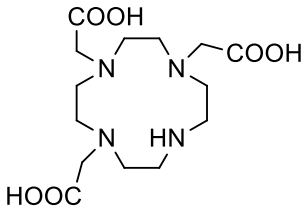
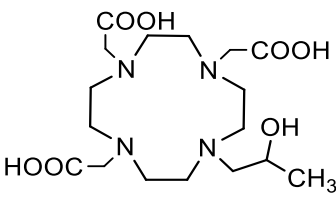
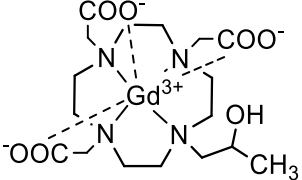
3.5. Bibliografía

- (1) Hao, D.; Ai, T.; Goerner, F.; Hu, X.; Runge, V. M.; Tweedle, M. MRI Contrast Agents: Basic Chemistry and Safety. *J. Magn. Reson. Imaging*. **2012**, *36* (5), 1060–1071. <https://doi.org/10.1002/jmri.23725>.
- (2) Cacheris, W. P.; Nickle, S. K.; Sherry, A. D. Thermodynamic Study of Lanthanide Complexes of 1,4,7-Triazacyclononane-*N,N',N''*-Triacetic Acid and 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-*N,N',N'',N'''*-Tetraacetic Acid. *Inorg. Chem.* **1987**, *26* (6), 958–960. <https://doi.org/10.1021/ic00253a038>.
- (3) Port, M.; Idée, J.-M.; Medina, C.; Robic, C.; Sabatou, M.; Corot, C. Efficiency, Thermodynamic and Kinetic Stability of Marketed Gadolinium Chelates and Their Possible Clinical Consequences: A Critical Review. *BioMetals* **2008**, *21* (4), 469–490. <https://doi.org/10.1007/s10534-008-9135-x>.
- (4) Sherry, A. D.; Caravan, P.; Lenkinski, R. E. Primer on Gadolinium Chemistry. *J. Magn. Reson. Imaging* **2009**, *30* (6), 1240–1248. <https://doi.org/10.1002/jmri.21966>.
- (5) Behzadi, A. H.; Zhao, Y.; Farooq, Z.; Prince, M. R. Immediate Allergic Reactions to Gadolinium-Based Contrast Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* **2018**, *286* (2), 471–482. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162740>.
- (6) Mithal, L. B.; Patel, P. S.; Mithal, D.; Palac, H. L.; Rozenfeld, M. N. Use of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents and Awareness of Brain Gadolinium Deposition among Pediatric Providers in North America. *Pediatr. Radiol.* **2017**, *47* (6), 657–664. <https://doi.org/10.1007/s00247-017-3810-4>.
- (7) Johannes, P.; Heinz, G. Process for the Production of Mono-*N*-Substituted Tetraaza Macrocycles. US 5410043 A, 1995. <https://lens.org/110-510-563-042-449>.
- (8) Tweedle, M.; Gaughan, G.; Hagan, J. 1-Substituted-1,4,7-Triscarboxymethyl-1,4,7,10-Tetraazacyclododecane and Analogs. US 4885363 A, 1989. <https://lens.org/174-139-378-795-906>.
- (9) Richard, M. A.; Jacob, T. M. Formulations Comprising a Meglumine Salt of the Metal Complex Gd-DOTA. EP 3223863 B1, 2019. <https://lens.org/107-972-937-612-150>.
- (10) Diederik, B.; Rakesh, G.; Jennifer, B.; Xavier, B. Process for Producing 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-Tetraacetic Acid and Complexes Thereof. US 9458117 B2, 2016. <https://lens.org/039-851-528-188-912>.
- (11) Richard, M. A.; Wang, A. A.; Khalid, H.; Sondre, N.; C, T. M. J. A.; Andre, H. J.; Ingvil, G.; Nikolai, E.; Silalahi, S. DOTA Synthesis. WO 103258 A1, 2017. <https://lens.org/021-572-600-478-282>.
- (12) Alonso, I.; Cereceda, A.; Martín, R.; Regueira, Á.; Chicharro, R.; García Á.; García, I.; Montiel, V.; Expósito, E.; García, V.; Valero, D.; Sáez, A.; Gallud, F. Procedure for Obtaining Gadoterate Meglumine from High-Purity Tetraxetan (DOTA) and Its Use in the Preparation of Injectable Galenical Formulations. US 0248851 A1, 2023. <https://lens.org/082-935-227-276-895>.
- (13) Richard, M. A.; Jacob, T. M. Formulations comprising a meglumine salt of the Metal Complex Gd-DOTA. EP 3223863 B1, 2019. <https://lens.org/107-972-937-612-150>.
- (14) Stetter, H.; Frank, W. Complex Formation with Tetraazacycloalkane- *N,N',N'',N'''*-tetraacetic Acids as a Function of Ring Size. *Angew. Chem. Int. Ed. in English* **1976**, *15* (11), 686–686. <https://doi.org/10.1002/anie.197606861>.
- (15) Delgado, R.; da Silva, J. J. R. F. Metal Complexes of Cyclic Tetra-Azatetra-Acetic Acids. *Talanta* **1982**, *29* (10), 815–822. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(82\)80251-8](https://doi.org/10.1016/0039-9140(82)80251-8).

- (16) Courant, T.; Roullin, V. G.; Cadiou, C.; Callewaert, M.; Andry, M. C.; Portefaix, C.; Hoeffel, C.; de Goltstein, M. C.; Port, M.; Laurent, S.; Elst, L. Vander; Muller, R.; Molinari, M.; Chuburu, F. Hydrogels Incorporating GdDOTA: Towards Highly Efficient Dual T_1/T_2 MRI Contrast Agents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (36), 9119–9122. <https://doi.org/10.1002/anie.201203190>.
- (17) Zhang, L.; Liu, Y.; Zhang, Q.; Li, T.; Yang, M.; Yao, Q.; Xie, X.; Hu, H.-Y. Gadolinium-Labeled Aminoglycoside and Its Potential Application as a Bacteria-Targeting Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent. *Anal. Chem.* **2018**, *90* (3), 1934–1940. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b04029>.

4. GADOTERIDOL

4.0. Listado de compuestos

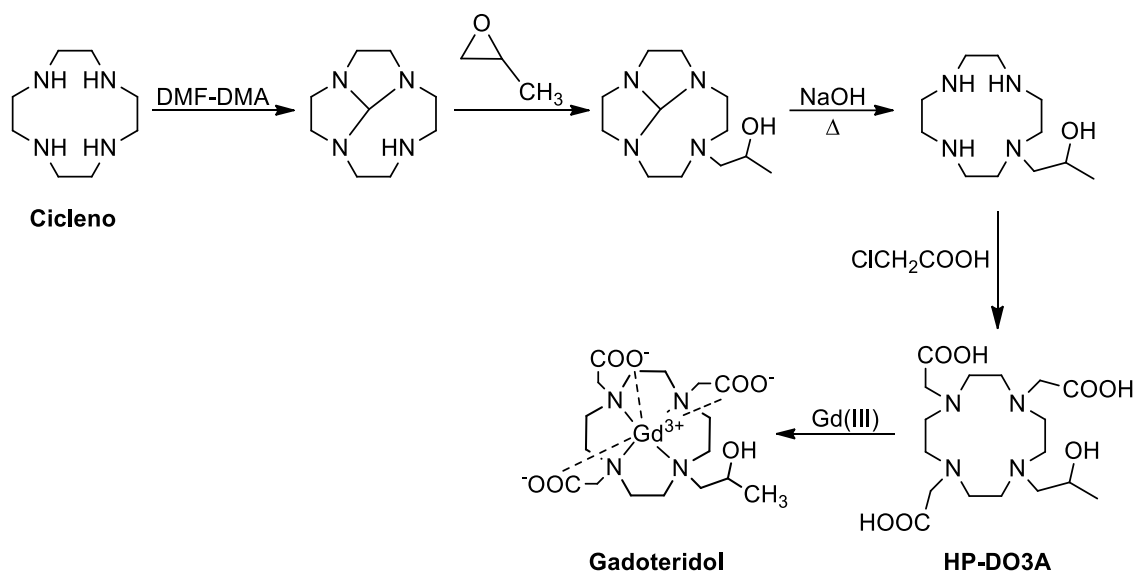
 Cicleno	 DO3A^tBu·HBr	 DO3A^tBu
 DO3A·2HCl	 DO3A	 HP-DO3A
 Gadoteridol		

4.1. Introducción

El gadoteridol es el complejo de gadolinio(III) del ácido 10-(2-hidroxipropil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (HP-DO3A), desarrollado por Bracco Diagnostics y comercializado bajo la marca ProHance. Este complejo paramagnético, macrocíclico y no iónico es un agente de contraste para resonancia magnética por imagen que ha demostrado su eficiencia y seguridad en diversos estudios comparándolo con otros GBCA macrocíclicos.^{1,2}

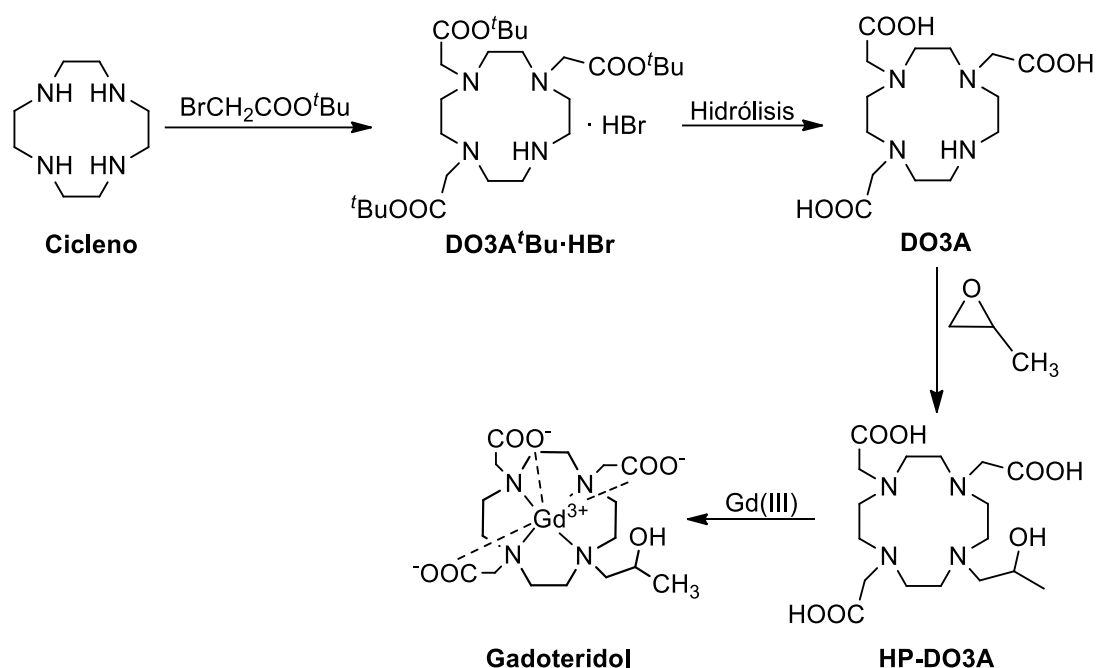
Análogamente a los casos de otros GBCA comentados en capítulos anteriores, la síntesis de gadoteridol a escala industrial presenta desafíos significativos debido a los costosos procesos de purificación que suelen requerirse. Entre ellos destacan el uso de resinas de intercambio iónico (catiónico y aniónico) y disolventes orgánicos potencialmente tóxicos como el metanol y el tolueno, que pueden encontrarse en el producto final.³⁻⁵ Por tanto, hay interés por la síntesis de gadoteridol en una escala industrial, reduciendo dentro de lo posible los pasos para obtener un producto de elevada pureza y con disolventes más económicos y menos dañinos.

Numerosas publicaciones han abordado distintas rutas sintéticas para la obtención de gadoteridol o sus precursores (intermedios), aunque estas metodologías se pueden resumir en dos rutas generales. La primera de ellas implica la protección de tres de los cuatro grupos amino del cicleno con dimetilformamida-dimetilacetal (DMF-DMA), seguida de la alquilación con óxido de propileno del grupo amino libre del intermedio obtenido (Esquema 4.1). Posteriormente se procede a la desprotección de los otros tres grupos amino, seguida de la alquilación con ácido cloroacético en medio básico para obtener el intermedio HP-DO3A. La complejación de este compuesto con una fuente de gadolinio(III) conduce a la formación de gadoteridol. Esta ruta genera sales en la etapa de síntesis del ligando HP-DO3A que suelen eliminarse mediante resinas de intercambio iónico que encarecen todo el proceso.⁴



Esquema 4.1. Ruta 1 de síntesis general del gadoteridol.

Otra ruta habitual de síntesis del gadoteridol consiste en la alquilación de tres de los cuatro grupos amino del cicleno con bromoacetato de *terc*-butilo para obtener el intermedio DO3A/*t*Bu·HBr (Esquema 4.2).⁶ Posteriormente, se lleva a cabo una reacción de hidrólisis para obtener el compuesto DO3A y éste se hace reaccionar con óxido de propileno para obtener el ligando HP-DO3A. Por último, se sintetiza el agente de contraste por complejación con una fuente de gadolinio(III). Artículos como el publicado el año 2001 en la revista Dalton Transactions por Andrew Beeby y colaboradores detallan un proceso sintético para el compuesto DO3A idéntico a este planteamiento,⁷ sin embargo, se suelen utilizar disolventes tóxicos como cloroformo o purificaciones por cromatografía.^{8,9} Una patente de 2020 describe un proceso con esta metodología habilitado a una escala industrial, pero continúa empleando resinas de intercambio iónico para la purificación del gadoteridol.³



Esquema 4.2. Ruta 2 de síntesis general del gadoteridol.

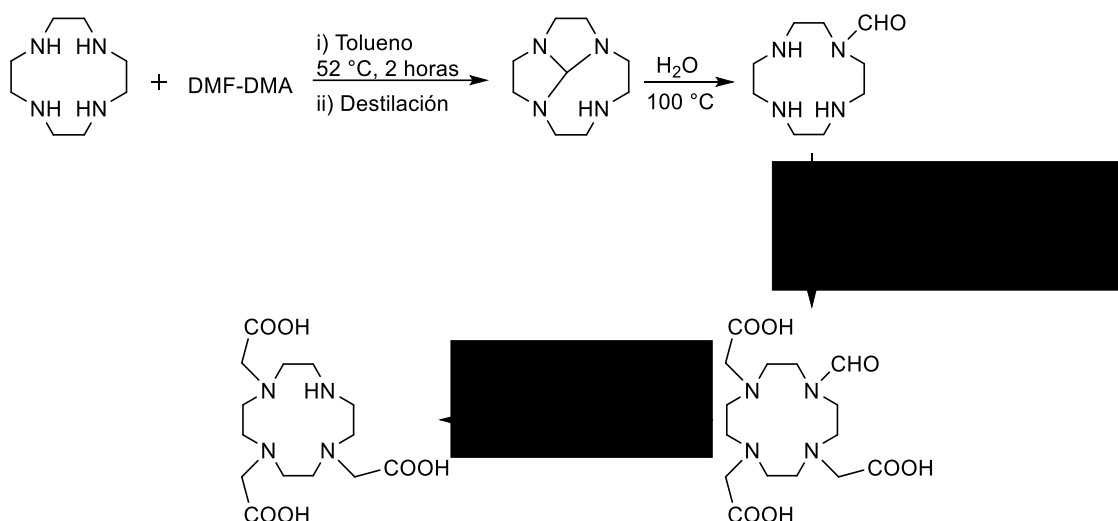
4.2. Resultados y discusión (Contenido inhibido por la resolución de la Comisión General de Doctorado de fecha 13/05/2025)

4.2.1. Síntesis de $\text{DO3A} \cdot 2\text{HCl}$.

4.2.1.1. Síntesis del intermedio $\text{DO3A}^t\text{Bu} \cdot \text{HBr}$

El ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético, llamado DO3A, es un precursor clave del ligando ácido 10-(2-hidroxipropil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (HP-DO3A), empleado en la síntesis de agentes de contraste como el gadoteridol. Además, este producto puede ser interesante como precursor de otros derivados del cicleno incluyendo agentes de contraste como el gadobutrol. Para abordar la síntesis de este derivado se optó por reproducir una ruta sintética descrita en una patente de 1998 para una escala de hasta doscientos gramos y con buen rendimiento sin aislar los intermedios, aunque se explica que son necesarios varios pasos de purificación con resinas de intercambio iónico en el producto final. Por ello,

(Esquema 4.3).¹⁰



Esquema 4.3. Ruta de síntesis del DO3A utilizando [REDACTED].¹⁰

Se decidió utilizar el método interno “Derivados del cicleno” para realizar los controles de proceso por HPLC de la mezcla de reacción puesto que el producto DO3A estaba identificado previamente por su tiempo de retención a 31 minutos, hecho que podía ser de utilidad para realizar los análisis preliminares.

Los cromatogramas de los IPC realizados para monitorizar el avance de la reacción mostraron, además de la señal correspondiente al DO3A, una señal a ocho minutos sin identificar que indicó que la reacción no estaba transcurriendo como se

deseaba (Figura 4.1). Las pruebas cambiando tiempos de reacción y los reactivos haloacéticos no mostraron diferencias significativas en sus cromatogramas.

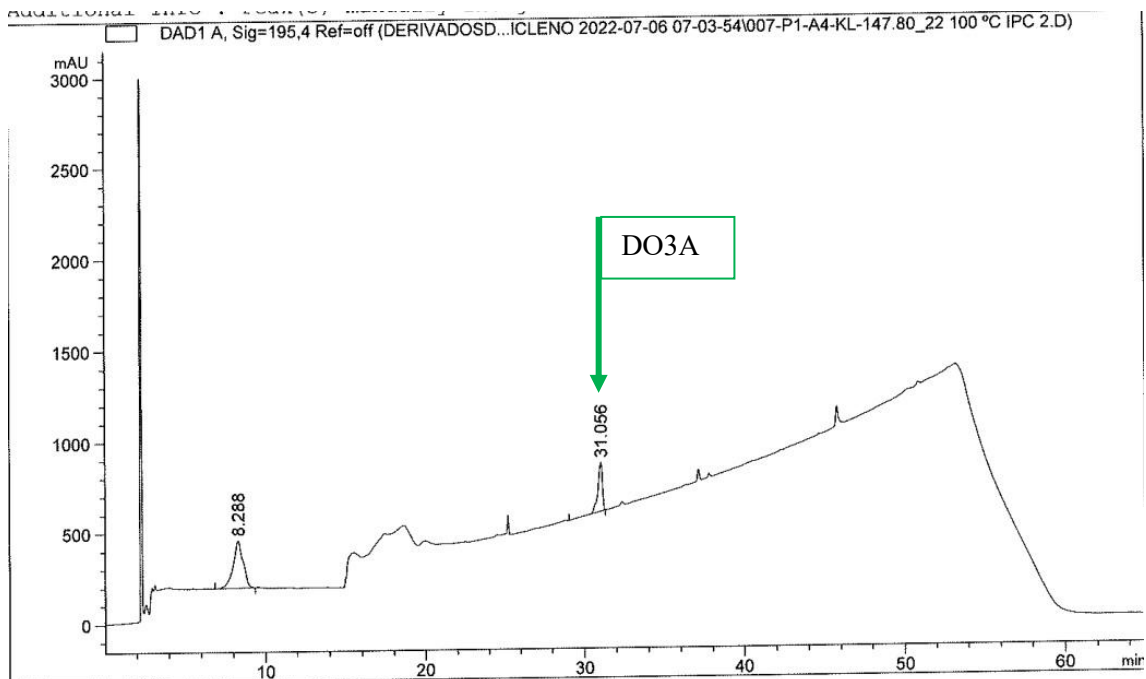


Figura 4.1. IPC de una muestra obtenida siguiendo la ruta de síntesis encontrada en la bibliografía.¹¹

Únicamente se logró

(Figura 4.2).

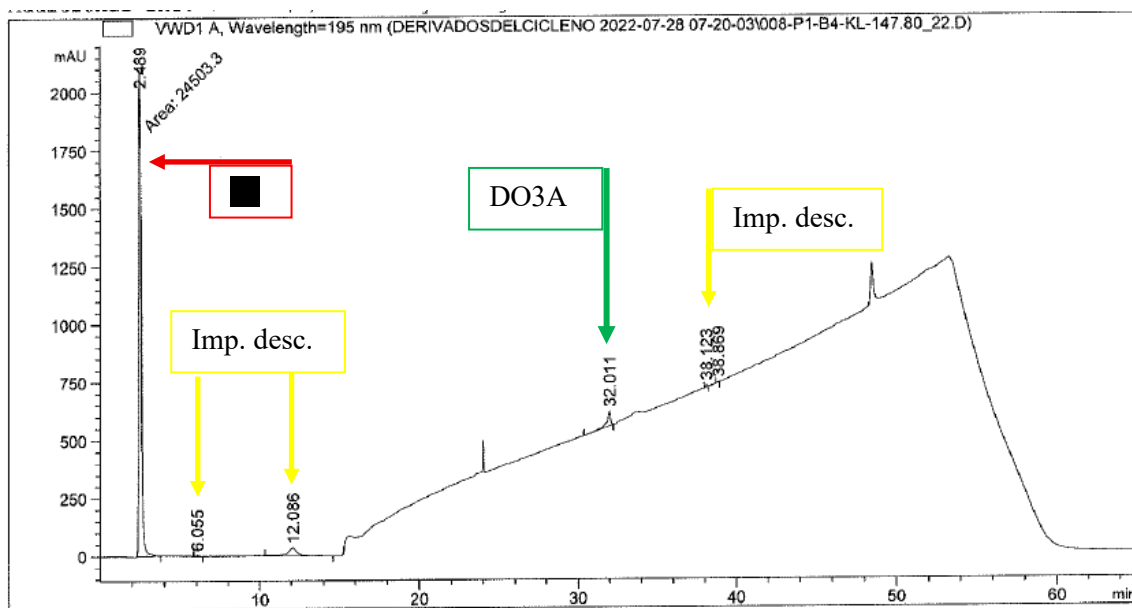
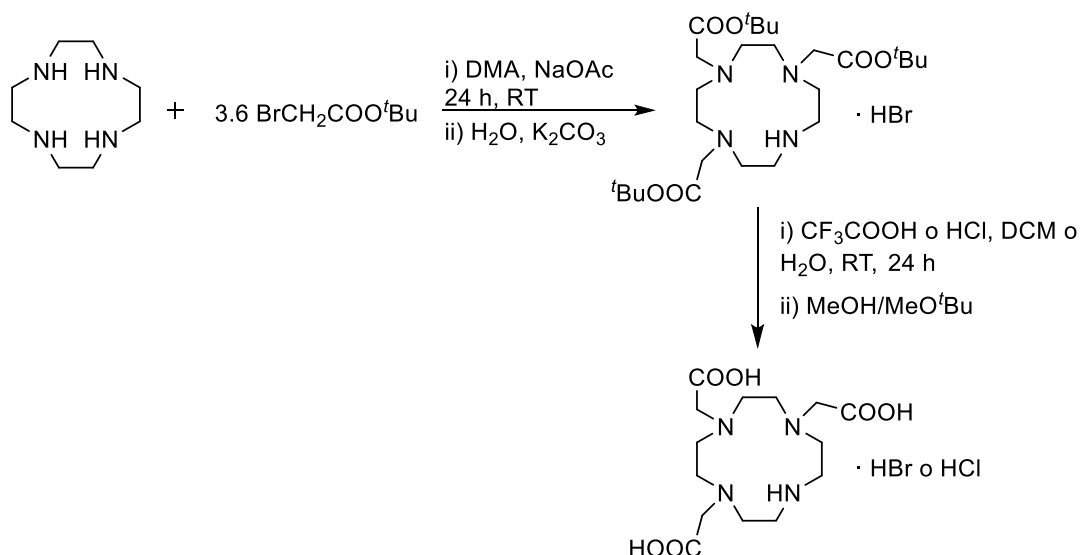


Figura 4.2. Cromatograma del producto obtenido.

Debido a la baja pureza del producto obtenido, se planteó trabajar con el procedimiento descrito por Jagadish como ruta de síntesis alternativa (Esquema 4.4) e intentar optimizarlo si fuera factible.⁶



Esquema 4.4. Ruta de síntesis del DO3A descrita en la bibliografía.⁶

Esta síntesis consiste en la alquilación de tres de los cuatro grupos amino del cicleno con bromoacetato de *terc*-butilo, aprovechando el impedimento estérico que otorgan los grupos *terc*-butilo para dificultar la alquilación del cuarto grupo amino.

Después, se hidrolizan los ésteres para generar el ácido final DO3A en forma de clorhidrato o bromhidrato.

En los primeros ensayos de este método de síntesis el producto DO3A^tBu·HBr no se podía analizar mediante los métodos analíticos por HPLC de los que se disponía en ese momento ya que únicamente se observaba el pico de bromuro al inicio del cromatograma (Figura 4.3) y el producto quedaba retenido en la columna. Por ello, se continuó la investigación tratando de optimizar las condiciones de reacción mientras se desarrollaba un método analítico adecuado.

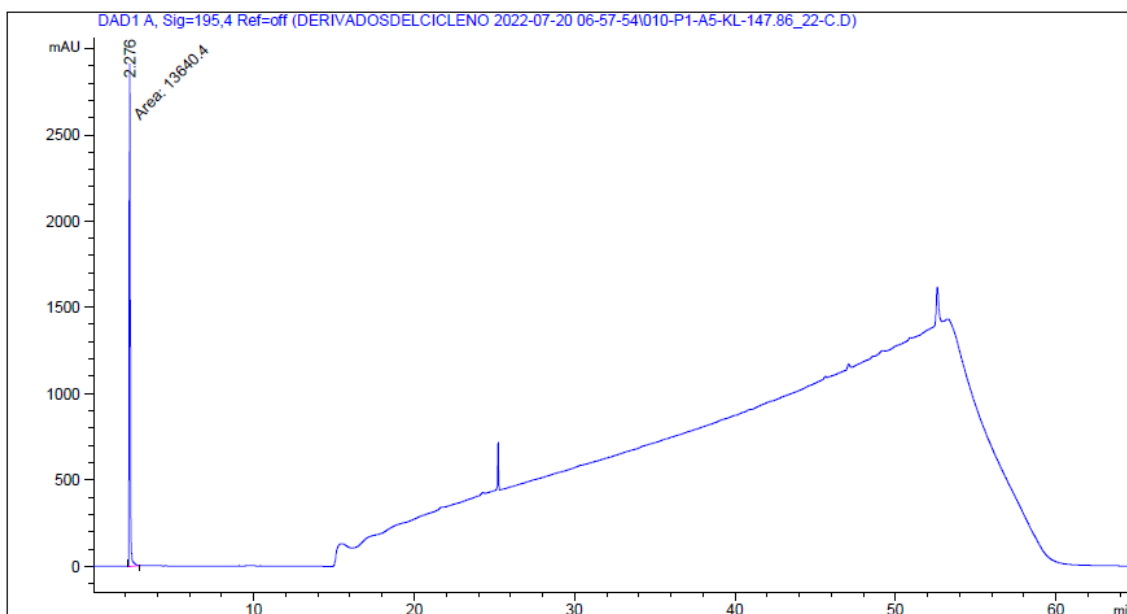


Figura 4.3. Cromatograma de un IPC de síntesis del intermedio éster (método “Derivados del cicleno”).

El primero de los parámetros que se buscó mejorar fue el del

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabla 4.1).

Tabla 4.1. Síntesis de DO3A con

Entrada		DO3A ^t Bu·HBr (g)	Rto. (%)
1			
2			
3			

Otro parámetro que se estudió fue

(Esquema 4.5). Sin embargo, los primeros ensayos mostraron

(Tabla 4.2, entrada 1).

(Tabla 4.2, entradas 2 y 3). Sin embargo,

(Tabla 4.2, entradas 4 y 5).

(Tabla 4.2, entradas 6, 7 y 8).

**Esquema 4.5.** Síntesis del DO3A^tBu·HCl.

Tabla 4.2. Ensayos de optimización de la síntesis del éster DO3A'Bu·HCl.

Entrada					H ₂ O (mL)	Rto. (%)
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						

Los productos obtenidos se analizaron por un nuevo método analítico de HPLC llamado “DO3A éster” desarrollado específicamente para la adecuada detección de este compuesto.

(Figura 4.4).

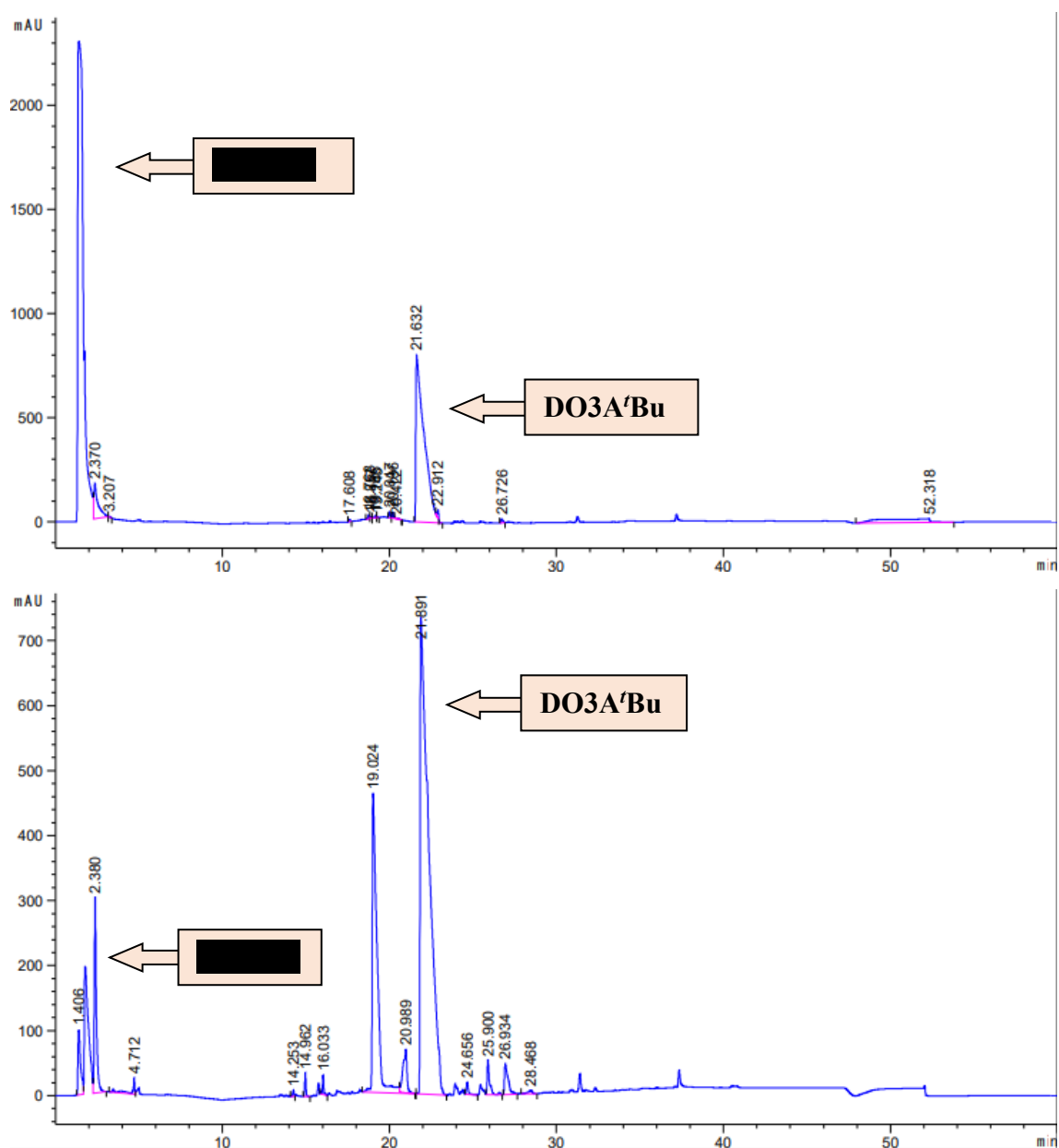


Figura 4.4. Cromatogramas de DO3A'Bu

Las pruebas a mayor escala de esta reacción mostraron

(Tabla 4.3, entradas 1, 2 y 3).

(Tabla 4.3, entrada 4).

Tabla 4.3. Resultados del escalado de la síntesis del éster DO3A^tBu·HBr.

Entrada	Ciclono (g)	Rto. (%)	Pureza (%)
1			
2			
3			
4			

4.2.1.2. Primeras síntesis de DO3A e intentos de purificación

Las primeras reacciones de hidrólisis del DO3A^tBu·HBr con ácido clorhídrico (37 %) se analizaron por HPLC usando el método “Derivados del ciclono” debido a que, aunque el material de partida de la reacción de hidrólisis no se detecte, el producto de reacción sí se observa claramente. El cromatograma del producto obtenido mostraba



Por este motivo resulta muy difícil cuantificar cuánto hay de cada halógeno en el producto obtenido, lo que podría comprometer la evaluación de la pureza de este producto y los que se obtengan en posteriores etapas. Ante esta problemática, se consideró



(Figura 4.5).

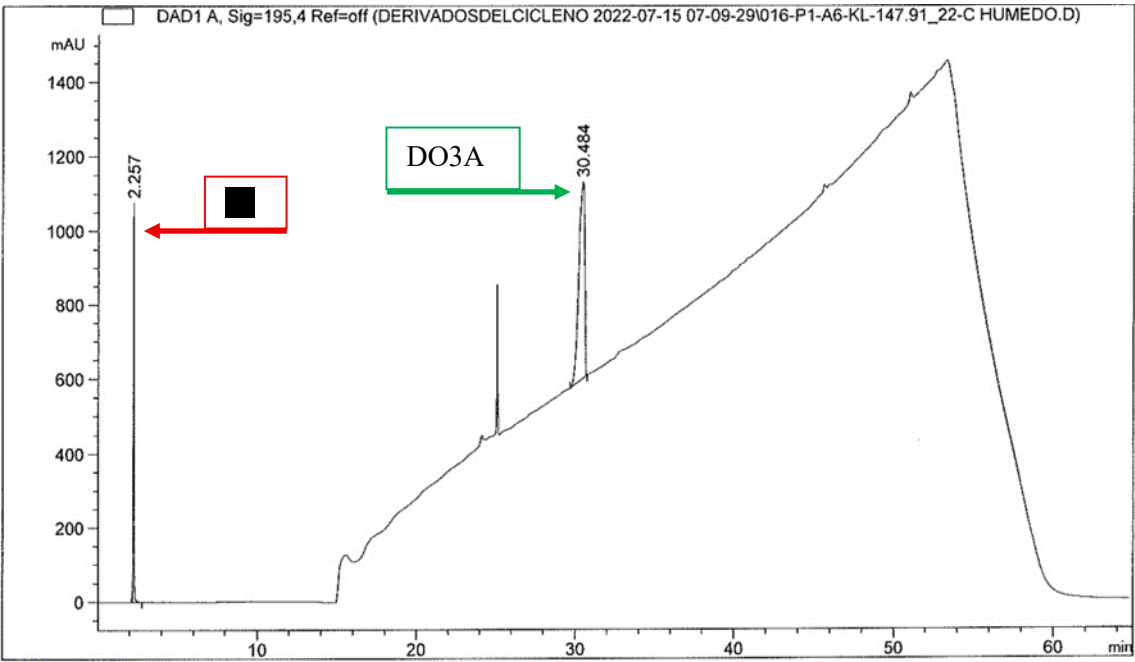


Figura 4.5. Cromatograma de DO3A (30.5 minutos).

Se trató de purificar el DO3A utilizando [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
(Tabla 4.4, entradas 1 y 2). También, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Tabla 4.4, entradas 3 y 4).

Tabla 4.4. Resultados de las recrystalizaciones de DO3A.

Entrada	Disolvente	Precipitante	Rendimiento (%)	Área imp. (AU)	Área imp. Original (AU)
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Se llevaron a cabo estudios experimentales del proceso de hidrólisis de los grupos éster de DO3A'Bu·HBr. Así, la hidrólisis en condiciones [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] (Figura 4.6).

Tabla 4.5. Resultados de las reacciones de hidrólisis.

Entrada	Disolvente	Precipitante	Tipo de hidrólisis	Rendimiento (%)	Área imp. (AU)
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

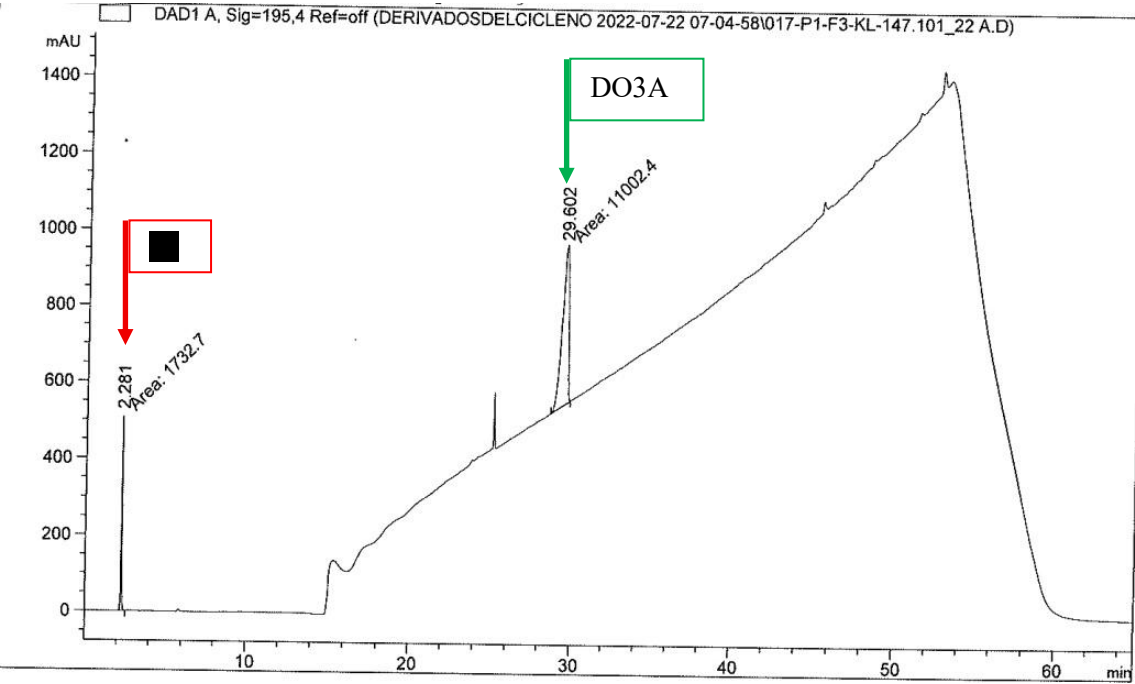


Figura 4.6. Cromatograma de DO3A (29.6 minutos) producto de hidrólisis [REDACTED]

Seguidamente, se llevó a cabo [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

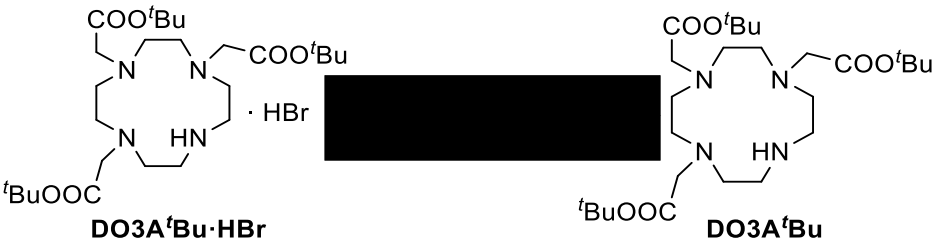
[REDACTED]

[REDACTED]

Paralelamente, se testó la hidrólisis con [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

4.2.1.3. Síntesis del intermedio DO3A'Bu

Se intentó eliminar el HBr de la especie DO3A'Bu·HBr disolviendo el material de partida [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



Esquema 4.6. Síntesis del DO3A'Bu.

Tabla 4.6. Resultados de la síntesis del DO3A'Bu.

Entrada	DO3A'Bu·HBr (g)			Rto. (%)	Pureza (%)
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

De esta forma, se sintetizó DO₃A'Bu neutro libre de HBr partiendo de 500 g de DO3A'Bu·HBr en un reactor de 20 litros. Los resultados de la primera reacción a esta escala mostraron [REDACTED] (Tabla 4.7, entrada 1), [REDACTED]
[REDACTED] (Tabla 4.7, entrada 2).
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabla 4.7. Resultados de la síntesis de DO3A^tBu a mayor escala.

Entrada	DO3A ^t Bu·HBr (g)		Rto (%)	Pureza (%)
1	500			
2	420			

4.2.1.4. Síntesis de DO3A·2HCl

Una vez se dispuso del producto DO3A^tBu libre de HBr siguiendo la ruta descrita en el apartado anterior, se procedió a realizar



Esquema 4.7. Reacción de hidrólisis para sintetizar DO3A·2HCl.

4.7).

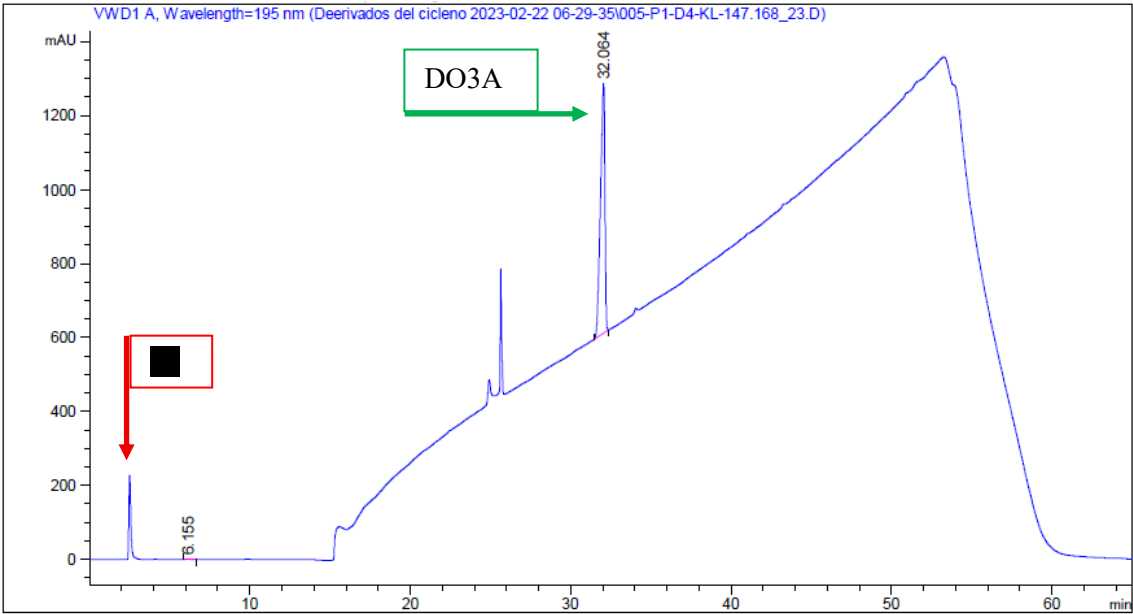


Figura 4.7. Cromatograma de DO3A·2HCl con una pureza del 99.8 % (método “Derivados del cicleno”).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabla 4.8). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabla 4.8. Resultados de los análisis de cloruros de dos muestras de DO3A·2HCl.

Entrada	Peso de muestra problema (mg)	Volumen de AgNO ₃ (mL)	Contenido Cl ⁻ (%)	Media	Contenido teórico (%)*
1	██████	██████	██████	██████	██████
	██████	██████	██████		
2	██████	██████	██████	██████	
	██████	██████	██████		

*Considerando que la muestra contiene un 7 % de agua (según análisis Karl-Fischer)

Se ha escalado la reacción de formación de DO3A·2HCl a 700 g de producto de partida en un reactor de 20 L, obteniéndose éste con una pureza elevada cuando se analiza por el método “Derivados del cicleno” (Tabla 4.9, Figura 4.8).

Tabla 4.9. Resultados de la síntesis del DO3A·2HCl a mayor escala.

Entrada	DO3A'Bu (g)	Rto (%)	Pureza (%)
1			

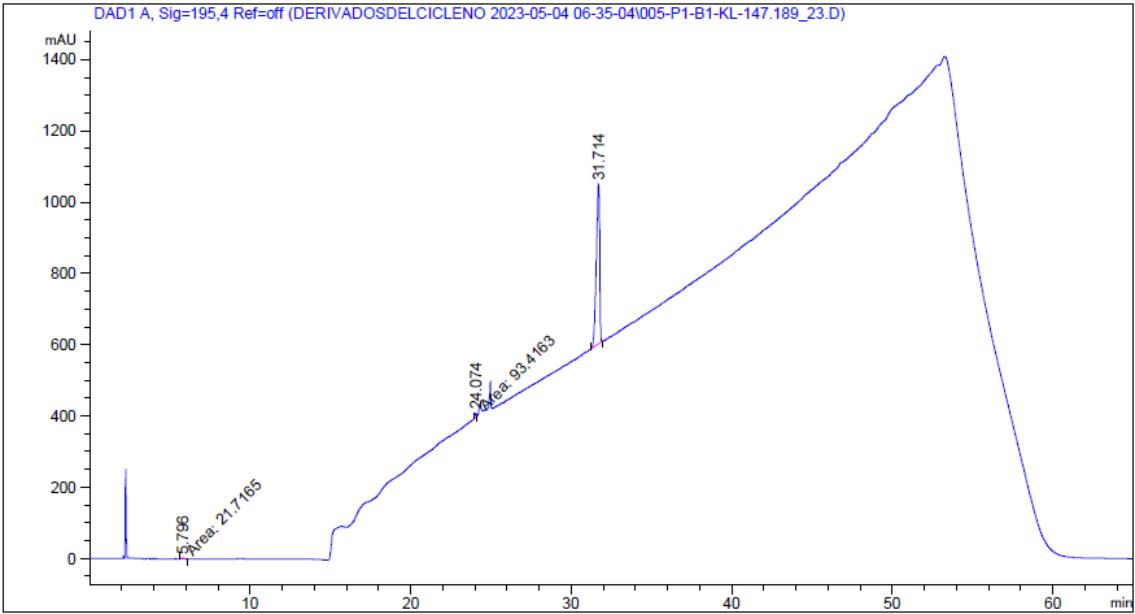


Figura 4.8. Cromatograma de DO3A·2HCl sintetizado en un reactor de 20 L (método “Derivados del cicleno”).

4.2.1.5. Síntesis de DO3A

Cuando la investigación de la síntesis del DO3A·2HCl estaba bastante avanzada se comprobó que,

(Figura 4.9).



□).

en forma de base libre

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

(Tabla 4.10).

Entrada	Material de partida (g)	Residuo (g)	Residuo (%)	Residuo (g)	Residuo (%)	Rto. (%)	Pureza (HPLC, %)
1	1.00	0.85	85.00	0.85	85.00	85.00	85.00
2	1.00	0.85	85.00	0.85	85.00	85.00	85.00
3	1.00	0.85	85.00	0.85	85.00	85.00	85.00
4	1.00	0.85	85.00	0.85	85.00	85.00	85.00
5	1.00	0.85	85.00	0.85	85.00	85.00	85.00
6	1.00	0.85	85.00	0.85	85.00	85.00	85.00
7	1.00	0.85	85.00	0.85	85.00	85.00	85.00

Cuando se cambió

(Tabla 4.11).

Tabla 4.11. Síntesis de DO3A utilizando

Entrada	Material de partida (g)			Rto. (%)	Pureza (HPLC, %)
1	5				
2	5				
3	10				

Al utilizar

(Tabla 4.12).

Tabla 4.12. Síntesis de DO3A utilizando

Entrada	Material de partida (g)			Rto. (%)
1	5			
2	10			
3	10			
4	70			
5	100			
6	50			

Se hicieron varios experimentos utilizando 2-propanol y se observó que el rendimiento era considerablemente mejor a escala de diez gramos, pero este disminuyó considerablemente al aumentar la escala aún más (Tabla 4.13), lo que parece confirmar la tendencia e indica la existencia de problemas de cristalización asociados a la escala.

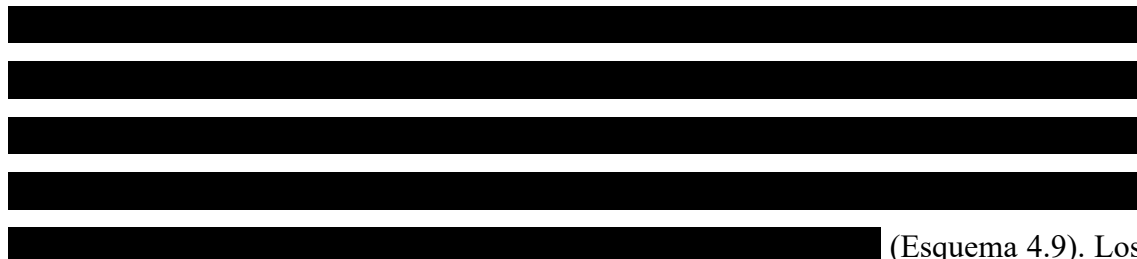
Tabla 4.13. Síntesis de DO3A utilizando trietilamina y 2-propanol.

Entrada	Material de partida (g)	Et ₃ N (mL)	Rto. (%)
1	10	6.96 (2.1 equiv)	82.2
2	10	6.61 (2 equiv)	85.6
3	85	65 (2.4 equiv)	47.0

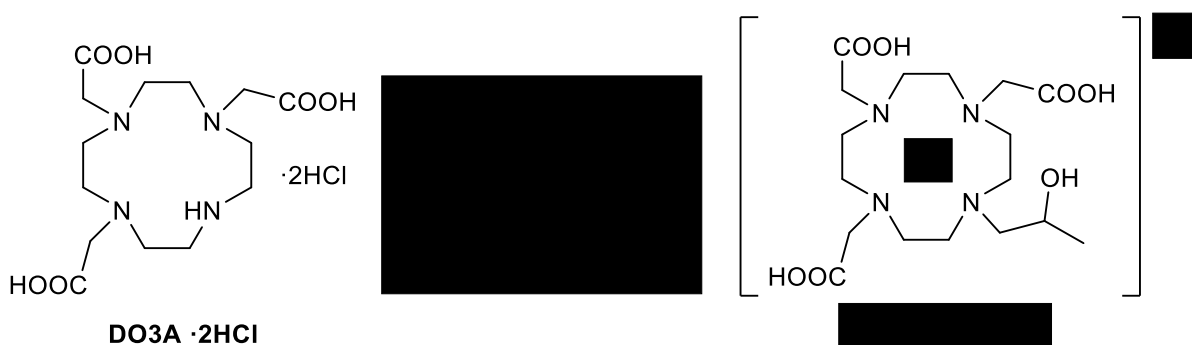
4.2.2. Síntesis de gadoteridol a partir de DO3A·2HCl

4.2.2.1. Síntesis y optimización del ligando HP-DO3A

En primer lugar, se abordó la síntesis de gadoteridol partiendo de DO3A·2HCl y siguiendo el objetivo de no usar resinas de intercambio iónico. Para ello, se hizo reaccionar el DO3A·2HCl con [REDACTED]



análisis de estas muestras se realizaron con el método de HPLC “Gadoteridol” dado que se pueden identificar fácilmente los picos de DO3A, HP-DO3A y gadoteridol a tiempos de retención de 3.5, 4.0 y 15.6 respectivamente (Figura 4.10).



Esquema 4.9. Síntesis del HP-DO3A [REDACTED]

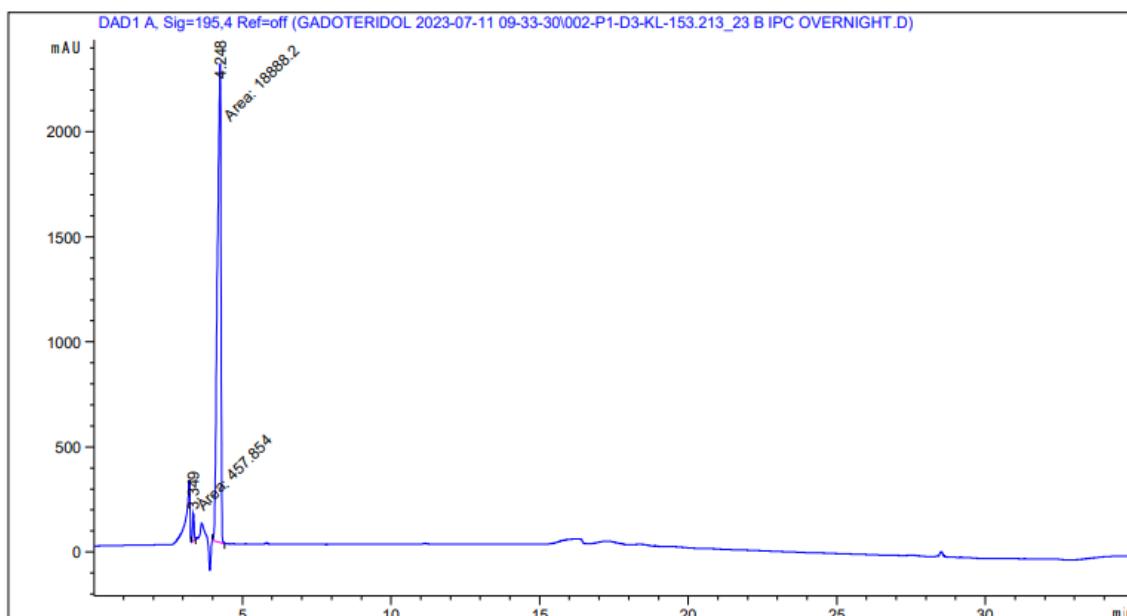


Figura 4.10. Cromatograma de HP-DO3A (método “Gadoteridol”).

Inicialmente se utilizaban [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] (Tabla 4.14). Se han realizado muchos intentos de obtener un producto sólido, manejable y puro, pero no se ha encontrado un procedimiento reproducible y que ofrezca un material puro, ya que generalmente, se obtuvieron [REDACTED]

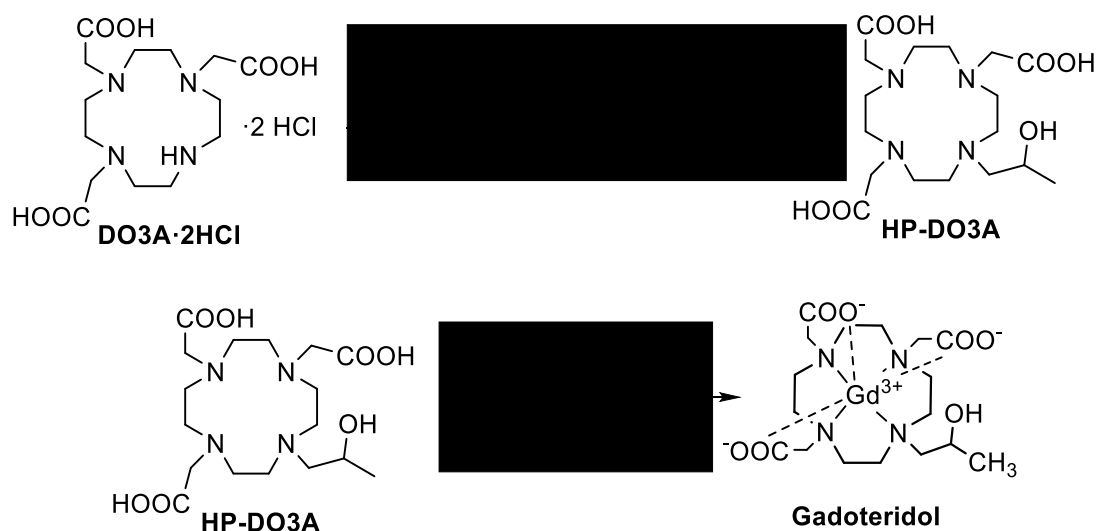
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabla 4.14. Tabla de conversión de síntesis de HP-DO3A.

Entrada		Conversión	Conversión	Conversión
		$t_{\text{reacc.}} = 2 \text{ horas}$	$t_{\text{reacc.}} = 4 \text{ horas}$	$t_{\text{reacc.}} = 24 \text{ horas}$
1				
2				
3				
4				

Por la dificultad de cristalizar y aislar el HP-DO3A en forma sólida, se intentó continuar la reacción hasta el gadoteridol por un método *one-pot*. De esta manera, tras completar la formación del ligando HP-DO3A según los cromatogramas de la mezcla de reacción, se adiciona a la misma

(Esquema 4.10).

**Esquema 4.10.** Síntesis de gadoteridol.

Durante esta síntesis, los IPC mostraron cromatogramas con un pico a 3

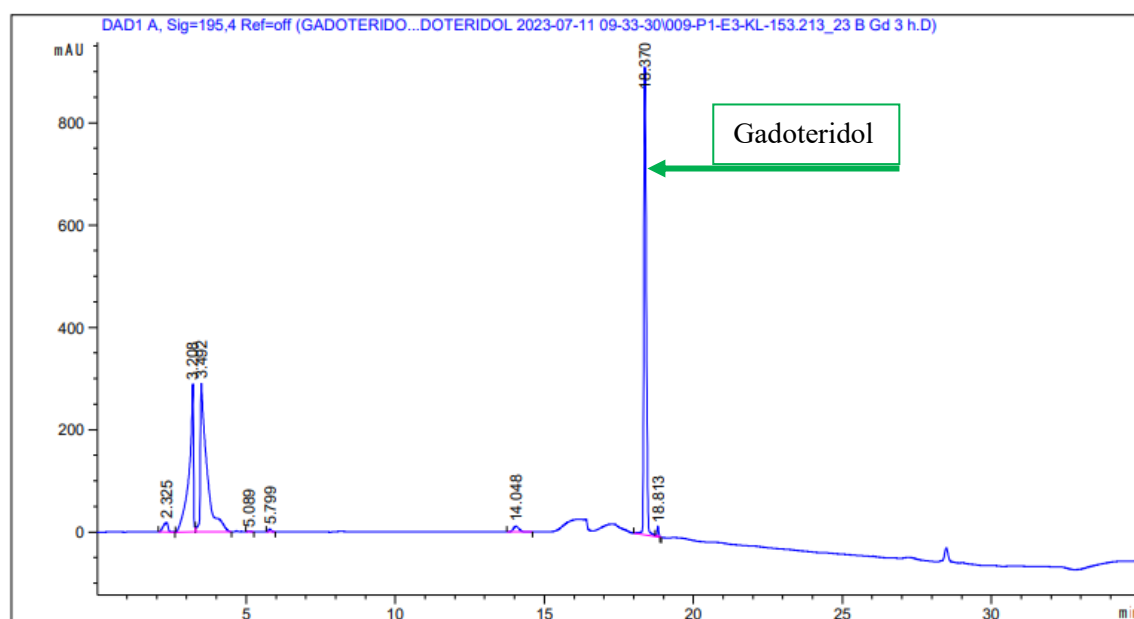


Figura 4.11. Cromatograma de un IPC de gadoteridol con [REDACTED] (método “Gadoteridol”).

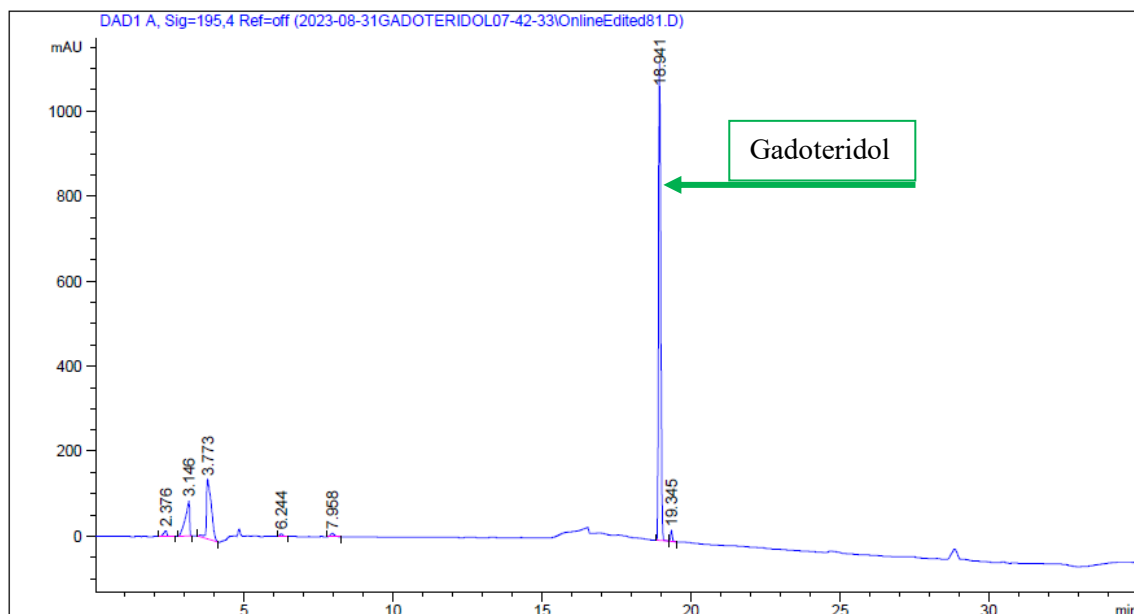


Figura 4.12. Cromatograma de una muestra sólida de gadoteridol con [REDACTED] (método “Gadoteridol”).

Se comprobó que, al adicionar [REDACTED]

[REDACTED] (Figura 4.13). Sin [REDACTED]

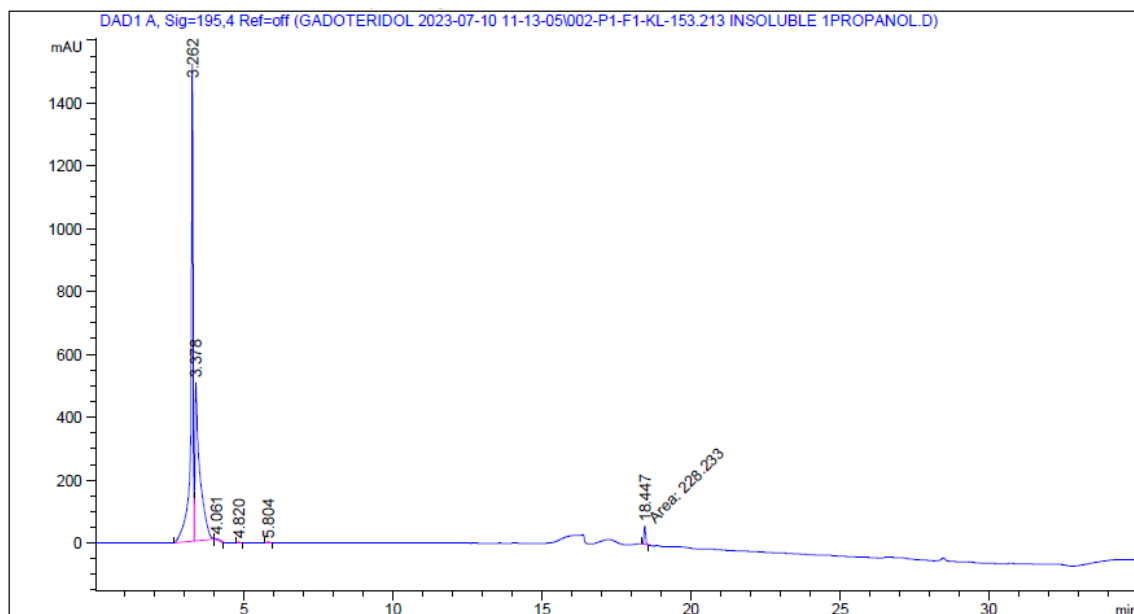


Figura 4.13. Cromatograma del producto [REDACTED] (método “Gadoteridol”).

4.2.2.2. Síntesis "one-pot" de gadoteridol y purificación

Se ha intentado preparar gadoteridol por la vía *one-pot* utilizando [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

(Figura 4.14).

[REDACTED] (Figura 4.15), siendo la muestra de gadoteridol más pura obtenida hasta el momento. Sin embargo, [REDACTED]

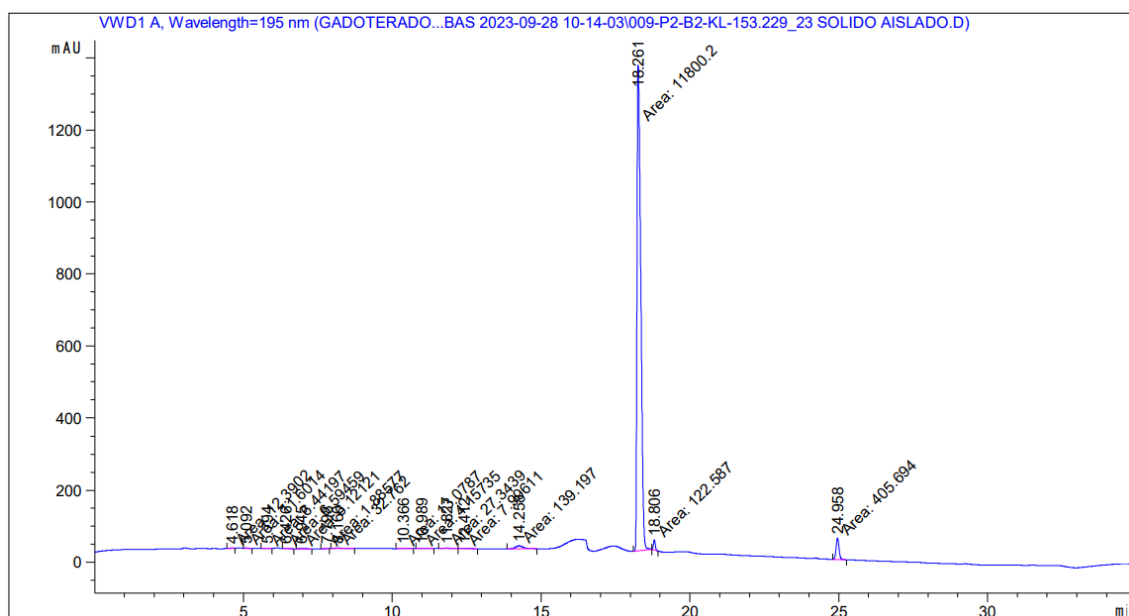


Figura 4.14. Cromatograma de gadoteridol [REDACTED]

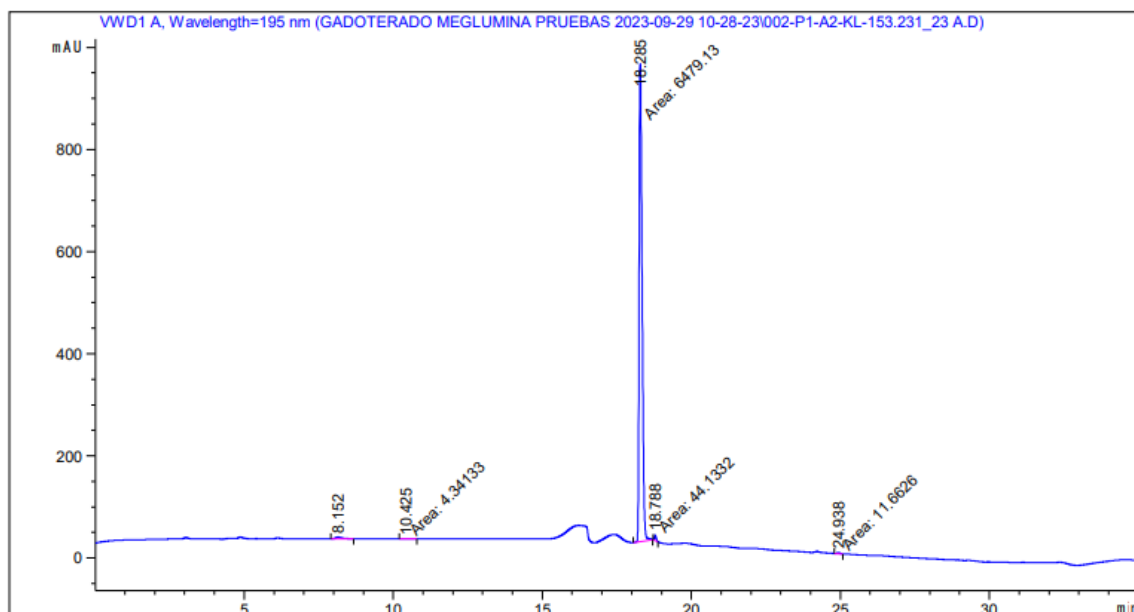


Figura 4.15. Cromatograma de gadoteridol

Se han llevado a cabo reacciones de síntesis de gadoteridol en condiciones alternativas, por ejemplo, partiendo de DO3A·2HCl y

4.2.2.3. Síntesis de gadoteridol partiendo de DO3A

Utilizar DO3A en forma de base libre como material de partida en la síntesis de gadoteridol ofrece ventajas, como disminuir la cantidad de base necesaria para que transcurra la reacción con o la presencia de menos sales en la mezcla final de reacción tras la adición de la sal de gadolinio. Partiendo de DO3A puro, se llevaron a cabo experimentos para la síntesis de gadoteridol utilizando

[REDACTED]

[REDACTED] (Figura 4.16).

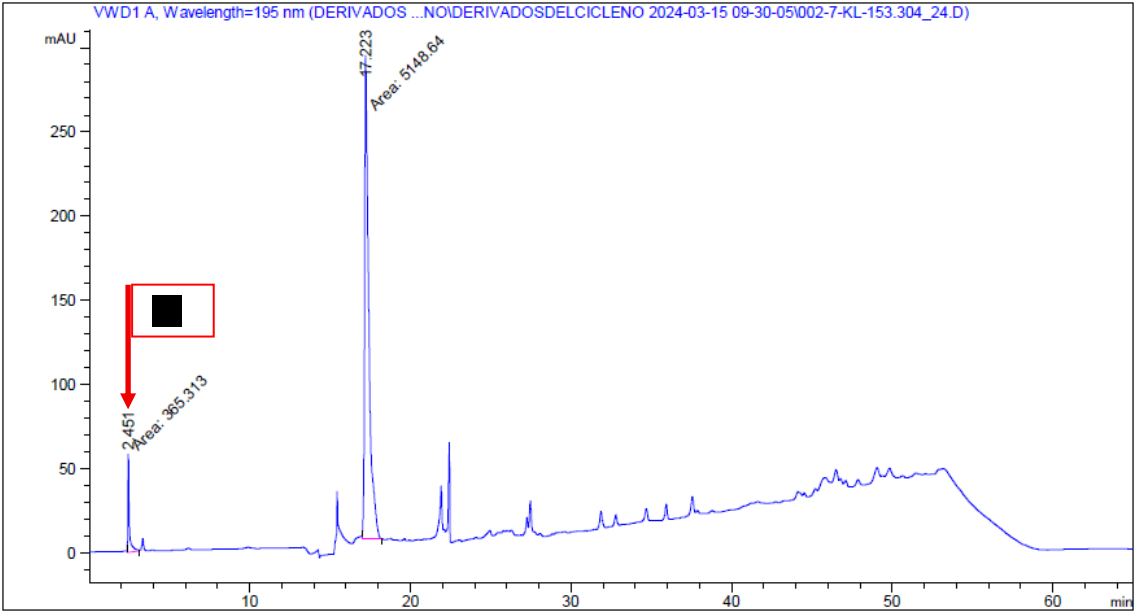


Figura 4.16. Cromatograma de gadoteridol con [REDACTED] obtenido a partir de DO3A [REDACTED] (método “Derivados del cicleno”). Los demás picos se corresponden a blancos del cromatograma.

Se exploró una ruta sintética empleando [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

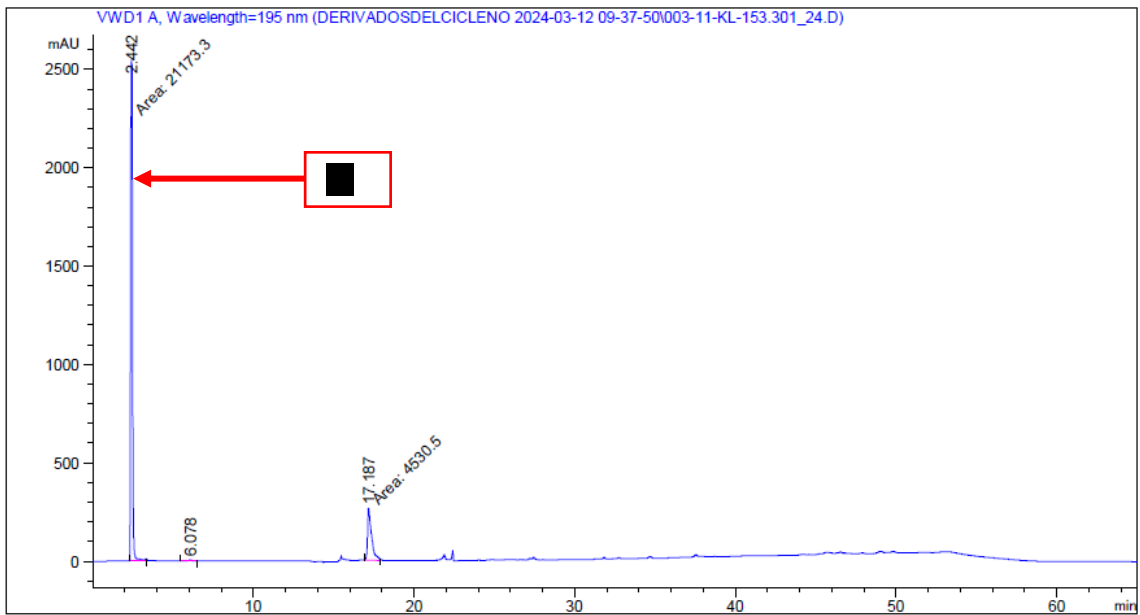
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Figura

4.17).



del cicleno”).

[illegible]

(Figuras 4.18 y 4.19).

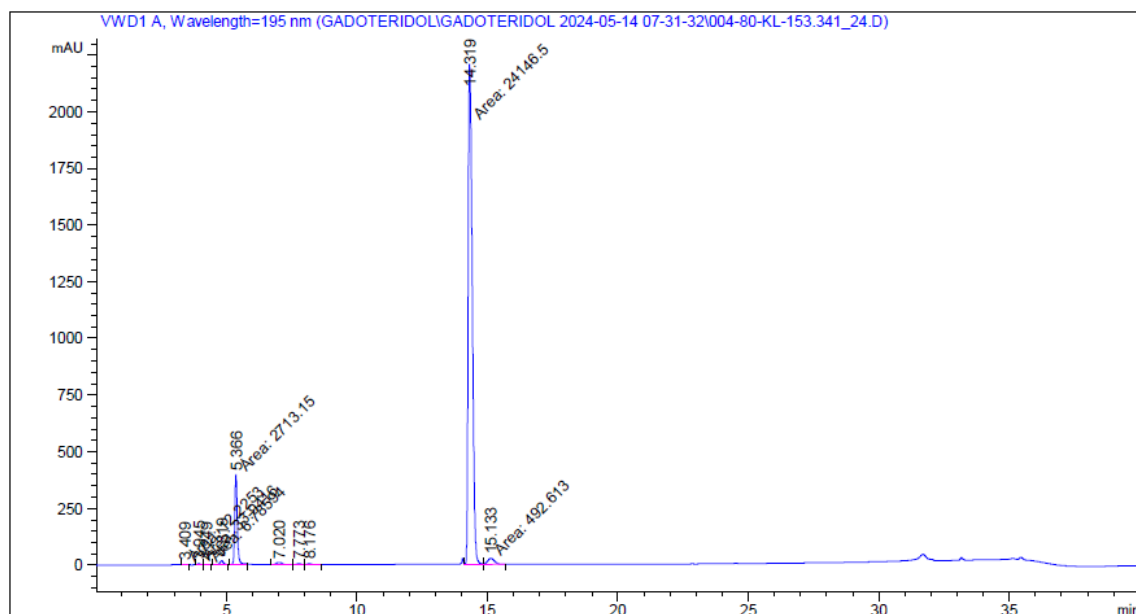


Figura 4.18. Cromatograma del gadoteridol crudo aislado utilizando [REDACTED]

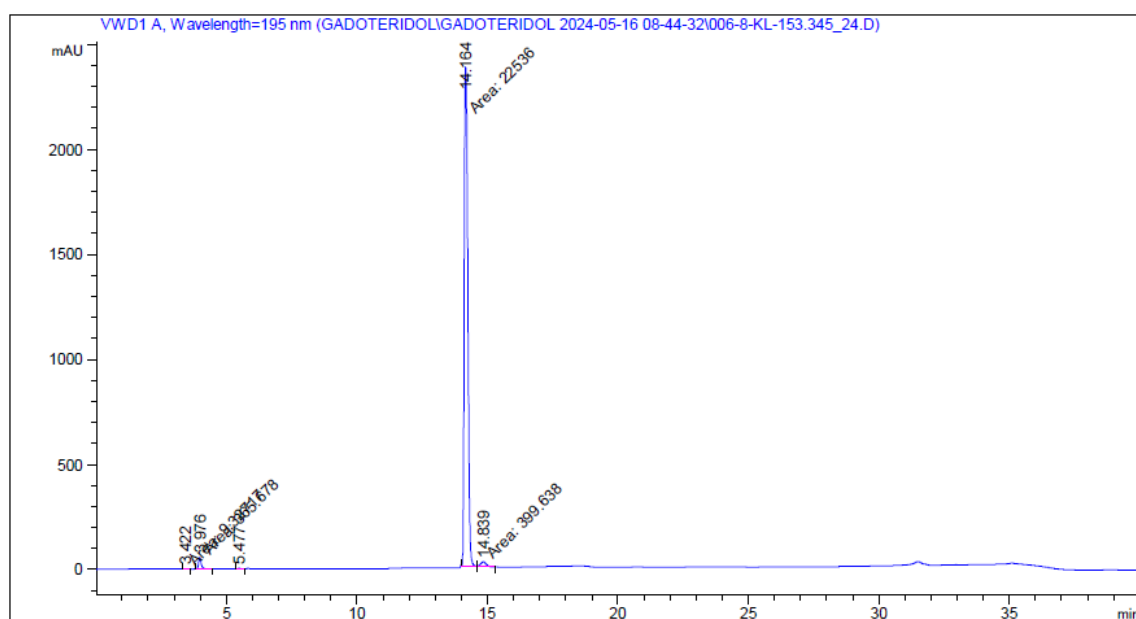


Figura 4.19. Cromatograma del gadoteridol de la Figura 4.18 recrystalizado.

4.2.2.4. Reoptimización de la síntesis del gadoteridol partiendo de $DO3A \cdot 2HCl$

Al comprobar que los productos mostraban una pureza mucho más elevada al

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Se obtuvieron de esta forma productos de idéntica pureza a los obtenidos partiendo del DO3A como base libre y [REDACTED].

En este punto del proceso de optimización se decidió realizar una síntesis de gadoteridol a una escala de 40 gramos y se recrystalizó el producto dos veces para purificarlo. Los rendimientos obtenidos son [REDACTED]

[REDACTED] (Tabla 4.15, entradas 1, 2 y 3). Se escaló la reacción partiendo de cien gramos de DO3A·2HCl fecha y los resultados no mostraron diferencias significativas (Tabla 4.15, entradas 4, 5 y 6).

Tabla 4.15. Resultados de la síntesis y las purificaciones del gadoteridol a mayor escala.

Entrada	Etapas	Material de partida (g)	Karl-Fischer (%)	Contenido de Gd (%)	Rto. (%)	Pureza (%)
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

La mayor impureza que se observa en el cromatograma es un hombro que aparece detrás de la señal del gadoteridol. Se ha confirmado con un estándar que esta señal pertenece a [REDACTED]

[REDACTED] (Figura 4.20).

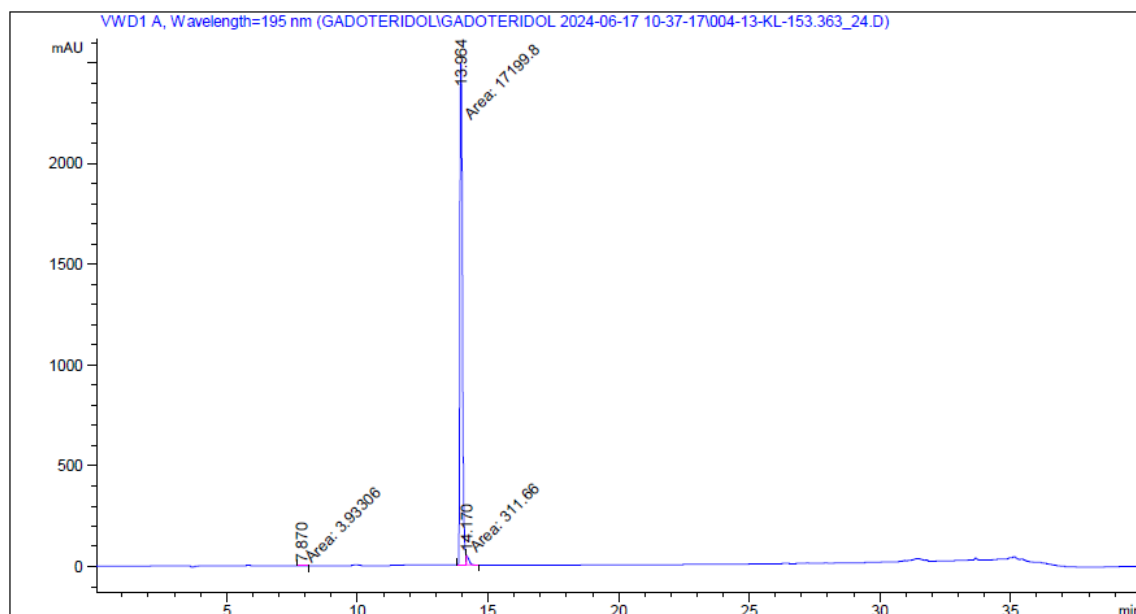


Figura 4.20. Cromatograma de una muestra sólida de gadoteridol tras dos purificaciones.

4.2.3. Estudios analíticos y caracterización de los compuestos aislados

4.2.3.1. *DO3A'Bu·HBr*

El compuesto *DO3A'Bu·HBr* no está aún sujeto a especificaciones técnicas de producto. Sin embargo, se le hacen varios análisis a modo informativo:

- Apariencia: polvo blanco
- Pureza e identificación (HPLC): las muestras suelen tener una pureza superior al 98 % con el método “*DO3A éster*”.

4.2.3.2. *DO3A'Bu*

El compuesto *DO3A'Bu* no está aún sujeto a especificaciones técnicas de producto. Sin embargo, se le hacen varios análisis a modo informativo:

- Apariencia: polvo blanco
- Pureza e identificación (HPLC): las muestras suelen tener una pureza superior al 90 % con el método “*DO3A éster*” siempre que su impureza mayoritaria se corresponda con bromuros.

4.2.3.3. *DO3A·2HCl*

El compuesto *DO3A·2HCl* no está aún sujeto a especificaciones técnicas de producto. Sin embargo, se le hacen varios análisis a modo informativo:

- Apariencia: polvo blanco
- Pureza e identificación (HPLC): las muestras suelen tener una pureza superior al 98 % con el método “Derivados del cicleno”.

4.2.3.4. Gadoteridol

El compuesto DO3A·2HCl no está aún sujeto a especificaciones técnicas de producto. Sin embargo, se le hacen varios análisis a modo informativo:

- Apariencia: polvo blanco
- Pureza e identificación (HPLC): las muestras suelen tener una pureza superior al 98 % con el método “Derivados del cicleno”.
- Identificación (Espectroscopía de absorción infrarroja): Se superpone la muestra problema con un estándar para confirmar que el producto obtenido es el gadoteridol.

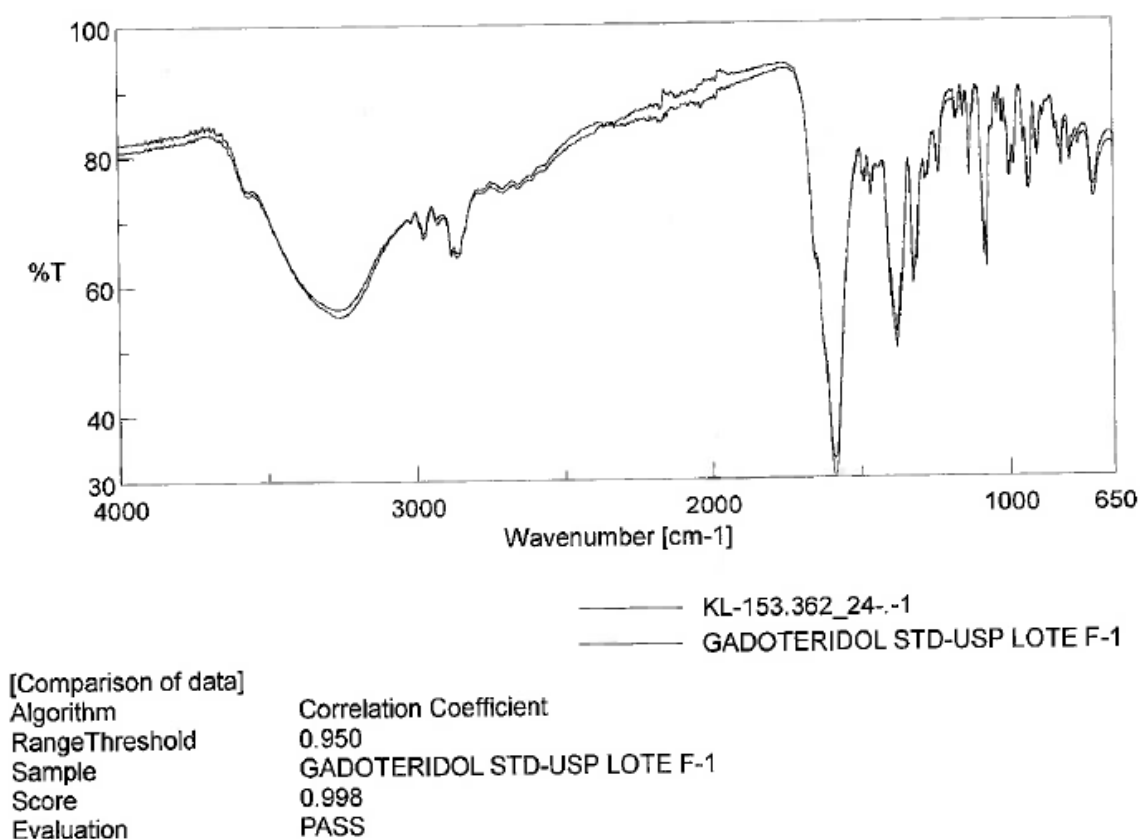


Figura 4.21. Espectro infrarrojo del gadoteridol y una muestra de referencia.

4.3. Conclusiones

- Se han estudiado metodologías sintéticas del producto gadoteridol variando condiciones de reacción tales como la concentración, el volumen, la temperatura, la estequiometría de los reactivos. Se han desarrollado procesos de purificación más económicos que los encontrados en la bibliografía.
- Se ha estudiado el proceso de síntesis del DO3A en forma de base libre, obteniéndose un producto de elevada pureza a escala de cien gramos.
- Se han obtenido muestras de gadoteridol a escala de cien gramos con un contenido de gadolinio acorde a las especificaciones de farmacopea para el gadobutrol y una pureza por HPLC superior al 97 %.

4.4. Parte experimental (Contenido inhibido por la resolución de la Comisión General de Doctorado de fecha 13/05/2025)

4.4.1. Espectroscopía infrarroja

Los espectros de infrarrojo se registraron entre 4000–250 cm^{-1} utilizando un espectrómetro Jasco FT/IR-4600 equipado con un módulo de reflectancia total atenuada (ATR).

4.4.2. Análisis por HPLC

4.4.2.1. Derivados del cicleno

Las condiciones fijadas en el HPLC-UV/Vis deben ser las siguientes:

Columna: [REDACTED]

Fase Móvil:

- Canal A: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- Canal B: [REDACTED]

Tiempo de ejecución (min): [REDACTED]

Longitud de onda (nm): [REDACTED]

Flujo (mL/min): [REDACTED]

Temperatura Columna ($^{\circ}\text{C}$): [REDACTED]

Vol. inyección (μL): [REDACTED]

Blanco: [REDACTED]

Disolución de muestra problema: [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabla 4.16. Gradiente del método “Derivados del cicleno”.

Tiempo (min)	Fase móvil A (%)	Fase móvil B (%)

4.4.2.2. DO3A éster

Columna:

Fase Móvil:

Run time:

Longitud de onda:

Flujo:

Temperatura columna:

Vol. Inyección:

Blanco:

Disolución de muestra problema:

Tabla 4.17. Gradiente del método “DO3A éster”.

Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)

4.4.3. Procedimientos experimentales

4.4.3.1. Ensayos de síntesis de DO3A^tBu·HBr

4.4.3.1.1. Estudio del volumen de agua en la reacción

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabla 4.18. Síntesis de DO3A^tBu·HBr con [REDACTED]

Entrada	[REDACTED]	DO3A ^t Bu·HBr (g)	Rto. (%)
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.4.3.1.2. Estudio del uso del reactivo ClCH₂COO^tBu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabla 4.19. Ensayos de optimización de la síntesis del éster DO3A^tBu·HCl.

Entrada						Rto. (%)
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						

4.4.3.1.3. Escalado de la síntesis del DO3A^tBu·HBr

Tabla 4.20. Resultados del escalado de la síntesis del éster DO3A^tBu·HBr.

Entrada	Ciclono (g)	Rto. (%)	Pureza (%)
1	113		
2	113		
3	113		
4	450		



Esquema 4.11. Síntesis del DO3A^tBu·HBr.

4.4.3.2. Síntesis del intermedio DO3A^tBu

4.4.3.2.1. Ensayos iniciales de la síntesis de DO3A^tBu

Tabla 4.21. Resultados de la síntesis del DO3A^tBu.

Entrada	DO3A ^t Bu·HBr (g)				Rto. (%)	Pureza (%)
1	10					
2	20					
3	40					

4.4.3.2.2. Escalado de la síntesis del DO3A^tBu

[illegible]

Tabla 4.24. Síntesis de DO3A utilizando 

Entrada	Material de partida (g)	Residuo (g)	Residuo (%)	Residuo (g)	Residuo (%)	Rto. (%)	Pureza (HPLC, %)
1	5	0.5	10	0.5	10	10	90
2	5	0.5	10	0.5	10	10	90
3	5	0.5	10	0.5	10	10	90
4	5	0.5	10	0.5	10	10	90
5	5	0.5	10	0.5	10	10	90
6	5	0.5	10	0.5	10	10	90
7	10	1.0	10	1.0	10	10	90



Esquema 4.14. Síntesis de DO3A utilizando

4.4.3.4.2. Pruebas con XXXXXXXXXX

Tabla 4.25. Síntesis de DO3A utilizando

Entrada	Material de partida (g)	██████████ ██████████	██████████ ██████████	Rto. (%)	Pureza (HPLC, %)
1	5	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
2	5	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
3	10	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████



Esquema 4.15. Síntesis de DO3A utilizando

4.4.3.4.3. Pruebas con XXXXXXXXXX

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Tabla 4.26. Síntesis de DO3A utilizando

Entrada	Material de partida (g)			Rto. (%)
1	5			
2	10			
3	10			
4	70			
5	100			
6	50			



Esquema 4.16. Síntesis de DO3A utilizando [REDACTED]

4.4.3.4.4. Pruebas con [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabla 4.27. Síntesis de DO3A utilizando [REDACTED]

Entrada	Material de partida (g)	[REDACTED]	Rto. (%)
1	10	[REDACTED]	[REDACTED]
2	10	[REDACTED]	[REDACTED]
3	85	[REDACTED]	[REDACTED]



Esquema 4.17. Síntesis de DO3A utilizando [REDACTED]

4.4.3.5. Síntesis de gadoteridol

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabla 4.28. Síntesis de gadoteridol a partir de DO3A·2HCl.

Entrada	Material de partida (g)	Karl-Fischer (%)	Rto. (%)	Pureza (%)
1	40.00			
2	100.00			



Esquema 4.18. Síntesis de gadoteridol a partir de DO3A·2HCl.

4.4.3.6. Recristalización de gadoteridol

[REDACTED]

Tabla 4.29. Resultados de las recrystalizaciones de gadoteridol.

Entrada	Etapas	Material de partida (g)	Karl-Fischer (%)	Contenido de Gd (%)	Rto. (%)	Pureza (%)
1						
2						
3						
4						

4.5. Bibliografía

- (1) del Poggio, A.; Anello, G.; Calloni, S. F.; Vezzulli, P.; Pereira, C.; Iadanza, A.; Falini, A.; Anzalone, N. Diagnostic Efficacy and Safety of Gadoteridol Compared to Gadobutrol and Gadoteric Acid in a Large Sample of CNS MRI Studies at 1.5 T. *J. Neuroradiol.* **2022**, *49* (1), 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.06.005>.
- (2) Maravilla, K. R.; Smith, M. P.; Vymazal, J.; Goyal, M.; Herman, M.; Baima, J. J.; Babbel, R.; Vaneckova, M.; Zizka, J.; Colosimo, C.; Urbanczyk-Zawadzka, M.; Mechl, M.; Bag, A. K.; Bastianello, S.; Bueltmann, E.; Hirai, T.; Frattini, T.; Kirchin, M. A.; Pirovano, G. Are There Differences between Macrocyclic Gadolinium Contrast Agents for Brain Tumor Imaging? Results of a Multicenter Intraindividual Crossover Comparison of Gadobutrol with Gadoteridol (the TRUTH Study). *Am. J. Neuroradiol.* **2015**, *36* (1), 14–23. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4154>.
- (3) Reddy, M.; Babu, R. Novel process for the preparation of macrocyclic chelant 2,2',2''-(10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl) triacetic acid and It's Complexes with Paramagnetic Metal Ions. WO 084504 A1, 2020. <https://lens.org/027-925-130-250-468>.
- (4) Johannes, P.; Heinz, G. Process for the Production of Mono-N-Substituted Tetraaza Macrocycles. US 5410043 A, 1995. <https://lens.org/110-510-563-042-449>.
- (5) Tweedle, M.; Gaughan, G.; Hagan, J. 1-Substituted-1,4,7-Triscarboxymethyl-1,4,7,10-Tetraazacyclododecane and Analogs. US 4885363 A, 1989. <https://lens.org/174-139-378-795-906>.
- (6) Jagadish, B.; Brickert-Albrecht, G. L.; Nichol, G. S.; Mash, E. A.; Raghunand, N. On the Synthesis of 1,4,7-Tris(Tert-Butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-Tetraazacyclododecane. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (17), 2058–2061. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.10.074>.
- (7) Beeby, A.; Bushby, L. M.; Maffeo, D.; Gareth Williams, J. A. Intramolecular Sensitisation of Lanthanide(III) Luminescence by Acetophenone-Containing Ligands: The Critical Effect of Para-Substituents and Solvent. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, No. 1, 48–54. <https://doi.org/10.1039/b105966c>.
- (8) Ye, F.; Ke, T.; Jeong, E.-K.; Wang, X.; Sun, Y.; Johnson, M.; Lu, Z.-R. Noninvasive Visualization of in Vivo Drug Delivery of Poly(<sc>l</sc>-Scp> -Glutamic Acid) Using Contrast-Enhanced MRI. *Mol. Pharm.* **2006**, *3* (5), 507–515. <https://doi.org/10.1021/mp060052g>.
- (9) Ke, T.; Feng, Y.; Guo, J.; Parker, D. L.; Lu, Z.-R. Biodegradable Cystamine Spacer Facilitates the Clearance of Gd(III) Chelates in Poly(Glutamic Acid) Gd-DO3A Conjugates for Contrast-Enhanced MR Imaging. *Magn Reson Imaging* **2006**, *24* (7), 931–940. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2006.03.009>.
- (10) Giorgio, R.; Alessandro, S.; Marcella, M.; Emanuela, P.; Felice, V. C.; Marina, A. A Process for the Preparation of 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7-Triacetic Acid and the Derivatives Thereof. AU 738506 B2, 2001. <https://lens.org/136-096-269-217-685>.

**NEW SYNTHETIC STRATEGIES FOR THE
INDUSTRIAL PRODUCTION OF
GADOLINIUM BASED CONTRAST AGENTS
FOR MAGNETIC RESONANCE IMAGING**

(ABBREVIATED VERSION IN ENGLISH)

Contents

0. Abbreviations.....	247
1. Introduction	249
2. Gadobutrol.....	253
2.1. Study of different precipitating agents in the synthesis of butrol·LiCl.....	253
2.2. Neutralization of GDB1·4HCl with NaOH and subsequent alkylation of GDB1 using different conditions	253
2.3. Optimization of a butrol·LiCl synthesis method using different conditions.....	254
2.3.1. <i>Smaller-scale tests</i>	254
2.3.2. <i>Scaling up of butrol·LiCl synthesis</i>	254
2.4. Gadobutrol synthesis.....	255
2.4.1. <i>Optimization of the reaction parameters of butrol·LiCl with Gd₂O₃</i>	255
2.4.2. <i>Reoptimization of starting material using an improved analytical method</i>	255
2.4.3. <i>Synthesis of gadobutrol from the purest starting material</i>	257
2.4.4. <i>Scaling up the synthesis of gadobutrol</i>	259
2.4.5. <i>Prospective validation of gadobutrol synthesis</i>	259
2.5. Synthesis of calcobutrol.....	260
2.6. Conclusions regarding the synthesis of gadobutrol	261
3. Meglumine gadoterate	263
3.1. Synthesis of DOTA·2HCl.....	263
3.2. Development of a method for obtaining gadoteric acid from DOTA·2HCl	264
3.3. Synthesis of meglumine gadoterate	265
3.3.1. <i>Meglumine content in the final product</i>	265
3.4. Conclusions regarding the synthesis of gadoteric acid derivatives.....	266
4. Gadoteridol	267
4.1. Synthesis of DO3A·2HCl	267
4.1.1. <i>Synthesis of the intermediate DO3A'Bu·HBr</i>	267
4.1.2. <i>Synthesis of the intermediate DO3A'Bu</i>	268
4.1.3. <i>Synthesis of DO3A·2HCl</i>	268
4.2. Synthesis of gadoteridol from DO3A·2HCl	269
4.3. Conclusions regarding the synthesis of gadoteridol	270
5. References	271

0. Abbreviations

DO3A	1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid
DOTA	1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid
ECF	Extracellular fluid
Eq.	Equivalent/s
Equiv.	Equivalent/s
GBCA	Gadolinium Based Contrast Agent
GDB1	<i>N</i> -(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecane
HP-DO3A	10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICP	Inductively coupled plasma
ICP-MS	<i>Inductively coupled plasma mass spectroscopy</i>
IPC	In Process Control
KF	Karl-Fischer
LS	Limited Society
MRI	Magnetic resonance imaging
NMR	Nuclear magnetic resonance
R&D	Research and Development
UV-Vis	Ultraviolet-visible

1. Introduction

Magnetic resonance imaging (MRI) is a diagnostic or treatment monitoring technique that generates images of the interior of the human body without the use of harmful radiation, which differentiates it from computed tomography (CT), which uses X-rays to generate images. Furthermore, MRI offers a greater level of detail in the images obtained from the body's soft tissues. MRI equipment works by using a very powerful magnet to introduce a strong magnetic field that achieves the alignment of the nuclear spin magnetic moments of the protons present in the body with the field. A radiofrequency pulse is then introduced, disrupting the magnetic moments and forcing them to reorient themselves at an angle of 90° or 180° with respect to the applied magnetic field. Once the pulse ends, they realign with the magnetic field, releasing electromagnetic energy in the process. This process is called relaxation and can take a longer or shorter time depending on the chemical environment of the protons in the medium in which they are located. MRI equipment (Figure 1.1) is capable of detecting the electromagnetic energy released and differentiating the body's tissues based on the relaxation time. The resulting image can detect anomalies in the anatomy or physiology of the body being analyzed that may be indicative of a pathology.^{1,2}



Figure 1.1. Magnetic Resonance Imaging equipment.

Manipulating relaxation time allows for improved MRI image quality. This can be achieved by introducing paramagnetic substances into the body that are capable of interacting with water molecules present in the medium. Among the various contrast agents commonly used, those consisting of gadolinium complexes stand out.³ GBCAs

aim to exploit the paramagnetic properties of gadolinium(III) for use in MRI while avoiding the toxicity of Gd^{3+} ions. This is achieved by forming water-soluble complexes with very high stability constants, such that the Gd^{3+} concentration remains below toxicity thresholds until the agent is excreted from the body.

Extracellular fluid (ECF) agents distribute between the intravascular space and the cellular space, are low molecular weight chelates, and are used to detect arterial and endothelial tissue abnormalities.⁴

Contrast agents used in MRI can have different mechanisms of action. If a contrast agent containing a paramagnetic metal, such as gadolinium(III), is used, an interaction is generated between the magnetic dipoles of the metal's unpaired electrons and those of the proton nuclei. This interaction, called the proton-electron dipole interaction, occurs between the proton to be detected and the contrast agent's unpaired electrons, which are located close together in space, and significantly shortens the relaxation time. Gadolinium(III), having seven unpaired electrons in its f orbitals, has a high magnetic moment and is therefore a highly effective contrast agent with this mechanism of action.^{5,6}

The objectives of this thesis revolve around the development and optimization of new industrial-scale production methods for:

- a) Various nitrogen-containing cyclic ligands capable of coordinating internal transition metals, creating stable complexes that can be used as contrast agents in MRI.
- b) Complexes between these ligands and the gadolinium(III) ion for subsequent use as contrast agents in magnetic resonance imaging.

We can therefore structure the general objectives into the following milestones:

Milestone 1. Optimization of the synthesis of the butrol ligand and its corresponding gadolinium(III) coordination complex, called gadobutrol.

Milestone 2. Optimization of the synthesis of the DOTA ligand and its corresponding gadolinium(III) coordination complex, gadoteric acid, or its commercially interesting salt called meglumine gadoterate.

Milestone 3. Optimization of the synthesis of the HP-DO3A ligand and its corresponding gadolinium(III) coordination complex, called gadoteridol.

Milestone 4. Depending on the development or commercial interest of the above, the development of a synthesis route for Ca^{2+} complexes, such as calcobutrol, widely used as an additive in gadobutrol treatments, will be considered.

These objectives and milestones are part of the industrial research and experimental development project of the company Kinsy LS.

2. Gadobutrol

Due to its importance as a diagnostic agent in Magnetic Resonance Imaging (MRI), the complex formed by the coordination of the ligand *N*-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecane with gadolinium(III), also known as gadobutrol, has been extensively studied and synthesized by various routes. This complex is currently commercially available under the name Gadovist or Gadavist. However, there is still a need for a more environmentally friendly and cheaper synthesis route that can also be carried out on an industrial scale.

2.1. Study of different precipitating agents in the synthesis of butrol·LiCl

A synthesis method was attempted using different bases, based on patent WO 02/48119.⁷ In this procedure, the alkylation reaction is carried out in a basic medium and, once it is complete, the mixture is acidified so that the product precipitates as butrol·LiCl. The use of different bases has the potential advantage of generating salts of different solubilities that can be easily separated from the obtained product. Therefore, the objective of the method is to separate the desired product from its impurities by solubility differences. However, unlike the methods relying on the use of other inorganic bases, here the attempt was made to precipitate butrol first, leaving the inorganic salts soluble. Different precipitating agents were tested, but the results obtained cannot be commented on due to the confidentiality conditions of this work.

2.2. Neutralization of GDB1·4HCl with NaOH and subsequent alkylation of GDB1 using different conditions

In order to reduce the salt concentration in the reaction mixture, a prior neutralization step of the starting GDB1·4HCl was attempted. To achieve this, sodium chloride salts were generated and precipitated in two different experiments, using different precipitating agents. The obtained product was then alkylated using the optimal conditions known until now.

2.3. Optimization of a butrol·LiCl synthesis method using different conditions

2.3.1. Smaller-scale tests

After conducting the preliminary tests, the optimal base for the process was chosen and different precipitating agents were tested under different temperature and reagent conditions until the product precipitated.

A similar procedure was then tested without prior neutralization of GDB1·4HCl.

2.3.2. Scaling up of butrol·LiCl synthesis

Reactions were carried out at different scales, although the results cannot be discussed in this section due to the confidentiality conditions of this work.

Analyses were performed using the Karl-Fischer technique to determine the percentage of water in the complex. (Figure 2.1).

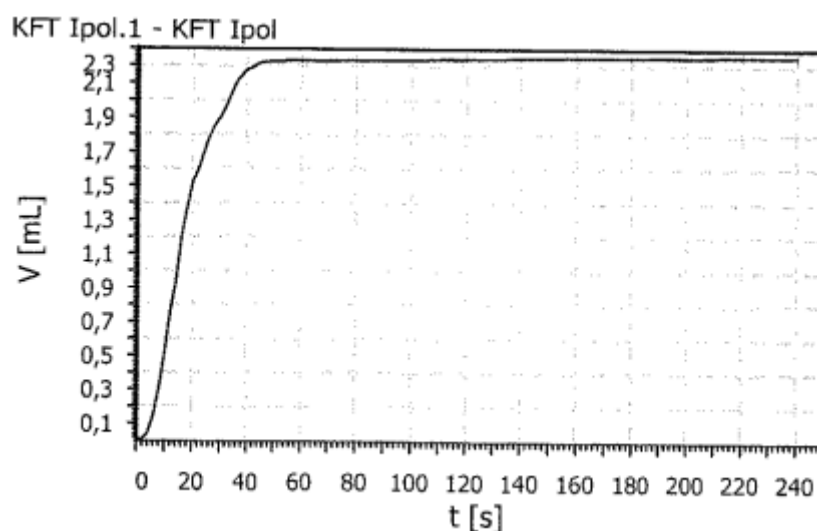


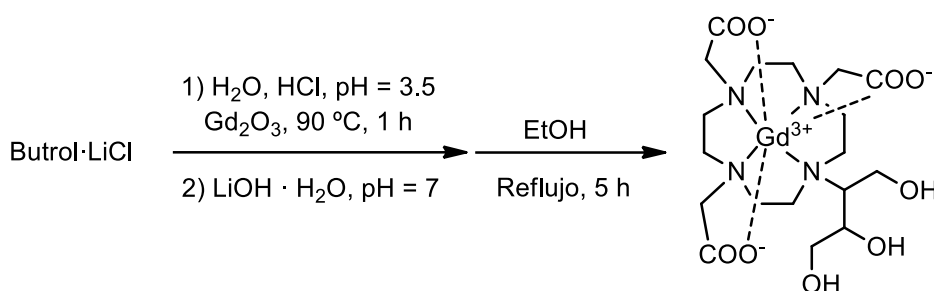
Figure 2.1. Karl-Fischer titration graph of a butrol·LiCl sample.

A high Karl-Fischer analysis value is another indication that some of the samples were not sufficiently dry, and therefore their yields are higher than expected. Furthermore, it was shown that the amount of salts present in the product affects its hygroscopicity and, therefore, its Karl-Fischer value.

2.4. Gadobutrol synthesis

2.4.1. Optimization of the reaction parameters of butrol·LiCl with Gd₂O₃

Once butrol·LiCl was obtained with a high purity (according to HPLC analysis), the synthesis of gadobutrol was studied using different sources of gadolinium (Scheme 2.1). The most relevant bibliographic precedent in our case is patent WO 02/48119,⁷ which describes the preparation of gadobutrol using butrol·LiCl and Gd₂O₃ under the following conditions:



Scheme 2.1. Synthesis of gadobutrol.

In this reaction, gadobutrol is formed, although the reaction mixture did not evolve exactly as indicated in the patent, requiring different conditions for the completion of the reaction. Ultimately, a product with acceptable yield but insufficient purity was obtained. The results and discussion cannot be commented on in this section due to the confidentiality of the work.

2.4.2. Reoptimization of starting material using an improved analytical method

In all gadobutrol samples two impurities were observed appearing at 24 and 25 minutes respectively and giving the same mass of 662.12. This mass appears to belong to a gadobutrol molecule with an additional acetate group, probably derived from the alkylation of one of the OH groups of butrol, which would become an OCH₂COOH group (Figure 2.2).

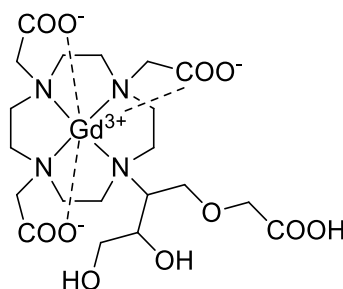


Figure 2.2. One of the possible structures of the impurity derived from the alkylation of an alcohol group of the butrol ligand.

The fact that the two impurities have the same mass may indicate the presence of a structural isomer, which is not unusual, since the hydroxylated chain of butyl has 3 different OH groups.

Comparing the chromatograms of gadobutrol and its starting material, it was concluded that the purity of the butrol used in the synthesis of gadobutrol should be improved.

Additionally, the development of an optimal analytical method for butrol·LiCl allowed the identification of other impurities. This new "Butrol" method was developed by Kinsy's R&D department. During the development of this method, the impurities DO3A, DOTA, GDB1 and cyclen were included as they may be potential process impurities (Figure 2.4).

With this method available, the preparation of butrol as pure as possible has been worked out.

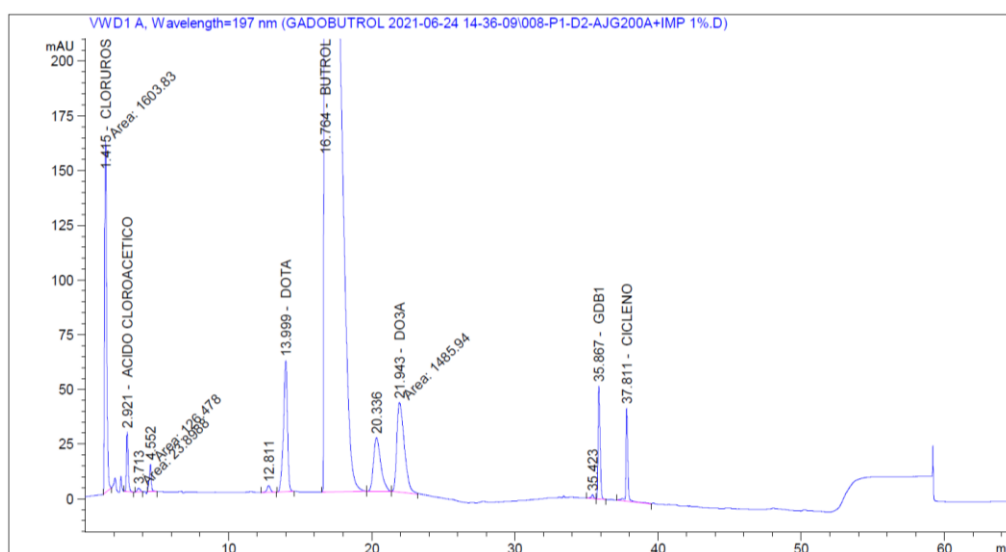


Figure 2.3. Chromatogram of a butrol sample with potential impurities included.

Since recrystallization experiments did not produce sufficient improvement in product purity, some parameters of the butrol preparation process were reconsidered. Ultimately, much higher yield and purity results were obtained than those initially obtained.

2.4.3. Synthesis of gadobutrol from the purest starting material

From the purest butrol samples, gadobutrol samples were synthesized following the standard method and analyzed to verify the improvement in analytical results (Figure 2.5).

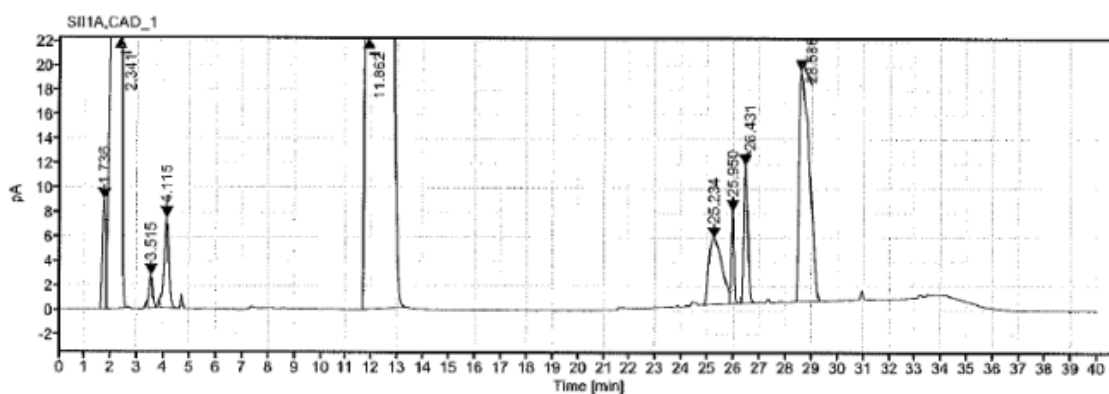


Figure 2.5. Chromatogram of crude gadobutrol with high impurity content.

Recrystallization was carried out under different conditions on the gadobutrols obtained to improve purity to the point of meeting pharmacopoeia specifications. However, some impurities could not be removed. (Figure 2.6).

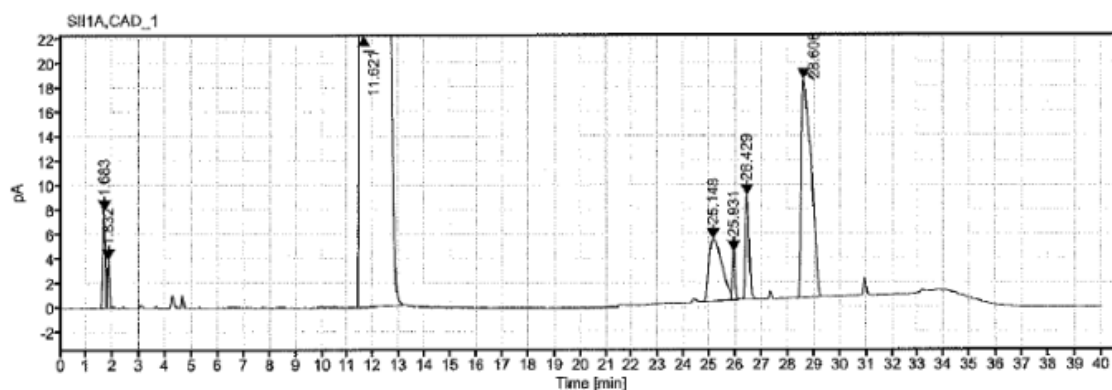


Figure 2.6. Chromatogram of recrystallized gadobutrol with impurities at high retention times.

The impurities present in the final product may originate during the synthesis of gadobutrol itself or, again, during the synthesis of the intermediate. Reaction conditions of the starting material synthesis process were modified again. The results obtained reproducibly show the highest purities obtained to date.

These butrols were used as starting material for the synthesis of gadobutrols, which showed better purities (Figure 2.7).

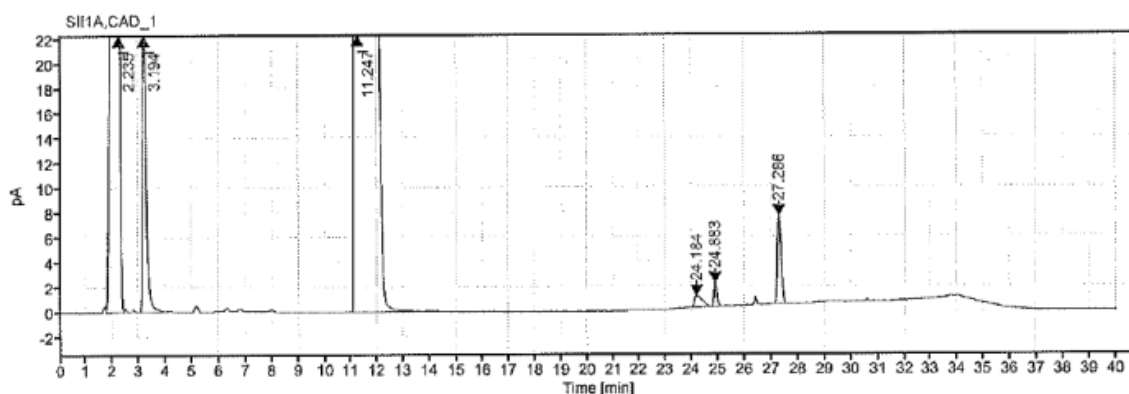


Figure 2.7. Chromatogram of crude gadobutrol from the purest butrols.

Due to the low percentage of impurities with high retention times in the latest gadobutrol preparations, the first batches of gadobutrol that meet HPLC purity specifications have been obtained (Figure 2.8).

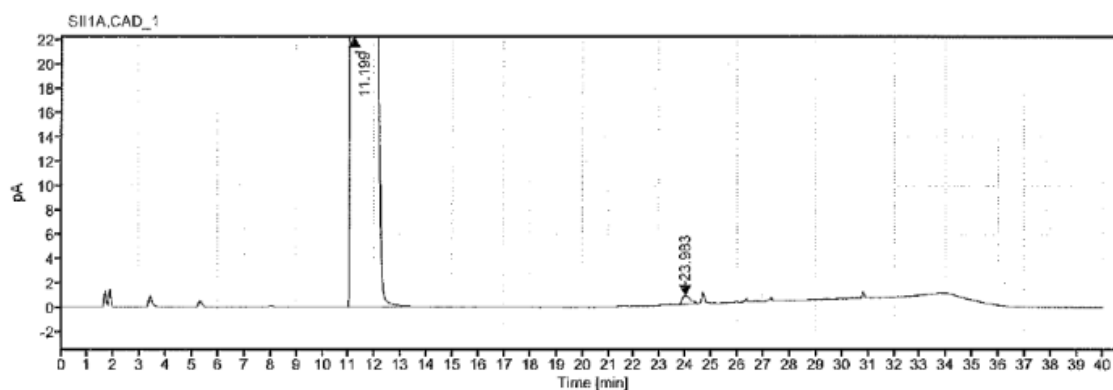


Figure 2.8. Example of a chromatogram of recrystallized gadobutrol.

It was therefore possible to determine the synthesis conditions for a butrol that allowed the synthesis of gadobutrol with the desired purity. However, the synthesis of gadobutrol still had very aggressive and poorly optimized conditions. The reaction was

studied under different conditions and optimized on a laboratory scale with good results in purity and yield.

2.4.4. Scaling up the synthesis of gadobutrol

2.4.4.1. Reactions on a scale of 5–60 g of starting material

At this point in the project, it was decided to scale up the reactions to study the reproducibility of the results with larger quantities.

In light of these latest results, the study focused on finding milder reaction conditions until the reaction could be scaled up further.

2.4.4.2. Reactions on a scale of 100–1000 g of starting material

Due to the good results obtained in the synthesis of gadobutrol, it was decided to scale up the reactions to a 20-liter reactor. Four butrol synthesis reactions were carried out in the 20-liter reactor, which involved several changes compared to the smaller-scale reactions.

Two gadobutrol syntheses were performed in the 20-liter reactor and acceptable purity and yield results were obtained.

It was also necessary to modify the conditions of the purification stage to obtain acceptable results of purity and yield, but, ultimately, the products obtained met the conditions specified by the European Pharmacopoeia.

2.4.5. Prospective validation of gadobutrol synthesis

Based on the results obtained, product specifications were established for the intermediates. Manufacturing sheets for the validation of the gadobutrol synthesis process were also drafted and reviewed and approved by the quality assurance department within the validation protocol required by GMP regulations. This is a prospective validation, i.e., prior to product commercialization. All products met the expected yields and purity specifications.

2.5. Synthesis of calcobutrol

This calcium complex of the butrol ligand is a common excipient in gadobutrol formulations and its synthesis has been addressed due to the commercial interest of this contrast agent (Figure 2.9).

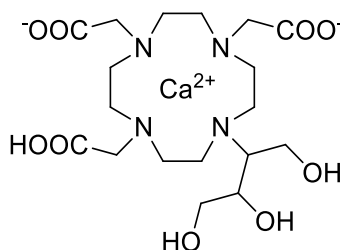


Figure 2.9. Molecular structure of calcobutrol.

In attempting to synthesize calcobutrol, different reaction conditions were tested until a solid of good purity and yields according to the analytical methods available was obtained. However, when analyzing the calcium content in these samples by ICP-MS, excessively high data were obtained and seem to correspond to a calcobutrol species with three calcium molecules for every two of butrol, instead of being equimolar as desired (Figure 2.10). This 2:3 butrol/calcium structure is described in the literature, and in addition to being commercial, the results seem to indicate that it is the most stable complex if it does not provide another metal cation to occupy that coordination vacancy (calcobutrol-sodium is also a common commercial variant).

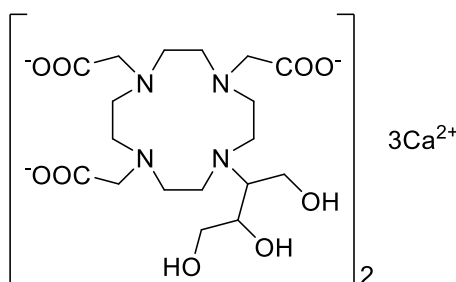


Figure 2.10. Molecular structure of calcobutrol with 2:3 butrol:calcium stoichiometry.

Following these results, a study was carried out using different bases to complete the reaction and in different amounts of starting material. Good yield was obtained with a calcium content analysis within specifications; however, its purity by HPLC was not sufficient (Figure 2.11).

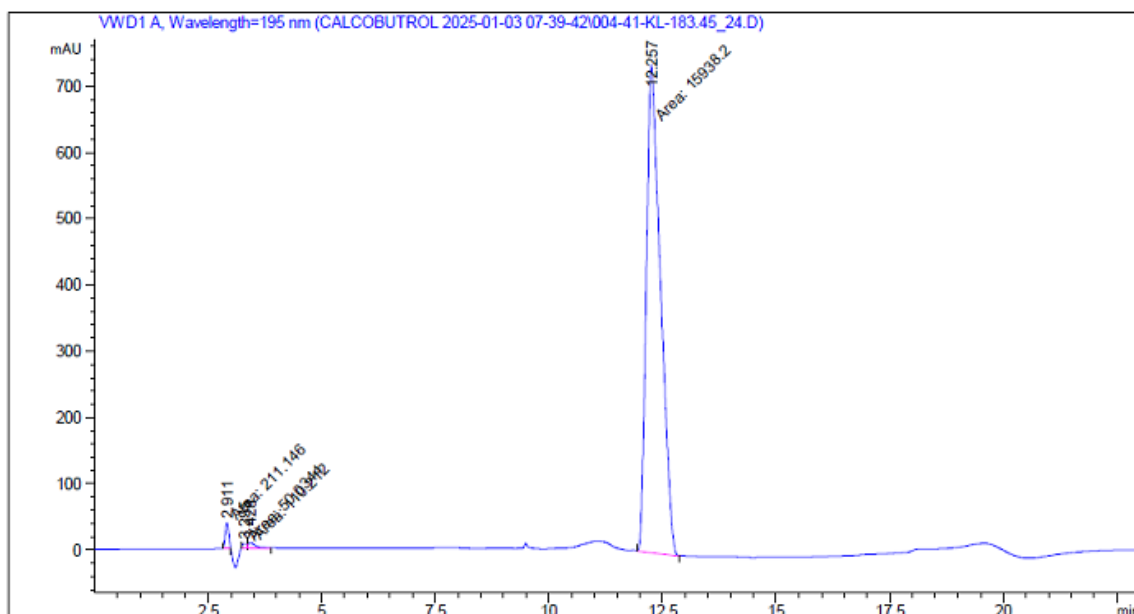


Figure 2.11. Calcobutrol chromatogram (“Calcobutrol” method).

At this stage of development, suitable synthesis conditions for the preparation of calcobutrol have not been defined, and further laboratory testing is required.

2.6. Conclusions regarding the synthesis of gadobutrol

1. Laboratory-scale gadobutrol samples were obtained with a purity above the minimum required by the pharmacopoeia.
2. The complete gadobutrol synthesis process studied in the laboratory was scaled up in a 20-liter reactor.
3. A validation process for the gadobutrol synthesis was carried out in a 20-liter reactor, complying with the manufacturing protocols stipulated by Kinsy's Quality Assurance Department.
4. A synthetic method for the final product was developed, obtaining an amorphous solid that avoids infringing the current patent for polymorph I.
5. Final products were obtained that meet the specifications of the Chinese and American pharmacopoeias regarding the clarity or opalescence test.
6. The product obtained presents the appropriate quality for commercialization.

7. The calcobutrol synthesis process has been studied, examining its behavior with different acids, bases, precipitating agents, and varying concentration and temperature conditions.

8. Laboratory-scale samples of calcobutrol have been obtained with the desired calcium content and a purity greater than 95 %.

9. Progress has been made toward obtaining a compliant calcobutrol product, but further development work in the laboratory is required.

3. Meglumine gadoterate

Meglumine gadoterate is the salt containing the cation resulting from protonation of meglumine (N-methyl-D-glucamine) and, as anion, the gadolinium(III) complex with the tetraanionic ligand resulting from deprotonation of the four COOH groups of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA). The synthetic process to obtain meglumine gadoterate often requires very expensive purification processes such as the use of ion exchange resins or the use of toxic organic solvents such as methanol, which can be found in the final product.⁸⁻¹⁰ Therefore, there is an interest in synthesizing meglumine gadoterate on an industrial scale and at the same time reducing the steps to obtain a high purity product.

3.1. Synthesis of DOTA·2HCl

The synthetic routes that have been studied for meglumine gadoterate involve the preparation of the intermediate 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA) that acts as a ligand in the final product.¹¹ Its most widespread synthesis method consists of the reaction of cyclen with chloroacetic acid under basic conditions.¹² For this work, it was decided to synthesize DOTA·2HCl, whose preparation does not require expensive equipment or techniques.

The synthesis of DOTA·2HCl was carried out by reacting cyclen dissolved in water with chloroacetic acid. Different reaction conditions were tested until a solid precipitated.

The synthesis of DOTA·2HCl generates salts, the quantity of which can be determined by an analytical ash determination assay. DOTA·2HCl synthesis reactions were performed at different concentrations to verify how this parameter affected the quantity of salt present in the sample. The results obtained cannot be commented on because this work is subject to confidentiality conditions (Figure 3.1).

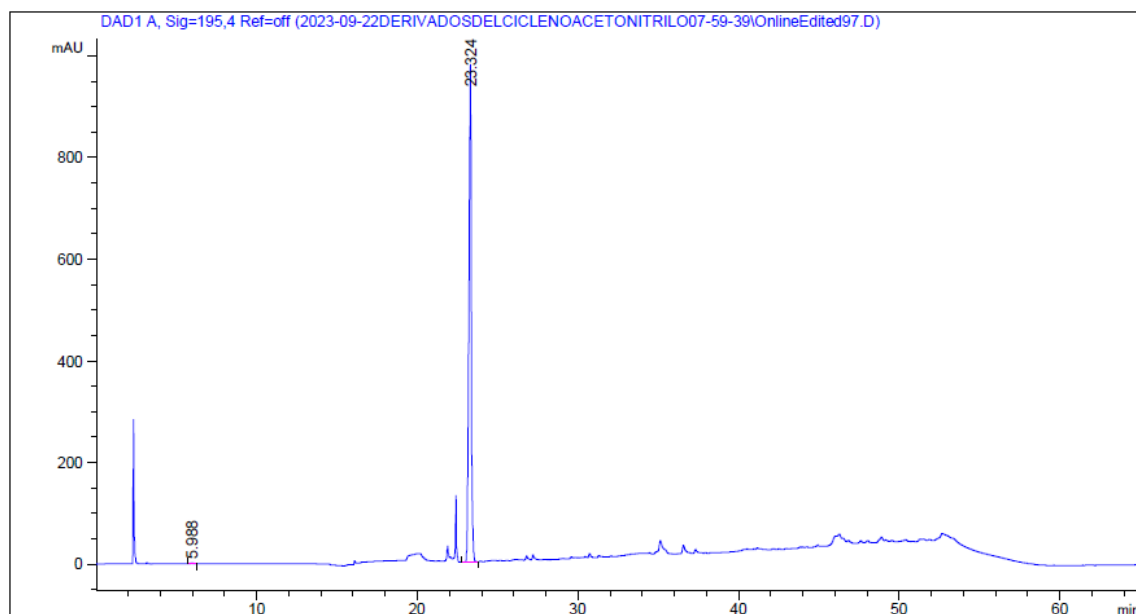


Figure 3.1. DOTA·2HCl chromatogram (“Derivados del cicleno” method).

It has been observed that the time required to complete the reaction decreases considerably with the rise of temperature without affecting purity or yield.

DOTA·2HCl was synthesized using higher quantities of starting material with good yield a purity results.

3.2. Development of a method for obtaining gadoteric acid from DOTA·2HCl

Gadolinium complexation reactions with analogous reagents are described in the literature, in which bases are used to maintain the pH of the mixture within specific values throughout the course of the reaction.¹³ Therefore, the reaction between DOTA and Gd_2O_3 was repeated by adding different bases and under different conditions of temperature and reagents.

The synthesis of gadoteric acid was studied at different pH values to determine the optimal pH for the reaction. Studies of other parameters such as reaction volume or temperature were also carried out.

After adjusting all the parameters discussed above with acceptable yield and purity results, a small scale-up of the reaction was carried out starting from one hundred

grams of DOTA·2HCl and the obtained product was subjected to a purification stage to improve the purity results.

3.3. Synthesis of meglumine gadoterate

An attempt was made to synthesize meglumine gadoterate by reacting previously isolated gadoteric acid with meglumine. The reaction was studied under different reaction and precipitation conditions, using different precipitating agents and varying conditions such as temperature or reaction volume. This resulted in products with acceptable purity and yields according to available HPLC analytical methods. However, ICP analyses of gadolinium content performed using the same method used on the gadobutrol samples showed that the purity values may not be adequate.

3.3.1. Meglumine content in the final product

After several adjustments, an analytical method capable of clearly distinguishing the signals from gadoterate and meglumine was implemented (Figure 3.2).

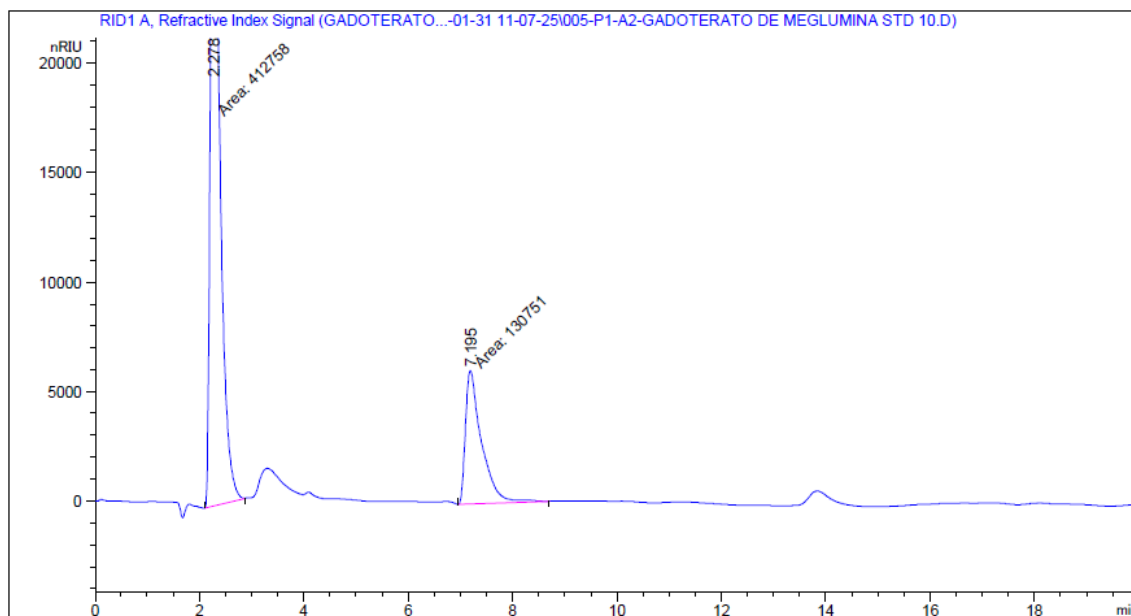


Figure 3.2. Chromatogram of the meglumine gadoterate standard.

Gadoterate meglumine synthesis reactions were carried out varying conditions to improve purity, and different purification reactions of the obtained products were also tested. The results cannot be discussed in this section due to the confidentiality conditions of this work.

3.4. Conclusions regarding the synthesis of gadoteric acid derivatives

- A synthetic development of DOTA has been studied by varying the conditions of concentration, temperature, and reagent equivalents, using a much simpler process than that found in the literature. The synthetic method uses DOTA·2HCl as an intermediate and does not require purification using ion exchange resins.
- Using the synthesized DOTA, the synthesis of gadoteric acid has been achieved on a 100-gram scale with high purity and yield values.
- Samples of meglumine gadoterate have been obtained with different meglumine content values, some conforming to the standard.
- A synthesis route appropriate to the known product specifications has been defined and will be the starting point for a future scale-up stage.

4. Gadoteridol

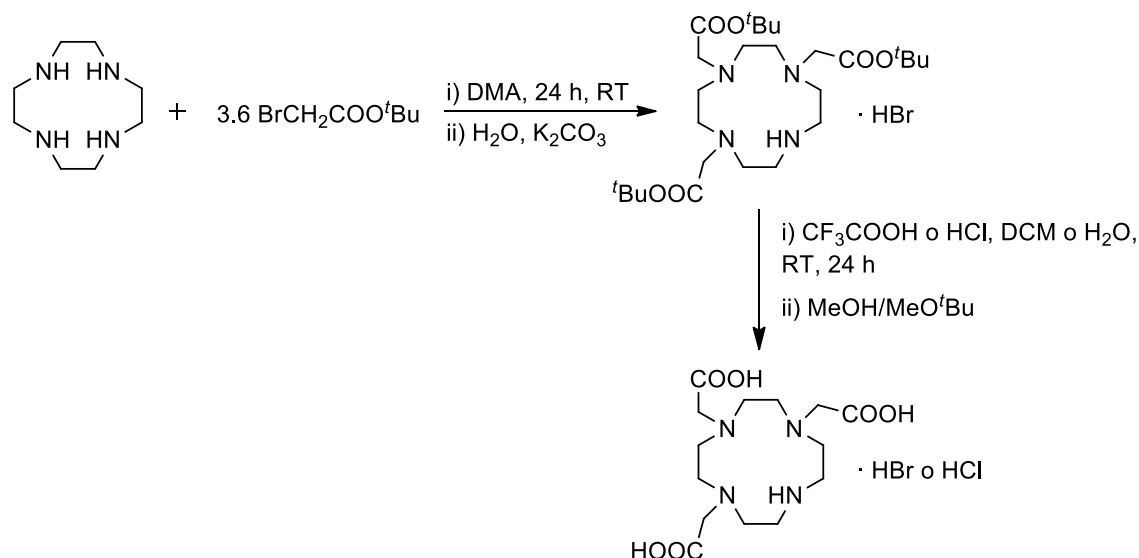
Gadoteridol is the gadolinium(III) complex of 10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid (HP-DO3A). This paramagnetic, macrocyclic, non-ionic complex is an MRI contrast agent that has demonstrated its efficacy and safety in several studies compared to other macrocyclic GBCAs.^{14,15}

The synthesis of gadoteridol on an industrial scale presents significant challenges due to the costly purification processes typically required. These include the use of ion exchange resins (cationic and anionic) and potentially toxic organic solvents such as methanol and toluene, which can be present in the final product.^{8,9,16} Therefore, there is interest in the synthesis of gadoteridol on an industrial scale, reducing the steps as much as possible to obtain a high-purity product and using cheaper and less harmful solvents.

4.1. Synthesis of DO3A·2HCl

4.1.1. Synthesis of the intermediate DO3A'Bu·HBr

1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid, known as DO3A, is a key precursor to the ligand 10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid (HP-DO3A), which is used in the synthesis of contrast agents such as gadoteridol. This product may also be of interest as a precursor to other cyclen derivatives, including contrast agents such as gadobutrol. To address the synthesis of this derivative, a modification of the procedure described by Jagadish was proposed as an alternative synthesis route (Scheme 4.1).¹⁷



Scheme 4.1. DO3A synthesis route described in the literature.¹⁹

This synthesis involves the alkylation of three of the four amino groups of cyclen with tert-butyl bromoacetate, taking advantage of the steric hindrance provided by the tert-butyl groups to hinder the alkylation of the fourth amino group. The esters are then hydrolyzed to generate the final acid DO3A in the form of hydrochloride or hydrobromide.

Synthesis reactions were carried out by varying the reaction conditions until the purity and yield results were adequate.

Larger scale tests of this reaction showed similar purity and yield values.

4.1.2. Synthesis of the intermediate DO3A^{tBu}

The next step in the synthesis was to eliminate the hydrobromide from the compound using certain reagents and testing different conditions.

In this way, neutral HBr-free DO3A^{tBu} was synthesized starting from 500 g of DO3A^{tBu}·HBr in a 20-liter reactor. The results of the first reaction at this scale cannot be discussed due to the confidentiality of this work.

4.1.3. Synthesis of DO3A·2HCl

Once the HBr-free DO3A^{tBu} product was available following the route described in the previous section, hydrolysis was carried out to obtain DO3A·2HCl. The yields and

purities were calculated taking into account that the DO3A species was obtained with two hydrochloride molecules.

The DO3A·2HCl formation reaction has been scaled up to 700 g of starting product in a 20 L reactor, although the results cannot be discussed in this section due to the confidentiality conditions of this work (Figure 4.1).

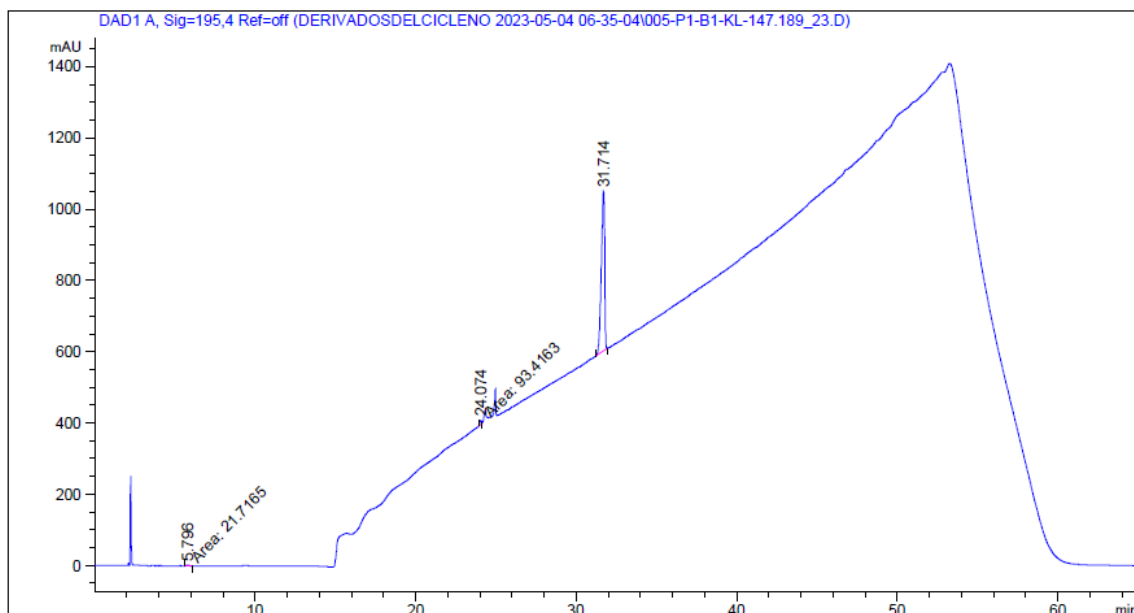


Figure 4.1. Chromatogram of DO3A·2HCl synthesized in a 20 L reactor (“Derivados del cicleno” method).

4.2. Synthesis of gadoteridol from DO3A·2HCl

Due to the difficulty of crystallizing and isolating HP-DO3A in solid form, an attempt was made to continue the reaction to gadoteridol using a one-pot method. Different reaction conditions were tested, varying the parameters and nature of the reagents and precipitants. This resulted in acceptable purity and yield results that allowed for a small scale-up of the reaction. After a purification step, a product that met the requirements of the US Pharmacopeia was finally obtained using Kinsy's analytical methods (Figure 4.2).

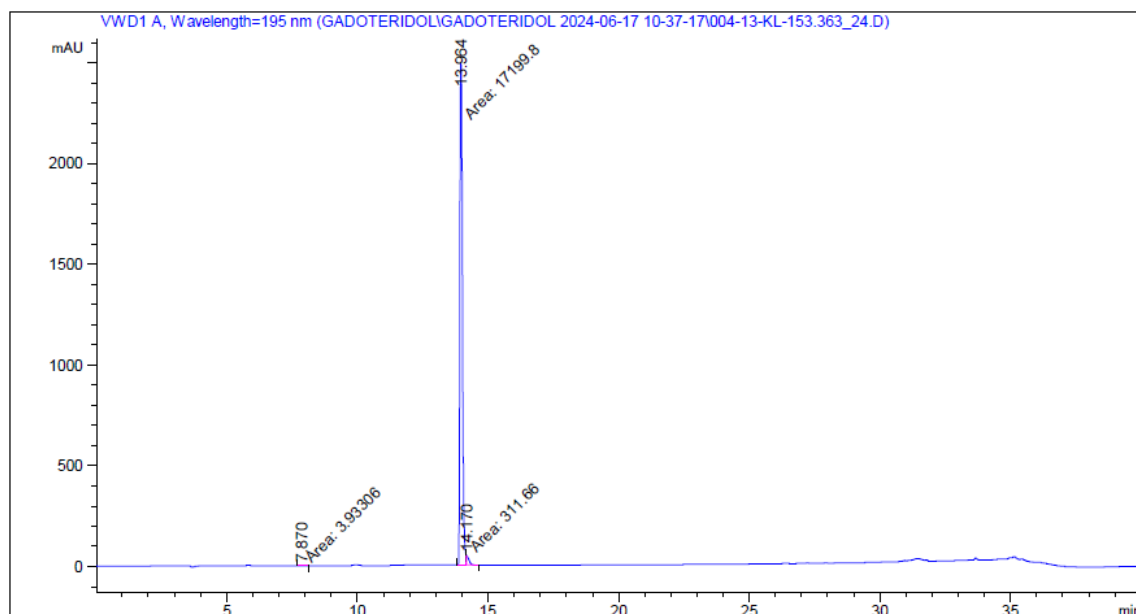


Figure 4.2. Chromatogram of a solid sample of gadoteridol after two purifications.

4.3. Conclusions regarding the synthesis of gadoteridol

- Synthetic methodologies to prepare the product gadoteridol have been studied, varying reaction conditions such as concentration, volume, temperature, and stoichiometry of the reactants. Purification processes that are more economical than those found in the literature have been developed.
- The synthesis process for DO3A in the form of the free base has been studied, yielding a highly pure product at a 100-gram scale.
- Gadoteridol samples have been obtained at a 100-gram scale with a gadolinium content in accordance with the pharmacopoeial specifications for gadobutrol and an HPLC purity greater than 97 %.

5. References

- (1) Börnert, P.; Norris, D. G. A Half-Century of Innovation in Technology—Preparing MRI for the 21st Century. *Br J Radiol.* **2020**, *93* (1111). <https://doi.org/10.1259/bjr.20200113>.
- (2) Ai, T.; Morelli, J. N.; Hu, X.; Hao, D.; Goerner, F. L.; Ager, B.; Runge, V. M. A Historical Overview of Magnetic Resonance Imaging, Focusing on Technological Innovations. *Invest Radiol.* **2012**, *47* (12), 725–741. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e318272d29f>.
- (3) Runge, V. M. Critical Questions Regarding Gadolinium Deposition in the Brain and Body After Injections of the Gadolinium-Based Contrast Agents, Safety, and Clinical Recommendations in Consideration of the EMA's Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee Recommendation for Suspension of the Marketing Authorizations for 4 Linear Agents. *Invest Radiol.* **2017**, *52* (6), 317–323. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000374>.
- (4) Aime, S.; Caravan, P. Biodistribution of Gadolinium-based Contrast Agents, Including Gadolinium Deposition. *J. Magn. Reson. Imaging* **2009**, *30* (6), 1259–1267. <https://doi.org/10.1002/jmri.21969>.
- (5) Malcolm, P. N.; Brown, J. J.; Hahn, P. F.; Stillman, A. E.; Li, K. C. P.; Kawamura, Y.; Tanaka, T.; Noel, J. K.; Molony, B. A.; Johnson, M. F.; Hildebolt, C. F. The Clinical Value of Ferric Ammonium Citrate: A Positive Oral Contrast Agent for T1-Weighted MR Imaging of the Upper Abdomen. *J. Magn. Reson. Imaging* **2000**, *12* (5), 702–707. [https://doi.org/10.1002/1522-2586\(200011\)12:5<702::AID-JMRI6>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1522-2586(200011)12:5<702::AID-JMRI6>3.0.CO;2-P).
- (6) Pan, D.; Schmieder, A. H.; Wickline, S. A.; Lanza, G. M. Manganese-Based MRI Contrast Agents: Past, Present, and Future. *Tetrahedron* **2011**, *67* (44), 8431–8444. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.07.076>.
- (7) Johannes, P.; Peter, B.; Orlin, P.; Holger, H. Lithium Complexes of N-(1-Hydroxymethyl-2,3-Dihydroxypropyl)- 1,4,7-Triscarboxymethyl-1,4,7,10-Tetraazacyclododecane, Production and Use Thereof. SK 287424 B6, 2010. <https://lens.org/010-232-306-773-379>.
- (8) Johannes, P.; Heinz, G. Process for the Production of Mono-N-Substituted Tetraaza Macrocycles. US 5410043 A, 1995. <https://lens.org/110-510-563-042-449>.
- (9) Tweedle, M.; Gaughan, G.; Hagan, J. 1-Substituted-1,4,7-Triscarboxymethyl-1,4,7,10-Tetraazacyclododecane and Analogs. US 4885363 A, 1989. <https://lens.org/174-139-378-795-906>.
- (10) Richard, M. A.; Jacob, T. M. Formulations comprising a meglumine salt of the Metal Complex Gd-DOTA. EP 3223863 B1, 2019. <https://lens.org/107-972-937-612-150>.
- (11) Stetter, H.; Frank, W. Complex Formation with Tetraazacycloalkane- *N,N'*, *N''*, *N'''*-tetraacetic Acids as a Function of Ring Size. *Angew. Chem. Int. Ed. in English* **1976**, *15* (11), 686–686. <https://doi.org/10.1002/anie.197606861>.
- (12) Delgado, R.; da Silva, J. J. R. F. Metal Complexes of Cyclic Tetra-Azatetra-Acetic Acids. *Talanta* **1982**, *29* (10), 815–822. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(82\)80251-8](https://doi.org/10.1016/0039-9140(82)80251-8).
- (13) Zhang, L.; Liu, Y.; Zhang, Q.; Li, T.; Yang, M.; Yao, Q.; Xie, X.; Hu, H.-Y. Gadolinium-Labeled Aminoglycoside and Its Potential Application as a Bacteria-Targeting Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent. *Anal. Chem.* **2018**, *90* (3), 1934–1940. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b04029>.
- (14) del Poggio, A.; Anello, G.; Calloni, S. F.; Vezzulli, P.; Pereira, C.; Iadanza, A.; Falini, A.; Anzalone, N. Diagnostic Efficacy and Safety of Gadoteridol Compared to Gadobutrol and Gadoteric Acid in a Large Sample of CNS MRI Studies at 1.5 T. *J. Neuroradiol.* **2022**, *49* (1), 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.06.005>.

- (15) Maravilla, K. R.; Smith, M. P.; Vymazal, J.; Goyal, M.; Herman, M.; Baima, J. J.; Babbel, R.; Vaneckova, M.; Zizka, J.; Colosimo, C.; Urbanczyk-Zawadzka, M.; Mechl, M.; Bag, A. K.; Bastianello, S.; Bueltmann, E.; Hirai, T.; Frattini, T.; Kirchin, M. A.; Pirovano, G. Are There Differences between Macrocyclic Gadolinium Contrast Agents for Brain Tumor Imaging? Results of a Multicenter Intraindividual Crossover Comparison of Gadobutrol with Gadoteridol (the TRUTH Study). *Am. J. Neuroradiol.* **2015**, *36* (1), 14–23. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4154>.
- (16) Reddy, M.; Babu, R. Novel process for the preparation of macrocyclic chelant 2,2',2''-(10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triyl) triacetic acid and It's Complexes with Paramagnetic Metal Ions. WO 084504 A1, 2020. <https://lens.org/027-925-130-250-468>.
- (17) Jagadish, B.; Brickert-Albrecht, G. L.; Nichol, G. S.; Mash, E. A.; Raghunand, N. On the Synthesis of 1,4,7-Tris(Tert-Butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-Tetraazacyclododecane. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (17), 2058–2061. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.10.074>.

6. GENERAL CONCLUSIONS

1. The synthesis of the ligand butrol·LiCl, a potential precursor for the synthesis of the contrast agent gadobutrol, has been achieved using simple starting materials, environmentally friendly solvents, and without expensive purification techniques. Furthermore, it has been scaled up to one kilogram by carefully controlling several reaction parameters (solvent volume, temperature, pH, and precipitant volume, among others).
2. Laboratory-scale samples of gadobutrol have been obtained from butrol·LiCl, with a purity higher than that required by the pharmacopoeia, without performing costly purification processes such as the use of ion exchange resins. The result is an amorphous solid that avoids infringing the current patent for gadobutrol polymorph I. These samples have also proven capable of meeting the specifications of the Chinese and American pharmacopoeias regarding the clarity or opalescence test. The complete gadobutrol synthesis process has been scaled up in a twenty-litre reactor, along with a validation process, complying with the manufacturing protocols stipulated by Kinsy's quality assurance department.
3. The optimization of a synthetic development of DOTA·2HCl and its subsequent transformation into the DOTA product has been studied by varying different reaction parameters (concentration, temperature, or reagent equivalents among others) and without requiring purification by ion exchange resins.
4. Using the DOTA ligand synthesised as described above, gadoteric acid has been prepared on a 100-gram scale with high purity and yield values. The same milestone has also been achieved using the precursor DOTA·2HCl, yielding a final product with a gadolinium content in the range of 98–102 % relative to that expected for pure gadoteric acid, which accomplishes the requirements established for this parameter in the pharmacopoeia of the gadobutrol.
5. Samples of meglumine gadoterate with different meglumine content values have been obtained, some conforming to the standard, and a synthesis route appropriate to the known product specifications has been defined. The synthetic procedure may be the starting point for a future scaling-up stage.
6. The synthesis of DO3A·2HCl has been achieved with high purity and yield, and its usefulness as a precursor to the contrast agent gadoteridol has been proven. Furthermore, it has been used to synthesize 100 grams of DO3A without

hydrochloride molecules, which is also of commercial interest as a precursor to gadoteridol or other contrast agents such as gadobutrol.

7. Gadoteridol solids were obtained on a 100-gram scale with purities exceeding 97 %, analysed by HPLC with analytical methods developed by Kinsy. These samples also showed a gadolinium content within the range of 98–102 % compared to that expected for pure gadoteridol.