



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 17 569 T2** 2004.04.08

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 991 471 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 17 569.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP98/03467**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 934 942.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/056504**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.06.1998**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **17.12.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.04.2000**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **27.08.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.04.2004**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **B01J 47/02**

**B01D 15/08, B01J 39/04, B01J 41/04**

(30) Unionspriorität:

**MI971370 11.06.1997 IT**

(73) Patentinhaber:

**Bracco International B.V., Amsterdam, NL**

(74) Vertreter:

**Dr. Volker Vossius, Corinna Vossius, Tilman Vossius, Dr. Martin Grund, Dr. Georg Schnappauf, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**VISCARDI, Felice, Carlo, I-20134 Milano, IT; AUSONIO, Marina, I-20134 Milano, IT; DIONISIO, Giuseppe, I-20134 Milano, IT**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN FÜR DIE DEIONISATION VON SUBSTANZEN DIE UNTER SAUREN PH-BEDINGUNGEN UNBESTÄNDIG SIND**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****Hintergrund der Erfindung**

[0001] Viele wasserlösliche, nicht-ionische Verbindungen werden durch Synthese oder Fermentation zusammen mit einer bestimmten Menge an Salz oder ionischen Verunreinigungen hergestellt. Eine der für eine erfolgreiche Aufreinigung nötigen Bedingungen ist die Verfügbarkeit eines wirksamen Hilfsmittels für die Trennung des Produkts von Salzen oder ionischen Verunreinigungen.

[0002] In den letzten zwei Jahrzehnten wurden die nachstehenden Technologien verfügbar, um nicht-ionische Verbindungen von Salzen oder Ionen, die zusammen mit den Synthesen oder während des Aufreinigungsverfahrens hergestellt wurden, zu entfernen:

- Nano- oder Ultrafiltration (Bungay, P. M. et al., "Synthetic Membranes", Science Engineering Application, D. Reidel, C181, 1986; Applegate, L. E., "Membrane Separation Process", Chem. Eng. 63–89, 1984);
- Elektrodialyse (Bungay, P. M. et al., "Synthetic Membranes", Science Engineering Application, D. Reidel, C181, 1986);
- Ionenaustausch in getrennten Betten oder in einem Mischbett (B. Coulter, Ultrapure Water, Nov. 87, Continuous Deionization, CM, Mag., 19, 29, 1993);
- Kontinuierliche Entionisierung (CDI) (Acconazzo, Mauro A., Fluid/Part. Sep. J., 7, 29M, 1994).

[0003] Ionenaustauschharze wurden für die Reinigung von Iopamidol (US-PS 5,550,287) und auch für die Entsalzung von Wasser (DE 43 04 666) verwendet.

[0004] Die ersten zwei Verfahren bieten ein sehr praktisches und ökonomisches Hilfsmittel zum Entfernen von großen Mengen von Salzen aus Substanzen mit relativ hohem Molekulargewicht, aber sie sind nicht besonders geeignet, um ein sehr hohes Verminderungsverhältnis der Salzkonzentrationen und eine sehr niedrige Endsalkonzentration zu erreichen. Tatsächlich hängt für eine Ultra- und Nanofiltration das Verminderungsverhältnis, das als das Verhältnis zwischen der Salzkonzentration vor und nach der Behandlung definiert wird, vom Diafiltrationsvolumen und von der Diafiltrationszeit in einer negativen exponentiellen Funktion ab. Vom theoretischen Standpunkt aus zeigt diese Tatsache, dass hohe Verminderungsverhältnisse hinsichtlich der zu behandelnden Volumina und Anlagendimensionen sehr teuer sind.

[0005] Im Fall der Elektrodialyse ist ein Erreichen sehr niedriger Salzgehaltwerte aufgrund der niedrigen elektrischen Leitfähigkeit der Lösung langsam und ineffizient.

[0006] Weiterhin sind weder Nano- (oder Ultra-) Filtration noch Elektrodialyse fähig, relativ große organische Ionen, die oft als Synthese-Nebenprodukte vorhanden und oft für unerwünschtes Verfärben der Produktlösungen verantwortlich sind, zu entfernen.

[0007] Aus den vorstehend erklärten Gründen erfolgt eine abschließende Entsalzung, d. h. eine Entsalzung auf eine sehr niedrige Ionenkonzentration, z. B. unter  $10^{-4}$ , vorzugsweise  $10^{-5}$  oder  $10^{-6}$  mol/l, folglich immer durch Ionenaustausch oder durch CDI.

[0008] Eine Ionenaustauscheinheit des Standes der Technik für eine abschließende Entsalzung besteht aus 2 oder 3 in Reihe angeordneten Säulen, worin die erste einen stark sauren Kationenaustauscher in der  $H^+$ -Form, gegebenenfalls zusammen mit einem schwach sauren Kationenaustauscher enthalten muss, und die zweite einen Anionenaustauscher enthält, der entweder ein schwach basischer Anionenaustauscher in der freien Basenform oder ein stark basischer in der  $OH^-$ -Form sein kann.

[0009] Die Apparatur kann eine dritte in Reihe angeordnete Säule enthalten, die wieder mit einem kationischen Austauscher gefüllt ist.

[0010] In einer Vorrichtung dieses Typs ist der in der ersten Säule enthaltene, stark saure Kationenaustauscher essentiell, um neutrale Salze wie NaCl oder  $Na_2SO_4$  zu entfernen: tatsächlich werden diese Salze durch die Behandlung mit schwach sauren Austauschern nicht beeinflusst, da ein schwach saurer Austauscher keine starken Säuren aus ihren Salzen, z. B. HCl aus NaCl verdrängen kann (er weist keine Salz-Aufspaltungsfähigkeit auf).

[0011] Folglich kann eine herkömmliche Getrenntbetten-Ionenaustauscheinheit Verbindungen, die nicht stabil sind, wenn sie mit dem stark sauren Ionenaustauscher selbst in Kontakt gebracht werden, entionisieren.

[0012] Mischbetteneinheiten können das Problem nicht lösen, da schwach saure Kationenaustauscher nicht für Mischbetten verwendbar sind. Tatsächlich kann die Trennung zwischen Anionen- und Kationenaustauschern, die nötig ist, um das Mischbett zu regenerieren, nur dann durchgeführt werden, falls ein großer Unterschied in den Dichten der Anionen- und Kationenaustauscher besteht, wobei schwach saure Kationenaustauscher Dichten aufweisen, die sehr nahe an die von Anionenaustauschern kommen.

[0013] Schließlich basiert auch CDI auf einem Mischbett, in dem eine kationische Komponente stark sauer ist.

[0014] Zusammenfassend beinhalten im Stand der Technik alle für ein abschließendes Entsalzen verfügbaren Technologien, d. h. all die Technologien, die es ermöglichen, eine Neutralsalzkonzentration auf unter  $10^{-4}$  mol/l zu vermindern oder eine Neutralsalzkonzentration um einen Faktor größer als 100 zu vermindern, die

Verwendung eines stark sauren Kationenaustauschers. Folglich ist eine abschließende Entsalzung von Verbindungen, die bei einem Kontakt mit den stark sauren Stellen des Austauschers nicht stabil sind oder die durch die stark sauren Stellen des Austauschers protoniert oder gebunden werden können, schwierig und ergibt normalerweise hinsichtlich eines Restsalzgehalts und Ausbeute schlechte Ergebnisse.

[0015] Ein weiterer schwieriger, mit den gegenwärtig verfügbaren Entsalzungstechnologien zu behandelnder Fall ist derjenige, bei dem das Produkt selbst bei dem Kontakt mit dem stark sauren Kationenaustauscher stabil ist, aber einige der Verunreinigungen mit dem stark sauren Kationenaustauscher reagieren, um andere Verunreinigungen zu ergeben, die nicht mehr aus den Ionenaustauschern entfernt werden können. In diesem Fall macht der Mangel an einer abschließenden Entsalzungstechnologie, die nicht den Kontakt der zu entsalzenden Lösung mit einem stark sauren Kationenaustauscher benötigt, die Entfernung dieser reagierenden Verunreinigungen schwierig, wenn nicht unmöglich.

#### Beschreibung der Erfindung

[0016] Das erfindungsgemäße Verfahren stellt zum ersten Mal ein Hilfsmittel zum Entsalzen einer wässrigen Lösung von Iomeprol, Gadobutrol oder Gadoteridol bereit, Substanzen, die gleichzeitig inkompatibel mit sowohl stark sauren Kationenaustauschern in der  $H^+$ -Form als auch mit stark basischen Anionenaustauschern in der  $OH^-$ -Form sind.

[0017] Der erfindungsgemäße Gegenstand ist ein Getrennbett-Ionenaustausch-Verfahren, das fähig ist, die Salzkonzentration in der behandelten Lösung auf eine Konzentration unter  $10^{-4}$  und um einen Faktor größer als 100 zu vermindern, ohne die Lösung mit einem stark sauren Kationenaustauscher in der  $H^+$ -Form in Kontakt zu bringen.

[0018] Das erfindungsgemäße Verfahren stellt folglich zum ersten Mal ein Hilfsmittel zum wirksamen Entsalzen der Substanzen bereit, die gegenüber dem Kontakt mit stark sauren Kationenaustauschern nicht stabil sind.

[0019] Die Verwendung eines stark basischen Anionenaustauschers in der  $OH^-$ -Form ist für das erfindungsgemäße Verfahren nicht essentiell.

[0020] In dem erfindungsgemäßen Verfahren wird die zu entsalzende Lösung mit zwei in Reihe verbundenen separaten Betten von Ionenaustauschern in Kontakt gebracht. Das erste Bett besteht aus einem stark basischen Anionenaustauscher in der  $HCO_3^-$ -Form und das zweite Bett besteht aus einem schwach sauren Kationenaustauscher in der  $H^+$ -Form.

[0021] Das erste Bett ersetzt die meisten der in der zu behandelnden Lösung vorhandenen Anionen mit  $HCO_3^-$  und das zweite ersetzt die meisten der Kationen mit  $H^+$ -Ionen, wodurch die schwache und flüchtige Carbonsäure aus ihren Salzen verdrängt wird.

[0022] Das Nettoergebnis des Verfahrens ist ein wesentliches Entsalzen der Lösung und die Entwicklung von  $CO_2$  aus dem zweiten Bett.

[0023] Gemäß einem anderen erfindungsgemäßen Aspekt kann die zu entsalzende Lösung mit einem dritten kleinen Bett in Kontakt gebracht werden, das in Reihe nach dem zweiten Bett angeschlossen ist und einen Anionenaustauscher des schwach basischen oder des stark basischen Typs in  $OH^-$ -Form enthält. Diese zusätzliche Säule vermindert die Rest-Ionenkonzentration in der behandelten Lösung.

[0024] Schließlich kann die zu entsalzende Lösung in Reihe mit einem vierten kleinen Bett, das einen schwach sauren Kationenaustauscher in  $H^+$ -Form enthält, in Kontakt gebracht werden, um eine weitere Verminderung der Rest-Ionenkonzentration in der behandelten Lösung zu erhalten.

[0025] Stark basische Anionenaustauscher sind normalerweise auf dem Markt in  $Cl^-$ -Form erhältlich. Die  $HCO_3^-$ -Form kann leicht aus der  $Cl^-$ -Form durch Ionenaustausch mit einer Lösung von preiswertem käuflichen Hydrogencarbonat wie  $NaHCO_3$  oder  $NH_4HCO_3$  erhalten werden. Die gleiche Hydrogencarbonatlösung kann verwendet werden, um das verbrauchte Austauscherbett nach seiner Verwendung zum Entsalzen der Verfahrenslösung zu regenerieren.

[0026] Falls die Regeneration mit Ammoniumbicarbonat erreicht wird, kann es fast vollständig aus der verbrauchten Regenerationslösung durch Destillation wiedergewonnen werden, wodurch die Betriebskosten des ersten Betts gesenkt werden.

[0027] Schwach saure Kationenaustauscher werden normalerweise in  $H^+$ -Form verkauft und folglich benötigen sie keine Regeneration vor einer Verwendung. Der verbrauchte Austauscher kann leicht mit  $HCl$  oder  $H_2SO_4$  in einem leichten Überschuss hinsichtlich der stöchiometrischen Menge regeneriert werden, wie durch die technischen Merkblätter von den Zulieferern angegeben.

[0028] Wenn die Ionenaustauscher in die benötigte Ionenform gebracht wurden, werden sie gespült, um Regenerationsmittelreste zu entfernen, und sodann zum Entsalzen der Verfahrenslösung verwendet.

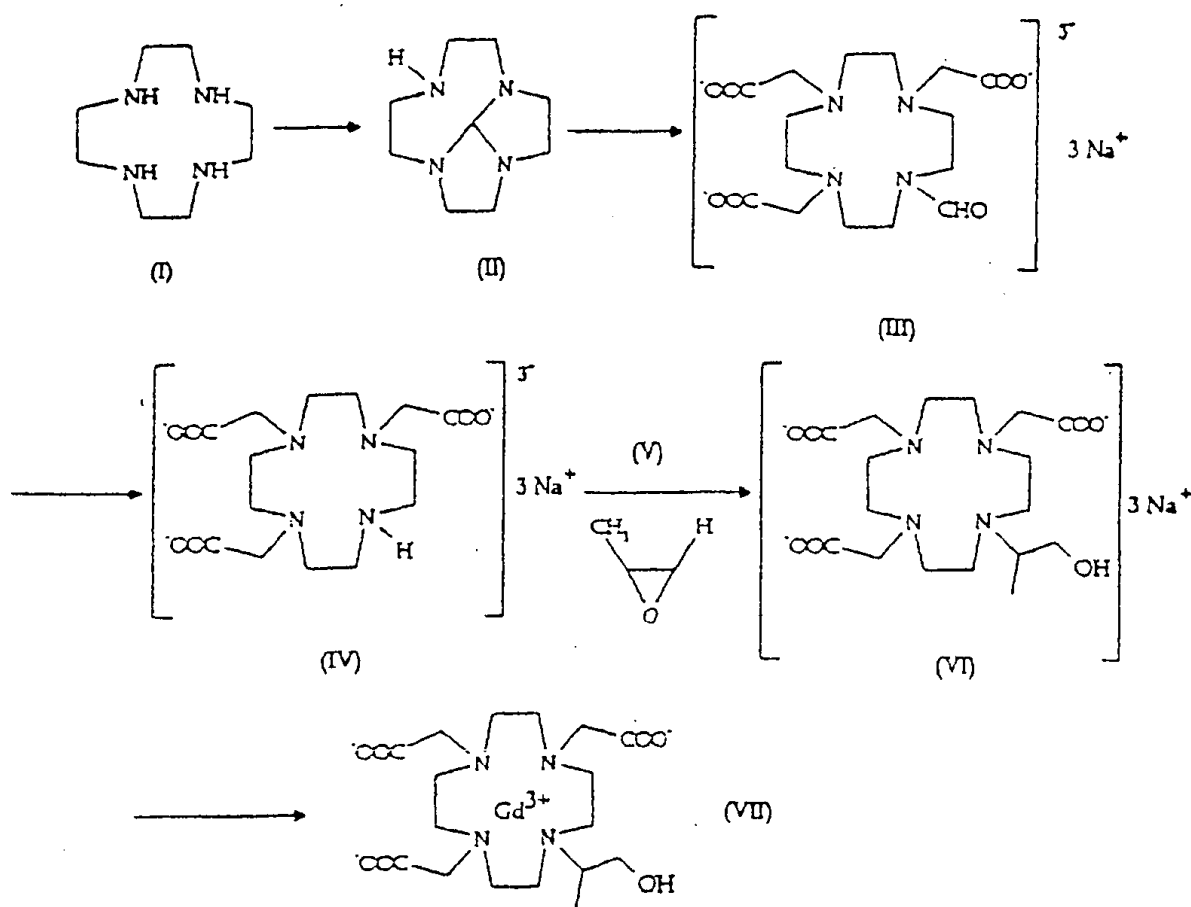
[0029] Die zu entsalzende Verfahrenslösung wird auf die erste Säule aufgebracht, die den stark basischen Anionenaustauscher in  $HCO_3^-$ -Form enthält; das Eluat von der ersten Säule wird auf die zweite Säule aufgebracht, die den schwach sauren Kationenaustauscher in  $H^+$ -Form enthält, sodann kann das Eluat gegebenen-

- falls auf eine dritte Säule aufgebracht werden, die einen Anionenaustauscher eines schwach basischen oder stark basischen Typs in freier Basenform oder  $\text{OH}^-$ -Form enthält.
- [0030] Diese zusätzliche Säule reduziert die Rest-Ionenkonzentration in der behandelten Lösung. Schließlich kann das Eluat von der dritten Säule auf eine vierte kleine Säule aufgebracht werden, die einen schwach sauren Kationenaustauscher in  $\text{H}^+$ -Form enthält, um eine weitere Verminderung der Rest-Ionenkonzentration in der behandelten Lösung zu erhalten.
- [0031] Die zwei, drei oder vier zum Entsalzen der Verfahrenslösung verwendeten Säulen werden sodann mit Wasser gespült, um das entsalzte Produkt von den Ionenaustauschern zu verdrängen das während dieses Spülschritts erhaltene Eluat wird sodann normalerweise zusammen mit der entsalzten Produktlösung gesammelt.
- [0032] Der stark basische Anionenaustauscher kann aus jedem käuflich erhältlichen Typ I (nämlich mit Trimethylammonium-funktionellen Gruppen) oder Typ II (nämlich mit Dimethyl-2-hydroxyethylammonium-funktionellen Gruppen), Gel- oder makroporösem Typ, z. B. R&H Amberjet 4200® oder 4400 oder IRA 900, Diaion® Relite® 3A oder 3AS, Dow Chemical Monosphere® AI500 oder AII500, ausgewählt werden.
- [0033] Wenn verfügbar, werden Güten von Partikeln mit kleiner Größe bevorzugt, da sie einen schnelleren Austausch erlauben: z. B. ist die "fb"-Güte die bevorzugte Güte für Diaion 3A oder 3AS®.
- [0034] Der schwach saure Kationenaustauscher kann aus jedem käuflich erhältlichen Typ, der normalerweise Carbonsäuren als funktionelle Gruppen enthält, ausgewählt werden: die auf einer Gelmatrix basierenden Produkte werden im Hinblick auf diejenigen mit einer makroporösen Matrix bevorzugt. Zum Beispiel können R&H IRC86®, Diaion Relite CC® und Dow Chemical Dowex CCR3® angeführt werden.
- [0035] Wenn verfügbar, werden Güten von Partikeln mit kleiner Größe bevorzugt, da sie einen schnelleren Austausch ermöglichen: z. B. ist die "lb"-Güte die bevorzugte Güte für Dow Chemical Dowex CCR3®.
- [0036] Eine Vorrichtung zum Durchführen des vorstehenden Entsalzungsverfahrens wird nachstehend beschrieben.
- [0037] Die Vorrichtung soll genauer auch durch die Figuren veranschaulicht werden, worin:
- [0038] **Fig. 1** eine erste Ausführungsform der Vorrichtung zeigt;
- [0039] **Fig. 2** eine zweite Ausführungsform der Vorrichtung zeigt.
- [0040] Die zum Durchführen des erfindungsgemäßen Verfahrens nötige Vorrichtung besteht aus zwei hintereinander geschalteten Säulen. Nach **Fig. 1** kann die erste Säule C-1, die den stark basischen Anionenaustauscher in  $\text{HCO}_3^-$ -Form enthält, als eine mit einem Verteiler und einer Trägerplatte ausgestatteten Standard-Abwärtsfluss-Ionenaustauschersäule konstruiert sein.
- [0041] Der Zulauf kann mit dem  $\text{HCO}_3^-$ -Lösungszulaufbehälter, voll entsalztem Wasser für die Spülvorgänge und mit dem Tank verbunden sein, der die zu behandelnde Lösung enthält; der Flüssigkeitsablauf unter der Trägerplatte kann mit Abwasser zum Entfernen von verbrauchten Spüllösungen, mit dem Zulauf der zweiten Säule und gegebenenfalls, falls vorhanden, mit einem  $\text{HCO}_3^-$ -Wiedergewinnungssystem verbunden sein.
- [0042] Die Säule kann so konstruiert sein, dass sie mit Stickstoff oder Luft, falls benötigt, durch eine statische Druckhöhe über dem Auslass oder durch Druckminderungen in der Säule selbst oder in den Leitungen mit Druck beaufschlagt werden kann.
- [0043] Die zweite Säule C-2 kann wie eine für einen Abwärtsflussbetrieb ausgestattete Standard-Ionenaustauschersäule konstruiert sein, wie durch die Wege a, b, c, d in **Fig. 1** gezeigt. Die zweite Säule ist dadurch gekennzeichnet, dass sie mit einer Entlüftungsöffnung für das während des Verfahrens entstandene  $\text{CO}_2$  ausgestattet ist und dass der Flüssigkeitsauslass am Boden der Säule mit einem Gas-Flüssigkeits-Trennungsbehälter e verbunden ist, der entweder einen atmosphärischen Druck aufweist oder bei einem verminderten Druck (z. B. durch eine Vakuumpumpe f wie in **Fig. 1**) gehalten wird, um  $\text{CO}_2$  zu entfernen, das als ein Gas entsteht.
- [0044] Alternativ kann der Gas-Flüssigkeits-Abscheider durch einen Stickstoff- oder Luft- oder Dampf-Abstreifer ersetzt werden, um die Entfernung des gelösten  $\text{CO}_2$  zu verbessern.
- [0045] Alternativ ist, wie in **Fig. 2** gezeigt, die zweite Säule C-2 ausgestattet, um in einem Aufwärtsfluss zu arbeiten, wie durch die Wege h, i, l gezeigt. In diesem Fall weist die Säule zwei Trägerplatten auf, die erste Trägerplatte n (die auch in der ersten Ausführungsform vorhanden ist) liegt unterhalb des Harzes, die zweite Trägerplatte m liegt oberhalb des Harzes.
- [0046] Die Säule kann so gebaut sein, dass sie mit Stickstoff oder Luft, falls benötigt, durch eine statische Druckhöhe über dem Abfluss oder durch Druckminderungen in der Säule selbst oder in den Leitungen mit Druck beaufschlagt werden kann; in diesem Fall muss ein Druckregulator bereitgestellt werden, um das Belüftungsventil zu steuern, um zu vermeiden, dass der Druck in der Säule aufgrund der  $\text{CO}_2$ -Entwicklung über den bestimmten Wert ansteigt.
- [0047] Die dritte und vierte Säule, falls vorhanden, können wie für einen Abwärtsflussbetrieb ausgestattete Standard-Ionenaustauschersäulen des Standes der Technik gebaut sein.
- [0048] Die nachstehenden Beispiele werden zum Zweck einer Veranschaulichung der besten experimentellen Bedingungen zum Durchführen des erfindungsgemäßen Verfahrens beschrieben.

## Experimenteller Teil

## Beispiel 1

Entsalzen einer Lösung, die eine Verbindung enthält, die durch den stark sauren Austauscher gespalten wird (Gadoteridol- oder Gadolinium-Komplex von 10-(2-Hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure der Formel (VII))



A. Herstellung von 5H,9bH,2a,4a,7-Octahydrotetraazacyclododecan[cd]pentalen der Formel (II)

[0049] 23,8 kg (0,138 kmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan, das 0,7% w/w Wasser enthält, wurden in 23,8 kg Amylalkohol gelöst. Ein Wasser-Amylalkohol-azeotropes Gemisch und ein Amylalkohol-Überschuss wurden bei vermindertem Druck in dieser Reihenfolge abdestilliert. Anschließend wurden unter Stickstoffatmosphäre 24,5 kg (0,166 kmol) Triethylorthoformiat und 355 g Propionsäure hinzugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 125°C 11 Stunden erhitzt, während entstandenes Ethanol abdestilliert wurde, und sodann wurde die Reaktionsmasse auf 35°C abgekühlt, wodurch die gewünschte Verbindung in Form eines flüssigen Öls erhalten wurde.

B. Herstellung des Natriumsalzes von 10-Formyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure der Formel (III)

[0050] Die vorstehend in A erhaltene Verbindung wurde zu einer Lösung hinzugefügt, die durch Lösen von 81,5 kg (0,469 kmol) Bromessigsäure und etwa 62,6 kg NaOH 30% w/w in 100 kg Wasser auf einen pH-Wert von 5 hergestellt wurde. Während der Zugabe der Rohproduktverbindung wurde der pH-Wert durch Zugabe von NaOH auf 11 gehalten. Wenn die Zugabe beendet war, wurde der pH-Wert auf 11,1 wieder mit NaOH 30% w/w eingestellt und die Reaktion wurde 24 Stunden bei 35°C stehen gelassen.

C. Herstellung des Natriumsalzes von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure der Formel (IV)

[0051] 77,3 kg NaOH 30% w/w wurden hinzugefügt und das Gemisch auf 70°C 9 Stunden erwärmt. Eine wässrige Lösung mit 0,131 kmol der gewünschten Verbindung (wie durch HPLC bestimmt) wurden in Form des Trinatriumsalzes erhalten.

[0052] D. Synthese von Gadoteridol der Formel (VII) Der pH-Wert wurde mit konzentrierter HCl auf 12,3 ein-

gestellt und 15,2 kg (0,262 kmol) Propylenoxid der Formel (V) wurden hinzugefügt. Nach 4-stündiger Umsetzung bei 40°C wurde die Lösung bis auf 50°C erwärmt und sodann wurden 120 kg einer wässrigen Lösung mit 0,135 kmol Gadoliniumtrichlorid hinzugefügt. Nach 1 Stunde wurde das Gemisch auf 17°C abgekühlt und der pH-Wert auf 1,7 mit konzentrierter HCl eingestellt und dieser pH-Wert wurde 2 Stunden gehalten. Die Lösung wurde sodann auf 50°C erwärmt, der pH-Wert mit NaOH auf 7 eingestellt und das Gemisch wurde unter diesen Bedingungen 1 Stunde gehalten.

#### E. Vorreinigung von rohem Gadoteridol

[0053] Die vorstehend (D.) erhaltene Rohlösung von Gadoteridol wurde abgekühlt und über einen Inline-Filter und eine mit 150 l R&H Amberlite XAD1600 gefüllte Säule auf eine mit Desal DK4040F-Elementen ausgestattete Nanofiltrationseinheit überführt. Wenn der Reaktor leer war, wurden der Reaktor, der Inline-Filter und die Säule dreimal mit 300 l voll entsalztem Wasser gespült. Die erhaltene Spüllösung wurde in der Nanofiltrationseinheit zusammen mit der Produktlösung gesammelt. Die Nanofiltrationseinheit wurde bei 32 bar und 25°C betrieben, um die Rohlösung von Gadoteridol zu konzentrieren und teilweise zu entsalzen.

[0054] Am Ende des Vorgangs wurden 250 l Rohlösung von Gadoteridol mit einer Leitfähigkeit von 2,9 mS/cm erhalten.

#### F. Abschließendes Entsalzen

[0055] Die Gadoteridol-Lösung wurde sodann auf eine Reihe von vier Ionenaustauscherbetten bei 200 l/h gegeben, wobei das erste Bett C1 aus 120 l stark basischem Anionenaustauscher Diaion Relite 3ASfb in  $\text{HCO}_3^-$ -Form, das zweite Bett C2 aus 100 l schwach saurem Kationenaustauscher Relite CC in  $\text{H}^+$ -Form, das dritte Bett C3 aus 20 l Relite 3ASfb in  $\text{OH}^-$ -Form und das vierte Bett C4 aus 20 l Relite CC in  $\text{N}^+$ -Form bestand.

[0056] Alle Säulen wurden zur Atmosphäre belüftet. Der Flüssigkeitsauslass am Boden der zweiten Säule war mit einem 3-l-Entspannungsbehälter (Trennungsbehälter) ausgestattet, der an ein Unterdrucksystem angeschlossen war, um  $\text{CO}_2$  zu entfernen.

[0057] Der Abfluss der vierten Säule war mit einem Dichtedetektor ausgestattet, um das Produkt in dem Eluat zu detektieren. Die ersten 180 l Eluat wurden verworfen; das Eluat wurde sodann in einer produktreichen Fraktion gesammelt.

[0058] Wenn die gesamte Rohlösung von Gadoteridol auf die Ionenaustauschereinheit geladen worden war, wurde das Produkt mit 600 l voll entsalztem Wasser eluiert und das Eluat wurde zusammen mit der produktreichen Fraktion gesammelt. Die produktreiche Fraktion war farblos und praktisch frei von Salzverunreinigungen (Leitfähigkeit 2,2  $\mu\text{S}/\text{cm}$ ).

[0059] Die Ausbeute der abschließenden Entionisierung war 98%, basierend auf dem HPLC-Assay.

#### G. Isolierung des Produkts (Gadoteridol)

[0060] Die produktreiche Fraktion wurde thermisch zu einem viskosen Rückstand konzentriert und der Rückstand wurde mit 350 kg Isopropanol bei 79°C versetzt.

[0061] Die erhaltene Aufschlammung wurde 1 Stunde bei Rückflusstemperatur gehalten, abgekühlt und zentrifugiert. Nach Trocknen bei vermindertem Druck wurden 68,2 kg (0,111 kmol) Gadoteridol, das 10% Hydratwasser enthielt, erhalten; HPLC-Assay: 98,5% (s.o.).

Gesamtausbeute: 80,7%

IR- und MS-Spektren stimmten mit der erwarteten Struktur überein.

#### Beispiel 2

##### Entsalzen der gleichen Lösung von Beispiel 1 in einer herkömmlichen Getrennbetteinheit

[0062] Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wurde bis zum Ende des Schritts E wiederholt: die Lösung wurde sodann auf eine herkömmliche Dreibett-Ionenaustauscheinheit aufgetragen, wobei das erste Bett aus 120 l stark saurem Kationenaustauscher in  $\text{H}^+$ -Form, das zweite Bett aus 120 l schwach basischem Anionenaustauscher in freier Basenform und ein drittes Bett aus 20 l stark saurem Kationenaustauscher in  $\text{N}^+$ -Form bestand. Der Ablauf des dritten Betts war mit einem Dichtetransmitter ausgestattet, um das Produkt in dem Eluat zu detektieren. Während des Auftrags der Produktlösung auf die Ionenaustauscher wurde beobachtet, dass die Eluatdichte an dem Ablauf der dritten Säule wesentlich später und langsamer anstieg als in Beispiel 1, obwohl das physikalische Volumen der Betten beinahe das gleiche von Beispiel 1 war; darüber hinaus begann, wenn die Dichte anfang zu steigen, auch die Leitfähigkeit anzusteigen, was zeigt, dass das Salzentrfernungsvermögen des Ionenaustauschers erschöpft gewesen ist.

[0063] Nachdem die gesamte Rohlösung von Gadoteridol auf die Ionenaustauschereinheit aufgetragen worden war, wurde das Produkt mit 600 l voll entsalztem Wasser eluiert, um das Produkt zu verdrängen, und das Eluat wurde zusammen mit der produktreichen Fraktion gesammelt. Die produktreiche Fraktion war zweifelsfrei orange-gelb verfärbt; ihre Leitfähigkeit betrug 0,9 mS/cm.

[0064] Die abschließende Entionisierungsausbeute, basierend auf dem HPLC-Assay, war sehr gering (72%). Sowohl eine niedrige Ausbeute als auch schlechte Entsalzungsleistungen der Ionenaustauschereinheit dieses Beispiels wurden durch die Spaltung von Gadoteridol in den freien Liganden (HPDO3A) und freies Gadolinium auf dem stark sauren Kationenaustauscher in  $N^+$ -Form erklärt: sowohl freies Gadolinium als auch freier Ligand (HPDO3A) wurden durch den Kationenaustauscher selbst gebunden, bis sie den Austausch sättigten: an diesem Punkt begannen Gadoteridol und Salze zusammen die Kationenaustauschereinheit zu passieren.

[0065] Um diese Erklärung zu belegen, wurde der Kationenaustauscher mit 20% w/w Salzsäure regeneriert, das Eluat wurde gesammelt und zur Trockne eingedampft.

[0066] Der trockene Rückstand bestand hauptsächlich aus Gadoliniumtrichlorid und HPDO3A-Hydrochlorid.

### Beispiel 3

#### Entsalzen der gleichen Lösung von Beispiel 1 in einer herkömmlichen Mischbetteneinheit

[0067] Wir wiederholten das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren bis zu dem Ende von Punkt E.

[0068] Die Lösung wurde sodann in einer herkömmlichen Mischbetteneinheit behandelt, bestehend aus 140 l stark saurem Kationenaustauscher R&H Amberjet 1500 in  $H^+$ -Form und 140 l stark basischem Anionenaustauscher, R&H Amberjet 4200 in  $OH^-$ -Form.

[0069] Am Ende des Auftrags der Rohlösung von Gadoteridol wurde das Mischbett mit 600 l Wasser eluiert, um Gadoteridol zu verdrängen; das in dieser Phase gesammelte Eluat wurde mit der produktreichen Fraktion gemischt.

[0070] Die produktreiche Fraktion war blassgelb; ihre Leitfähigkeit betrug 200  $\mu S/cm$ . Die Ausbeute, 80%, basierend auf dem NPLC-Assay, der abschließenden Entionisierung war besser als die Ausbeute bei Verwendung von drei Getrennbetten aus Beispiel 2, aber immer noch weit niedriger als der Wert, der mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten wurde.

[0071] Ein Mischbett bringt eine bessere Leistung als Getrennbetten, da es den pH-Wert der Lösung während des Auftrags nicht absenkt, so dass das Produkt in dem Hauptteil der Lösung in der Säule nicht dissoziiert, aber der Kontakt mit den stark sauren Harzstellen war immer noch ausreichend, um einen Teil des Produkt zu dissoziieren, was somit sowohl zu einem Verlust an Produkt als auch zu einer Verminderung der Entsalzungskapazität führte.

### Beispiel 4

#### Regeneration der für den Versuch in Beispiel 1 verwendeten Ionenaustauscher und anschließende Verwendung der regenerierten Austauscher

[0072] Wir regenerierten die in Beispiel 1 verwendeten Kationenaustauscherbetten C2 und C4 mit 70 kg HCl 34% w/w, verdünnt mit 250 kg Wasser, bzw. mit 16 kg HCl 34% w/w, verdünnt mit 55 kg voll entsalztem Wasser. C1 wurde mit einer Lösung regeneriert, die durch Lösen von 60 kg  $NaHCO_3$  in 760 kg Wasser erhalten wurde, und C3 wurde mit 17 kg 30% w/w NaOH regeneriert, verdünnt mit Wasser auf 130 kg.

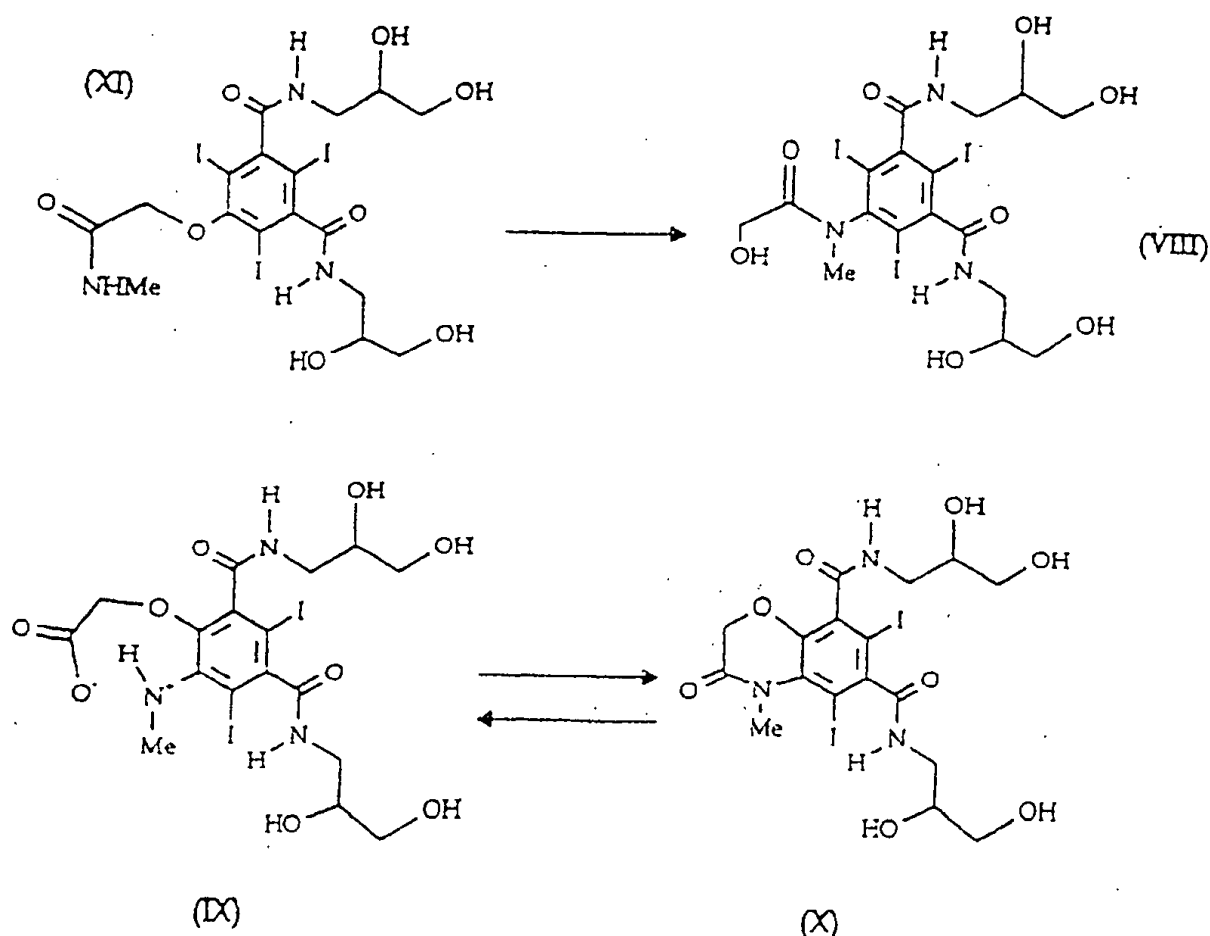
[0073] Nach Regeneration spülten wir separat jede Säule mit 3 Bettvolumina voll entsalztem Wasser und verbanden die Säulen in Reihe und wiederholten das Verfahren von Beispiel 1.

[0074] Wir erhielten die gleichen Resultate hinsichtlich Reinheit und eine kleine Erhöhung in der Gesamtausbeute (80,7%).

[0075] Wir führten sodann einen dritten Regenerations-Verwendungs-Zyklus mit dem gleichen Verfahren durch und erhielten die gleichen Resultate hinsichtlich Reinheit und Gesamtausbeute (80,1%).

## Beispiel 5

Entsalzen und Reinigung einer Verbindung, die eine ionische Verunreinigung enthält, die bei sauren pH-Werten reagiert, um eine nicht-ionische Verunreinigung zu ergeben



A. Lösung von N,N'-Bis-(2,3-dihydroxypropyl)-5-[(hydroxyacetyl)-methylamino]-2,4,6-triiod-1,3-benzoldicarbonyl [Iomeprol der Formel (VIII)]

[0076] 180 kg der Verbindung der Formel (XI), die nach dem in der EP 0 185 130 beschriebenen Verfahren erhalten wurde, werden in 800 kg Wasser suspendiert und unter Rückfluss erhitzt. Zu der Suspension wurden 620 kg 30% w/w Natriumhydroxid hinzugefügt.

[0077] Das Gemisch wurde auf 120°C erhitzt, wodurch zugelassen wurde, dass der Reaktor sich unter Druck setzt, und diese Temperatur wurde 1 Stunde gehalten. Die Temperatur wurde sodann auf 50°C abgesenkt und 15,4 kg 30% w/w Natriumhydroxid wurden hinzugefügt; danach wurde die Temperatur allmählich auf 40°C über 2 Stunden abgesenkt.

[0078] Nach 4 Stunden bei 40°C wurde das Gemisch auf 20°C abgekühlt und der pH-Wert mit Salzsäure auf 5,5 eingestellt. Die erhaltene Lösung wurde auf 320 l absorbierendes Harz R&H Amberlite 1600 geladen, wobei das Eluat einer mit Desal DK 4040-Membranen ausgestatteten Nanofiltrationseinheit zugeführt wurde.

[0079] Am Ende des Beladungsvorgangs wurden 1600 kg Wasser bei 40°C für die Elution verwendet, während das Eluat in der Nanofiltrationseinheit gesammelt wurde.

[0080] Während der Elution oder an ihrem Ende wurde die Nanofiltrationseinheit betrieben, bis das Lösungsvolumen in der Einheit selbst auf etwa 400 l vermindert wurde.

[0081] Das meiste in der eluierten Lösung enthaltene Natriumchlorid wurde gleichzeitig mit der Konzentration entfernt.

[0082] Die erhaltene Lösung wies ein Gewicht von 400 kg auf und enthielt etwa 40% w/w des Produkts, etwa 0,05 mol/kg anorganische ionische Verunreinigungen und 0,07 mol/kg organische ionische Verunreinigungen.

[0083] Die Letzteren schlossen 2-[[3,5-Diiod-2,4-bis-(2,3-dihydroxypropyl)-6-(methylamino)]-phenoxy]-essigsäure der Formel (IX) ein, das bei einem pH-Wert niedriger als 3 oder bei Kontakt mit den sauren Stellen eines stark sauren Kationenaustauschers schnell in die Lactamstruktur N,N'-Bis-(2,3-dihydroxypropyl)-3,4-dihydro-5,7-düod-4-methyl-3-oxo-2H-1,4-benzooxazin-6,8-dicarboxamid der Formel (X) umgewandelt wird.



## B. Abschließende Entsalzung

[0084] Die in Punkt A. erhaltene Lösung wurde bei 200 l/h auf die in Beispiel 1, Punkt F. beschriebene Ionenaustauschereinheit geladen.

[0085] Nachdem die gesamte Lösung auf die Ionenaustauschereinheit geladen worden war, wurden der Einheit 600 l Wasser zugeführt, um das Produkt zu eluieren: das Eluat wurde zusammen mit der produktreichen Fraktion gesammelt. Diese Fraktion war farblos und wies eine Leitfähigkeit von 5,3  $\mu\text{S}/\text{cm}$  auf, war frei von organischen ionischen Verunreinigungen, einschließlich der Verbindung der Formel (IX), und enthielt die Verbindung der Formel (X) nicht.

[0086] Die abschließende Entionisierungsausbeute betrug 98% (HPLC-Bestimmung).

[0087] Die produktreiche Fraktion wurde sodann zu einem viskosen Rückstand thermisch konzentriert und 880 kg absoluter Ethanol wurden zu dem Rückstand gegeben, während die Lösung unter Rückfluss gehalten wurde. Eine Suspension wurde am Ende der Zugabe erhalten, die 16 Stunden unter Rückfluss gehalten, auf 25°C abgekühlt und zentrifugiert wurde.

[0088] Nach Trocknen bei vermindertem Druck wurden 138 kg trockenes lomeprol erhalten (HPLC-Assay 99,8%; Gesamtausbeute 76,7%).

[0089] Das Produkt war hochgradig rein: es enthielt keine detektierbaren Mengen von ionischen Verunreinigungen oder von Verbindung (X); die 54%ige w/w-Lösung war farblos und zeigte nur eine sehr geringe Lichtabsorption zwischen 420 und 450 nm, während zwischen 450 und 650 nm keine Absorption beobachtet wurde.

## Beispiel 6

Entsalzen und Reinigung der gleichen Verbindung von Beispiel 4 in einer herkömmlichen Getrennbetteneinheit

[0090] Eine Lösung, die gemäß Beispiel 5, Schritt A, erhalten wurde und den gleichen Verunreinigungsgehalt aufwies, wurde bei 200 l/h einer in Beispiel 2 beschriebenen herkömmlichen Drei-Betten-Einheit zugeführt.

[0091] Wenn die gesamte Rohlösung von lomeprol auf die Ionenaustauschereinheit geladen worden war, wurde die Einheit mit 600 l voll entsalztem Wasser gewaschen, um das Produkt zu eluieren: das gesammelte Eluat wurde mit der produktreichen Fraktion vermischt.

[0092] Die produktreiche Fraktion war leicht gelbgrün eingefärbt, wies eine Leitfähigkeit von 15,2  $\mu\text{S}/\text{cm}$  auf und war im Wesentlichen frei von organischen ionischen Verunreinigungen, einschließlich der Verbindung der Formel (IX), aber sie enthielt im Gegensatz zu der in Beispiel 5 erhaltenen Lösung die Verbindung der Formel (X) in einer Menge, die dem Gehalt der Verbindung der Formel (IX) der Rohlösung von lomeprol vor der Ionenaustauscherbehandlung entsprach.

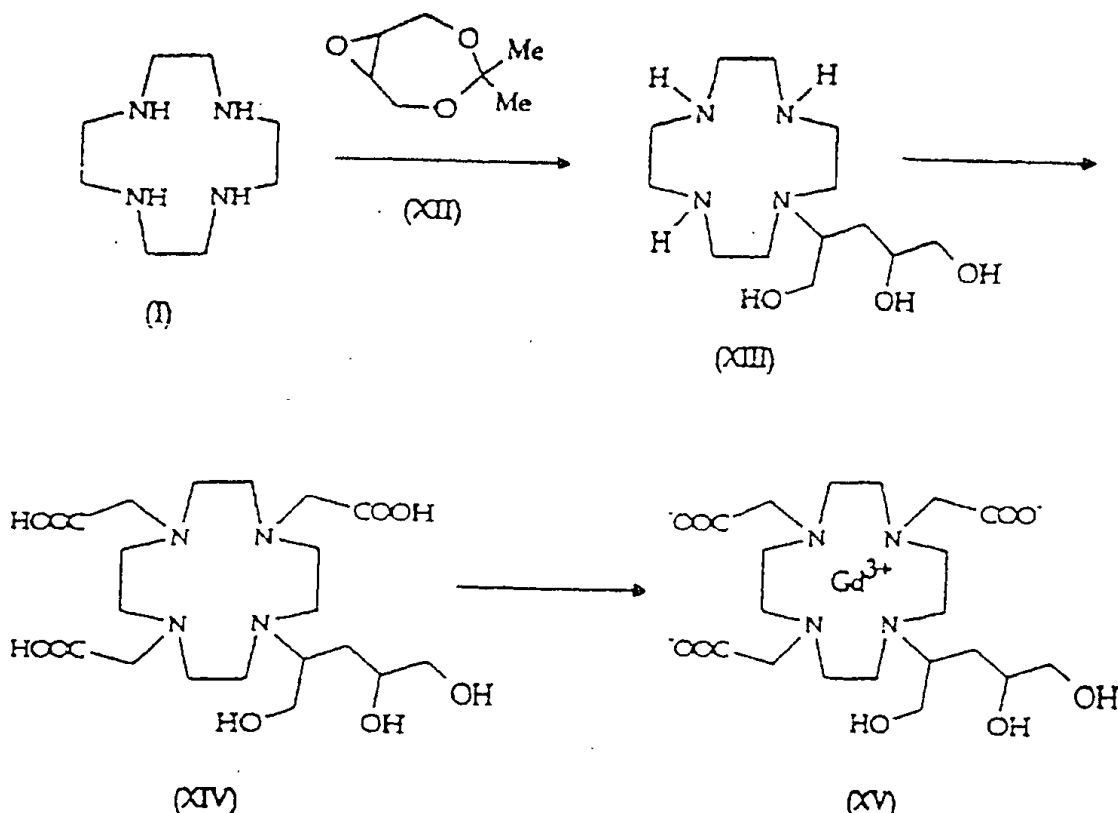
[0093] Dieses Ergebnis wird durch die vollständige Umwandlung der Verbindung der Formel (IX) in die Lactamstruktur der Verbindung der Formel (X) bei den niedrigen pH-Werten erklärt, die in dem stark sauren Kationenaustauscherbett erreicht werden; die nicht-ionische Lactamstruktur der Formel (X) kann nicht durch anschließende Anionen- und Kationenaustauscherbetten entfernt werden, wodurch sie somit in der behandelten Lösung verbleibt.

[0094] Die Entsalzungsausbeute war äquivalent zu der von Beispiel 5. Die produktreiche Fraktion wurde sodann gemäß dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren behandelt.

[0095] 136 kg trockenes Produkt wurden erhalten (75,6% Ausbeute), aber das hier erhaltene Produkt enthielt, im Unterschied zu dem Produkt von Beispiel 5, 0,07% der Verbindung der Formel (X), eine signifikante Menge in einem hochreinen pharmazeutischen Produkt; darüber hinaus wies die 54%ige w/w wässrige Lösung eine leicht grüne Farbe auf und zeigte eine signifikante Absorptionserhöhung in dem 420-450-nm-Bereich, im Hinblick auf das in Beispiel 5 erhaltene Produkt, während keine Lichtabsorption zwischen 450 und 650 nm beobachtet wurde.

## Beispiel 7

Abschließende Entsalzung von Gadobutrol (Gadolinium-Komplex von 10-[(2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)-propyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure der Formel (XIV)



A. Herstellung von 10-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-1,4,7-triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan der Formel (XIV)

[0096] Der Ziel-Ligand wurde gemäß dem in der WO 93/24469, Beispiel 2a, beschriebenen Verfahren, aber in einem 10-fachen Ansatz (2,5 mol), hergestellt.

B. Herstellung und Reinigung des Gadolinium-Komplexes des Liganden von Schritt A. (Gadobutrol)

[0097] Der Gadolinium-Komplex, der gemäß dem in der WO 93/24469, Beispiel 2b, beschriebenen Verfahren hergestellt wurde, wurde in einer Vier-Säulen-Ionenaustauschereinheit entionisiert, die mit der in Beispiel 1 vorstehend beschriebenen identisch, aber im Maßstab auf ein Hunderstel (1,2 l Anionenaustauscher in Bicarbonatform, 1 l schwach saurer Kationenaustauscher in N<sup>+</sup>-Form, 0,2 l stark basischer Anionenaustauscher in OH<sup>-</sup>-Form und 0,2 l schwach saurer Kationenaustauscher in N<sup>+</sup>-Form) anstelle des in der WO 93/24469, Beispiel 2b, beschriebenen Mischbetts, vermindert war. Das entsalzte Produkt wurde sodann gemäß dem in der WO 93/24469 beschriebenen Verfahren kristallisiert.

[0098] 1206 g Gadobutrol (1,99 mol, theoretische Gesamtausbeute 79,8%) wurden erhalten.

[0099] Das erhaltene Produkt war hochgradig rein: insbesondere enthielt es keine detektierbaren Mengen irgendeiner ionischen Verunreinigung.

[0100] Die Ersetzung des Mischbetts mit dem erfindungsgemäßen Ionenaustauscherverfahren erlaubt eine signifikante Erhöhung der besseren Gesamtausbeute (79,8 anstelle von 72%).

### Patentansprüche

1. Getrenntbett-Ionenaustausch-Verfahren für die Entionisierung einer wässrigen Lösung von Iomeprol, Gadoteridol oder Gadobutrol, die bei einem sauren pH-Wert instabil sind, wobei die zu entionisierende Lösung mit einem ersten Bett, das aus einem stark basischen Anionenaustauscher in der Hydrogencarbonatform besteht, und anschließend mit einem zweiten Bett, das in Serie geschaltet ist und aus einem schwach sauren Kationenaustauscher in der Wasserstoffform besteht, in Kontakt gebracht wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Anionenaustauscher Trimethylammonium als funktionelle Gruppe enthält.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 2, wobei der Kationenaustauscher Carbonsäuregruppen als funktionelle Gruppen enthält.

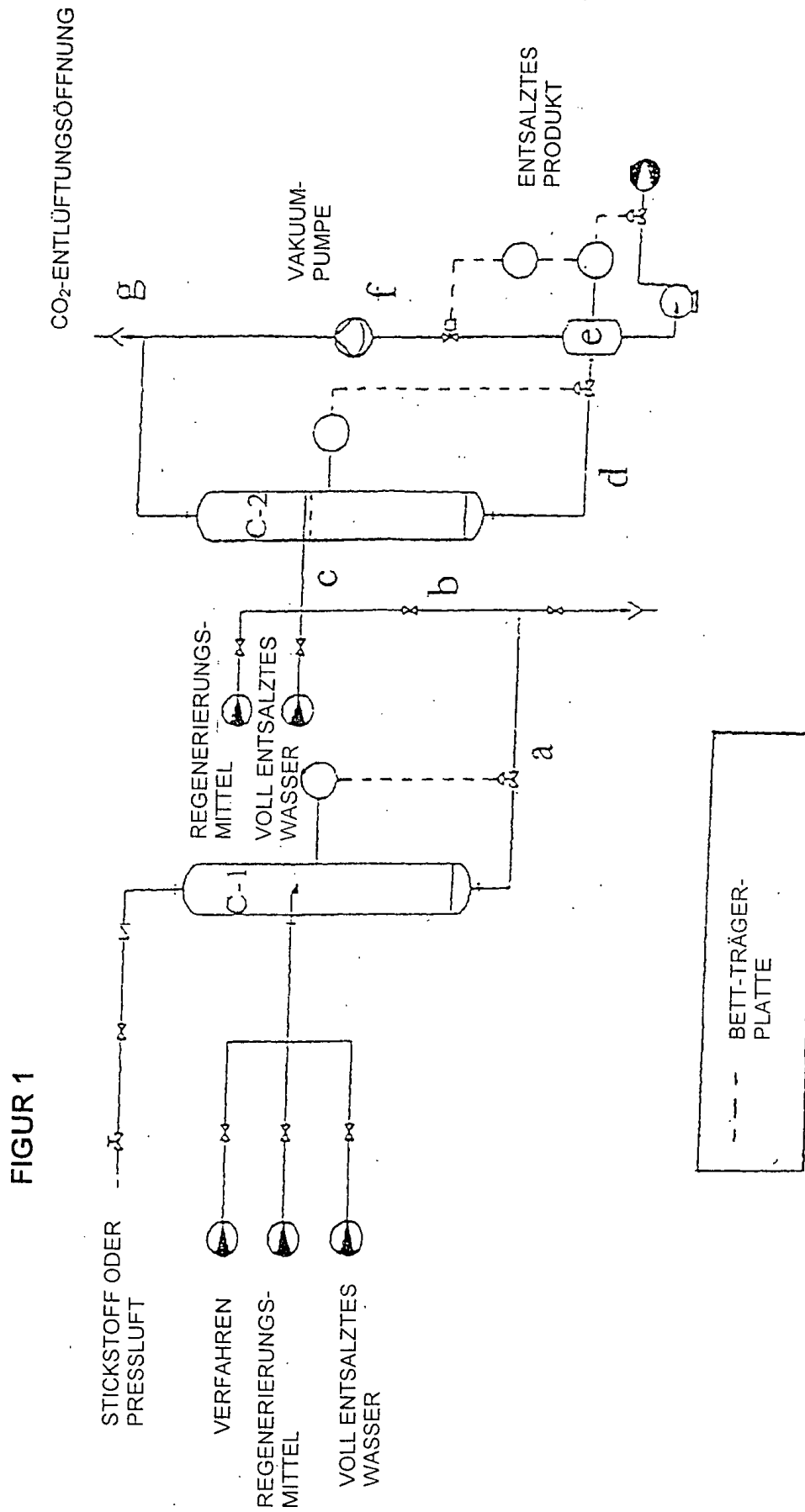
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die in dem zweiten Bett behandelte Lösung mit einem dritten Bett, das in Serie mit dem zweiten Bett verbunden ist und einen schwach basischen Anionenaustauscher in der freien Basenform oder einen stark basischen Anionenaustauscher in der Hydroxidform enthält, in Kontakt gebracht wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die in dem dritten Bett behandelte Lösung mit einem vierten Bett, das in Serie mit dem dritten Bett verbunden ist und einen schwach sauren Kationenaustauscher in der Wasserstoffform enthält, in Kontakt gebracht wird.

6. Verwendung einer Vorrichtung, umfassend eine erste (C-1) und eine zweite (C-2) Säule, die in Serie verbunden sind, wobei die erste Säule (C-1) ein erstes aus einem stark basischen Anionenaustauscher in der Hydrogencarbonatform bestehendes Bett enthält und die zweite Säule (C-2) ein zweites aus einem schwach sauren Kationenaustauscher in der Wasserstoffform bestehendes Bett enthält, wobei die zweite Säule mit einer Entlüftungsöffnung (g) für in dem Verfahren entstehendes CO<sub>2</sub> ausgestattet ist, für die Entionisierung von wässrigen Lösungen von Iomeprol, Gadoteridol und Gadobutrol.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

## Anhängende Zeichnungen



FIGUR 2

