



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012129982/04, 15.12.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.12.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
16.12.2009 EP 09179438.8

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2014 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 20.11.2014 Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 00/30688 A2, 02.06.2000. SU 138608 A1, 01.01.1961. EP 0434345 A1, 26.06.1991. WO 1995032741 A1, 07.12.1995. LEVER S.Z. et al, Preparation of Radioactive Lead Complexes Utilizing Chelex Methodology, NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, ELSEVIER, 1996, v.23 (8), p. 1013-1017

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 16.07.2012

(86) Заявка РСТ:
EP 2010/069715 (15.12.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/073236 (23.06.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр. 3, ООО "Юридическая фирма "Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

МАИЗАНО Федерико (ИТ),
КРИВЕЛЛИН Федерико (ИТ)

(73) Патентообладатель(и):

БРАККО ИМЭДЖИНГ СПА (ИТ)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ХЕЛАТНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к способу получения хелатного соединения металла или его соли, используемого в качестве диагностического реагента. Способ включает следующие стадии: а) контактирование жидкой композиции, содержащей компонент иона металла, с катионообменным твердым носителем, модифицированным функциональными группами иминодиуксусной кислоты или тиомочевины, для получения металлохелатного носителя; и б)

контактирование указанного металлохелатного носителя с жидкой композицией, содержащей аминокарбоновый хелатообразующий реагент или его соль. Указанный металл в хелатном соединении или компоненте иона представляет собой лантанид. Также предложен способ получения гадобенатдимеглюмина. Способ позволяет селективно получить хелатное соединение металла с высокими выходами в форме, практически не содержащей побочных

продуктов или непрореагировавшего материала.

2 н. и 9 з.п. ф-лы, 3 пр.

R U 2 5 3 3 8 3 3 C 2

R U 2 5 3 3 8 3 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 533 833** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

C07F 5/00 (2006.01)

C07C 229/76 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012129982/04**, 15.12.2010

(24) Effective date for property rights:
15.12.2010

Priority:

(30) Convention priority:
16.12.2009 EP 09179438.8

(43) Application published: **27.01.2014** Bull. № 3

(45) Date of publication: **20.11.2014** Bull. № 32

(85) Commencement of national phase: **16.07.2012**

(86) PCT application:
EP 2010/069715 (15.12.2010)

(87) PCT publication:
WO 2011/073236 (23.06.2011)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str. 3,
OOO "Juridicheskaja firma "Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**MAIZANO Federiko (IT),
KRIVELLIN Federiko (IT)**

(73) Proprietor(s):

BRAKKO IMEhDZhING SPA (IT)

(54) METHOD OF OBTAINING CHELATE COMPOUNDS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: claimed invention relates to a method of obtaining a chelate compound of metal or its salt, used as a diagnostic reagent. The method includes the following stages: a) contact of a liquid composition, containing a metal ion, with a cation-exchange solid carrier, modified by functional groups of iminodiacetic acid or thiourea, to obtain a metal-chelate carrier; and b) contact of the said metal-chelate carrier with a liquid composition, containing an

aminocarboxylic chelating reagent or its salt. The said metal in the chelate compound or ion component represents a lanthanide. Also claimed is a method of obtaining gadobenate dimeglumine.

EFFECT: method makes it possible to selectively obtain the chelate metal compound with the high output in the form, which in fact does not contain by-products or a material that has not reacted.

11 cl, 3 ex

Настоящее изобретение относится к способу получения хелатных соединений, включающему селективное ионообменное взаимодействие между твердым носителем и хелатообразующим реагентом. Более конкретно, настоящее изобретение обеспечивает получение хелатных соединений, используемых в качестве диагностических реагентов.

Предшествующий уровень техники

Контрастные реагенты (или контрастные среды) представляют собой класс соединений, используемых в настоящее время в разнообразных медицинских технологиях для получения изображений, чтобы усиливать контраст структур или текучих сред внутри организма.

С химической точки зрения, контрастные реагенты отличаются структурными особенностями, обычно зависящими от технологии получения изображения, для которой они предназначены. В магнитно-резонансной томографии (MRI) и в ядерных медицинских технологиях как контрастные, так и терапевтические реагенты обычно представляют собой соединения, включающие подходящий ион металла, связанный подходящим хелатообразующим реагентом с образованием хелатного соединения (также называемого «парамагнитный комплекс»). В данном отношении общие процедуры, известные в технике для получения указанных комплексов, предусматривают реакцию хелатообразующего реагента, обычно производного полиаминокарбоновой кислоты, с производным данного металла (например, производным парамагнитного металла или лантанида, или даже его радиоактивного изотопа) в подходящей среде. Хелатообразующий реагент можно приобретать и использовать в готовом виде, или его можно функционализировать или даже полностью синтезировать, например, согласно процедурам, известным в технике (см., помимо прочего, патентную заявку WO 00/30688 (Bracco)).

Патент EP 0230893 описывает получение ряда хелатных соединений в реакции некоторых хелатообразующих реагентов с хлоридами металлов в воде. Несмотря на высокие выходы и воспроизводимость описанного способа, обычно осуществляют стадии заключительной очистки для удаления остаточных солей, образовавшихся во время реакции комплексообразования.

Альтернативу данной процедуре может представлять собой, например, реакция хелатообразующего реагента с оксидом металла вместо галогенида металла во избежание образования вышеупомянутых солей в качестве побочных продуктов (см., например, патент EP 0434345, где парамагнитный комплекс получают в реакции производного тетраазациклодекана с Gd_2O_3 в системе растворителей на водной основе). Такой способ, однако, имеет недостаток, представляющий собой низкую растворимость исходного оксида металла в реакционной среде. Таким образом, следует уделить особое внимание решению этой основной проблемы, используя, например, интенсивное перемешивание и высокие температуры, связанные с риском того, что впоследствии возможны вторичные нежелательные реакции или разложение продукта.

Lever и др. в журнале Nuclear Medicine & Biology (1996 г., т. 23, с. 1013-1017) описывают внедрение индикатора в хелатное лекарственное средство путем адсорбции радиоактивного свинца (^{203}Pb) на смоле Chelex, после чего осуществляется хелатное связывание металла, когда со смолой вступает в контакт хелатообразующее лекарственное средство, т.е. димеркаптоянтарная кислота (DMSA) или дибромаянтарная кислота (DBSA). Однако при осуществлении данного способа с использованием колонки требуется элюирование большого избытка хелатообразующего реагента, чтобы извлечь металл из смолы, в результате чего большое количество не связанной в комплекс кислоты оказывается в конечном растворе вместе с содержащим радиоактивный

индикатор комплексом. С другой стороны, в периодическом процессе описанный способ обеспечивает еще меньшие выходы.

Из всего вышеизложенного очевидно, что по-прежнему существует необходимость в удобном и общеприменимом способе, в том числе в промышленном масштабе, для получения хелатных соединений в чистом виде во избежание вышеописанных недостатков.

В настоящее время авторы данного изобретения обнаружили, что когда выбранный металл адсорбируют на твердой матрице, и аминокарбоновый хелатообразующий реагент контактирует с указанной загруженной матрицей, соответствующее хелатное соединение металла можно селективно получить с высокими выходами в форме, практически не содержащей побочных продуктов или непрореагировавшего материала, надежным и безопасным способом.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения хелатного соединения металла или его соли, включающему стадии:

а. контактирование жидкой композиции, содержащей компонент иона металла, с твердым носителем для получения металлохелатного носителя; и

б. контактирование указанного металлохелатного носителя с жидкой композицией, содержащей аминокарбоновый хелатообразующий реагент или его соль.

Твердые носители представляют собой предпочтительно катионообменные твердые носители, предпочтительнее катионообменные смолы, наиболее предпочтительно смолы, функционализированные группами иминодиуксусной кислоты.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения, на обеих вышеупомянутых стадиях а) и б) твердый носитель помещают в колонку и элюируют соответствующей жидкой композицией при данной скорости потока в течение соответствующего периода времени.

Предпочтительная скорость потока представляет собой постоянную скорость потока, составляющую приблизительно от 1 до 50 объемов слоя в час, тогда как предпочтительное время элюирования колонки составляет от приблизительно 30 минут до приблизительно 3 часов.

Предпочтительные жидкие композиции представляют собой водные системы, предпочтительнее воду или смесь воды с органическими или неорганическими растворителями, или даже буферные водные системы.

Компонент иона металла на стадии а) предпочтительно выбирают из группы, включающей: неорганические соли, такие как галогениды (например, хлориды, бромиды и т.п.), органические соли, такие как, например, ацетаты и т.п., в безводной или гидратной форме, причем хлориды и ацетаты являются особенно предпочтительными.

Что касается ионов металлов, предпочтительные ионы выбирают из группы, включающей: ионы переходных металлов и ионы металлов-лантанидов (т.е. ионы элементов-металлов, имеющих атомные номера от 21 до 30, от 39 до 48, от 57 до 80 и от 89 до 103).

Раствор соли металла предпочтительно имеет значение pH в интервале от приблизительно 3 до приблизительно 8, предпочтительно от 4 до 6.

Как только металл адсорбируется на твердом носителе согласно стадии а), жидкая композиция, содержащая аминокарбоновый хелатообразующий реагент, контактирует с указанным носителем согласно стадии б), предпочтительно путем элюирования колонки.

Хелатообразующий реагент предпочтительно растворяют в такой же водной системе,

в которой растворяют компонент иона металла, в то время как предпочтительный хелатообразующий реагент представляет собой аминокарбоновое соединение, которое способно селективно удалять ион металла, адсорбированный на матрице. Особенно предпочтительными являются производные пентакарбоновой кислоты, такие как 4-карбокси-5,8,11-трис(карбоксиметил)-1-фенил-2-окса-5,8,11-триазатридекан-13-овая кислота (ВОРТА) и диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТРА).

Согласно предпочтительному варианту осуществления, твердый носитель после стадии а) направляют на стадию промывки перед осуществлением последующей стадии б), чтобы удалить любые следы остаточного металла, не связанного с твердым

материалом.

В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу, включающему стадии:

а. контактирование раствора ацетата гадолиния в воде для инъекций, имеющего концентрацию от 10 до 100 мМ, со смолой, функционализированной иминодиуксусной кислотой, при рН от 3 до 8, для получения смолы, образующей хелатный комплекс гадолиния; и

б. контактирование указанной смолы, образующей хелатный комплекс гадолиния, с раствором соли ВОРТА и меглюмина в соотношении 1:2 при концентрации раствора от 0,1 до 0,15 М в воде для инъекций.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения хелатного соединения металла или его соли, включающему стадии:

а. контактирование жидкой композиции, содержащей компонент иона металла, с твердым носителем для получения металлохелатного носителя; и

б. контактирование указанного металлохелатного носителя с жидкой композицией, содержащей аминокарбоновый хелатообразующий реагент или его соль.

Если не определены другие условия, под термином «хелатообразующий реагент» (также используются термины «комплексобразующий реагент» или «лиганд», или «хелатообразователь») авторы настоящего изобретения подразумевают химические структуры, реагенты, соединения или молекулы, в чистом виде или в форме соответствующей соли, которые способны образовывать комплекс, содержащий, по меньшей мере, одну координационную связь с металлом.

Термины «хелатное соединение», «хелатный комплекс» или «комплекс» означают соединение, состоящее из иона металла, связанного с хелатообразующим реагентом.

Выражение «твердая матрица», «твердый носитель» или «твердый материал» считается включающим ионообменный носитель любого вида, такой как, например, смола, гель, полимерные материалы и т. п.

Таким образом, термин «адсорбированный на» используют, чтобы показать, что ион металла связан с твердым носителем в такой степени, что образуется нагруженный металлом твердый носитель.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения, твердый носитель в чистом виде или затем суспендированный, например, в водной среде, такой как вода, загружают в колонку, как правило хроматографическую колонку, выбранную из тех, которые обычно используют в органическом синтезе.

Перед использованием твердого носителя его необязательно обрабатывают, чтобы удалить случайные примеси, которые можно выщелачивать с колонки и собирать в элюант, используя известные в технике процедуры, такие как, например, многократные промывки водой. Как отмечено выше, хелатные соединения согласно настоящему

изобретению селективно получают при контакте жидкой композиции, содержащей выбранный аминокарбоновый хелатообразующий реагент, с твердым носителем, нагруженным выбранным ионом металла. Как правило, желательный комплекс получают путем взаимодействия с обменом иона металла между твердым носителем и выбранным хелатообразующим реагентом.

Более конкретно, твердый носитель обратимо связывает присутствующий в жидкой среде данный ион металла, в результате чего последний удаляется, например, путем обмена, из жидкости, с которой носитель вступает в контакт. Такой контакт можно осуществлять, например, перемешивая твердый носитель вместе с указанной жидкой средой или, предпочтительно, элюируя последнюю через колонку, содержащую указанный носитель.

В связи с этим, предпочтительные твердые носители представляют собой ионообменные материалы, в качестве которых выбирают смолы, гели или полимерные материалы. Предпочтительный твердый носитель представляет собой катионообменный носитель, предпочтительнее катионообменную смолу, наиболее предпочтительно смолу, образующую хелатные комплексы с катионами.

Также предпочтительными являются разнообразным способом функционализированные катионообменные смолы, причем наиболее предпочтительными являются смолы, содержащие группы иминодиуксусной кислоты или тиомочевины.

Неограничивающие примеры указанных твердых носителей представляют собой, помимо прочих, Amberlite IRC 748 I (Rohm and Haas Company, Филадельфия, США), Purolite S-930 (The Purolite Company, Бала Синвид, штат Пенсильвания, США), Lewatit TP207 и Lewatit TP 208 (Lanxess AG, Леверкузен, ФРГ), Chelex 100 (Bio-Rad Laboratories, Ричмонд, штат Калифорния, США), причем последний является особенно предпочтительным. Колонку, содержащую твердый носитель, загружают, согласно вышеупомянутой стадии а), жидкой средой, содержащей компонент иона металла, например, под действием силы тяжести или путем усиленного давлением элюирования, или используя подходящий насос, в течение соответствующего периода времени и при регулируемой скорости потока. Эти условия должны обеспечивать, чтобы смола обратимо адсорбировала металл, как правило, посредством комплексообразования, таким образом, чтобы получить нагруженную ионами металла твердую смолу. В зависимости от выбранного носителя или от концентрации или вязкости жидкой композиции, содержащей выбранный ион металла, предпочтительные сроки элюирования составляют от приблизительно 30 минут до приблизительно 3 часов, в то время как предпочтительная регулируемая скорость потока представляет собой постоянную скорость потока, составляющую приблизительно от 1 до 50 объемов слоя в час.

Как правило, элюирование (или в случае осуществления многократного элюирования, рециркуляцию одной и той же элюированной среды) через колонку проводят до тех пор, пока желательная процентная доля носителя, например, составляющая приблизительно от 70 до 100% теоретической емкости матрицы, не образует хелатные комплексы с ионами металла. Эффективное количество загруженного металла можно надлежащим образом отслеживать, измеряя концентрацию металла в элюированном растворе и вычисляя путем вычитания из суммарного молярного количества загруженного металла.

В качестве компонента иона металла выбирают неорганические соли, такие как галогениды (например, хлориды, бромиды и т.п.), и органические соли, такие как, например, ацетаты и т.п., в безводной или гидратной форме. Предпочтительные

компоненты иона металла представляют собой ацетаты или хлориды.

Ион металла предпочтительно выбирают из группы, которую составляют: ионы переходных металлов и ион металлов-лантанидов (т.е. ионы тех элементов-металлов, у которых атомные номера составляют от 21 до 30, от 39 до 48, от 57 до 80 и от 89 до 103), алюминий(III), галлий(III), индий(III), олово(II), и свинец(II), причем ионы лантанидов и переходных металлов являются более предпочтительными. В следующем предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения ион металла представляет собой гадолиний(III), и соль металла представляет собой хлорид гадолиния $GdCl_3$ или ацетат гадолиния $Gd(OAc)_3$.

Как отмечено выше, на стадии а) настоящего способа в твердую матрицу загружают описанный выше компонент иона металла, причем последний присутствует в жидкой среде. Предпочтительно компонент иона металла растворяют в водной системе. В качестве предпочтительных систем выбирают: воду, дистиллированную воду, не содержащую пирогенов воду, воду для инъекций (также обозначается WFI). Водная система может дополнительно включать полярный органический растворитель, такой как полярные органические растворители, низшие (C_1 - C_4) спирты, тетрагидрофуран (THF) и т.п., включая их смеси.

Раствор соли металла должен предпочтительно иметь значение pH, находящееся приблизительно в интервале от 3 до 8, предпочтительнее от 4 до 6. В связи с этим раствор предпочтительно содержит буферную систему или, если это требуется, значение pH можно регулировать добавлением соответствующего количества основания, такого как, например, щелочное основание и т. п.

Концентрация иона металла в водном растворе составляет от 5 до 200 mM, предпочтительно от 10 до 100 mM.

Твердый носитель, полученный на стадии а), предпочтительно промывают водной жидкой средой для удаления избытка металла и, в соответствующем случае, часть слабо связанных ионов металла. С этой целью, а также чтобы способствовать удалению остаточных следов свободного металла, в жидкую среду можно также включать выбранные анионы, такие как, но не ограничиваясь этим, анионы органических кислот, например, ацетат, пропионат, сукцинат, цитрат и т. д.

После этой стадии промывки жидкая композиция, содержащая аминокарбоновый хелатообразующий реагент, вступает в контакт с загруженным металлом твердым носителем, согласно стадии b), предпочтительно путем протекания через колонку в регулируемых условиях в течение периода времени, составляющего приблизительно от 10 до 180 минут.

Хелатообразующий реагент растворяют в жидкой среде, выбранной из сред, определенных выше для стадии а), таким образом, чтобы получить содержащий хелатообразующий реагент жидкую среду. Соответственно, водные системы являются предпочтительными, и наиболее предпочтительным является использование одинакового водного раствора для обеих стадий а) и b).

Хелатообразующий реагент представляет собой аминокарбоновое соединение, которое способно селективно удалять ион металла, адсорбированный на твердом материале. В данном отношении, предпочтительные хелатообразующие реагенты представляют собой циклические или ациклические аминокарбоновые кислоты, в качестве которых выбраны ВОРТА (4-карбокси-5,8,11-трис(карбоксиметил)-1-фенил-2-окса-5,8,11-триазатридекан-13-овая кислота), ДТРА (диэтилентриаминпентауксусная кислота), ДОТА (3,6-диоксооктан-1,8-диамин-NNN'N'-тетрауксусная кислота), EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), HEDTA (N-гидроксиэтилэтилендиаминтриуксусная

кислота), CDTA (1,2-циклогексиленидинитротетрауксусная кислота), NTA (нитрилотриуксусная кислота) и т.п.; в то время как более предпочтительными являются производные пентакарбоновых кислот ВОРТА и ДТРА.

Чтобы увеличить растворимость хелатообразующего реагента в водной системе, неорганическое основание, такое как NaOH, Na₂CO₃ и т.п., или органическое основание, такое как аммиак, меглюмин и т.п., добавляют в раствор, предпочтительно в стехиометрическом эквивалентном отношении 1:5 к хелатообразующему реагенту, в результате чего образуется соль соответствующего хелатообразующего реагента. Предпочтительное основание представляет собой меглюмин, и предпочтительное молярное отношение к хелатообразующему реагенту составляет 2:1.

Концентрацию раствора можно выбирать надлежащим образом, например, чтобы можно было обеспечивать эффективное и удобное элюирование через колонку.

Однако молярное количество хелатообразующего реагента в растворе не должно превышать количество металла, фактически присутствующее на матрице, чтобы избежать избыточного элюирования хелатообразующего реагента вместе с образовавшимся комплексом.

Концентрации составляют предпочтительно от 50 мМ до 150 мМ и предпочтительнее от 60 мМ до 100 мМ.

За процессом надлежащим образом наблюдают, используя аналитические методы, например ультрафиолетовое обнаружение, тонкослойную хроматографию (TLC) или комплексонометрическое титрование. Как подробно описано выше, хелатные соединения согласно настоящему изобретению селективно получают при контактировании жидкой композиции, содержащей выбранный аминокарбоновый хелатообразующий реагент, с твердой матрицей, нагруженной выбранным ионом металла, в соответствии с описанными выше стадиями а) и б).

В качестве преимущества, настоящий способ позволяет получать конечный комплекс с высокими выходами (более 90%) и в практически чистом виде, т.е., в основном, с необнаруживаемыми количествами побочных продуктов или непрореагировавших материалов, таких как свободный хелатообразующий реагент или свободный ион металла.

Фактически, что также указано ниже в экспериментальной части, получают хелатный комплекс, содержащий примеси на уровне ниже 0,5%. Кроме того, не требуется никакого избытка хелатообразующего реагента, и данный способ удобно осуществлять, используя воду в качестве растворителя, который представляет собой нетоксичный и благоприятный для окружающей среды растворитель.

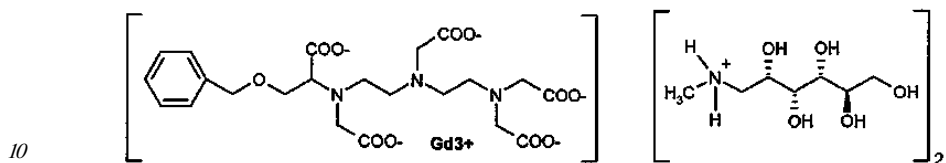
В представленной процедуре, согласно предпочтительному варианту осуществления, лиганд ВОРТА растворяют в воде для инъекций (WFI), содержащей приблизительно 2 эквивалента меглюмина, при комнатной температуре, получая раствор соли ВОРТА и меглюмина, имеющей соотношение 1:2, с концентрацией, составляющей приблизительно от 0,1 до 0,15 М. Указанный раствор затем элюируют через колонку, содержащую смолу Amberlite IRC 748i, насыщенную ионами Gd(III), при скорости элюирования, составляющей приблизительно от 1 до 1,5 объема слоя в час. Наиболее предпочтительно настоящий способ включает стадии:

а. контактирование раствора ацетата гадолиния в воде для инъекций, имеющего концентрацию от 10 до 100 мМ, со смолой, функционализированной иминодиуксусной кислотой, при pH от 3 до 8, для получения смолы в хелатной форме с гадолинием; и

б. контактирование указанной смолы в хелатной форме с гадолинием с раствором соли ВОРТА и меглюмина в соотношении 1:2 при концентрации раствора от 0,1 до 0,15

М в воде для инъекций.

Таким образом, желательный комплекс Gd с солью меглюмина и ВОРТА формулы (I) селективно получают с высоким выходом (более 90%, чистотой выше 99,5%, согласно измерениям методом HPLC) и необнаруживаемым количеством свободного лиганда или других побочных продуктов.



Формула (I)

Хелатные реагенты, полученные настоящим способом, используют, например, в изготовлении препаратов для инъекций, соблюдая требования и руководства, установленные разнообразными регулирующими учреждениями. Например, концентрацию раствора хелатного реагента можно доводить до соответствующих значений путем испарения, нанофильтрации или добавления, например, воды для инъекций WFI (или какой-либо другой соответствующей среды), и добавление вспомогательных фармацевтических ингредиентов (т.е. активаторов, стабилизаторов, носителей, фармацевтически приемлемых нейтрализаторов и т.п.) может потребоваться перед направлением композиции на заключительную стадию стерилизации.

Аналогичным образом, эту заключительную стадию можно осуществлять, используя процедуры, обычно применяемые в технике, например процедуры насыщения паром высокого давления.

Соответственно, раствор гадобената димеглюмина, полученный, как описано выше, можно использовать, например, для изготовления имеющегося в продаже препарата контрастного реагента, общеизвестного под наименованием MultiHance®.

В качестве альтернативы, хелатные соединения согласно настоящему способу выделяют в форме твердого вещества, используя процедуры, известные в технике, такие как, например, испарение растворителя, лиофилизация, распылительная сушка и т.п.. Указанную твердую форму можно удобно хранить или использовать, например, в качестве элемента комплекта, предназначенного для диагностических или терапевтических целей.

Из всего сказанного выше становится очевидным, что способ согласно настоящему изобретению, включающий образование содержащей металл матрицы (стадия а)), с последующим ионообменным взаимодействием (стадия b)), выгодно обеспечивает получение разнообразных хелатных соединений посредством эффективных и берегающих время процедур, избегая в существенной степени недостатки, связанные с процедурами предшествующего уровня техники. Кроме того, настоящий способ позволяет получать конечный комплекс с высокими выходами и практически в чистом виде, т.е., в основном, с содержанием необнаруживаемых количеств побочных продуктов или непрореагировавших материалов, таких как свободный хелатообразующий реагент или свободные ионы металла.

Следует отметить, что способ согласно настоящему изобретению можно удобно использовать даже для крупномасштабного синтеза парамагнитных хелатных соединений, предназначенных для применения в качестве диагностических реагентов.

Следующие примеры практического осуществления настоящего изобретения предназначены в качестве иллюстративных и никоим образом не ограничивают объем

настоящего изобретения.

Экспериментальная часть

Пример 1. Нагрузка смолы ионами металла

В колонку 10x90 мм помещали 5 г смолы Amberlite IRC748I фирмы Rohm and Haas Company (Филадельфия, США) в воде. В течение 3 часов при скорости 5 мл/мин через колонку циркулировали раствор, содержащий от 10 до 100 мМ гидрата ацетата гадолиния (325678, Aldrich) при минимальном содержании 0,75 мМ Gd.

Затем слабосвязанные ионы металла удаляли, промывая колонку 30 мл раствора, содержащего от 0,5 до 2 М ацетата натрия при pH 6 и затем водой до тех пор, пока в вытекающем потоке больше не присутствовал гадолиний. Отсутствие гадолиния подтверждали, капая 100 мкл вытекающего из колонки раствора в 400 мкл раствора индикатора ксиленолового оранжевого (содержание ксиленолового оранжевого 0,005% в буфере 0,2 М MES при pH 5,8): индикатор не должен становиться фиолетовым.

Пример 2. Получение комплекса колоночным способом

Раствор 86 мМ соли ВОРТА и димеглюмина (7,5 мл) загружали в колонку, приготовленную согласно описанию в примере 1, и элюировали водой при скорости потока 0,2 мл/мин. За экспериментом следили методами ультрафиолетового поглощения, измерения pH и электропроводности. Собирали фракции объемом 1 мл.

Содержащие гадобенат (поглощающие ультрафиолетовое излучение) фракции объединяли (11 мл). Концентрация гадобената, определенная методом HPLC, составляла 56 мМ, что соответствовало выходу 96%. Методом комплексонометрического титрования не были обнаружены ни свободные ионы Gd, ни свободная ВОРТА.

Пример 3. Получение комплекса периодическим способом

Смолу, приготовленную согласно описанию в примере 1, переносили в 15 мл пробирку из полипропилена, добавляли 4 мл воды и 7,5 мл раствора 88 мМ димеглюминовой соли ВОРТА. Смолу слегка встряхивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После окончания инкубации смолу снова переносили в колонку, и раствор отбирали с помощью шприца. К смоле добавляли две порции воды по 7 мл, затем отбирали воду с помощью шприца и объединяли с предыдущим раствором гадобената. Выход составил 23,5 мл раствора 26 мМ гадобената, что соответствовало 93%. Методом комплексонометрического титрования не были обнаружены ни свободные ионы Gd, ни свободная ВОРТА.

Формула изобретения

1. Способ получения хелатного соединения металла или его соли, включающий стадии:

а) контактирование жидкой композиции, содержащей компонент иона металла, с катионообменным твердым носителем, модифицированным функциональными группами иминодиуксусной кислоты или тиомочевины, для получения металлохелатного носителя;

и
б) контактирование указанного металлохелатного носителя с жидкой композицией, содержащей аминокарбоновый хелатообразующий реагент или его соль, где указанный металл в хелатном соединении или компоненте иона представляет собой лантанид.

2. Способ по п.1, дополнительно включающий промывку водной жидкой средой металлохелатного носителя со стадии а) перед осуществлением стадии б).

3. Способ по п.1, где компонент иона металла представляет собой соль металла или оксид металла.

4. Способ по п.1, где ион лантанида представляет собой гадолиний(III).
5. Способ по п.3, где компонент иона металла представляет собой ацетат гадолиния.
6. Способ по п.1, где жидкая композиция на стадии а) и на стадии б) представляет собой водный раствор.

5 7. Способ по п.6, где жидкая композиция представляет собой воду для инъекций.

8. Способ по п.1, где рН раствора соли металла составляет от 3 до 8.

9. Способ по любому из пп.1-4, где жидкая композиция, содержащая аминокарбоновый хелатообразующий реагент или его соль, дополнительно включает меглюмин в молярном соотношении 2:1 к хелатообразующему реагенту.

10 10. Способ по любому из пп.1-4, где хелатообразующий реагент представляет собой ВОРТА или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Способ получения гадобенатдимеглюмина, включающий стадии:

а. контактирование раствора ацетата гадолиния в воде для инъекций, имеющего концентрацию от 10 до 100 мМ, со смолой, функционализированной иминодиуксусной кислотой, при рН от 3 до 8, для получения смолы в хелатной форме с гадолинием; и

15 б. контактирование указанной смолы в хелатной форме с гадолинием, с раствором соли ВОРТА и меглюмина в соотношении 1:2 при концентрации раствора от 0,1 до 0,15 М в воде для инъекций.

20

25

30

35

40

45