

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
【部門区分】第2部門第1区分
【発行日】平成17年12月22日(2005.12.22)

【公表番号】特表2002-503144(P2002-503144A)
【公表日】平成14年1月29日(2002.1.29)
【出願番号】特願平11-501581
【国際特許分類第7版】

B 0 1 J 47/02

B 0 1 D 15/08

B 0 1 J 39/04

B 0 1 J 41/04

【F I】

B 0 1 J 47/02 A

B 0 1 D 15/08

B 0 1 J 39/04 H

B 0 1 J 41/04 H

【誤訳訂正書】

【提出日】平成17年6月9日(2005.6.9)

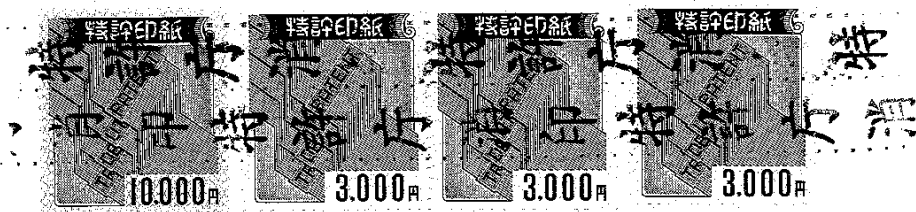
【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】補正の内容のとおり

【訂正方法】変更

【訂正の内容】



誤 訳 訂 正 書

(19,000 円)

平成17年6月9日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

平成11年特許願第501581号

2. 特許出願人

名 称 ブラッコ インターナショナル ベースローテン
 フェンノートシャップ

3. 代 理 人

住 所 〒105-0001 東京都港区虎ノ門 1-22-12 SVAX TS ビル
氏 名 弁理士 (7866) 津 国 肇
 電話 (3502) 7212



4. 訂正の内容

I. 請求の範囲の欄

(1) 誤訳訂正の内容

別紙1のとおり、誤訳訂正する。

(2) 訂正の理由

請求項1、2、5、6中、「bed」を「床」と訳すべきところ、「樹脂床」と誤訳したので、「樹脂床」を「床」と誤訳訂正する。

II. 明細書の欄

(1) 誤訳訂正の内容

別紙2のとおり、誤訳訂正する。

(2) 訂正の理由

明細書中、「bed」を「床」と訳すべきところ、「樹脂床」と誤訳したので、第1頁第12行目（原文第1頁第20行目）等の計40箇所における「樹脂床」を「床」と、誤訳訂正する。

III. 図面の欄

(1) 誤訳訂正の内容

別紙3のとおり、誤訳訂正する。

(2) 訂正の理由

図1及び2の枠囲み説明中、「bed」を「床」と訳すべきところ、「樹脂床」と誤訳したので、「樹脂床」を「床」と、誤訳訂正する。

IV. 特許協力条約第34条補正の請求の範囲の欄

(1) 誤訳訂正の内容

別紙4のとおり、誤訳訂正する。

(2) 訂正の理由

請求項1、4、5、10中、「bed」を「床」と訳すべきところ、「樹脂床」と誤訳したので、「樹脂床」を「床」と誤訳訂正する。

請求項10、13、14中、「first (C-1) and a second (C-2) column」を「第一(C-1)及び第二(C-2)のカラム」と誤訳したので、「第一のカラム(C-1)及び第二のカラム(C-2)」と誤訳訂正する。

V. 特許協力条約第34条補正の図面の欄

(1) 誤訳訂正の内容

別紙5のとおり、誤訳訂正する。

(2) 訂正の理由

図1及び2の枠囲み説明中、「bed」を「床」と訳すべきところ、「樹脂床」と誤訳したので、「樹脂床」を「床」と、誤訳訂正する。

(別紙1)

請求の範囲

1. 酸性pHで不安定である物質を脱イオン化するための分離型床イオン交換法であって、

脱イオン化する溶液を、炭酸水素塩形態のアニオン交換体からなる第一の床と接触させ、続いて、水素形態の弱酸性カチオン交換体からなる、直列に接続された第二の床と接触させることを特徴とする方法。

2. 第一の床が炭酸水素塩形態の強塩基性アニオン交換体からなる、請求項1記載の方法。

3. アニオン交換体がトリメチルアンモニウムを官能基として含む、請求項1又は2記載の方法。

4. カチオン交換体がカルボン酸基を官能基として含む、請求項1～3のいずれか1項記載の方法。

5. 第二の床で処理した溶液を、遊離塩基形態の弱塩基性アニオン交換体又は水酸化物形態の強塩基性アニオン交換体を含む、第二の床に直列に接続された第三の床と接触させる、請求項1～4のいずれか1項記載の方法。

6. 第三の床で処理した溶液を、水素形態の弱酸性カチオン交換体を含む、第三の床に直列に接続された第四の床と接触させる、請求項5記載の方法。

7. X線撮影用のヨウ素化造影剤の水溶液を脱イオン化するための、請求項1～6のいずれか1項記載の方法。

8. Iomeprolの水溶液を脱イオン化するための、請求項7記載の方法。

9. 磁気共鳴断層撮影用の造影剤の水溶液を脱イオン化するための、請求項1～6のいずれか1項記載の方法。

10. Gadoteridol及びGadobutrolの水溶液を脱イオン化するための、請求項9記載の方法。

11. 請求項1～10記載の方法を実施するための、下降流で作動するための装置を有する、直列に接続された2本のカラム(C-1、C-2)を含む装置であって、

第二のカラムが、処理中に発生するCO₂のための通気孔(g)を備えること

と、カラムの底にある液体出口が、大気圧又は減圧にあることができる気液分離容器（e）に接続されていることとを特徴とする装置。

12. 気液分離装置（e）に代えて窒素もしくは空気又は蒸気ストリッピングカラムを用いる、請求項11記載の装置。

13. 請求項1～10記載の方法を実施するための、直列に接続された2本のカラムからなる装置であって、

第二のカラムが、上昇流で作動するための装備を有することを特徴とする装置。

14. 下降流で作動するための装備を有する標準的なイオン交換カラムとして構築された第三及び第四のカラムに接続された、請求項11～13のいずれか1項記載の装置を含む、請求項1～10記載の方法を実施するための装置。

15. X線撮影用のヨウ素化造影剤の水溶液を脱イオン化するための、請求項11～14記載の装置の用途。

16. Iomeprol の水溶液を脱イオン化するための、請求項15記載の装置の用途。

17. 磁気共鳴断層撮影用の造影剤の水溶液を脱イオン化するための、請求項11～14記載の装置の用途。

18. Gadoteridol 及び Gadobutrol の水溶液を脱イオン化するための、請求項17記載の装置の用途。

(別紙2)

明 細 書

酸性pHで安定でない物質を脱イオン化する方法

発明の背景

多くの水溶性非イオン化合物は、合成又は発酵により、一定量の塩又はイオン性不純物とともに製造される。精製の成功に必要な条件の一つは、生成物を塩又はイオン性不純物から分離するための効率的なツールの可用性である。

過去20年で、非イオン化合物を、合成とともに又は精製処理中に生成した塩又はイオンから分離するために以下の技術が利用可能になった。

— ナノろ過もしくは限外ろ過 (Bungay P. M. ら「Synthetic Membranes」Science Engineering Application, D. Reidel, C181, 1986; Applegate L. E. 「Membrane Separation Process」Chem. Eng., 63-89, 1984)

— 電気透析 (Bungay P. M. ら「Synthetic Membranes」Science Engineering Application, D. Reidel, C181, 1986)

— 分離型床又は混合型床におけるイオン交換 (B. Coulter, Ultrapure Water, Nov. 87, Continuous Deionization, CM, Mag., 19, 29, 1993)

— 連続脱イオン化 (C D I) (Acconazzo, Mauro A., Fluid/Part. Sep. J., 7, 29M, 1994)

最初の2方法は、比較的高分子量の物質から多量の塩を除くために非常に実践的で経済的なツールを提供するが、塩濃度における非常に高い減少比及び非常に低い最終塩濃度を達成するためにはそれほど適していない。実際、限外ろ過及びナノろ過の場合、処理の前後での塩濃度の比と定義される減少比は、負の指数関数によってダイアフィルトレーション容量及び時間に依存する。理論的観点から、この事実は、高い減少比が、処理すべき容量及びプラント規模の点で非常に費用を要することを実証する。

電気透析の場合には、非常に低い塩分値に達することは、溶液の低い導電率のため、遅くて非効率的である。

さらには、ナノ (もしくは限外) ろ過及び電気透析のいずれも、しばしば合成副生成物として存在し、しばしば生成物溶液の望まない変色の原因となる比較的

大きな有機イオンを除去することができない。

したがって、上述した理由のため、最終的な脱塩、すなわち、非常に低いイオン濃度、たとえば 10^{-4} mol/l 未満、好ましくは 10^{-5} 又は 10^{-6} mol/l 未満への脱塩は、常にイオン交換又は CDI によって実施されている。

最終脱塩に用いられる現在の技術水準のイオン交換装置は、直列に設けられた 2 又は 3 本のカラムからなり、第一のカラムは、 H^+ 形態の強酸性カチオン交換体の場合によっては弱酸性のカチオン交換体とともに含まなければならず、第二のカラムは、遊離塩基形態の弱塩基性アニオン交換体又は OH^- 形態の強塩基性のアニオン交換体のいずれかであることができるアニオン交換体を含む。

装置は、同じくカチオン交換体を充填された、直列に設けられる第三のカラムを含むこともできる。

このタイプの装置では、第一のカラムに含まれる強酸性カチオン交換体は、中性塩、たとえば $NaCl$ 又は Na_2SO_4 を除去するために必須である。実際、これらの塩は、弱酸性交換体による処理によって影響を受けない。理由は、弱酸性交換体は、強酸をそれらの塩から、たとえば HCl を $NaCl$ から転位させることができない（塩分割能をもたない）からである。

その結果、従来の分離型床イオン交換装置は、強酸性イオン交換体そのものと接触したとき安定でない化合物を脱イオン化することができない。

弱酸性カチオン交換体は混合型床に適用することはできないため、混合型床装置はこの問題を解消することができない。実際、混合型床を再生するために必要である、アニオン交換体とカチオン交換体との分離は、アニオン交換体とカチオン交換体とで密度に大きな差がある場合にしか実施することができないが、弱酸性カチオン交換体は、アニオン交換体の密度に非常に近い密度を有している。

最後に、CDI もまた、カチオン性成分が強酸性である混合型床に基づく。

結論として、現在の技術水準では、最終的な脱塩に利用可能なすべての技術、すなわち、中性塩濃度を 10^{-4} mol/l 未満に減らす、又は 100 を超えるファクターの中性塩濃度を減らすことができるすべての技術は、強酸性カチオン交換体の使用を免れない。その結果、交換体の強酸性サイトと接触したとき安定でない化合物又は交換体の強酸性サイトによってプロトン化され、固定され得る化合

物の最終的な脱塩は困難であり、残留塩含量及び収率の点で通常は不十分な結果しか与えない。

現在利用できる脱塩技術で処理するのが困難なもう一つのケースは、生成物そのものは強酸性カチオン交換体との接触に対して安定であるが、不純物の一部が強酸性カチオン交換体と反応して、イオン交換体からもはや除くことができない他の不純物を生むケースである。この場合、脱塩する溶液と強酸性カチオン交換体との接触を要しない最終脱塩技術の欠如が、これらの反応性不純物の除去を、不可能ではないにしても困難にする。

発明の説明

本発明の目的は、溶液を H^+ 形態の強酸性カチオン交換体と接触させることなく、被処理溶液中の塩濃度を 10^{-4} 未満かつ100を超えるファクターの濃度に減らすことができる分離型床イオン交換法である。

したがって、本発明の方法は、強酸性カチオン交換体との接触に対して安定でない物質を効率的に脱塩するためのツールをはじめて提供する。

さらには、 OH^- 形態の強塩基性アニオン交換体の使用は本発明の方法にとって必須ではないため、本方法はまた、 H^+ 形態の強酸性カチオン交換体及び OH^- 形態の強塩基性アニオン交換体の両方と同時に不適合性である物質の溶液を脱塩するためのツールをはじめて提供する。

本発明の方法では、脱塩する溶液を、直列に接続された2個のイオン交換体の分離型床と接触させる。第一の床は、 HCO_3^- 形態の強塩基性アニオン交換体からなり、第二の床は、 H^+ 形態の弱酸性カチオン交換体からなる。

第一の床が、処理される溶液中に存在するアニオンの大部分を HCO_3^- で置換し、第二の床が、カチオンの大部分を H^+ イオンで置換し、それにより、弱い揮発性の炭酸をその塩から転位させる。

この方法の正味の結果は、溶液の実質的な脱塩及び第二の床からの CO_2 の発生である。

本発明のもう一つの態様によると、脱塩する溶液を、 OH^- 形態の弱塩基タイプ又は強塩基タイプのアニオン交換体を含む、第二の床の後に直列に接続された第三の小型の床と接触させることができる。この付加カラムが、被処理溶液中の

イオンの残留濃度を減らす。

最後に、脱塩する溶液を、 H^+ 形態の弱酸性カチオン交換体を含む第四の小型の床と直列に接触させて、被処理溶液中のイオンの残留濃度をさらに減少させることができる。

強塩基性アニオン交換体は通常、 Cl^- 形態で市販されている。 HCO_3^- 形態は、廉価な市販の炭酸水素塩、たとえば $NaHCO_3$ 又は NH_4HCO_3 の溶液を用いるイオン交換により、 Cl^- 形態から容易に得ることができる。この同じ炭酸水素塩溶液は、処理溶液を脱塩するために使用した後のスペント交換体床を再生するために使用することができる。

炭酸水素アンモニウムを用いて再生を達成するならば、それはスペント再生剤溶液から蒸留によってほぼ完全に回収することができ、それにより、第一の床の運用費を削減することができる。

弱酸性カチオン交換体は通常、 H^+ 形態で販売されており、したがって、使用の前に再生する必要はない。スペント交換体は、供給業者の技術データシートによって示されるように、化学量論的量に対してわずかに過剰の HCl 又は H_2SO_4 によって容易に再生することができる。

ひとたびイオン交換体が必要なイオン形態に変化したなら、すすいで再生剤残渣を除いたのち、処理溶液の脱塩に使用する。

脱塩する処理溶液を、 HCO_3^- 形態の強塩基性アニオン交換体を含む第一のカラムに供給し、この第一のカラムからの溶出液を、 H^+ 形態の弱酸性カチオン交換体を含む第二のカラムに供給し、その後、場合によっては、溶出液を、遊離塩基又は OH^- 形態の弱塩基タイプ又は強塩基タイプのアニオン交換体を含む第三のカラムに供給することもできる。

この付加カラムが被処理溶液中のイオンの残留濃度を減らす。最後に、第三のカラムからの溶出液を、 H^+ 形態の弱酸性カチオン交換体を含む第四の小型カラムに供給して、被処理溶液中のイオンの残留濃度をさらに減らしてもよい。

そして、処理溶液を脱塩するために使用した2、3又は4本のカラムを水ですすいで脱塩生成物をイオン交換体から取り出す。そして、通常は、このすすぎ工程で得られた溶出液を脱塩生成物溶液とともに収集する。

強塩基性アニオン交換体は、市販されているタイプ I (すなわち、トリメチルアンモニウム官能基をもつもの) もしくはタイプ II (すなわち、ジメチル-2-ヒドロキシエチルアンモニウム官能基をもつもの)、ゲルもしくはマクロポーラスタイプ、たとえば R&H Amberjet 4200 もしくは 4400 又は IRA 900、Diaion Relite 3A もしくは 3AS、Dow Chemical Monosphere AI500 もしくは AII500 から選択することができる。

利用できるならば、小粒径の等級が、より高速の交換を可能にするため、好ましい。たとえば、Diaion 3A もしくは 3AS の場合には、「f b」等級が好ましい等級である。

弱酸性カチオン交換体は、通常はカルボン酸官能基を含む市販タイプから選択することができる。マクロポーラスマトリックスを有するものに関しては、ゲルマトリックスに基づく製品が好ましい。たとえば、R&H IRC86、Diaion Relite CC 及び Dow Chemical Dowex CCR3 を挙げるることができる。

利用できるならば、小粒径の等級が、より高速の交換を可能にするため、好ましい。たとえば、Dow Chemical Dowex CCR3 の場合には、「l b」等級が好ましい等級である。

上記に開示した脱塩方法を実施するための装置が本発明のもう一つの目的である。

本発明の装置は、図面によっても詳細に説明する。

図 1 は、本発明の装置の第一の実施態様を示す。

図 2 は、本発明の装置の第二の実施態様を示す。

本発明の方法を実施するために必要な装置は、直列に接続された 2 本のカラムからなる。図 1 を参照すると、 HCO_3^- 形態の強塩基性アニオン交換体を含む第一のカラム (C-1) は、分配器及び支持板を備えた標準的な下降流イオン交換カラムとして構築することができる。

入口は、 HCO_3^- 溶液供給タンク、すすぎ処理のための脱イオン水及び処理溶液を含むタンクに接続することができる。支持板の下にある液体出口は、すすぎ廃液を除くための下水、第二のカラムの入口及び、場合により、存在するならば、 HCO_3^- 回収系に接続することができる。

カラムは、必要ならば、出口よりも上の静水頭によって、又はカラムそのものもしくは管路中の圧力降下によって、窒素又は空気で加圧されるように設計することができる。

第二のカラム (C-2) は、図1の経路 (a)、(b)、(c)、(d) によって示すような下降流作動のための装備を有する標準的なイオン交換カラムとして構築することができる。第二のカラムは、処理中に発生するCO₂ のための通気孔を備えることと、カラムの底にある液体出口が気液分離容器 (e) に接続されていることとを特徴とする。気液分離容器は、大気圧にあってもよいし、ガスとして発生するCO₂ を除去するため、減圧に維持されていてもよい (たとえば図1に示すような真空ポンプ (f) によって)。

本発明の変形態様では、気液分離装置に代えて、窒素もしくは空気又は蒸気ストリップを用いて、溶解したCO₂ の除去を改善することもできる。

図2に示す本発明の装置の第二の実施態様では、第二のカラム (C-2) は、経路 (h)、(i)、(l) によって示すように上昇流で作動するための装備を有する。この場合、カラムは2枚の支持板を有し、第一の (n) 支持板 (第一の実施態様にもある) が樹脂よりも下に位置し、第二の (m) 支持板が樹脂よりも上に位置する。

カラムは、必要ならば、出口よりも上の静水頭によって、又はカラムそのものもしくは管路中の圧力降下によって、窒素又は空気で加圧されるように設計することができる。この場合、CO₂ の発生によってカラム中の圧力が所定の値を超えることを防ぐために、圧力調節装置を設けて通気弁を制御しなければならない。

第三及び第四のカラムは、設けるならば、下降流作動のための装備を有する標準的な現在の技術水準のイオン交換カラムとして構築することができる。

本発明の目的であるこの方法は、多数の技術分野、特に、利用可能な非常に効率的な精製法を有する必要性がなおも強く感じられる医薬品及びファインケミカルの製造で非常に有用である。

上記に開示した装置を使用することによって本発明の方法を適用することが可能である医薬品のうち、非イオン化合物、たとえば放射線撮影技術のためのヨウ素化造影剤又は磁気共鳴断層撮影のための常磁性造影剤を特に挙げることができ

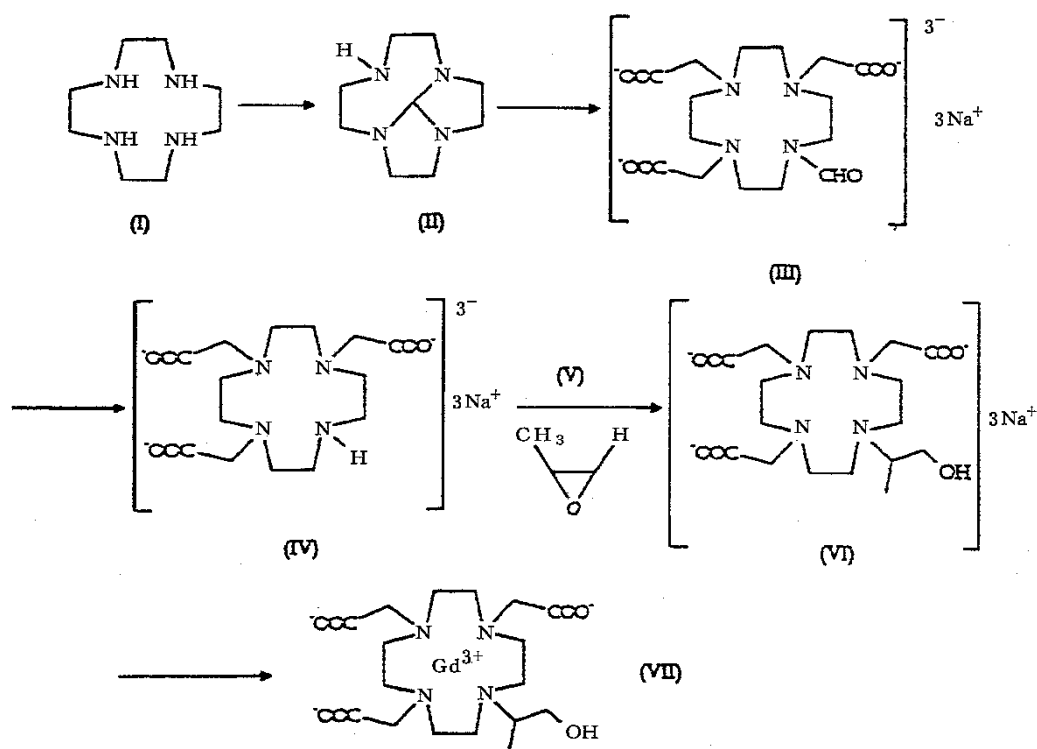
る。これらの生成物は、特に高い濃度で投与しなければならない。好ましい例は、Iomeprol、Gadoteritol 及び Gadobuterol である。

本発明の方法を実施するための最良の実験条件を示すため、以下の例を提供する。

実験部

例 1

強酸性交換体によって解離される化合物 (Gadoteritol、すなわち式 (VII) の 10-(2-ヒドロキシプロピル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸のガドリニウム錯体) を含有する溶液の脱塩



A. 式 (II) の 5H, 9bH, 2a, 4a, 7-オクタヒドロテトラアザシクロドデカン [cd] ペンタレンの調製

水 0.7 重量% を含有する 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン 23.8 kg (0.138 kmol) をアミルアルコール 23.8 kg に溶解させた。水-アミルアルコール共沸混合物及びアミルアルコール過剰分をその順序で減圧

蒸留した。続いて、窒素雰囲気中、トリエチルオルトホルメート 24.5 kg (0.166 kmol) 及びプロピオン酸 355 g を加えた。発生するエタノールを蒸留しながら反応混合物を 125℃ で 11 時間加熱したのち、反応塊を 35℃ に冷却して、流動性油の形態の目的化合物を得た。

B. 式 (III) の 10-ホルミル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸のナトリウム塩の調製

上記Aで得た化合物を、プロモ酢酸 81.5 kg (0.469 kmol) 及び 30 重量% NaOH 約 62.6 kg を水 100 kg に pH 5 になるまで溶解させることによって調製した溶液に加えた。粗化合物を添加する間、NaOH を加えることによって pH を 11 に維持した。添加が完了すると、30 重量% NaOH で pH を再び 11.1 に調節し、反応物を 35℃ で 24 時間静置した。

C. 式 (IV) の 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸のナトリウム塩の調製

30 重量% NaOH 77.3 kg を加え、混合物を 70℃ で 9 時間加熱した。目的化合物 0.131 kmol (HPLC によって測定) を三ナトリウム塩の形態で含有する水溶液を得た。

D. 式 (VII) の Gadoteritol の合成

濃 HCl で pH を 12.3 に調節し、式 (V) のプロピレンオキシド 15.2 kg (0.262 kmol) を加えた。40℃ で 4 時間反応させたのち、溶液を 50℃ に加熱し、三塩化ガドリニウム 0.135 kmol を含有する水溶液 120 kg を加えた。1 時間後、混合物を 17℃ に冷却し、濃 HCl で pH を 1.7 に調節し、この pH を 2 時間維持した。次いで、溶液を 50℃ に加熱し、NaOH で pH を 7 に調節し、混合物をこれらの条件で 1 時間維持した。

E. 粗 gadoteridol の予備精製

上記Dで得た Gadoteritol の粗溶液を冷却し、インラインフィルタ及び R&H Amberlite XAD1600 150 L を充填したカラムに通して、Desal DK4040F 要素を備えたナノろ過装置に移した。反応器が空になったとき、反応器、インラインフィルタ及びカラムを脱イオン水 300 L で 3 回すすいだ。得られたすすぎ溶液を生成物溶液とともにナノろ過装置で収集した。ナノろ過装置を 32 パール及び

25℃で作動させて粗 gadoteridol 溶液を濃縮し、部分的に脱塩した。

処理の最後に、2.9 mS/cm の導電率を有する粗 Gadoteritol 溶液 250 L を得た。

F. 最終的な脱塩

次に、Gadoteridol 溶液を 200 L/h で一連の4個のイオン交換床に供給した。第一の床 (C1) は、 HCO_3^- 形態の強塩基性アニオン交換体 Diaion Relite 3ASfb 120 L からなり、第二の床 (C2) は、 H^+ 形態の弱酸性カチオン交換体 Relite CC100 L からなり、第三の床 (C3) は、 OH^- 形態の Relite 3ASfb 20 L からなり、第四の床 (C4) は、 H^+ 形態の Relite CC20 L からなるものであった。

すべてのカラムを外気に通気した。第二のカラムの底にある液体出口は、 CO_2 を除去するため、減圧系に接続された3 L のフラッシュ容器 (分離容器) を備えていた。

第四のカラムの出口は、溶出液中の生成物を検出するための密度検出器を備えていた。最初の180 L 分の溶出液を捨てたのち、生成物に富む画分の溶出液を収集した。

すべての粗 Gadoteridol 溶液をイオン交換装置に装填すると、脱イオン水 600 L で生成物を溶離させ、溶出液を生成物に富む画分とともに収集した。生成物に富む画分は無色であり、塩不純物を実質的に含まなかった (導電率 2.2 $\mu\text{S}/\text{cm}$)。

最終的な脱イオン化の収率は、HPLC 検定に基づいて98%であった。

G. 生成物 (Gadoteridol) の単離

生成物に富む画分を熱的に濃縮して粘ちような残渣を得て、この残渣を79℃のイソプロパノール350 kg に加えた。

得られたスラリーを還流温度で1時間維持し、冷却し、遠心分離に付した。減圧で乾燥させたのち、水和水10%を含有する Gadoteridol 68.2 kg (0.111 kmol) を得た。HPLC 検定：98.5% (s. a.)

全収率：80.7%

IR 及びMS スペクトルは、予想された構造と一致していた。

例 2

従来の分離型床装置における例 1 の同じ溶液の脱塩

例 1 に記載の方法を工程 E の最後まで繰り返した。その後、溶液を従来の 3 床イオン交換装置上にパーコレートした。第一の床は、 H^+ 形態の強酸性カチオン交換体 120 L からなり、第二の床は、遊離塩基形態の弱塩基性アニオン交換体 120 L からなり、第三の床は、 H^+ 形態の強酸性カチオン交換体 20 L からなるものであった。第三の床の出口は、溶出液中の生成物を検出するため、密度トランスミッタを備えていた。生成物溶液をイオン交換体上にパーコレートする間、第三のカラムの出口の溶出液密度が例 1 の場合よりもはるかに遅れてかつゆっくりとしか増大しないことが確認された。しかし、床の物理的体積は例 1 の場合とほぼ同じであった。そのうえ、密度が増大し始めると、導電率もまた増大し始め、イオン交換体の塩除去能力が飽和状態になったことを示した。

すべての粗 Gadoteridol 溶液をイオン交換装置に充填したのち、脱イオン水 600 L で生成物を溶離させて生成物を取り出し、溶出液を生成物に富む画分とともに収集した。生成物に富む画分は明らかに橙黄色に変色していた。その導電率は 0.9 mS/cm であった。

HPLC 検定に基づく最終的な脱イオン収率は非常に低かった (72%)。この例のイオン交換装置の低い収率及び劣る脱塩性能は、 H^+ 形態の強酸性カチオン交換体上での遊離リガンド (HPDO3A) 及び遊離ガドリニウムへの Gadoteridol の解離によって説明された。遊離ガドリニウム及び遊離リガンド (HPDO3A) は、それらが交換体を飽和させるまで、カチオン交換体そのものによって固定されていた。飽和させた時点で gadoteridol 及び塩はいっしょにカチオン交換装置を通過し始めた。

この説明を裏付けるため、20 重量%塩酸でカチオン交換体を再生し、溶出液を収集し、乾燥状態まで蒸発させた。

乾燥した残渣は、主に三塩化ガドリニウム及び塩酸 HPDO3A からなるものであった。

例 3

従来の混合型床装置における例1の同じ溶液の脱塩

例1に記載の方法をEの最後まで繰り返した。

その後、溶液を、 H^+ 形態の強酸性カチオン交換体 R&H Amberjet 1500 140L及び OH^- 形態の強塩基性アニオン交換体 R&H Amberjet 4200 140Lからなる従来の混合型床装置で処理した。

粗 gadoteridol 溶液のパーコレートが終了すると、混合型床を水600Lで溶離させて gadoteridol を取り出し、この段階で収集した溶出液を生成物に富む画分と混合した。

生成物に富む画分は淡黄色であった。その導電率は $200\ \mu S/cm$ であった。HPLC検定に基づいて80%の最終的な脱イオン化の収率は、例2の3個の分離型床の場合の収率よりも高かったが、それでも、本発明の方法で得られた値よりもはるかに低かった。

混合型床は、パーコレート中に溶液のpHを下げず、その結果、生成物がカラム中の溶液の本体の中で解離しないため、分離型床よりも優れた性能を示す。しかし、それでも、強酸性樹脂サイトとの接触は、生成物の一部を解離させ、それにより、生成物の損失及び脱塩能力の低下を生じさせるのに十分であった。

例4

例1の実験に使用したイオン交換体の再生及び再生した交換体のその後の使用

例1で使用したカチオン交換床C2及びC4を、それぞれ、水250kgで希釈した3.4重量% HCl 70kg及び脱イオン水55kgで希釈した3.4重量% HCl 16kgで再生した。C1は、 $NaHCO_3$ 60kgを水760kgに溶解することによって得られた溶液で再生し、C3は、水130kgに希釈した3.0重量% $NaOH$ 17kgで再生した。

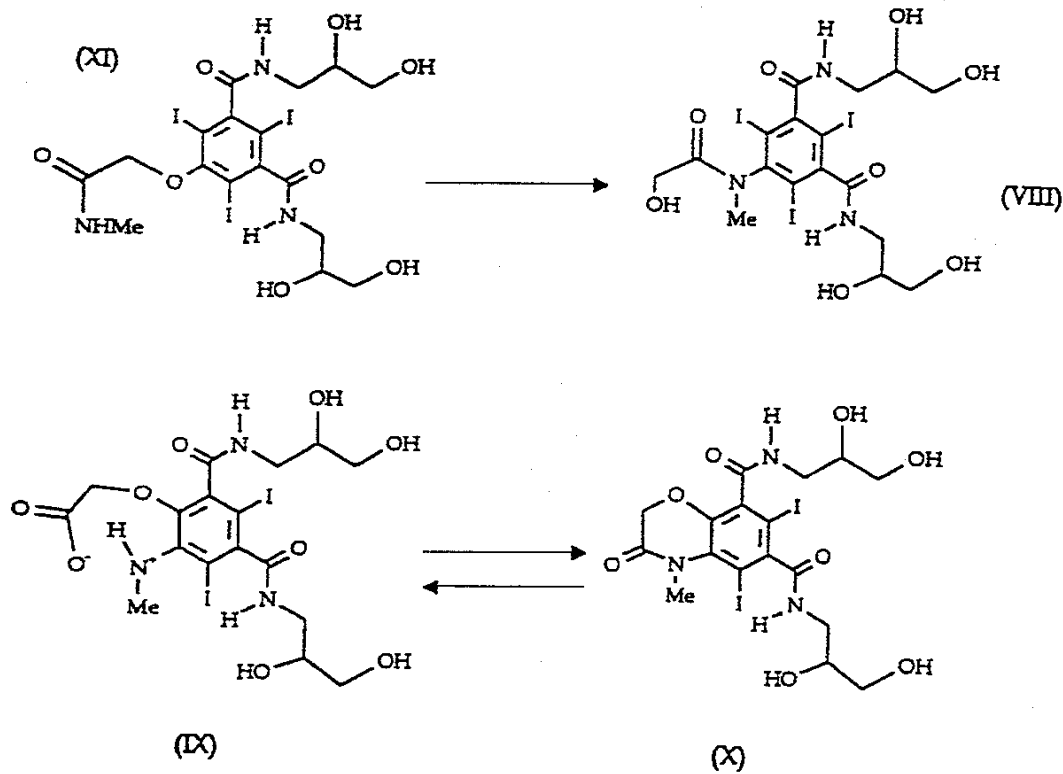
再生したのち、各カラムを3床容量の脱イオン水で別々にすすぎ、カラムを直列に接続し、例1の手順を繰り返した。

純度及び全収率(80.7%)におけるわずかな増大の点で同じ結果を得た。

そして、同じ手順で三回目の再生使用サイクルを実施し、純度及び全収率(80.1%)の点で同じ結果を得た。

例5

酸性 pH 値で反応して非イオン性不純物を与えるイオン性不純物を含有する化合物の脱塩及び精製



A. N, N' -ビス (2, 3-ジヒドロキシプロピル) -5- [(ヒドロキシアセチル) メチルアミノ] -2, 4, 6-トリヨード-1, 3-ベンゼンジカルボキサミド [Iomeprol、式 (VIII)] の溶液

EP 0 1 8 5 1 3 0 に記載された手順にしたがって得た式 (XI) の化合物 180 kg を水 800 kg 中に懸濁させ、還流状態まで加熱した。この懸濁液に、30 重量%水酸化ナトリウム 620 kg を加えた。

反応器の圧を上げながら混合物を 120℃ に加熱し、この温度を 1 時間維持した。次に、温度を 50℃ に下げ、30 重量%水酸化ナトリウム 15.4 kg を加えた。その後、2 時間かけて温度を徐々に 40℃ まで下げた。

40℃ で 4 時間後、混合物を 20℃ に冷却し、塩酸で pH を 5.5 に調節した。得られた溶液を吸収樹脂 R&H Amberlite 1600 320 L に装填し、溶出液を、Desal DK 4040 膜を装備したナノろ過装置に供給した。

装填処理が終わると、40℃の水1600kgを溶離に使用し、溶出液をナノろ過装置タンクに収集した。

溶離中又はその後、ナノろ過装置を作動させ、装置そのものの中の溶液容量が約400Lに減少するまで作動させた。

溶出溶液に含まれる塩化ナトリウムの大部分を濃縮と同時に除去した。

得られた溶液は重さ400kgであり、生成物約40重量%、無機イオン性不純物約0.05mol/kg及び有機イオン性不純物0.07mol/kgを含有していた。

これら後者は、式(IX)の2-[[3,5-ジヨード-2,4-ビス(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-(メチルアミノ)]フェノキシ]酢酸を含有していた。これは、3未満のpHで、又は強酸性カチオン交換体の酸性サイトと接触すると、すぐに式(X)のラクタム構造N,N'-ビス(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-5,7-ジヨード-4-メチル-3-オキソ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6,8-ジカルボキサミドに転換される。

B. 最終的な脱塩

Aで得た溶液を例1のFで記載したイオン交換装置に200L/hで供給した。

すべての溶液をイオン交換装置に装填したのち、装置に水600Lを供給して生成物を溶離させ、溶出液を生成物に富む画分とともに収集した。この画分は無色であり、5.3μS/cmの導電率を有し、有機イオン性不純物を含まず、式(IX)を含み、式(X)の化合物を含まなかった。

最終的な脱イオン収率は98%であった(HPLC測定)。

次に、生成物に富む画分を熱的に濃縮して粘ちような残渣を得、溶液を還流状態に維持しながら無水エタノール880kgを残渣に加えた。添加が終了すると懸濁液が得られ、これを還流状態で16時間維持し、25℃に冷却し、遠心分離に付した。

減圧で乾燥させて、乾燥Iomeprol 138kgを得た(HPLC検定99.8%、全収率76.7%)。

生成物は高純度であった。検出可能な量のイオン性不純物又は化合物(X)を含有しなかった。54重量%の溶液は無色であり、420~450nmで非常に

低い光吸収を示しただけであり、450～650nmでは吸収は見られなかった。

例6

従来の分離型床装置における例4の同じ化合物の脱塩及び精製

例5のAで記載した同じ工程にしたがって得た、同じ不純物含有量の溶液を、例2で記載した従来の3床装置に200L/hで供給した。

すべての粗 Iomeprol 溶液をイオン交換装置に充填すると、脱イオン水600Lで装置を洗浄して生成物を溶離させ、収集した溶出液を生成物に富む画分と混合した。

生成物に富む画分はわずかに黄緑色であり、 $15.2 \mu\text{S}/\text{cm}$ の導電率を有し、有機イオン性不純物を実質的に含有せず、式(IX)の化合物を含有し、ただし、例5で得られた溶液とは違って、式(X)の化合物を、イオン交換処理の前の粗 Iomeprol 溶液の式(IX)の化合物の含有量に対応する量で含有していた。

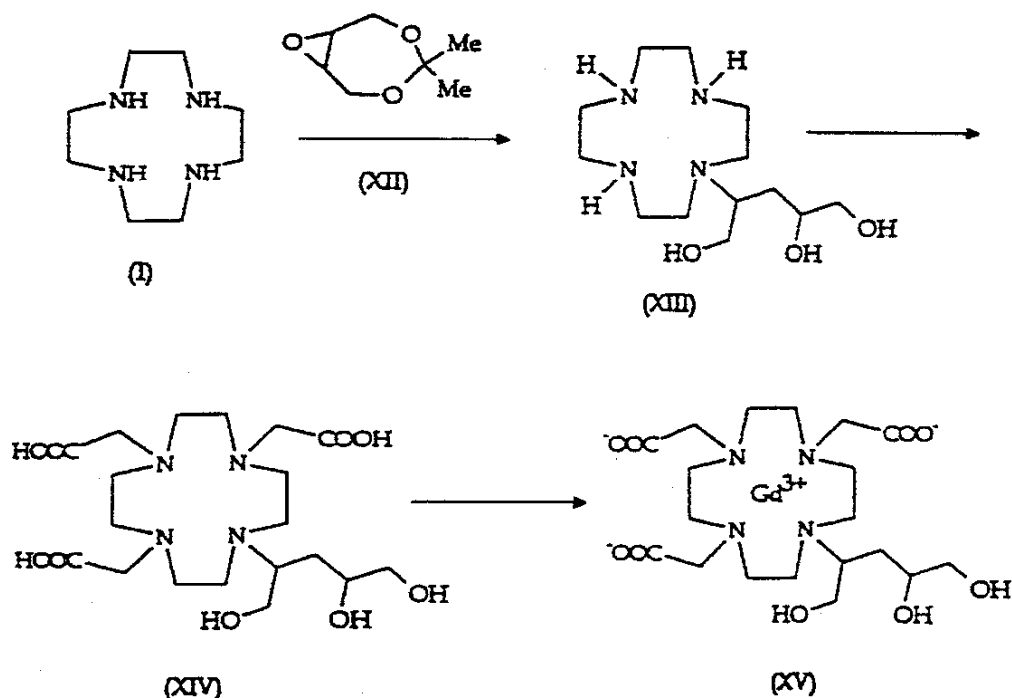
この結果は、強酸性カチオン交換体床の中で達成される低いpH値における、式(IX)の化合物の、式(X)の化合物のラクタム構造への完全な転換によって説明される。式(X)の非イオン性ラクタム構造は、その後のアニオン及びカチオン交換体床によって除去することはできず、したがって、被処理溶液中に残る。

脱塩収率は、例5の収率と同等であった。そして、生成物に富む画分を、例5で記載した同じ手順にしたがって処理した。

乾燥した生成物136kgを得たが(収率75.6%)、例5の生成物とは違って、ここで得られた生成物は、式(X)の化合物0.07%(これは高純度医薬品生成物においては有意量である)を含有していた。そのうえ、54重量%水溶液は、わずかに緑色を有し、例5で得た化合物に対して420～450nmフィールドで有意な吸光度の増大を示し、450～650nmでは光吸収は確認されなかった。

例7

Gadobutrol (式(XIV)の[10-[(2,3-ジヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸のガドリニウム錯体]の最終的な脱塩



A. 式 (XIV) の 10-(1-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロキシプロピル)-1,4,7-トリスカルボキシメチル-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンの調製

WO 93/24469 の例 2 a に開示された手順にしたがって、ただし 10 倍の規模 (2, 5 モル) で、表題のリガンドを調製した。

B. 工程 A のリガンドのガドリニウム錯体 (Gadobutrol) の調製及び精製

WO 93/24469 の例 2 b に開示された手順にしたがって調製したガドリニウム錯体を、WO 93/24469 の例 2 b に記載された混合型床の代わりに、上記例 1 に記載したものと同一であるが、ただし 1/100 の規模に縮小した 4 カラムイオン交換装置 (炭酸水素塩形態のアニオン交換体 1, 2 L、 H^+ 形態の弱酸性カチオン交換体 1 L、 OH^- 形態の強塩基性アニオン交換体 0. 2 L 及び H^+ 形態の弱酸性カチオン交換体 0. 2 L) の中で脱イオン化した。次いで、脱塩した生成物を、WO 93/24469 に記載された手順にしたがって結晶化した。

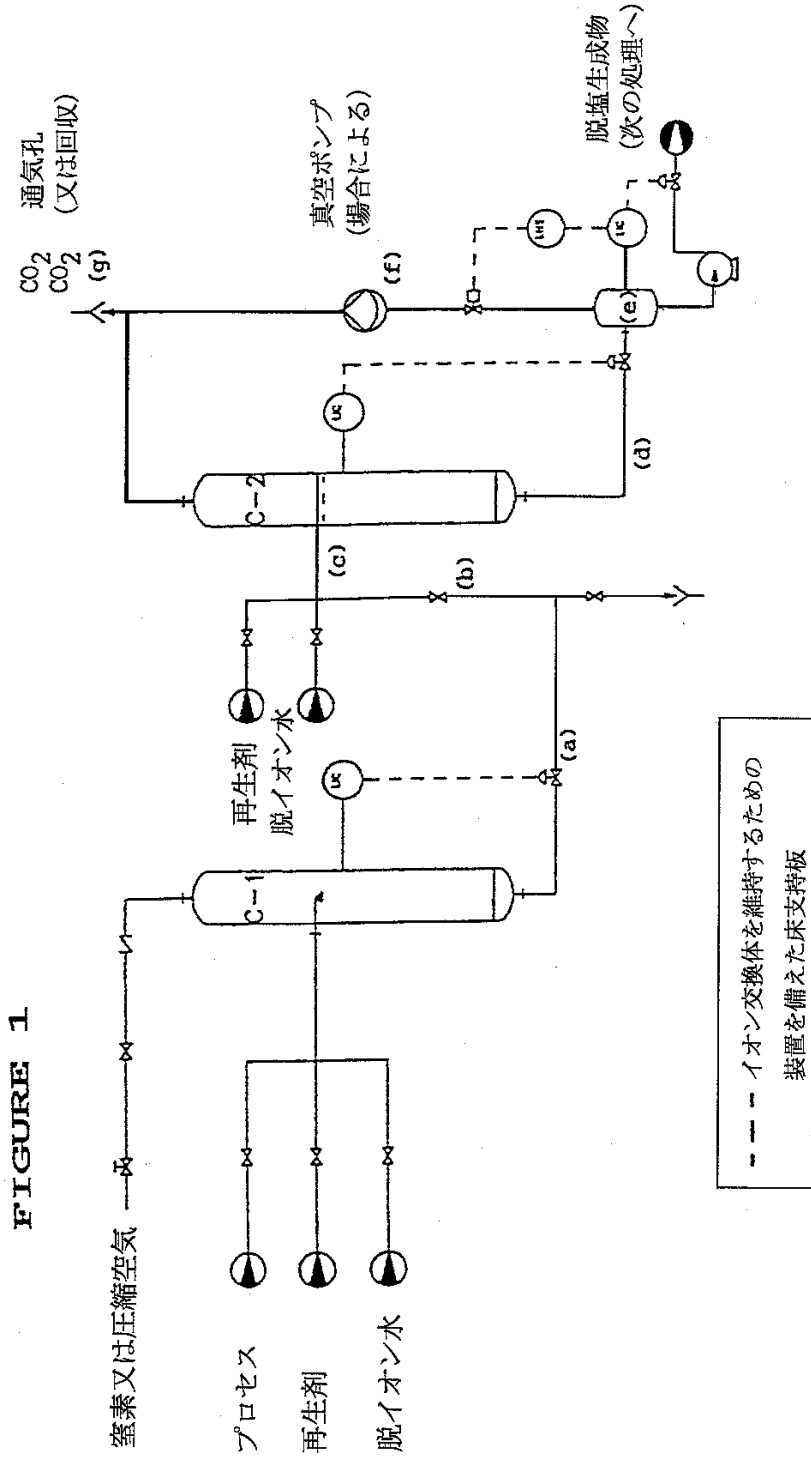
Gadobutrol 1 2 0 6 g (1. 9 9 mol、全収率：理論値の 7 9. 8 %) を得た。

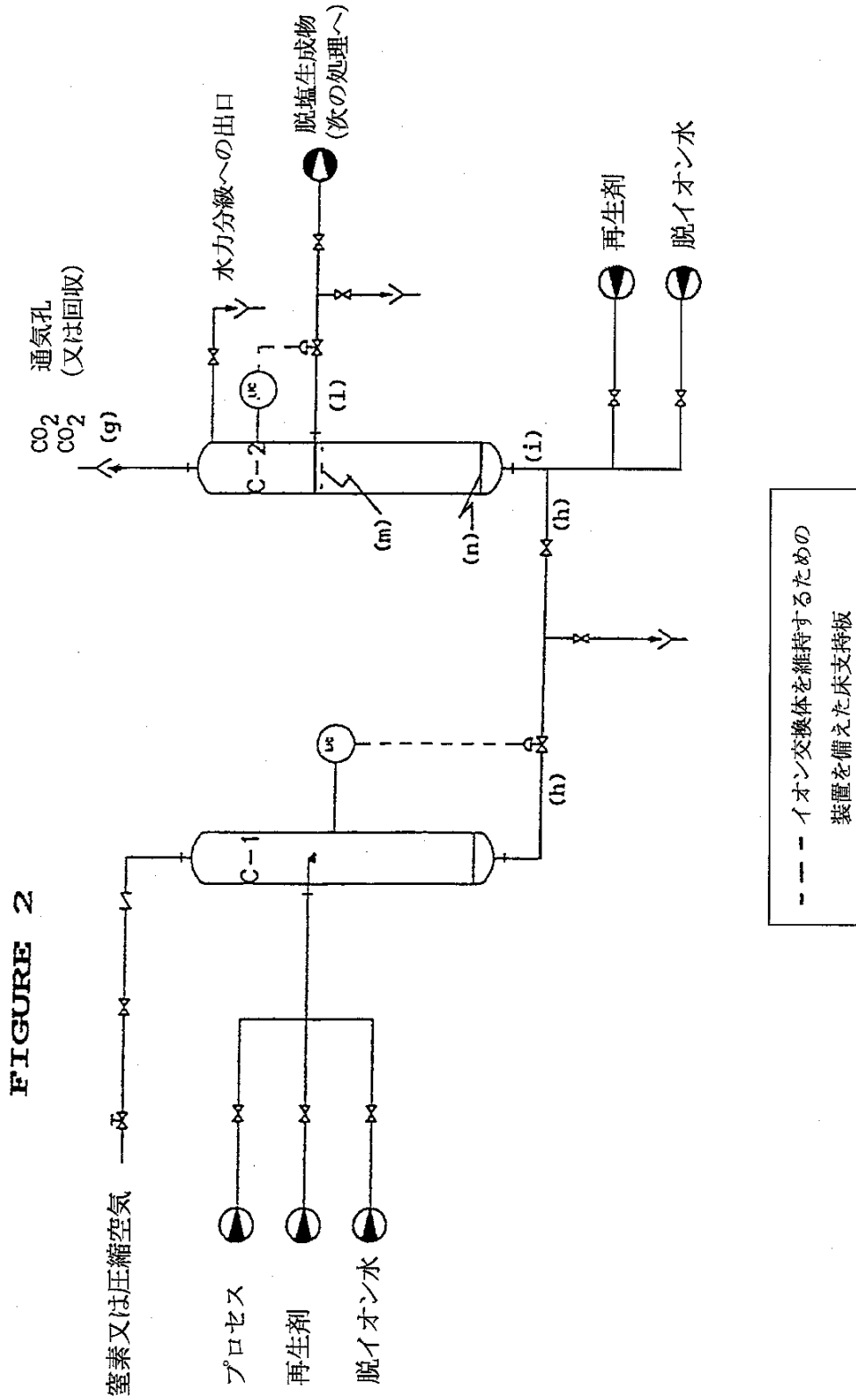
得られた生成物は高純度であった。特に、検出可能なレベルのイオン性不純物を含有しなかった。

混合型床に代えて本発明のイオン交換法を用いると、より高い全収率の有意な増大（72%に対して79.8%）が可能である。

(別紙3)

1/2





(別紙4)

請求の範囲

1. 酸性pHで不安定である物質を含有する溶液を脱イオン化するための分離型床イオン交換方法であって、

脱イオン化する溶液を、炭酸水素塩形態の強塩基性アニオン交換体からなる第一の床と接触させ、続いて、水素形態の弱酸性カチオン交換体からなる、直列に接続された第二の床と接触させることを特徴とする方法。

2. アニオン交換体がトリメチルアンモニウムを官能基として含む、請求項1記載の方法。

3. カチオン交換体がカルボン酸基を官能基として含む、請求項1又は2記載の方法。

4. 第二の床で処理した溶液を、遊離塩基形態の弱塩基性アニオン交換体又は水酸化物形態の強塩基性アニオン交換体を含む、第二の床に直列に接続された第三の床と接触させる、請求項1～3のいずれか1項記載の方法。

5. 第三の床で処理した溶液を、水素形態の弱酸性カチオン交換体を含む、第三の床に直列に接続された第四の床と接触させる、請求項4記載の方法。

6. 放射線撮影用のヨウ素化造影剤の水性溶液を脱イオン化するための、請求項1～5のいずれか1項記載の方法。

7. Iomeprolの水性溶液を脱イオン化するための、請求項6記載の方法。

8. 磁気共鳴断層撮影用の造影剤の水性溶液を脱イオン化するための、請求項1～5のいずれか1項記載の方法。

9. Gadoteridol及びGadobutrolの水性溶液を脱イオン化するための、請求項8記載の方法。

10. 直列に接続された第一のカラム(C-1)及び第二のカラム(C-2)を含み、該第一のカラム(C-1)が、炭酸水素塩形態の強塩基性アニオン交換体からなる第一の床を含み、該第二のカラム(C-2)が、水素形態の弱酸性カチオン交換体からなる第二の床を含む、請求項1～9のいずれか1項記載の方法を実施するための装置であって、

該第二のカラムが、処理中に発生するCO₂のための通気孔(g)を備えるこ

とを特徴とする装置。

11. 該第二のカラムの底にある液体出口が、大気圧又は減圧にあることができる気液分離容器 (e) に接続されている、請求項10記載の装置。

12. 該第二のカラムの底にある液体出口が、窒素もしくは空気又は蒸気ストリップングカラムに接続されている、請求項10記載の装置。

13. 該第一のカラム (C-1) 及び第二のカラム (C-2) の両方が、下降流で作動する、請求項10～12のいずれか1項記載の装置。

14. 該第一のカラム (C-1) 及び第二のカラム (C-2) が、下降流及び上昇流でそれぞれ作動する、請求項10～12のいずれか1項記載の装置。

15. 該第二のカラム (C-2) が、遊離塩基形態の弱塩基性アニオン交換体又は水酸化物形態の強塩基性アニオン交換体を含む第三のカラムに接続され、該第三のカラムが、水素形態の弱酸性カチオン交換体を含む第四のカラムに接続されている、請求項10～14のいずれか1項記載の装置。

16. 該第三及び第四のカラムが、下降流で作動する、請求項15記載の装置。

17. 放射線撮影用のヨウ素化造影剤の水溶性を脱イオン化するための、請求項10～16のいずれか1項記載の装置の使用。

18. Iomeprol の水性溶液を脱イオン化するための、請求項10～16のいずれか1項記載の装置の使用。

19. 磁気共鳴断層撮影用の造影剤の水溶性を脱イオン化するための、請求項10～16のいずれか1項記載の装置の使用。

20. Gadoteridol 及び Gadobutrol の水性溶液を脱イオン化するための、請求項10～16のいずれか1項記載の装置の使用。

(別紙5)

1/2

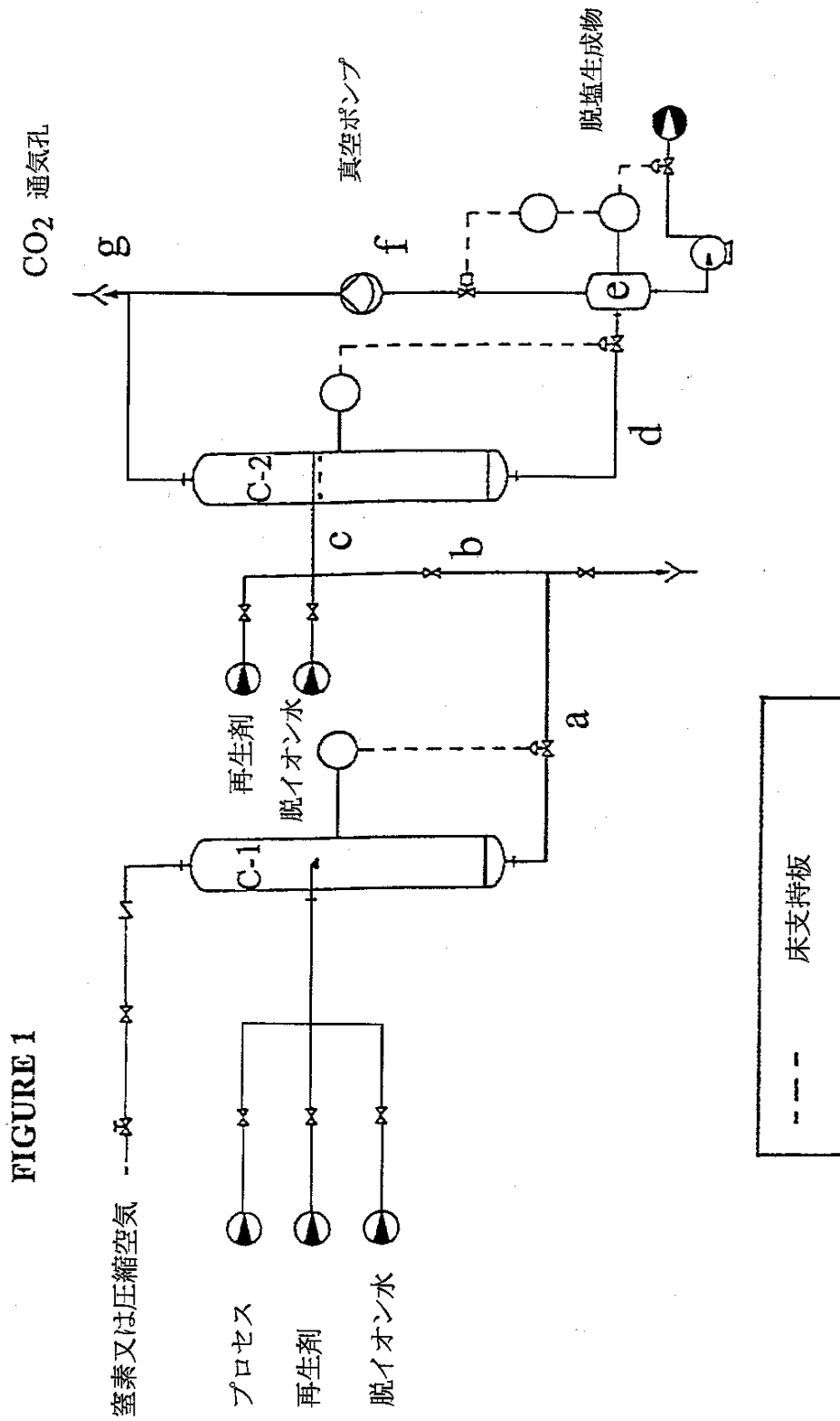


FIGURE 1

FIGURE 2

