

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5838164号

(P5838164)

(45) 発行日 平成27年12月24日 (2015. 12. 24)

(24) 登録日 平成27年11月13日 (2015. 11. 13)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 C 227/18 (2006. 01)	C O 7 C 227/18
C O 7 C 229/26 (2006. 01)	C O 7 C 229/26
A 6 1 K 49/00 (2006. 01)	A 6 1 K 49/00 C

請求項の数 11 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2012-543706 (P2012-543706)	(73) 特許権者	504448162
(86) (22) 出願日	平成22年12月15日 (2010. 12. 15)		ブラッコ・イメージング・ソシエタ・ベル
(65) 公表番号	特表2013-514311 (P2013-514311A)		・アチオニ
(43) 公表日	平成25年4月25日 (2013. 4. 25)		BRACCO IMAGING S. P.
(86) 国際出願番号	PCT/EP2010/069715		A.
(87) 国際公開番号	W02011/073236		イタリア、イー20134ミラノ、ヴィア
(87) 国際公開日	平成23年6月23日 (2011. 6. 23)		・エジディオ・フォッリ50番
審査請求日	平成25年5月27日 (2013. 5. 27)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	09179438.8		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成21年12月16日 (2009. 12. 16)	(74) 代理人	100100158
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 鮫島 睦
		(74) 代理人	100138900
			弁理士 新田 昌宏
		(74) 代理人	100162684
			弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キレート化合物の製造

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 金属イオン成分を含有する液体組成物を、固相担体と接触させ、金属キレート化担体を形成する工程；及び

b) 該金属キレート化担体を、アミノカルボン酸キレート試薬又はそれらの塩を含有する液体組成物と接触させる工程
を含む、該金属イオン成分がランタニド金属イオン成分であり、該固相担体がイミノジ酢酸官能基又はチオウレア官能基により誘導体化された陽イオン交換樹脂である、金属キレート化合物又はそれらの塩の製造方法。

【請求項 2】

工程 b) を行う前に、さらに工程 a) の金属キレート化担体を水性液体媒体で洗浄することを含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ランタニド金属イオン成分が塩又は酸化物である請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

ランタニド金属イオン成分がガドリニウム (I I I) 金属イオン成分である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

ガドリニウム (I I I) 金属イオン成分が酢酸ガドリニウムである請求項 4 に記載の方法。

10

20

【請求項 6】

工程 a) 及び工程 b) における液体組成物が水溶液である請求項 1～5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

液体組成物が注射用水である請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

工程 a) における金属イオン成分を含有する液体組成物である金属塩溶液の pH が 3 ないし 8 である請求項 1～7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

アミノカルボン酸キレート試薬又はそれらの塩を含有する液体組成物が、さらにメグルミンをキレート試薬に対してモル比において 2 : 1 で含む、請求項 1～8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

キレート試薬が 4-カルボキシ-5, 8, 11-トリス(カルボキシメチル)-1-フェニル-2-オキサ-5, 8, 11-トリアザトリデカ-13-オン酸 (BOPTA) 又はそれらの薬学的に許容される塩である請求項 1～9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

a. 注射用水中、10-100 mM の濃度の酢酸ガドリニウム溶液を、イミノジ酢酸官能基化樹脂と pH 3-8 において接触させ、ガドリニウムキレート化樹脂を得；及び
b. 該ガドリニウムキレート化樹脂を、注射用水中、BOPTA-メグルミン塩が モル比 1 : 2 の 0.1-0.15 M 溶液と接触させる
工程を含む、請求項 6～10 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、固相担体とキレート試薬の間の選択的イオン交換相互作用を含む、キレート化合物の製造方法に関する。より詳細には、本発明は診断剤として有用なキレート化合物の製造を可能とする。

【背景技術】

【0002】

造影剤（又は造影媒体）は、体内の構造又は体液を造影することを促進する、現在様々な医療用イメージング技術に用いられている化合物分類である。

化学的見地からは、造影剤は、構造的な特徴により特徴付けられるが、一般に意図したイメージング技術に依存する。核磁気共鳴 (MRI) 及び核医学技術においては、造影剤及び治療剤は、いずれも通常、適切なキレート試薬がキレートした、適切な金属イオンを構成する化合物であり、これによりキレート化合物を形成するものである（常磁性複合体とも呼ばれる）。この文脈においては、該複合体の当該分野において知られた製造方法としては、通常、ポリアミノカルボン酸誘導体であるキレート試薬と、既知の金属誘導体（例えば、常磁性又はランタニド金属誘導体、又はさらにはそれらの放射性同位体）の適切な媒体における反応が予想される。キレート試薬は、購入してもよいし、又は官能基化してもよいし、又は、さらには、例えば当該分野において知られた方法（とりわけ、国際公開公報第 00/30688 号パンフレット、ブラッコ社を参照）で、完全合成してもよい。

【0003】

欧州特許公開第 0230893 号公報は、いくつかのキレート試薬を水中において金属塩化物と反応させる、一連のキレート化合物の製造方法を公開する。良好な収率及び再現性を有するが、複合体形成反応における残塩を取り除くために最終精製過程を必要とする。

この過程の他の方法としては、例えば、前述の副生成物の塩の形成を避けるため、金属ハライドの代わりに、キレート試薬と金属酸化物を反応させることにより行われる（例え

10

20

30

40

50

ば、欧州特許公開公報第0434345号公報、常磁性複合体は、テトラアザシクロドデカン誘導体と Gd_2O_3 を水性溶媒中で反応させることにより製造される。)しかしこの方法は、出発物質の金属酸化物の反応媒体中における低溶解性が難点である。それゆえ、特に、この主要な問題を克服するため、例えば、激しい攪拌及び高温を必要とし、このことから生成物の分解や二次的な不必要な反応が起こりうることに、特に注意を要する。

Leverらは、Nuclear Medicine & Biology、Vol. 23 pp1013-1017 (1996)において、Chellex樹脂に放射性鉛(^{203}Pb)を吸着させるキレート試薬の標識について記載しており、続いて、樹脂とキレート試薬すなわち、ジメルカプトコハク酸(DMSA)又はジプロモコハク酸(DBSA)とを接触させることにより、金属をキレート化する。しかし、カラム法を用いてこの工程が行われる場合、樹脂から金属を取り込むために、大過剰のキレート試薬を用いて溶出させなければならず、結果的に放射性標識複合体と共に多量の非複合体の酸が回収される。他方、バッチ法では、さらに低収率となる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

上述した欠点を避けつつ、純粋なキレート化合物を製造するための、工業的スケールを含めた簡便な一般的な方法がいまだ必要であることは、上述から明らかであろう。発明者らは、選択したある金属を固相マトリックスに吸着させ、アミノカルボン酸キレート試薬と該搭載マトリックスを接触させた場合、対応する金属キレート化合物が選択的に形成され、高収率で、実質的に副生成物又は未反応物質がなく、確実に、安全に行われることを見出した。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、以下の工程を含む金属キレート化合物又はそれらの塩の製造方法に関連し：

a. 金属イオン成分を含有する液体組成物を固相担体と接触させて、金属キレート化担体を形成し；及び

b. 該金属キレート化担体をアミノカルボン酸キレート試薬又はそれらの塩を含有する液体組成物と接触させる方法を含む。

好ましい固相担体は、陽イオン交換固相担体であり、より好ましくは、陽イオン交換樹脂であり、さらに好ましくは、イミノジ酢酸基で官能基化された樹脂である。

本発明の好ましい具体的態様としては、工程a)及びb)は、いずれも固相担体は、カラムに適用されることであり、適当な液体組成物により、既定の流速で、適切な時間枠の中で、溶出されることである。好ましい流速は、約1-50総容積/時間の一定の流速であり、好ましいカラム溶出時間は30分ないし3時間である。

好ましい液体組成物は、水性溶媒であり、より好ましくは水、又は水と有機又は無機溶媒の混合物であり、さらには水性緩衝溶媒系である。

【0006】

工程a)の金属イオン成分は、好ましくは以下の群から選択され：無機塩類、例えば、ハライド(例えば、塩化物、臭化物等)、有機塩類、例えば、酢酸塩等であり、無水物又は水和物のいずれの形態であってもよく、ここで、塩化物及び酢酸塩が特に好ましい。

金属イオンが関わる場合、好ましいイオンは、以下の群から選択され：遷移金属イオン及びランタニド金属イオン(すなわち、原子番号21ないし30、39ないし48、57ないし80及び89ないし103金属元素を有するイオン)である。金属塩溶液は、好ましくはpH値が、約3ないし約8、好ましくは4ないし6である。

工程a)に従い金属を固相担体に吸着させるとすぐに、工程b)に従いアミノカルボン酸キレート試薬を含む液体組成物を、好ましくはカラム溶出により当該担体と接触させる。

【0007】

キレート試薬は、好ましくは、金属イオン成分を溶解させたのと同じ水性溶媒に溶解

させることであるのに対し、好ましいキレート試薬は、アミノカルボン酸化合物として表され、これはマトリックスに金属イオンを吸着させて選択的に除去することができるものである。特に好ましいのは、ペンタカルボン酸誘導体、例えば4-カルボキシ-5, 8, 11-トリス(カルボキシメチル)-1-フェニル-2-オキサ-5, 8, 11-トリアザトリデカ-1, 3-オン酸(BOPTA)及びジエチレントリアミンペンタ酢酸(DTPA)である。

好ましい具体的態様としては、工程a)の後、固相担体は洗浄工程を経ることであり、これは、続く工程b)の前に、固体物質に支持されなかった残渣のわずかな金属をも除くためである。

さらに好ましい具体的態様としては、本発明は、以下の工程を含み：

a. 注射用水に溶解させた、10-100mM酢酸ガドリニウム溶液を、pH3-8において、イミノジ酢酸官能基化樹脂と接触させ、ガドリニウムキレート化樹脂を形成し；及び

b. 該ガドリニウムキレート化樹脂を、注射用水に溶解させた0.1-0.15M BOPTA-メグルミン塩1:2溶液と接触させる。

【発明を実施するための形態】

【0008】

本発明は、以下の工程を含む、金属キレート化合物又はそれらの塩の製造方法であり：

a. 金属イオン成分を含む液体組成物を固相担体と接触させて金属キレート化担体を形成し；及び

b. 該金属キレート化担体を、アミノカルボン酸キレート試薬又はそれらの塩を含有する液体組成物と接触させる。

他を示さない限り、用語「キレート試薬」（「キレート部分」又は「リガンド」又は「キレーター」を含む）は、出願人は、化学的部分、剤、化合物又は分子を意図し、それ自体が塩を形成していてもよいが、金属と少なくとも1つの配位結合を形成する複合体を形成する。

用語「キレート化合物」、「キレート複合体」又は「複合体」は、キレート試薬に結合した金属イオンを含有する化合物を意味する。

表現「固相マトリックス」又は「固相担体」又は「固相物質」は、いずれかのイオン交換担体を含むもの、例えば、樹脂、ゲル、ポリマー物質等を意味する。

それゆえ、用語「吸着する」は、金属イオンが固相担体に結合することを示すために用いられ、これにより金属が固相担体に搭載される。

本発明の好ましい具体的態様としては、固相担体はそれ自体、又は次第にスラリーとなり、例えば、水媒体中において、カラムに適用され、有機合成において通常用いられるもの、典型的にはクロマトグラフィーカラムから選択される。

【0009】

使用前、カラムから溶出され、溶出液において回収された最終生成物の不純物は、当該分野において知られた方法、例えば、複数回の水による洗浄で除去してもよい。

前述のとおり、本発明のキレート化合物は、選択したアミノカルボン酸キレート試薬を含有する液体組成物を、選択した金属イオンを搭載した固相担体と接触させることにより選択的に得られる。所望の複合体は、典型的には、固相担体と選択したキレート試薬の間のイオン金属交換相互作用により得られる。より詳細に述べると、存在する液体媒体において固相担体は、選択された金属と可逆的に結合するため、担体を接触させる液体から除去するか、交換することにより行われる。そのような接触は、例えば、固相担体を液体媒体と混合することにより、又は好ましくは、該担体を含有する液体媒体をカラムから溶出することにより実現される。

【0010】

この目的において、好ましい固相担体は、樹脂、ゲル及びポリマー物質から選択されるイオン交換物質である。より好ましくは、固相担体は、陽イオン交換担体であり、より好ましくは陽イオン交換樹脂であり、さらに好ましくは陽イオンキレート樹脂である。

また好ましいものは、様々な官能基化した陽イオン交換樹脂であり、最も好ましい樹脂はイミノジ酢酸又はチオウレア誘導体を有するものである。

固相担体の非限定的な例は、とりわけ、アンバーライトIRC748I (Rohm and Haas Company, Philadelphia, USA)、ピュロライトS-930 (The Purolite Company, Bala Cynwyd, PA, USA)、レバチットTP207及びレバチットTP208 (Lanxess AG, Leverkusen, Germany)、キレックス100 (Bio-Rad Laboratories, Richmond, CA, USA)があり、最後のものが特に好ましい。

固相担体を含有するカラムを、金属イオン成分を含有する液体媒体を用いて、上述の工程a)に従い、重力又は変圧溶出、又は適切なポンプによって、適当な時間枠で、固定の流速で搭載する。これらの条件は、樹脂が可逆的に金属を吸着することができるものであり、典型的には複合体を形成することにより、金属イオン搭載固相樹脂を構成することを可能とするものである。

【0011】

選択された担体により、又は選択した金属イオン含有液体組成物の濃度又は粘度により、好ましい溶出時間は、約30分ないし約3時間であり、好ましい固定の流速は、約1-50総容積/時間である。

典型的には、カラム溶出（又は、複数の溶出が行われる場合には、同一の溶出媒体をリサイクルしてもよい）は、担体が望ましい割合まで溶出されるまで行われ、例えば、マトリックスの理論許容量の約70-100%が金属イオンとキレートしていることである。搭載金属の有効容量は、溶出溶液における金属濃度を測定することにより、及び搭載金属の総モル数の差を適切に計算することによりモニターできる。

金属イオン成分は、無機塩類、例えばハライド（例えば、塩化物、臭化物等）及び有機塩類、例えば、酢酸塩等であり、無水物又は水和物のいずれの形態であってもよい。好ましい金属イオン成分は、酢酸塩及び塩化物である。

好ましいイオンは、遷移金属イオン及びランタニド金属イオン（すなわち、原子番号21ないし30、39ないし48、57ないし80及び89ないし103の金属元素のイオン）、アルミニウム(III)、ガリウム(III)、インジウム(III)、スズ(II)、及び鉛(II)からなる群から選択され、より好ましくは、ランタニド及び遷移金属イオンである。さらに好ましい本発明の具体的態様としては、金属イオンはガドリニウム(III)であり、金属塩は塩化ガドリニウム($GdCl_3$)又は酢酸ガドリニウム($Gd(OAc)_3$)である。

【0012】

上述したとおり、本発明の工程a)において、前述の金属イオン成分を、液体媒体中において固相マトリックスに搭載する。好ましくは、金属イオン成分は、水性溶媒に溶解させる。好ましい系は：水、蒸留水、パイロジェンフリーの水及び注射用水(WFIとも呼ばれる)から選択される。水性溶媒は、さらに極性有機溶媒を含んでもよく、例えば、極性有機溶媒、低級(C_1-C_4)アルコール、テトラヒドロフラン(THF)等であり、それらの混合溶媒を含む。

金属塩溶液は、好ましくはpH値が3-8、より好ましくは4ないし6である。この観点から、溶液は好ましくは、緩衝系を含有していてもよく、必要に応じて、例えばアルカリ塩基等の塩基を適量加えることによりpHを調整できる。

水溶液における金属イオン濃度は、5ないし200mMであり、好ましくは10ないし100mMである。

【0013】

工程a)において得られた固相担体は、好ましくは水性液体媒体で洗浄して、過剰の金属及びある種のゆるい結合の金属イオンが存在する場合にはそれを除去する。この目的を達成するため、及び最終生成物における微量の遊離金属を除去することを促進するために、例えば有機酸アニオンに限られないが、例えば、酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩

10

20

30

40

50

、クエン酸塩等が用いられる。

この洗浄工程後、アミノカルボン酸キレート試薬含有液体組成物を、金属搭載固相担体、好ましくは、測定した条件下、パーコレーションにより行った工程b)に従い接触させ、約10ないし180分間モニターする。

キレート試薬は、上述の工程a)において定義した液体媒体から選択されるものに溶解させ、キレート試薬の液体媒体を構成する。したがって、水性溶媒が、好ましく、さらに好ましくは、工程a)とb)は同一の水溶液が好ましい。

【0014】

キレート試薬は、固相物質に吸着された金属イオンを選択的に除去できるアミノカルボン酸化合物として表される。この目的のための好ましいキレート試薬は、環状又は非環状アミノカルボン酸であり：BOPTA（4-カルボキシ-5, 8, 11-トリス（カルボキシメチル）-1-フェニル-2-オキサ-5, 8, 11-トリアザトリデカ-13-オン酸）、DTPA（ジエチレントリアミンペンタ酢酸）、DOTA（3, 6-ジオキサオクタ-1, 8-ジアミン-NNN'-N'-テトラ酢酸）、EDTA（エチレンジアミン-テトラ酢酸）、HEDTA（N-ヒドロキシエチル-エチレンジアミン-トリ酢酸）、CDTA（1, 2-シクロヘキシレンジニトロ-テトラ酢酸）、NTA（ニトリロトリ酢酸）等があり；ここで、ペンタカルボン酸誘導体は、BOPTA及びDTPAが最も好ましい。

水性溶媒におけるキレート試薬の溶解性を増加させるため、無機塩基、例えば、NaOH、Na₂CO₃等、又は有機塩基、例えばアンモニア、メグルミン等を溶液に加えてもよく、好ましくは、化学量論量で1ないし5当量をキレート試薬に対して加えてもよく、対応するキレート試薬又はそれらの塩を形成する。好ましくは、塩基はメグルミンであり、好ましいモル比は、キレート試薬に対して2：1である。

溶液の濃度は、適切に選択され、例えば、効率的に簡便にカラムを通して得られる濃度である。

しかし、溶液中のキレート試薬のモル量は、過剰のキレート試薬と複合体を形成して溶出することを避けるため、実際に存在するマトリックスの金属量に対して過剰になってはならない。

好ましい濃度は、50mMないし150mM、より好ましくは、60mMないし100mMである。

過程は、分析的方法により適切にモニターされ、例えば、UV検出又は薄層クロマトグラフィー（TLC）又は錯滴定により行われる。

ここまで広く記載したが、本発明のキレート化合物は、前述した工程a)及びb)に従い、選択したアミノカルボン酸キレート試薬を含有する液体組成物を、選択した金属イオンを搭載した固相マトリックスと接触させることにより、選択的に得られる。

【0015】

有利なことに、本発明の工程は、最終複合体を高収率で（>90%）、実質的に純粋な形態で回収でき、すなわち、基本的に副生成物又は未反応の物質、例えば、遊離のキレート試薬又は金属は検出されなかった。

実際、後述の実施例の部分で述べるが、キレート複合体は、不純物が0.5%よりも低い割合であった。さらに、過剰のキレート試薬は必要なく、非毒性で環境にやさしい溶媒である水を溶媒として簡便に進行した。

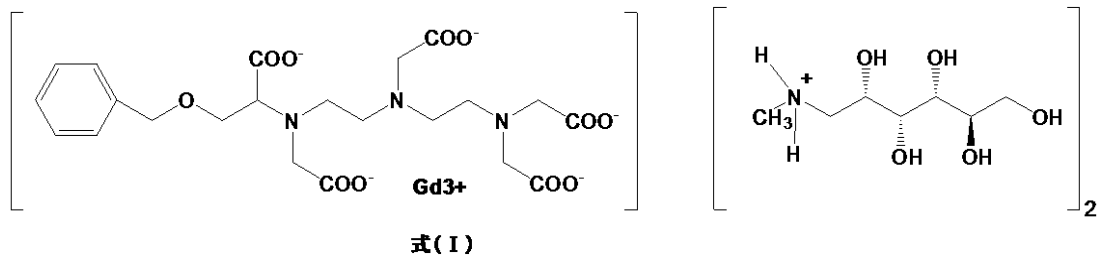
【0016】

代表的な方法及び好ましい具体的態様としては、約2当量のメグルミンを含有するBOPTAリガンドを室温で注射用水（WFI）に溶解させ、BOPTA-メグルミン塩1：2溶液を約0.1-0.15Mの濃度で得る。そのような溶液を続いて、Gd（III）イオンで飽和させ、Ambertite IRC748樹脂を含有するカラムを通して、約1ないし1.5総容積/時間の溶出速度で溶出した。さらに好ましくは、本発明は：
a. 注射用水中、10-100mMの濃度の酢酸ガドリニウム溶液をイミノジ酢酸官能基化樹脂とpH3-8で接触させ、ガドリニウムキレート化樹脂を得；

b. 該ガドリニウムキレート化樹脂を、注射用水中0.1－0.15 MのB O P T A－メグルミン塩1：2溶液と接触させる工程を含む。

このように、所望の式 (I)

【化1】



10

のメグルミン塩Gd－B O P T A複合体は、高収率で得られ（＞90%、純度＞99.5%、HPLC分析）、遊離リガンド又は他の副生成物は、検出限界以下であった。

【0017】

本発明において得られたキレート化試薬は、例えば、様々な規制当局の要求するガイドラインに従う注射剤の形態として用いられる。例えば、キレート化試薬の溶液の濃度は、組成物を最終滅菌工程に付す前に、必要に応じて、留去、ナノ濾過、又は例えばWFI（又は他の何らかの適切な媒体）の添加及び補助的な医薬成分（すなわち、補助剤、安定剤、担体、薬学的に許容される中和剤等）を加えて適合させる。

同様に、この最終工程は、当該分野において通常用いられる方法に従い行われ、例えば、高圧飽和水蒸気法で行われる。従って、上述により得られたガドベン酸塩ジメグルミン溶液は、例えば、通常MultiHance（登録商標）として知られる、市販の造影剤の製造において行われる。

20

【0018】

あるいは、本工程におけるキレート化合物は、例えば、溶媒留去、凍結乾燥、スプレードライ等当該分野において通常知られた手段によって、固体形態で単離される。該固体形態は、簡便に保存又は使用され、例えば、キットの部分として、診断目的又は治療目的に用いられる。

上述から、金属担体マトリックス（工程a）に続いてイオン交換相互作用工程b））を形成することを含む本発明の工程が、効率的に、短時間で、実質的に先行文献の方法に関連する欠点を回避しつつ、有利に様々なキレート化合物を製造することを可能とすることは明らかであろう。さらに、本発明の工程は、最終複合体を高収率で、実質的に純粋な形態で回収でき、すなわち、基本的には、例えば、遊離キレート試薬又は遊離金属のような副生成物及び未反応物質は検出限界以下である。

30

特筆すべきは、本発明の工程は、診断剤の使用のための常磁性キレート化合物を大量スケールにおいても簡便に合成できる。

以下の本発明の実践の実施例は、説明のためを意図しており、いかなる場合にも本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例1】

【0019】

40

実施例1：樹脂への金属イオンの搭載

10x90mmカラムを、5gのAmberlite IRC748I（Rohm and Haas Company、Philadelphia、USA）と水で調製した。10－100mM酢酸ガドリニウム水和物（325678、Aldrich）溶液（最小容量0.75mmol Gd）を3時間、5mL／分で流した。続いてpH6の0.5－2M酢酸ナトリウム溶液30mLで洗浄し、弱い金属イオン結合を除去し、続いて、水で、ガドリニウムが溶出しなくなるまで行った。ガドリニウムの不存在は、100μLのカラムフロースルーに400μLのキシレノールオレンジ溶液（キシレノールオレンジ0.005% 0.2M MES緩衝液pH5.8）を滴下し、これが紫色にならないことで確認できる。

50

【実施例 2】

【0020】

実施例 2：複合体の製造 - カラム調製

86 mM BOPTA ジメグルミン溶液 (7.5 mL) を、実施例 1 に記載したとおりに調製したカラムに搭載し、水で流速 0.2 mL/分 で溶出した。操作中、UV 吸収、pH 及び伝導率をモニターした。1 mL フラクションを集めた。

ガドベン酸塩 (UV 吸収性) 含有フラクションを集めた (11 mL)。ガドベン酸塩濃度を HPLC 分析により決定した (56 mM、96 % 収率)。遊離 Gd 又は遊離 BOPTA は、錯滴定においては検出されなかった。

【実施例 3】

【0021】

実施例 3：複合体の製造 - バッチ法

実施例 1 で示された方法により製造された樹脂は、15 mL ポリプロピレン試験管に移し、4 mL の水および 7.5 mL の 88 mM BOPTA ジメグルミンを加えた。樹脂は、穏やかに 1 時間、室温で振とうした。インキュベーション終了後、樹脂をカラムに再度移し、溶液をシリンジで回収した。水を樹脂に加え (2 x 7 mL)、シリンジで回収し、前述のガドベン酸塩溶液と合わせた。収量：26 mM ガドベン酸塩 23.5 mL、93 % 収率。遊離 Gd 又は遊離 BOPTA は、錯滴定においては検出されなかった。

フロントページの続き

(74)代理人 100176474

弁理士 秋山 信彦

(72)発明者 フェデリコ・マイサノ

イタリア、イー２００９７サン・ドナート・ミラネーゼ、ヴィア・ヴェンティチンクエ・アプリー
レ・ヌメロ４、ブラッコ・イメージング・ソシエタ・ベル・アチオニ

(72)発明者 フェデリコ・クリヴェッリン

イタリア、イー２００９７サン・ドナート・ミラネーゼ、ヴィア・ヴェンティチンクエ・アプリー
レ・ヌメロ４、ブラッコ・イメージング・ソシエタ・ベル・アチオニ

審査官 井上 千弥子

(56)参考文献 米国特許第０３１７２８９８（ＵＳ，Ａ）

特表２００１－５２１５４５（ＪＰ，Ａ）

特開平０３－２１５４５７（ＪＰ，Ａ）

特開昭５９－１３９３９０（ＪＰ，Ａ）

特表２０００－５０６１５２（ＪＰ，Ａ）

特開平０４－１２００６５（ＪＰ，Ａ）

特開昭６２－１９５３８８（ＪＰ，Ａ）

特開昭６１－０８６９３１（ＪＰ，Ａ）

特開平０５－２０１９６４（ＪＰ，Ａ）

特表２００２－５２０３０５（ＪＰ，Ａ）

特表２０１１－５１４３３４（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 1/00-409/44

A61K 49/00

CAplus/REGISTRY (STN)