

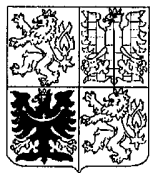
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3688

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.04.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.04.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9707880**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2000**
(Věstník č. 4/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/GB98/01019**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/47856**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:
C 07 C 227/18
A 61 K 49/04

(71) Přihlašovatel:

NYCOMED IMAGING AS, Oslo, NO;

(72) Původce:

Homestad Ole Magne, Oslo, NO;

Myrbraten Espen, Oslo, NO;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby komplexu lanthanidu

(57) Anotace:

Způsob výroby komplexu lanthanidu reakcí oxidu lanthanidu s komplexotvornou látkou ve vodném reakčním prostředí spočívá v tom, že se jako urychlovač reakce užije kyselina šťavelová, nebo její sůl, nebo její derivát v množství, které odpovídá 200 až 1000 mikrogramů kyseliny šťavelové na 1 g oxidu lanthanidu.

Způsob výroby komplexu lanthanidu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby komplexu lanthanidu, například gadolinia a zvláště způsobu výroby chelátů lanthanidu pro použití v kontrastních prostředcích pro diagnostické zobrazování, například při zobrazování pomocí magnetické rezonance MR.

Dosavadní stav techniky

Při zobrazování pomocí MR se již dlouhou dobu používají jako kontrastní látky cheláty lanthanidu. Řada těchto látek, například Gd DTPA, Gd DTPA-BMA a Gd HP-D03A se běžně dodává pod obchodními názvy Magnevist, Omniscan a Pro-Hance, kdežto další tyto látky jsou právě vyvíjeny nebo podrobovány klinickým zkouškám. Kontrastní látky tohoto typu jsou komplexy lanthanidových iontů s různými látkami nebo ligandy, vytvářejícími komplexy, přičemž klíčovým stupněm výroby těchto kontrastních látek je metalace ligandu lanthanidem. Obecně jde o poslední stupeň primární výroby chemické látky, která se pak zpracovává na kontrastní prostředek.

Mezi metalací a zpracováním na kontrastní prostředek musí být lanthanidový komplex důkladně čištěn k odstranění nežádoucích nečistot. Tak jak tomu je při běžné výrobě léčiv, je důležité dosáhnout optimálního výtěžku požadovaného produktu, snížit množství nečistot, k jejichž vzniku dochází v průběhu různých stupňů syntézy a zkrátit dobu výroby a tím zvýšit účinnost využití reaktoru.

Metalace působením lanthanidů se obvykle provádí tak, že se ligand nechá reagovat s oxidem lanthanidu, například Gd_2O_3 ve vodném prostředí při vyšší teplotě. V případě, že reakce trvá příliš dlouho, může dojít k rozkladu ligandu, což

má za následek snížení výtěžku a zvýšení množství nečistot ve výsledném produktu.

Například v případě metalace DTPA-BMA (N,N'-bis-metylamid kyseliny diethylenetriaminpentaoctové) působením oxidu gadolinia probíhá metalace příliš pomalu, takže vzniká rozložením ligandu jako vedlejší produkt monomethylamid DTPA-MMA. Reakční produkt pak obsahuje Gd DTPA-BMA a současně například sodnou sůl této látky. V důsledku toho je nezbytné tuto sodnou sůl odstranit překrystalováním.

Oxid lanthanidu užitý pro metalaci se běžně vyrábí tepelným rozkladem oxalátu lanthanidu.

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že rozsah a rychlost metalace ligandu je možno zvýšit v případě, že reakční prostředí obsahuje kyselinu šťavelovou nebo její deriváty, například její soli.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří způsob výroby komplexu lanthanidu reakcí oxidu lanthanidu a komplexotvorné látky ve vodném reakčním prostředí, postup spočívá v tom, že se jako urychlovač reakce užije kyselina šťavelová nebo její sůl nebo derivát.

V případě, že ligand může podlehnout tepelnému rozkladu, bude způsob podle vynálezu znamenat zlepšení urychlením reakce a tím i snížením tvorby vedlejšího produktu. Avšak i v případě, že je ligand tepelně stálý, je urychlení reakce výhodná.

Použitým lanthanidem může být jakýkoliv lanthanid, s výhodou se však užije Eu, Tb, Tm, Yb, Er nebo Ho, zvláště výhodně Dy a nejvýhodněji Gd.

V průběhu tohoto postupu se užívá kyselina šťavelová nebo její sůl nebo derivát jako urychlovač reakce. Jde o přídatnou kyselinu šťavelovou a nikoliv například o oxalátový zbytek v oxidu lanthanidu, i když také tento zbytek bude přispívat k urychlení reakce.

Celkové množství kyseliny šťavelové nebo její soli nebo jejího derivátu pro přidání k reakční směsi je obvykle nejméně 10 mikrogramů kyseliny šťavelové/g L_2O_3 , kde L znamená lanthanid, například Gd, s výhodou se užije nejméně 50, zvláště 100, ještě výhodněji nejméně 200 a nejvýhodněji nejméně 400, například 500 mikrogramů/g. Použité množství však bude s výhodou nižší než 2000, zvláště nižší než 1000 a nejvýhodněji nižší než 800 mikrogramů/g.

Kyselina šťavelová může být jako urychlovač do reakční směsi přidána izolovaně. Podle jednoho z výhodných provedení vynálezu však může být část této kyseliny nebo celé množství kyseliny nebo její soli přidáno ve formě nečistoty oxidu lanthanidu.

Podle jednoho z dalších možných provedení způsobu podle vynálezu se vynález týká způsobu výroby komplexu lanthanidu reakcí oxidu lanthanidu s komplexotvornou látkou ve vodném reakčním prostředí tak, že a) se stanoví množství nečistot v oxidu lanthanidu a b) oxid lanthanidu se smísí ze vsázek s různým stanoveným množstvím nečistot a/nebo se do reakčního prostředí přidá předem určené množství kyseliny šťavelové nebo její soli nebo derivátu, přičemž ve stupni b) obsahují reakční složky při metalační reakci kyselinu šťavelovou nebo její sůl nebo derivát v celkovém množství nejméně 50, s výhodou nejméně 100, ještě výhodněji nejméně 200, zvláště nejméně 250 a nejvýhodněji nejméně 400 mikrogramů/g

L_2O_3 až 1750 a zvláště 700 až 900 mikrogramů těchto látek na gram oxidu lanthanidu.

Podle ještě dalšího provedení se vynález týká způsobu výroby komplexu lanthanidu reakcí oxidu lanthanidu s komplexotvornou látkou ve vodném reakčním prostředí, přičemž se k
5 provedení reakce volí oxid lanthanidu, který například podle předběžné analýzy obsahuje oxalát jako nečistotu v množství nejméně 100, s výhodou nejméně 200, zvláště výhodně nejméně 250, specificky nejméně 400 a nejvýhodněji nejméně 700 mikro-
10 gramů/g oxidu lanthanidu.

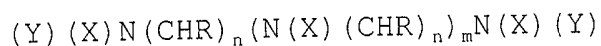
Množství oxalátu, přítomného jako nečistota v oxidu lanthanidu může být zjištěna například jako zbytek po spálení, čím vyšší je tento zbytek, tím vyšší je obsah oxalátu. Jinak je možno obsah oxalátu stanovit běžnými analytickými
15 postupy.

V případě, že se kyselina šťavelová do reakčního prostředí přidává, popřípadě za předběžného stanovení přítomnosti oxalátu jako nečistoty v oxidu lanthanidu, je možno ji přidat ve formě soli, například s alkalickým kovem, nebo s
20 kovem alkalických zemin, ve formě esteru nebo amidu nebo ve volné formě. Je možno použít i oxaláty lanthanidů, s výhodou se však užívá volná kyselina. Použití kyseliny šťavelové nebo její soli nebo jejích derivátů může zkrátit dobu reakce 2x i vícekrát, například až 6x.

Ligand, který se podrobuje metalaci může být jakýkoliv ligand, při jehož použití je možno připravit vysoce stálý lanthanidový komplex, například může jít o ligand se stupněm
25 disociace nejméně 10^{12} . S výhodou půjde o chelatační činidlo s přímým, cyklickým nebo rozvětveným řetězcem, například jde
30 o lineární mono- nebo polychelatační látku o chelatační látku

makrocyclického typu nebo s rozvětveným řetězcem, například může jít o dendrimerní polychelatační látku. Jako ligand je s výhodou možno použít polyaminopolyoxy kyselinu, například polyaminopolykarboxylovou kyselinu, tyto látky jsou popsány pro chelataci lanthanidů v patentové literatuře, týkající se kontrastních látek pro zobrazování pomocí MR, například jde o patenty, náležející Nycomed včetně Nycomed Imaging a Nycomed Salutar, Sterling Winthrop, Schering, Bracco, Squibb, Mallinckrodt, Guerbet a Metasyn, jako US-A-4647447, EP-A-71564, WO 96/03154, WO 96/01655, EP-A-430863, WO 96/41830 a WO 93/10824.

Příkladem použitelného ligandu může být ligand, který je možno vyjádřit obecným vzorcem



kde

m znamená 0, 1, 2 nebo 3,

n znamená 2 nebo 3

X nezávisle znamená atom vodíku nebo substituovaný alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

Y má nezávisle význam X nebo tvoří 2 skupiny Y společně můstek vzorce $(CHR)_n$,

R nezávisle znamená atom vodíku nebo substituovaný alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo

skupina $CHR-N(X)-CHR$ znamená popřípadě substituovaný, nasycený nebo nenasycený 5- až 7- členný heterocyclický kruh nebo skupina $CHRCHR$ znamená popřípadě substituovaný, nasycený nebo nenasycený 5- až 7- členný homo- nebo heterocyclický kruh,

příčemž nejméně 2 skupiny X jsou alkylové skupiny, substituované oxykyselinami, odvozenými od síry, fosforu nebo uhlíku nebo jejich amidy nebo estery, příčemž substituentem alkylové

skupiny jsou s výhodou oxykyseliny nebo jejich deriváty, hydroxyskupiny, případě substituované fenylové skupiny nebo přímo nebo nepřímo vázané polymery, které tvoří skupiny, biologicky zacílitelné, jako polyaminokyseliny, dendrimerní polymery, polyalkylenoxidové skupiny, protilátky, fragmenty protilátek, léčiva, peptidové skupiny, specifické pro určité místo, například vazné skupiny oligopeptidů a podobně.

Specifickými příklady vhodných ligandů mohou být DTPA, DTPA-BMA, DOTA, DO3A, HP-DO3A, BOPTA, PAMAM-polyDTPA a PAMAM-polyDOTA. Zvláště výhodnými ligandy jsou DTPA, DTPA-BMA, DOTA a HP-DO3A.

Metalační reakce se s výhodou provádí ve vodném roztoku, například v destilované vodě, popřípadě obsahující s vodou mísitelné pomocné rozpouštědlo, při vyšší teplotě, například 70 až 95 a s výhodou 80 až 90 °C. V průběhu reakce se pH s výhodou pohybuje v rozmezí 3 až 6. Hodnoty pH je možno řídit přidáním kyseliny nebo baze, s výhodou takové, která produkuje farmaceuticky přijatelné neutralizační produkty, výhodná je kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Průběh metalace se obvykle sleduje tak, aby bylo možno zjistit zbývající množství nezreagovaného oxidu lanthanidu nebo ligandu, aby tak bylo možno přidat další podíl oxidu nebo ligandu k ukončení reakce při průkazu velmi nízké koncentrace ligandu a zanedbatelné koncentrace volného lanthanidu. Pak se reakční směs zchladí, například na teplotu nižší než 25 °C. V případě potřeby se pak upraví pH na hodnotu například 6, k úpravě se užije například hydroxid sodný. Pak se roztok zfiltruje a lanthanidový komplex se izoluje, například pomocí krystalizace.

Při použití tohoto postupu je možno zkrátit dobu metalace pro ligandy, například DTPA-BMA z 2 až 3 hodin na 1 hodinu nebo ještě méně, například na 30 minut.

5 Vynález se týká také použití kyseliny šťavelové nebo její soli nebo jejího derivátu a/nebo oxidu lanthanidu s obsahem oxalátu nejméně 100, s výhodou nejméně 200 mikrogramů /g oxidu lanthanidu jako urychlovače reakce metalace ligandu lanthanidem.

10 Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

15 Do reakční nádoby se vloží 180 ml destilované vody. Po zchlazení na teplotu nižší než 50 °C se přidá 43,2 g, 119,17 mmol oxidu gadolinia a 30,2 mg dihydrátu kyseliny šťavelové. Množství kyseliny šťavelové je 500 ppm, vztaženo na množství oxidu gadolinia. Pak se za míchání najednou přidá 100 g, 238,42 mmol DTPA-BMA a směs se zahřeje na 80 až 90 °C. 20 Po 0,5 hodině se odebere vzorek reakční směsi a analyzuje se na obsah nezreagovaného DTPA-BMA. V případě, že zjištěné množství je nižší než 1 % hmotnostní, odebere se nový vzorek a analýzou se potvrdí nízký a stálý obsah DTPA-BMA. V případě, že obsah této látky je vyšší než 1 % hmotnostní, reakční 25 směs se dále míchá tak dlouho až se analýzou prokáže stabilizovaný obsah pod 1 % hmotnostní, popřípadě je možno k ukončení reakce přidat další podíl DTPA-BMA nebo oxidu gadolinia.

Po vytvoření komplexu se reakční směs zchladí na teplotu nižší než 25 °C. V případě potřeby se upraví pH na hodnotu 6,1 až 6,4 přidáním vodného roztoku hydroxidu sodného. 30

Pak se roztok zfiltruje a GdDTPA-BMA se nechá
vykrystalizovat.

Příklad 2

Vzorek oxidu gadolinia, znečištěného oxalátem byl
5 analyzován na obsah kyseliny šťavelové titrací manganistanem
draselným v kyselině sírové. Byl prokázán obsah 270 mikrogra-
mů kyseliny šťavelové na 1 g oxidu gadolinia v analyzovaném
vzorku.

Pak bylo malé množství vzorku zahříváno 2 hodiny na
10 1100 °C k rozkladu oxalátu.

Pak byly provedeny 3 metalační reakce při použití i)
kontaminovaného oxidu gadolinia, zpracovaného teplem, ii)
kontaminovaného oxidu gadolinia a iii) kontaminovaného oxidu
gadolinia, k němuž bylo ještě přidáno 230 mikrogramů kyseliny
15 šťavelové na g oxidu gadolinia. Jako ligand byl použit
DTPA-BMA a metalační reakce byla prováděna ve vodného roztoku
při teplotě 80 °C. Doba, již bylo zapotřebí pro ukončení re-
akce byla v prvním případě 2,5 hodin, ve druhém 1 hodina a ve
třetím méně než 0,5 hodiny.

20 **Zastupuje :**

25

30

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby komplexu lanthanidu reakcí oxidu lanthanidu s komplexotvornou látkou ve vodném reakčním prostředí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se postup provádí v přítomnosti kyseliny šťavelové nebo její soli nebo jejího derivátu jako urychlovače reakce.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako lanthanid užije gadolinium.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako urychlovač reakce užije kyselina šťavelová.

4. Způsob podle některého z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se k urychlení reakce užije 200 až 1000 mikrogramů kyseliny šťavelové na g oxidu lanthanidu.

5. Způsob výroby komplexu lanthanidu reakcí oxidu lanthanidu s komplexotvornou látkou ve vodném reakčním prostředí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se a) stanoví úroveň znečištění oxidu lanthanidu a b) smísí se oxid lanthanidu ze vsázek s odlišným stanoveným obsahem nečistot a/nebo se do reakčního prostředí přidá předem stanovené množství kyseliny šťavelové nebo její soli nebo jejího derivátu, přičemž reakční směs pro metalacní reakci obsahuje kyselinu šťavelovou, její sůl, její derivát nebo oxalát v celkovém množství nejméně 50 mikrogramů kyseliny šťavelové na g oxidu lanthanidu.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako lanthanid užije gadolinium.

7. Způsob podle nároku 5 nebo 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se do reakčního prostředí přidá předem stanovené množství kyseliny šťavelové nebo její soli nebo jejího derivátu.

5 8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se do reakčního prostředí přidá předem stanovené množství kyseliny šťavelové.

10 9. Způsob výroby komplexu lanthanidu reakcí oxidu lanthanidu s komplexotvornou látkou ve vodném reakčním prostředí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije oxid lanthanidu s obsahem oxalátu jako nečistoty v množství, odpovídajícím nejméně 100 mikrogramů kyseliny šťavelové na g oxidu lanthanidu.

15 10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako lanthanid užije gadolinium.

20 11. Způsob podle některého z nároků 1 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako komplexotvorná látka užije polyaminopolykarboxylová kyselina.

12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se komplexotvorná látka volí ze skupiny DTPA, DTPA-BMA a HP-DO3A.

25 13. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako komplexotvorná látka užije DTPA-BMA.

30 14. Použití kyseliny šťavelové a/nebo oxidu lanthanidu s obsahem oxalátu nejméně 100 mikrogramů kyseliny šťavelové na g oxidu lanthanidu jako urychlovače reakce při metalaci ligandu lanthanidem.

Zastupuje: