



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UTBM

DOMANDA NUMERO	101995900441021
Data Deposito	16/05/1995
Data Pubblicazione	16/11/1996

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	01	F		

Titolo

RECUPERO DEL GADOLINIO E DEI SUOI AGENTI COMPLESSANTI DA SOLUZIONI ACQUOSE
CONTENENTI I LORO COMPLESSI

4668 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

FM/rt "RECUPERO DEL GADOLINIO E DEI SUOI AGENTI COMPLESSANTI DA
SOLUZIONI ACQUOSE CONTENENTI I LORO COMPLESSI"

a nome : BRACCO S.p.A.

16 MAG. 1995

con sede in: Milano

MI 95A 000986

* * *

La presente invenzione riguarda un nuovo processo per recuperare il gadolinio e il rispettivo agente complessante da soluzioni acquose contenenti il loro complesso.

Negli ultimi anni i complessi di gadolinio preparati a partire da chelanti poliamminocarbossilici come, ad esempio, l'acido dietilentriamminopentaacetico (DTPA), hanno acquisito notevole importanza, in quanto vengono utilizzati, opportunamente formulati, come agenti di contrasto nella medicina diagnostica che impiega la Risonanza Magnetica Nucleare (R.M.N.).

Alcuni di loro sono attualmente in uso clinico quali ad es.: Gd-DTPA, sale di N-metilglucammina del complesso di gadolinio con l'acido dietilentriamminopentaacetico, (MAGNEVIST^(R), Schering); Gd-DOTA, sale di N-metilglucammina del complesso di gadolinio con l'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacetico, (DOTAREM^(R), Guerbet); Gd-DTPA-BMA, complesso di gadolinio dell'acido dietilentriamminopentaacetico bis metilammide, (OMNISCAN^(R), Nycomed); Gd-HPDO3A, complesso di gadolinio dell'acido [10-(2-idrossipropil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacetico, (PROHANCE^(R), Bracco).

Altri complessi di gadolinio sono in avanzato sviluppo, tra questi:

Gd-BOPTA (BRACCO, EP 230893), complesso di gadolinio dell'acido 4-carbossi-5,8,11-tris(carbossimetil)-1-fenil-2-ossa-5,8,11-triazatridecan-13-oico; Gd-EOB-DTPA (Schering, EP-A-405704), complesso di gadolinio della N-[2-[bis(carbossimetil)ammino]-3-(4-etossifenil)propil]-N-[2-[bis(carbossimetil)ammino]etilglicina.

Di conseguenza un problema importante, sia dal punto di vista ambientale sia da quello economico, che si presenta all'atto della produzione su scala industriale di questi prodotti, e che fino ad ora non è stato ancora affrontato nè risolto soddisfacentemente, è la disponibilità di un procedimento che consenta il recupero del chelante e del gadolinio da soluzioni acquose del loro complesso, ad esempio da quelle di lotti di produzione non corrispondenti alle specifiche analitiche.

Disporre di un procedimento di questo tipo risulta essere particolarmente importante visto che l'eventuale smaltimento di soluzioni residue del complesso, ad esempio attraverso un impianto di trattamento biologico di acque reflue industriali, risulta limitato dalle caratteristiche tossicologiche del gadolinio e dei chelanti in genere, e che la complessità sintetica di questi ultimi e quindi il loro elevato costo di produzione ne suggerisce il recupero ed il reimpiego.

Le difficoltà che si riscontrano nella definizione di un processo di recupero del gadolinio e del chelante da una soluzione acquosa contenente il loro complesso o un suo sale risiedono, innanzitutto, nella stabilità del complesso stesso entro un intervallo di pH piuttosto ampio. Infatti solo a valori di pH sufficientemente bassi (pH circa 2),

il complesso di gadolinio perde la sua stabilità.

Tali condizioni provocano lo spostamento degli equilibri acido-base verso le forme indissociate delle funzioni carbossiliche, che non sono più disponibili per la complessazione: il risultato è la liberazione nella soluzione acquosa del gadolinio, come ione trivalente, e del chelante indissociato.

La presenza dello ione gadolinio, tuttavia, rende difficoltosa, quando addirittura non possibile, la precipitazione del chelante libero, che come tale normalmente cristallizza da acqua.

La semplice aggiunta di un acido ad una soluzione di complesso non consente, pertanto, il recupero del chelante per decomplessazione: anche nei casi in cui è possibile ottenere una parziale precipitazione del chelante, la resa di recupero è bassa e la qualità del prodotto è insoddisfacente, a causa della contaminazione, più o meno elevata, da parte del gadolinio.

Una seconda difficoltà è rappresentata dalla solubilità dei sali di gadolinio in soluzione acquosa, soprattutto a bassi valori di pH.

Anche i suoi sali poco solubili, come il solfato o il fosfato, diventano abbastanza solubili al diminuire del pH, al punto da rendere impossibile la precipitazione quantitativa del gadolinio da una soluzione acquosa acida di complesso per aggiunta di ioni solfato o fosfato.

L'unica eccezione è costituita dall'ossalato di gadolinio, che anche in acidi minerali diluiti (pH circa 2) conserva una bassa solubilità. L'utilizzo di ioni ossalato per precipitare il gadolinio da

una soluzione acida di complesso non dà, comunque, i risultati attesi: ad esempio, se si opera al valore di pH corrispondente alla liberazione del chelante (pH circa 2), l'aggiunta di acido ossalico comporta non solo la precipitazione dell'ossalato di gadolinio, ma anche quella del chelante libero che, appena la concentrazione di gadolinio in soluzione diminuisce, può iniziare a cristallizzare spontaneamente mescolandosi in tal modo all'ossalato di gadolinio già separatosi.

D'altro canto, se si opera ad un pH superiore a quello di totale decomplessazione (pH superiore a 2), l'aggiunta di acido ossalico consente la precipitazione solo parziale dell'ossalato di gadolinio, dal momento che parte del gadolinio resta in soluzione sotto forma di complesso.

E' stato ora trovato, ed è l'oggetto della presente invenzione, un processo per il recupero del gadolinio e del rispettivo agente complessante da soluzioni acquose contenenti complessi di gadolinio, comprendente l'aggiunta a dette soluzioni acquose di una fonte di ioni ossalato ad un pH acido inferiore ($\text{pH} < 2$) a quello di liberazione dell'agente complessante (pH di decomplessazione).

Operando in tal modo risulta possibile raggiungere un compromesso ideale tra bassa solubilità dell'ossalato di gadolinio e solubilità del complessante. Infatti l'agente complessante del gadolinio, a tale valore di pH, rimane in soluzione come complessante libero indissociato, e permette così il recupero del gadolinio, che precipita come ossalato.

Successivamente si recupera dalla soluzione filtrata il chelante per semplice cristallizzazione, previa eventuale concentrazione e

successiva correzione del pH tramite aggiunta di una opportuna base.

E' quindi oggetto della presente invenzione un processo per il recupero del gadolinio e del rispettivo agente complessante da soluzioni acquose comprendenti il loro complesso o un sale del medesimo, caratterizzato dalle seguenti operazioni:

- a) aggiunta a dette soluzioni acquose di una fonte di ioni ossalato ad un pH acido inferiore a quello di liberazione dell'agente complessante (pH di decomplessazione),
- b) filtrazione dell'ossalato di gadolinio precipitato in seguito al passaggio a),
- c) precipitazione dell'agente complessante nella sua forma indissociata, previa correzione del pH delle acque madri derivanti da b) tramite aggiunta di una base inorganica od organica ed eventuale concentrazione di dette acque madri,
- d) ricristallizzazione o meno di detto agente complessante.

Particolarmente preferite risultano essere le condizioni qui di seguito elencate, in cui operare il processo oggetto della presente invenzione:

Passaggio a):

- il pH dopo acidificazione, preferibilmente con un acido minerale, della soluzione del complesso di gadolinio o del suo sale è compreso tra 0,2 e 1,4, preferibilmente tra 0,5 e 1,0;
- l'acido minerale utilizzato per l'acidificazione di detta soluzione acquosa è preferibilmente selezionato nel gruppo costituito da: acido cloridrico, acido solforico, acido nitrico;

- la temperatura a cui si opera l'aggiunta dell'acido minerale è compresa tra 0 e 50°C, preferibilmente 15 e 30°C;
- il rapporto molare di ioni ossalato rispetto al complesso di gadolinio è calcolato secondo stechiometria (1,5 mol/mol di complesso) o con un lieve eccesso di ioni ossalato (fino al 10% in più);
- la fonte di ioni ossalato è preferibilmente selezionata nel gruppo costituito da: acido ossalico, oppure ossalato di metallo alcalino;
- la temperatura di aggiunta degli ioni ossalato risulta compresa tra 0 e 50°C, preferibilmente tra 5 e 30°C;
- il tempo di precipitazione dell'ossalato di gadolinio è compreso tra 0,25 e 15 h;

Passaggi b) e c):

- dopo aver filtrato l'ossalato di gadolinio che si è formato, il pH delle acque madri residue viene corretto con una opportuna base in modo da favorire la precipitazione dell'agente complessante del gadolinio;
- detta base può essere inorganica od organica, preferibilmente selezionata fra idrossido di sodio o di potassio;
- il pH preferito per la cristallizzazione dell'agente complessante, ottenuto con l'aggiunta di detta base, è compreso fra 1,4 e 4,5, preferibilmente tra 1,6 e 2,5;
- la temperatura di cristallizzazione dell'agente chelante è compresa tra 0 e 50°C, preferibilmente tra 0 e 35°C;
- il tempo di cristallizzazione dell'agente chelante è compreso tra 1

e 250 h;

- l'agente complessante del gadolinio è preferibilmente un chelante acido poliamminocarbossilico lineare o macrociclico;
- detto agente chelante appartiene preferibilmente al gruppo costituito da: DTPA, DOTA, l'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacetico (DO3A), HPDO3A, BOPTA, EOB-DTPA, DTPA-BMA, l'acido 2-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacetico (MCTA), l'acido ($\alpha, \alpha', \alpha'', \alpha'''$)-tetrametil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetracetico (DOTMA) e loro derivati o analoghi.

I vantaggi offerti da questa sequenza di operazioni possono essere così riassunti:

- elevata resa di precipitazione dell'ossalato di gadolinio
- elevata purezza dell'ossalato di gadolinio
- elevata resa di recupero del chelante
- elevata purezza del complessante di recupero (in particolare bassa contaminazione da parte del gadolinio stesso).

Il gadolinio ossalato può essere poi facilmente riconvertito in ossido di gadolinio, secondo procedure note in letteratura, ad esempio per calcinazione e può essere quindi riciclato nel processo produttivo del complesso.

A sua volta il chelante di recupero, generalmente dopo una semplice ricristallizzazione da acqua, raggiunge la qualità richiesta per il prodotto normalmente utilizzato per la preparazione del complesso.

I seguenti esempi hanno lo scopo di illustrare le migliori condizioni sperimentali per attuare il processo, oggetto dell'inven-

zione.

ESEMPIO 1

Precipitazione di ossalato di gadolinio da una soluzione acquosa del sale di metilglucamina del complesso di gadolinio dell'acido 4-carbossi-5,8,11-tris(carbossimetil)-1-fenil-2-oxa-5,8,11-triaza-tridecan-13-oico (Gd-BOPTA/Dimeg).

A 600 g di soluzione acquosa di Gd-BOPTA/Dimeg (230 g, 0,217 mol) si aggiungono, sotto agitazione, 150 ml di HCl concentrato, fino a pH 0,5.

Si addiziona, successivamente, una soluzione preparata sciogliendo 42,4 g di acido ossalico diidrato (0,335 mol) in 250 g di acqua deionizzata. Al termine dell'aggiunta, si mantiene la sospensione in agitazione a temperatura ambiente per 15 min, quindi si filtra il precipitato, lavandolo prima con 50 ml di HCl 0,1 N (lavaggio unito alle acque madri), poi, a parte, con 100 ml di acqua deionizzata. Dopo essiccamento del solido alla temperatura di 50°C sotto vuoto si ottengono 76,7 g di ossalato di gadolinio (in forma decaidrata), contenenti il 38,69% di gadolinio (pari a 0,190 mol).

Resa di recupero del gadolinio: 87%.

ESEMPIO 2

Isolamento dell'acido 4-carbossi-5,8,11-tris-(carbossimetil)-1-fenil-2-oxa-5,8,11-triaza-tridecan-13-oico (BOPTA).

Le acque madri dell'ESEMPIO 1 sono corrette fino a pH 1,7 con NaOH concentrata. La risultante sospensione viene lasciata in agitazione a 15°C per 5 giorni, al termine dei quali si filtra il prodotto

crystallizzato, lavandolo con 130 g di acqua deionizzata raffreddata a 15°C.

Dopo essiccamento a 50°C sotto vuoto, si ottengono 85,2 g di BOPTA (corrispondenti a 0,152 mol di chelante).

Resa: 70,6%.

Caratteristiche analitiche:

Titolo K.F.: 4,0% (p/p)

Titolo HPLC (riferito alla sostanza anidra - std. est.): 96,3% (area %)

Contenuto di ioni cloruro residui (riferito alla sostanza anidra): 2,95% (p/p)

Contenuto di gadolinio residuo: inferiore a 0,5% (p/p)

ESEMPIO 3

Ricristallizzazione di BOPTA.

75 g di prodotto ottenuto nell'ESEMPIO 2 sono ridisciolti a caldo in 300 g di acqua deionizzata. La soluzione risultante viene filtrata su filtro 0,45 micron, quindi viene raffreddata a 17°C. Adottando la procedura di cristallizzazione descritta nell'ESEMPIO 2 si ottengono 55,1 g di BOPTA purificato (corrispondenti a 0,101 mol).

Resa di ricristallizzazione: 75%

Resa complessiva di recupero: 52,5%.

Caratteristiche analitiche:

Titolo K.F.: 5,0% (p/p)

Titolo HPLC (riferito alla sostanza anidra - std. est.): 99,1%

Contenuto di gadolinio residuo: inferiore a 0,02% (p/p)

ESEMPIO 4

Precipitazione di ossalato di gadolinio da una soluzione acquosa del sale di metilglucamina del complesso di gadolinio dell'acido dietilentriaminopentaacetico (Gd-DTPA/Dimeg).

A 200 g di soluzione acquosa di Gd-DTPA/Dimeg (67,4 mmol) si aggiungono, sotto agitazione, 40 ml di HCl concentrato, fino a pH 0,5. Dopo qualche minuto si addizionano 13 g di acido ossalico diidrato (103 mmol) sciolti in 80 g di acqua deionizzata. Si lascia la sospensione sotto agitazione a temperatura ambiente per 4 h, quindi si filtra, lavando il solido prima con 25 ml di HCl 0,1 N (lavaggio unito alle acque madri), poi a parte con 100 ml di acqua deionizzata. Dopo essiccamento a temperatura di 50°C sotto vuoto si ottengono 23,4 g di ossalato di gadolinio (in forma decaidrata), contenenti il 42,9% di gadolinio (pari a 63,9 mmol).

Resa di recupero del gadolinio: 94,8%.

ESEMPIO 5

Isolamento dell'acido dietilentriaminopentaacetico (DTPA).

Alle acque madri dell'ESEMPIO 4 si aggiunge NaOH concentrata fino a pH 1,7. Si raffredda a 15°C e si lascia cristallizzare per 24 h, quindi si filtra e si lava il solido con 25 ml di acqua deionizzata. Dopo essiccamento a 50°C sotto vuoto si ottengono 24,05 g di DTPA (60,3 mmol).

Resa: 89,5%

Caratteristiche analitiche:

Titolo complessimetrico ($ZnSO_4$ 0,1 N): 98,7% (p/p)

Contenuto di gadolinio residuo: 0,15% (p/p)

Contenuto di ioni cloruro residui: 0,25% (p/p)

ESEMPIO 6

Precipitazione di ossalato di gadolinio da una soluzione acquosa del sale di metilglucammina del complesso di gadolinio dell'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacetico (Gd-DOTA/Meg)

A 170 ml di soluzione acquosa di Gd-DOTA/Meg (85,3 mmol) si aggiungono, sotto agitazione, 40 mL di HCl concentrato, fino a pH 0,8. Dopo qualche minuto si addizionano 16,2 g di acido ossalico diidrato (128,4 mmol) sciolti in 100 ml di H₂O deionizzata. Si lascia la sospensione sotto agitazione a temperatura ambiente per 6h, quindi si filtra, lavando il solido prima con 30 ml di HCl 0,1N (lavaggio unito alle acque madri), poi a parte con 120 ml di acqua deionizzata. Dopo essiccamento a temperatura di 50°C sotto vuoto si ottengono 30,8 g di gadolinio ossalato (in forma decaidrata), contenenti il 39,5 % di gadolinio (pari a 77,5).

Resa di recupero del gadolinio: 91%.

ESEMPIO 7

Isolamento dell'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacetico (DOTA)

Alle acque madri dell'ESEMPIO 6, concentrate sotto vuoto fino ad un peso di 170 g, si aggiunge NaOH conc. fino a pH 1,8. Si raffredda a 5°C e si lascia cristallizzare per 24h, quindi si filtra e si lava il solido con acqua deionizzata. Dopo essiccamento a 50°C sotto vuoto si ottengono 30,3 g di DOTA grezzo (60 mmol) (il prodotto può essere purificato con

metodi noti in letteratura).

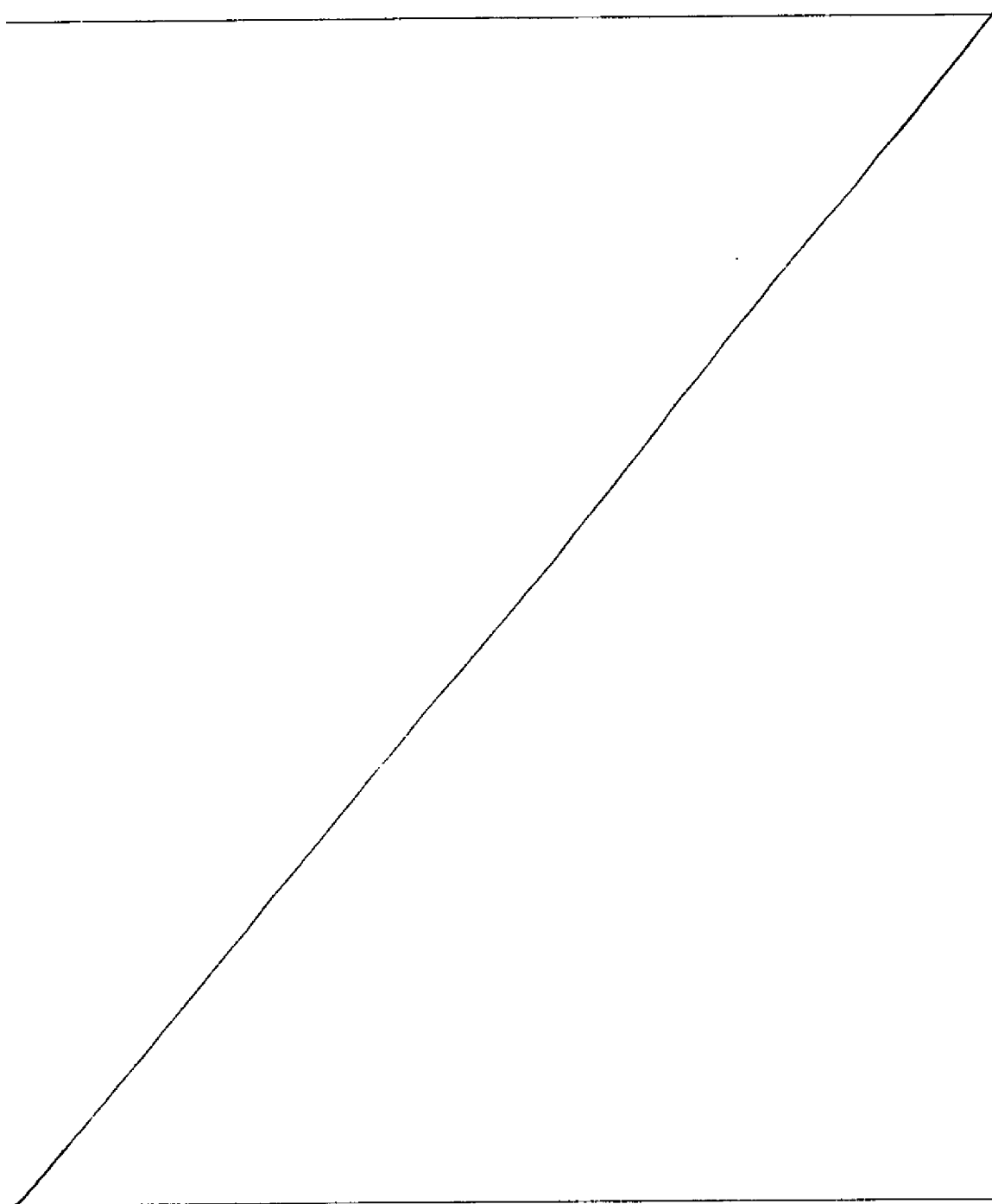
Resa: 80%

Caratteristiche analitiche:

Titolo complessometrico (ZnSO_4 0,1 N): 89,5% (p/p)

Contenuto di gadolinio residuo: 0,1% (p/p)

Contenuto di ioni cloruro residui: 9,8% (p/p)



RIVENDICAZIONI

1. Un processo per il recupero del gadolinio e del rispettivo agente complessante da soluzioni acquose comprendenti il loro complesso o un sale del medesimo, caratterizzato dalle seguenti operazioni:

- a) aggiunta a dette soluzioni acquose di una fonte di ioni ossalato ad un pH acido inferiore a quello di liberazione dell'agente complessante (pH di decomplessazione),
- b) filtrazione dell'ossalato di gadolinio precipitato in seguito al passaggio a),
- c) precipitazione dell'agente complessante nella sua forma indissociata, previa concentrazione o meno delle acque madri derivanti dal passaggio b) e previa correzione del pH delle acque madri derivanti da b) tramite aggiunta di una base,
- d) ricristallizzazione o meno dell'agente complessante derivante dal passaggio c).

2. Il processo secondo la rivendicazione 1, in cui il pH dopo acidificazione della soluzione del complesso di gadolinio nel passaggio a) è compreso tra 0,2 e 1,4, preferibilmente tra 0,5 e 1,0.

3. Il processo secondo la rivendicazione 1, in cui l'acido minerale utilizzato per l'acidificazione di detta soluzione acquosa del complesso è selezionato nel gruppo costituito da: acido cloridrico, acido solforico, acido nitrico.

4. Il processo secondo la rivendicazione 1, in cui la temperatura a cui si opera l'aggiunta di detto acido minerale è compresa tra 0 e 50°C, preferibilmente tra 15 e 30°C.

5. Il processo secondo la rivendicazione 1, in cui il rapporto molare di ioni ossalato rispetto al complesso di gadolinio è calcolato secondo stechiometria (1,5 mol/mol di complesso) o con un lieve eccesso di ioni ossalato (fino al 10% in più).

6. Il processo secondo la rivendicazione 1, in cui la fonte di ioni ossalato è selezionata nel gruppo costituito da: acido ossalico, oppure ossalato di metallo alcalino.

7. Il processo secondo la rivendicazione 1, in cui la temperatura di aggiunta degli ioni ossalato risulta compresa tra 0 e 50°C, preferibilmente tra 5 e 30°C.

8. Il processo secondo la rivendicazione 1, in cui l'agente complessante è un chelante acido poliamminocarbossilico lineare o macrociclico.

9. Il processo secondo la rivendicazione 8, in cui detto agente chelante è scelto nel gruppo costituito dall'acido dietilentriamminopentaacetico (DTPA), l'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacetico (DOTA), l'acido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacetico (DO3A), l'acido [10-(2-idrossipropil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacetico (HPDO3A), l'acido 4-carbossi-5,8,11-tris(carbossimetil)-1-fenil-2-ossa-5,8,11-triazatridecan-13-oico (BOPTA), la N-[2-[bis(carbossimetil)ammino]-3-(4-etossifenil)propil]-N-[2-[bis(carbossimetil)ammino]etil glicina (EOB-DTPA), la N,N-bis[2-[(carbossimetil)[(metilcarbamoil)metil]ammino]etil]glicina (DTPA-BMA), l'acido 2-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacetico (MCTA), l'acido (α,α',α'',-α''')-tetrametil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetracetico

(DOTMA) e loro derivati o analoghi.

10. Il processo secondo la rivendicazione 1, dopo l'aggiunta di detta base secondo il passaggio c), in cui il pH per la cristallizzazione dell'agente chelante è compreso fra 1,4 e 4,5, preferibilmente tra 1,6 e 2,5.

11. Il processo secondo la rivendicazione 1, in cui detta base è una base inorganica selezionata fra idrossido di sodio o di potassio.

12. Il processo secondo la rivendicazione 1, in cui la temperatura di cristallizzazione dell'agente complessante, secondo il passaggio c), è compresa tra 0 e 50°C, preferibilmente tra 0 e 35°C.

Milano, 16 maggio 1995

Il Mandatario
(Minoja Fabrizio)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

F. Minoja

