



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I473794 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：099137984

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07D257/02 (2006.01)

(30)優先權：2009/11/04 德國 102009053171.8

(71)申請人：拜耳知識產權公司(德國) BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (DE)  
德國(72)發明人：普雷薩克 喬漢尼斯 PLATZEK, JOHANNES (DE)；特倫曼 威爾荷姆  
TRENTMANN, WILHELM (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 5098692

Platzek et al., "Synthesis and structure of a new macrocyclic polyhydroxylated gadolinium chelate used as a contrast agent for magnetic resonance imaging", INORGANIC CHEMISTRY, 卷:36, 期:26, 頁碼:6086-6093, 1997。

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：1 共 19 頁

(54)名稱

製備考布曲鈣 (CALCOBUTROL) 之方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF CALCOBUTROL

(57)摘要

本發明關於一種由純釓錯合物(釓布醇(Gadobutrol))起始製備 10-(2,3-二羥基-1-(羥甲基)丙基)-1,4,7,10-四氮雜環癸烷-1,4,7-三乙酸之鈣錯合物(亦稱為考布曲鈣(Cal-cobutrol))之方法。本發明進一步關於迄今未知純度之考布曲鈣。

The invention concerns a process for the preparation of the calcium complex of 10-(2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecane-1,4,7-triacetic acid, also known as Calcobutrol, starting from the pure gadolinium complex (Gadobutrol). The invention furthermore concerns Calcobutrol with a hitherto unknown level of purity.

(無元件符號說明)

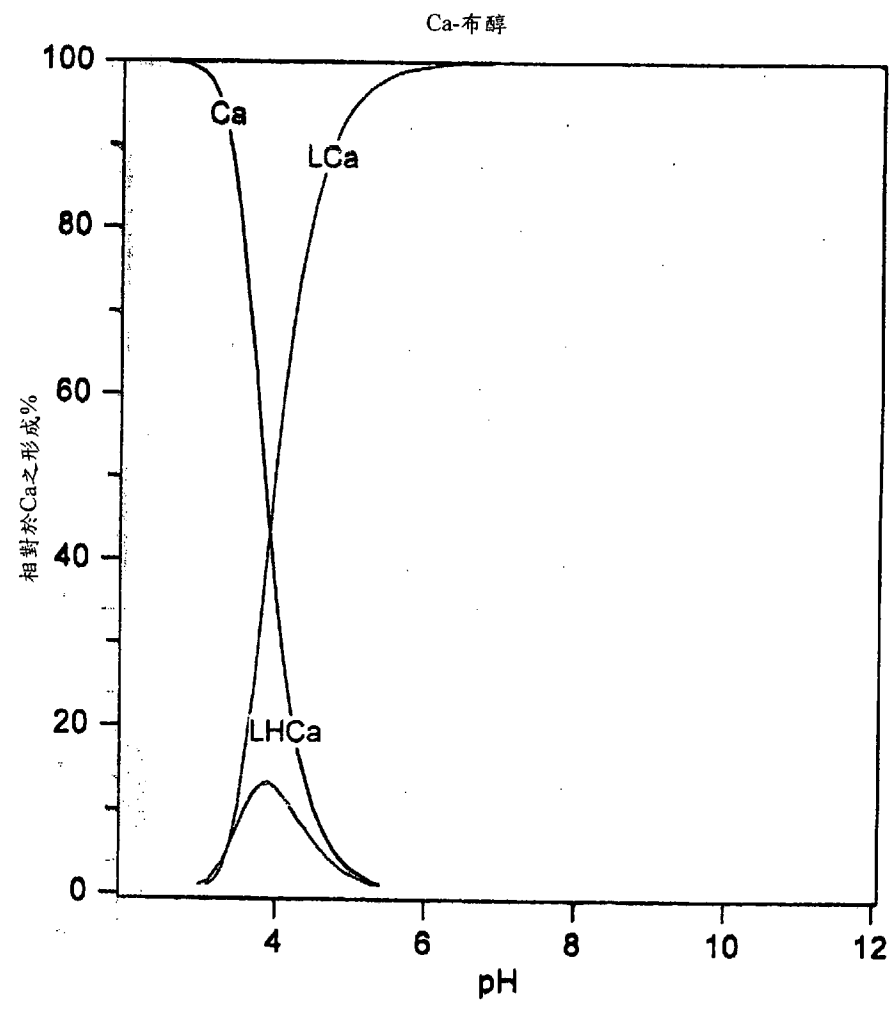


圖 1

# 發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99137984

※申請日：99.11.04

※IPC 分類：

C07D

257/02

(2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

製備考布曲鈣(CALCOBUTROL)之方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF CALCOBUTROL

## 二、中文發明摘要：

本發明關於一種由純釓錯合物(釓布醇(Gadobutrol))起始製備10-(2,3-二羥基-1-(羥甲基)丙基)-1,4,7,10-四氮雜環癸烷-1,4,7-三乙酸之鈣錯合物(亦稱為考布曲鈣(Calcobutrol))之方法。本發明進一步關於迄今未知純度之考布曲鈣。

## 三、英文發明摘要：

The invention concerns a process for the preparation of the calcium complex of 10-(2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecane-1,4,7-triacetic acid, also known as Calcobutrol, starting from the pure gadolinium complex (Gadobutrol). The invention furthermore concerns Calcobutrol with a hitherto unknown level of purity.

**四、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

**五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

(無)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明關於一種製備 10-(2,3-二羥基-1-(羥甲基)丙基)-1,4,7,10-四氮雜環癸烷-1,4,7-三乙酸之鈣錯合物(亦稱為考布曲鈣(Calcobutrol))之方法，及其用於製備蓋倫調配物之用途。本發明進一步關於一種目前具有未知純度之考布曲鈣。

### 【先前技術】

考布曲鈣(Calcobutrol)係釤布醇(Gadobutrol)之蓋倫調配物中之添加劑且解決防止游離釤自調配物(溶液)中釋放之問題。釤布醇係用於核自旋斷層攝影術之含有釤之對比劑並自 2000 年起即以 Gadovist<sup>®</sup> 在德國受到許可用於「藉由頭顱及脊椎核磁共振電腦人體斷層攝影(MRT)增強造影性」(EP 0 448 181 B1、EP 0 643 705 B1、EP 0 986 548 B1、EP 0 596 586 B1及CA專利1341176)。釤布醇係非離子性錯合物，其由釤(III)及大環狀配體 10-(2,3-二羥基-1-(羥甲基)丙基)-1,4,7,10-四氮雜環癸烷-1,4,7-三乙酸(布醇)(butrol)組成。Gadovist係呈 1 莫耳濃度水溶液銷售，且在調配物中具有以下組分：釤布醇、考布曲鈣鈉鹽、緩血酸胺(Trometamol)、鹽酸及用於注射之水。

已發現對於諸多含有釤之對比劑而言，在調配物中宜應用過量呈鈣錯合物形式之形成錯合物之配體(EP 0 270 483 B2)。鈣錯合物之作用係防止游離釤自調配物中釋放(例如，因儲存數年，與玻璃中之外來離子重新錯合)。

鈣錯合物(考布曲鈣)之合成詳細描述於Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093中。但是，其中所揭示之方法不提供具有官方所要求純度之考布曲鈣。一種準確再現之反應圖3之方法(第6088至6089頁)產生純度僅約94%之材料，該純度藉由HPLC測定(固定相：來自SHANDON之Hypersil苯基(5  $\mu\text{m}$ )；流動相：體積比率為20/100之乙腈/硼酸鹽緩衝液(pH 8)；檢測：UV檢測器(200 nm)；注射體積：10  $\mu\text{l}$ )。由釷布醇(布醇)合成獲得之配體不具有用於直接將其轉移至鈣錯合物之所需高純度。配體之進一步純化較困難，由於配體之兩性離子之性質。不同於彼等可在pH 1.7至1.8下結晶之配體BOPTA、DTPA及DOTA(根據US 5,595,714)，布醇在任何pH下均不可能結晶(參見以下對比實例)，且因此不可能藉由結晶法純化。在不受特定理論限制之情況下，將結晶能力之差異歸因於布醇中之二羥基-羥甲基-丙基側鏈，其不存在於任何BOPTA、DTPA或DOTA中。缺少結晶作用可能係由於極性或形成氫鍵之能力之差異。最終，另一可能的原因可能係所謂的來自二羥基-羥甲基-丙基側鏈之「甘油作用」，亦即在0°C下，甘油防止水結晶，斷裂水晶體中氫鍵之能力。

儘管中性釷錯合物(釷布醇)可在離子交換管柱(諸如Amberlite IRC 50、Amberlite FPC3500或Amberlite IRA 67)中純化，隨後通過極有效的結晶作用獲得極高之純度(>99.7%)(例如，自乙醇中，較佳含有小於200 ppm之水)，由於其額外的酸功能性，因此不可能用於考布曲鈣。鈣錯

合物無法成功純化，因為即使採用製備型HPLC，仍有極接近主峰且不可分離之雜質。曾嘗試數種藉由HPLC分離考布曲鈣之不同方法(改變流動相、梯度等)，但是皆不能達到分離。

在 $\text{Ca}^{2+}$ 離子之存在下( $25^{\circ}\text{C}$ ，於 $0.1\text{ N KCl}$ 中)，以不同的 $\text{Ca}^{2+}$ ：配體之比率，藉由配體(布醇)之pH-電位平衡滴定確定考布曲鈣之熱力學安定性常數及酸解離常數。結果係：

$$\log(K_{\text{CaL}^-})=14.67\pm0.02 \quad K_{\text{CaL}^-}=[\text{CaL}^-]/[\text{Ca}^{2+}][\text{L}^{3-}]$$

$$\text{pK}_a=3.39\pm0.12 \quad K_a=[\text{CaL}^-][\text{H}^+]/[\text{CaLH}]$$

基於此等測定值，可用於計算不同pH值之游離鈣離子、中性錯合物(考布曲鈣、配體具有兩個負電荷)及陰離子錯合物(配體具有三個負電荷)之間之鈣之分佈。該結果在圖1中顯示。明顯可見，在任何pH下，中性錯合物均不占含鈣物質之20%以上。由於含鈣物質之間之平衡，水溶液中之製備方法將導致某些雜質。

儘管陰離子錯合物係較高pH值下之主要物質，但此極不適用於純化目的。具有此錯合物之鹽(例如，鈉鹽)不適用於處理。錯合物之鈉鹽係高度吸濕性、玻璃質材料，其無法在任何使用範圍內處理。在製備Gadovist溶液中，因此藉由將氫氧化鈉加至考布曲鈣中，於原位製備鈉鹽。

釷布醇及考布曲鈣之間安定性之較大差異使考布曲鈣首先適用於Gadovist調配物，即釷錯合物及鈣錯合物之間安定性之較大差異意指鈣錯合物將藉由形成釷錯合物清除任何游離釷離子。

本發明之目的係以最高可能的產率獲得極純考布曲鈣，較佳呈結晶形式。

### 【發明內容】

已驚奇地發現由極純之釓布醇(Gadobutrol)起始可有效地製備考布曲鈣(Calcobutrol)。由錯合物釓布醇解錯合移除釓以獲得高純度之配體，隨後與 $\text{Ca}^{2+}$ 離子錯合。

釓錯合物用草酸添加礦物酸(較佳鹽酸)解錯合係描述於與布醇不同配體之文獻中。US 5,595,714揭示如何用草酸/鹽酸自含有釓之對比劑解錯合可回收釓及游離配體。US 5,595,714未揭示該方法用於製備鈣鹽之用途。

本發明關於一種製備10-(2,3-二羥基-1-(羥甲基)丙基)-1,4,7,10-四氮雜環癸烷-1,4,7-三乙酸之鈣錯合物(考布曲鈣)之方法，其中：

- a) 10-(2,3-二羥基-1-(羥甲基)丙基)-1,4,7,10-四氮雜環癸烷-1,4,7-三乙酸之釓錯合物(釓布醇)用解錯合劑解錯合，
- b) 移除所沉澱之釓鹽，
- c) 使b)產生之溶液中之游離配體與酸性離子交換樹脂結合，
- d) 用鹼性水溶液洗脫該樹脂，
- e) 用酸性離子交換樹脂處理洗出液，及
- f) 使配體與 $\text{Ca}^{2+}$ 離子錯合並結晶。

本發明中之術語「解錯合劑」意指能夠形成僅微溶於水之Gd鹽之試劑。解錯合劑之實例係草酸根離子來源(諸如草酸)及磷酸根離子來源(諸如磷酸)，其分別形成不溶性草

酸釵及磷酸釵鹽。解錯合劑較佳係草酸及磷酸，最佳為草酸。

在75至100℃之間，諸如80至95℃之間，例如87.5至92.5℃之間，較佳約90℃之溫度下，於水中進行解錯合作用特別佳。

釋放配體(布醇)後，利用酸性離子交換樹脂處理，尤其在3.65至3.80之pH值下，較佳約3.72下。Amberlite 252 C或Amberlite IR 120係適用之離子交換樹脂之實例。

用於洗脫液之較佳水性鹼性試劑係可藉由蒸餾法自水溶液中移除之鹼。該等試劑之優點係其可藉由蒸發水而自含有配體之洗出液中移除。水性鹼性試劑可係氨或揮發性胺。在本文中，術語「揮發性胺」意指與中心氮原子結合之烷基鏈中獨立具有1至4個碳原子之任何一級、二級或三級脂肪胺，且其在大氣壓下之沸點為95℃或更低，諸如80℃或更低、70℃或更低、60℃或更低、50℃或更低、40℃或更低，較佳30℃或更低或15℃或更低。揮發性胺之實例係甲胺、乙胺、正丙胺、異丙胺、二甲胺、二乙胺、三乙胺、三甲胺、二-正丙胺、二-異丙胺、正丁胺、第二丁胺、1-胺基-2,2-二甲基丙烷、2-胺基-2-甲基丁烷、2-胺基-3-甲基丁烷、2-胺基戊烷、及3-胺基戊烷。在目前較佳實施例中，用於洗脫液之鹼性試劑係氨、二甲胺、甲胺、乙胺、三甲胺、異丙胺或其混合物，更佳為氨或二甲胺或其混合物，最佳係氨。

在一實施例中，經離子交換樹脂處理後，游離配體直接

與  $\text{Ca}^{2+}$  離子錯合，亦即不需先分離配體。在另一實施例中，在與  $\text{Ca}^{2+}$  離子錯合前，先藉由冷凍乾燥分離游離配體。

碳酸鈣、氧化鈣或氫氧化鈣係用於錯合之較佳的  $\text{Ca}^{2+}$  離子來源。該錯合作用較佳係在水溶液中，於 75 至 100°C 之間，諸如 80 至 95°C 之間，例如 87.5 至 92.5°C 之間，較佳約 90°C 之溫度下進行。

驚奇地發現，解錯合作用不需要添加如 US 5,595,714 中描述之礦物酸。若高純度之釷布醇在水中直接與化學計量之解錯合劑(諸如草酸)反應，則在全收量之解錯合反應且濾出草酸釷後，可獲得極佳性質及純度之含於水中之無色布醇溶液。因此，在一實施例中，在 pH 大於 2，諸如 pH 大於 3，例如 pH 大於 4，較佳 pH 大於 4.5 時，將解錯合劑(諸如草酸)加至釷布醇中。在進一步純化步驟後，可直接由布醇溶液製備考布曲鈣錯合物。

爲了確定布醇溶液中不存在游離釷，使其進行離子交換處理。爲了移除殘留的離子，將布醇溶液置於離子交換管柱且利用水徹底清洗。隨後，利用水性鹼試劑(諸如氨水)洗脫配體，且在真空下逐漸蒸發水性洗脫溶液。利用水稀釋殘留物。利用活性碳處理後，藉由添加酸性離子交換樹脂，將 pH 值設定為 3.7。濾出交換樹脂且隨後冷凍乾燥溶液。

可改用磷酸替代草酸。在此情況中，磷酸釷( $\text{GdPO}_4$ )沉澱析出。可依相似方法處理配體。

原則上其可能直接繼續，且與鈣鹽進行錯合作用。但是，已發現其可能透過逐漸冷凍乾燥分離配體，以此方式獲得便利的儲存形式。

形成考布曲鈣之最終反應係使布醇與化學計量之碳酸鈣在水中加熱錯合而進行。但是，亦可使用  $\text{CaO}$  及  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 。

為移除顆粒及晶核，利用活性碳處理並隨後過濾。濾液在真空中盡量蒸發且透過添加乙醇造成結晶。為此，進行回流加熱且隨後冷卻。沉澱之結晶產物濾出且用少量乙醇洗。隨後，在真空箱中於  $70^\circ\text{C}$  乾燥。已發現，亦可自丙酮或異丙醇中結晶，但是乙醇係較佳溶劑。

在不受特定理論限制下，已發現考布曲鈣在乙醇或其他適合溶劑中之結晶驅使水溶液中游離鈣離子一方面與配體及另一方面與考布曲鈣錯合物之間平衡(示於圖1)，朝向安定之結晶錯合物。因此，在錯合步驟開始以化學計量之鈣離子及布醇，在結晶後僅留下錯合物。但是亦發現，必需使用純布醇進行錯合步驟，以產生純考布曲鈣。若布醇不純，考布曲鈣將含有類似量之雜質。此係根據 *Inorg. Chem.* 1997, 36, 6086-6093 之方法觀察到。

在一個實施例中，本發明關於一種方法，其中 10-(2,3-二羥基-1-(羥甲基)丙基)-1,4,7,10-四氮雜環癸烷-1,4,7-三乙酸之鈰錯合物(鈰布醇)用草酸或磷酸在水中加熱解錯合，濾出沉澱之草酸鈰/磷酸鈰，使游離配體與酸性離子交換樹脂結合，用氨水溶液洗脫樹脂，蒸發溶液後用酸性

離子交換樹脂將pH設定為3.6至3.8，冷凍乾燥該溶液，利用加熱使配體與Ca<sup>2+</sup>離子錯合，反應完成後使錯合物自乙醇中結晶，且在分離後在真空下乾燥結晶體。

以此方法製備之考布曲鈣之特徵為極高品質。該產物無色且可溶於水，並具有99.0%或更高之純度，在一些批料中達99.4%或更高(根據HPLC之純度，100%方法)。自釷布醇至考布曲鈣之整個方法之特徵為高度再現性及可操作性。總產率91.2%係極佳。該產物儲存安定且可用於調配Gadovist溶液。透過原位添加化學計量之氫氧化鈉，獲得考布曲鈣之鈉鹽。以此方法製備之Gadovist溶液可安定數年且提供安全性，毒性釷不會釋放至溶液中。

因此可符合官方及技術者之要求，以較低費用提供高純度之考布曲鈣，其可直接用於進一步處理及製備Gadovist。

本發明亦關於一種以鈣錯合物10-(2,3-二羥基-1-(羥甲基)丙基)-1,4,7,10-四氮雜環癸烷-1,4,7-三乙酸於製備商用蓋倫調配物釷布醇之用途。

### 【實施方式】

#### 實例

#### HPLC，100%方法

固定相：          Hypersil ODS，3 μm，或等效填裝材料  
                    125×4.6 mm

流動相：

洗脫液A：          使用2.0 g/升單水合辛基磺酸鈉鹽於水中

之製備溶液。利用硫酸調節 pH 值至  $2.0 \pm 0.1$ 。

洗脫液 B：用於層析之乙腈

梯度程序：

| 時間<br>[分鐘] | 洗脫液A<br>[體積%] | 洗脫液B<br>[體積%] |
|------------|---------------|---------------|
| 0          | 87            | 13            |
| 20         | 87            | 13            |
| 45         | 70            | 30            |
| 50         | 70            | 30            |
| 51         | 87            | 13            |
| 60         | 87            | 13            |

流速：1.0 ml/分鐘

UV檢測波長：197 nm

樣品濃度：7 mg/1 ml洗脫液 A

注射體積：10  $\mu$ l

### 對比實例

不可能使用 US 5,595,714 中揭示之方法用於製備考布曲鈣。如該美國專利中所描述，由釓布醇在 20℃ 下，在水中依序與鹽酸，然後與草酸 (pH 0.8) 攪拌約 6 小時，然後濾出沉澱的草酸釓。將濾液分為若干部分並藉由添加 20% 水性氫氧化鈉調整 pH 值。由於尚未知在何種 pH 下配體會結晶，因此測試 pH 差值各為 0.1 之數種溶液。結晶實驗之結果係在下表中提供：

| pH值 | 24小時後 | 1週後  | 1月後  |
|-----|-------|------|------|
| 0.8 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 0.9 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 1.0 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 1.1 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 1.2 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 1.3 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 1.4 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 1.5 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 1.6 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 1.7 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 1.8 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 1.9 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 2.0 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 2.1 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 2.2 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 2.3 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 2.4 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 2.5 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 2.6 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 2.7 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 2.8 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 2.9 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 3.0 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 3.1 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 3.2 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 3.3 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 3.4 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 3.5 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 3.6 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 3.7 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 3.8 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 3.9 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |
| 4.0 | 無結晶體  | 無結晶體 | 無結晶體 |

未成功解決根據該美國專利案所教示之配體結晶法。HPLC研究顯示，在強酸條件下，觀察到出現新穎雜質，其導致配體品質下降。進一步觀察到，起初無色之配體在6小時後變為黃色且雜質不可移除。因此由以上描述之美國專利案中之方法不適用於製備考布曲鈣，因為進一步處理此配體時，僅產生93%純度之有色考布曲鈣(HPLC，100%方法)。

但是，驚奇地顯示不需要經由結晶分離。已發現如此溫和之條件可能自錯合物中移除釐，以使溶液中之高純度配體可直接反應或藉由冷凍乾燥分離。

#### 實例1：布醇之製法

將26.255 kg釐布醇(水含量4.78%，藉由離子交換及結晶法確定之純度>99%)及10.108 kg二水合草酸(固體，99%)注入具有攪拌器之容器中，加入175升脫礦質水並在90℃下攪拌混合物5小時。冷卻混合物至20℃(pH測量值自3.1至3.5)。虹吸所沉澱之草酸釐且利用50 L水清洗兩次。將濾液裝入填充250 L Amberlite 252 C之陽離子交換柱，然後利用水清洗管柱。

利用250 L脫礦質水及125 L 25%氨水之混合物洗脫管柱之產物且收集13個洗出液部份。

| 洗出液部分 | 體積(以L計) | pH  | TLC結果 <sup>1</sup> |
|-------|---------|-----|--------------------|
| 1     | 50      | 4.4 | 無產物                |
| 2     | 50      | 4.6 | 無產物                |
| 3     | 45      | 4.4 | 無產物                |
| 4     | 45      | 3.9 | 無產物                |

|    |     |      |     |
|----|-----|------|-----|
| 5  | 20  | 3.6  | 產物  |
| 6  | 30  | 3.7  | 產物  |
| 7  | 40  | 3.7  | 產物  |
| 8  | 25  | 4.9  | 產物  |
| 9  | 20  | 5.4  | 產物  |
| 10 | 45  | 10.9 | 產物  |
| 11 | 50  | 12.2 | 無產物 |
| 12 | 50  | 12.3 | 無產物 |
| 13 | 100 | 2.3  | 無產物 |

<sup>1</sup>藉由TLC(薄層層析法)確定洗出液部份是否含有產物。

旋轉蒸發器在70℃之槽溫下，於真空中蒸發第5至第10個洗出液部分至約35 L。濃縮液之pH值係6.7。

將油性殘留物溶解於125 L脫礦質水中並加入3.75 kg活性碳(Norit SX PLUS，先利用水徹底清洗)，然後加熱溶液至內部溫度90℃達1小時。過濾熱溶液，以移除活性碳且每次利用25 L之70℃水清洗該碳3次。

冷卻該混合物至20℃，添加酸性離子交換樹脂將pH調至pH 3.72(Amberlite IR 120，以每次6.5 L之等分添加樹脂(總量為45.5 L)；取100 ml試樣，再加樹脂並不會改變pH)。濾出該離子交換樹脂且每次利用25 L脫礦質水清洗4次。濾液與清洗水在真空下，於70℃加熱攪拌器中共同蒸發至約100 L。冷卻該溶液至20℃，隨後在冷凍乾燥器中冷凍乾燥。

產率：18.15 kg(17.69 kg=95%理論值，以水調整)無色非晶體粉末。

水含量(Karl-Fischer)：2.60%

元素分析(以水校正)：

| 元素  | C     | H    | N     | O     |
|-----|-------|------|-------|-------|
| 計算值 | 47.99 | 7.61 | 12.44 | 31.96 |
| 實測值 | 47.77 | 7.73 | 12.38 | 32.04 |

HPLC純度(100%方法)：>99%

### 實例2：考布曲鈣之製法

將總量3.356 kg碳酸鈣(99.3%)分批加至15.39 g布醇(含水量：2.6%)溶於120 L脫礦質水中之溶液中，在90℃內部溫度下攪拌1小時。隨後冷卻至20℃且加入1.5 kg活性碳(Norit SX PLUS；先利用水徹底清洗該碳)。在20℃下攪拌1小時，隨後濾出碳。每次利用15 L水清洗該碳3次。

隨後，將濾液與清洗水在真空下，於80℃加熱攪拌器中共同蒸發成油狀物。仍可攪拌且相當於1.4倍最初布醇。將150 L乙醇加至油狀物中，隨後在回流下煮沸3小時。冷卻至20℃並濾出所沉澱之晶體懸浮液。每次利用15 L乙醇清洗結晶體2次。

在設定為70℃之真空乾燥箱中乾燥來自乙醇中仍潮濕之產物，直至重量恒定。

產量：16.27 kg(96%理論值)無色晶體

元素分析：

| 元素  | C     | H    | N     | O     | Ca   |
|-----|-------|------|-------|-------|------|
| 計算值 | 44.34 | 6.41 | 11.49 | 29.53 | 8.22 |
| 實測值 | 44.54 | 6.57 | 11.34 | 29.43 | 8.17 |

HPLC純度(100%方法)：>99.0%

在實驗室規格下，改用丙酮及異丙醇代替乙醇作為結晶溶劑，相應於此實例進行實驗。獲得相似純度。

**【圖式簡單說明】**

圖 1 顯示含鈣物質之分佈與考布曲鈣及相關化合物之 pH 之函數。

## 七、申請專利範圍

103年10月10日修(更)正本

1. 一種製備10-(2,3-二羥基-1-(羥甲基)丙基)-1,4,7,10-四氮雜環癸烷-1,4,7-三乙酸之鈣錯合物(考布曲鈣(Calco-butrol))之方法，其中該解錯合劑係草酸根離子來源或磷酸根離子來源且在加入解錯合劑前pH大於2，
  - a)用解錯合劑使10-(2,3-二羥基-1-(羥甲基)丙基)-1,4,7,10-四氮雜環癸烷-1,4,7-三乙酸之釷錯合物(釷布醇)解錯合，
  - b)移除所沉澱之釷鹽，
  - c)使步驟b)所產生溶液中之游離配體與酸性離子交換樹脂結合，
  - d)用鹼性水溶液洗脫該樹脂，
  - e)用酸性離子交換樹脂處理洗出液，及
  - f)使配體與 $\text{Ca}^{2+}$ 離子錯合並結晶。
2. 如請求項1之方法，其中步驟a)中之解錯合劑係草酸。
3. 如請求項1或2之方法，其中根據步驟a)之解錯合反應係在水中於75至100°C之溫度進行。
4. 如請求項1或2之方法，其中步驟d)之鹼性水溶液係氨或揮發性胺之溶液，或其混合物。
5. 如請求項4之方法，其中步驟d)中之鹼性水溶液係氨、二甲胺、甲胺、乙胺、三甲胺、異丙胺或其混合物之溶液。
6. 如請求項5之方法，其中步驟d)中之鹼性水溶液係氨溶液。

7. 如請求項1或2之方法，其中步驟e)產生之產物係藉由冷凍乾燥分離。
8. 如請求項1或2之方法，其中步驟e)產生之產物係直接與鈣離子來源反應，而不先分離。
9. 如請求項1或2之方法，其中步驟f)中之鈣離子來源係碳酸鈣、氧化鈣或氫氧化鈣。

八、圖式：

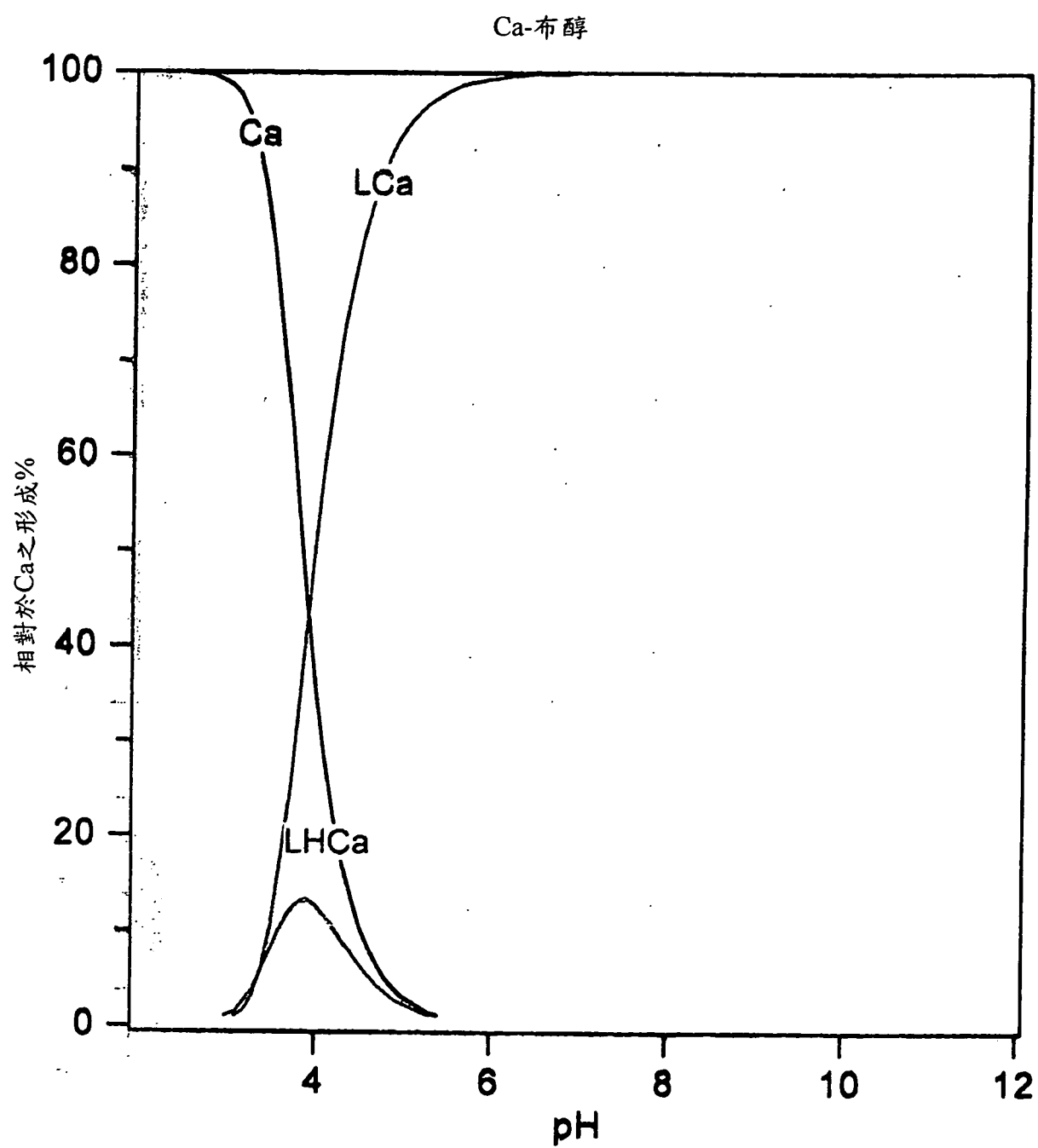


圖 1