



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 106573875 B

(45)授权公告日 2020.03.27

(21)申请号 201580039408.2

(22)申请日 2015.07.20

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106573875 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(30)优先权数据
14178283.9 2014.07.24 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.01.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2015/066512 2015.07.20

(87)PCT国际申请的公布数据
W02016/012386 EN 2016.01.28

(73)专利权人 伯拉考成像股份公司
地址 意大利米兰

(72)发明人 R·马左恩 R·弗雷塔
P·L·阿内利

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038
代理人 崔锡强

(51)Int.Cl.
C07C 227/40(2006.01)
A61K 9/14(2006.01)

(56)对比文件
US 4916246 A,1990.04.10,全文.
CN 1210252 C,2005.07.13,全文.
CN 102408348 A,2012.04.11,全文.
CN 102712574 A,2012.10.03,全文.
CN 102724964 A,2012.10.10,全文.

审查员 柴伟

权利要求书2页 说明书12页

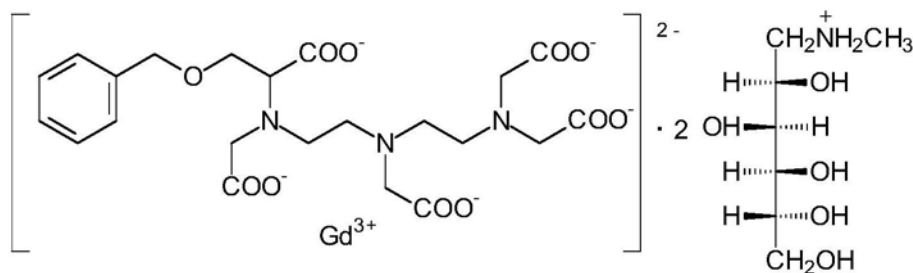
(54)发明名称

钆贝葡胺的固体形式的制备

(57)摘要

本发明涉及用于制备钆贝葡胺化合物的固体形式的方法,包括获得所述化合物在合适的溶剂A中的溶液,其中任选存在于所述溶液中的水以重量计的量至多等于或低于所述溶液中所包括的钆贝葡胺以重量计的量,并将所获得的溶液添加至充当适当的抗溶剂并有助于形成可以通过过滤收集的钆贝葡胺的固体形式的有机溶剂B。

1. 用于制备下式的钆贝葡胺化合物的能过滤的固体形式的方法



所述方法包括：

a) 获得钆贝葡胺在溶剂A中的溶液，所述溶剂A选自log P值等于或小于-0.5的有机溶剂及其任选与水的混合物，其中存在于溶液中的水以重量计的量低于溶液中所包括的钆贝葡胺以重量计的量；

b) 将所获得的钆贝葡胺溶液添加至抗溶剂B，将抗溶剂B保持在搅拌下和0至25℃的温度，以获得钆贝葡胺的能过滤的固体形式，

其中，抗溶剂B为与溶剂A可混溶的有机溶剂，其具有-0.5至2.0的log P值；

c) 收集所获得的固体；且

其中所述方法的步骤a) 包括将钆贝葡胺的含水溶液浓缩成65% w/w的浓度至残余物，然后采用一定量的溶剂A稀释所述浓缩的溶液或溶解所述残余物，以产生钆贝葡胺的有机溶液，或者

其中所述方法的步骤a) 包括通过将配位化合物的水不溶性或难加工的胶状或玻璃状固体形式溶于溶剂A而获得钆贝葡胺的溶液。

2. 根据权利要求1所述的方法，其中所述溶剂A为log P值为-1.5至-0.5的有机溶剂。

3. 根据权利要求1所述的方法，其中所述有机溶液包括一定量的水或残余盐水溶液，所述量按重量计为小于溶液中的钆贝葡胺以重量计的量的35%。

4. 根据权利要求2所述的方法，其中溶剂A为选自以下的有机溶剂：甲醇、DMSO、DMAC、DMF、乙二醇、二乙二醇及其混合物。

5. 根据权利要求1所述的方法，其中步骤b) 包括将获得的钆贝葡胺的有机溶液添加至抗溶剂B，所述抗溶剂B具有log P，所述log P在-0.5至2.0范围内并且超过溶剂A的log P值0.25至3.5范围。

6. 根据权利要求5所述的方法，其中将抗溶剂B保持在搅拌下和在10至25℃的温度。

7. 根据权利要求6所述的方法，其中在2至6小时的时间内进行钆贝葡胺溶液至抗溶剂B的添加。

8. 根据权利要求5所述的方法，其中抗溶剂B选自：酮，其选自MIBK、2-丁酮和环己酮；C₂-C₅醇，其选自2-丙醇、2-丁醇、乙醇、正丁醇、2-甲基-1-丙醇、叔丁醇和1-甲氧基-2-丙醇；醚，其选自乙醚、甲基叔丁基醚、二甘醇二甲醚、THF和2-MeTHF；乙酸乙酯；乙腈和硝基甲烷。

9. 根据权利要求1所述的方法，其中抗溶剂B以重量计的量至少为4倍于钆贝葡胺以重量计的量。

10. 根据权利要求1所述的方法，其中步骤c) 包括任选地在惰性气氛下进行而通过过滤收集在所述方法的步骤b) 获得的钆贝葡胺的能过滤的固体形式，任选地用低沸点溶剂洗涤收集的湿化合物并将其干燥。

11. 根据权利要求1所述的方法, 其中溶剂A: 抗溶剂B的溶剂对选自MeOH: 2-丙醇; MeOH: 丙酮; MeOH: AcOEt; MeOH: 二甘醇二甲醚; DMF: 2-丙醇; MeOH: 2-丁醇; 乙二醇: 2-丙醇; MeOH: 正丁醇; 和MeOH: MIBK。

钆贝葡胺的固体形式的制备

发明领域

[0001] 本发明涉及用于制备钆贝葡胺的固体形式的方法。更特别地,本发明涉及使用适当的溶解和沉淀溶剂使得能够以可过滤粉末的形式收集钆贝葡胺复合盐的方法,所述可过滤粉末可以例如用于制备用于诊断成像领域的可注射的造影制剂。

现有技术

[0002] 磁共振成像(MRI)是越来越多地用于临床诊断越来越多的病症的知名诊断成像技术。

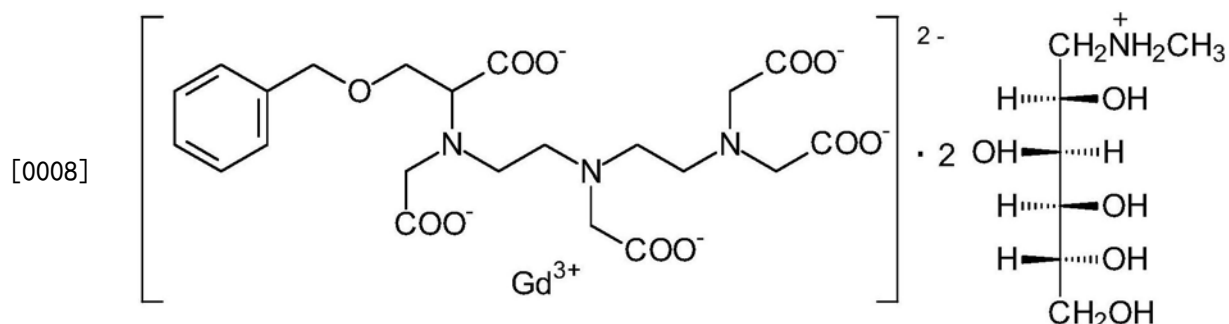
[0003] 该技术无可争议的成功由于其非侵入性和不存在任何电离辐射而通过其所提供的相对于例如X射线、PET和SPECT的有利之处得以确定,包括极好的时间和空间分辨率、区分软组织的优异能力及其安全性。

[0004] 医学MRI的强烈扩张已进一步得益于一类化合物(MRI造影剂)的发展,所述化合物导致其中分布有它们的组织/器官/体液中的水质子弛豫速率的引人注目的变化,由此除了通常在未造影的MRI图像中可获得的解剖学分辨率的增加以外还提供生理学信息。

[0005] 用于MRI成像技术的造影剂典型地包括顺磁性金属离子,更一般包括钆离子,其与氨基多羧酸螯合配体或其合适的衍生物络合。

[0006] 在目前临床上用作MRI造影剂的顺磁性络合化合物的合适的实例包括例如:Gd-DTPA(二亚乙基三胺五乙酸的钆络合物,N-甲基葡糖胺盐,以**Magnevist**[®]销售)、Gd-DOTA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸的钆络合物,N-甲基葡糖胺盐,以**DOTAREM**[®]销售)和Gd-HPD03A(10-(2-羟丙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸的钆络合物,以**ProHance**[®]销售)。除了设计来全面普遍使用的这些试剂以外,适合于一般使用以及CNS和肝组织成像而被发现特别令人感兴趣的另一试剂为GD-BOPTA。

[0007] Gd-BOPTA的二甲葡胺盐(4-羧基-5,8,11-三(羧甲基)-1-苯基-2-氧杂-5,8,11-三氮杂十三烷-13-酸的钆络合物,具有下文提供的化学式且另外被称为钆贝葡胺,the Merck Index,第XIII版2001,编号4344)是商业上被称为**MultiHance**[®]的通常使用的MRI造影剂(该化合物的0.5M水溶液)的活性成分。



[0009] 由于通常将造影剂以可注射的含水制剂的形式静脉内给予人类患者,所以在它们的制备中的关键问题在于它们的分离纯度和它们的水溶性。事实上,国际机构对药物化合

物,特别是对意欲用于注射的药物制定的质量标准是特别严格的。因此,以纯的、稳定的和方便的物理形式制备造影剂在大多数情况下代表任何制造商必须解决的最具挑战性和关键的点。

[0010] 在此意义上,合适的物理形式应当例如为允许以准备用于体内应用而不需要进一步纯化或配制步骤的最终形式可靠和实践上回收想要的化合物的形式,并且其还可以安全地储存延长的时间。然而,无论何时可能的话,通常优选的是最容易纯化和储存的化学产品的水溶性固体形式。

[0011] **MultiHance®** 的活性成分的制备已描述于例如EP0230893和EP2503990中。更详细地,通过配体BOPTA与钆盐(例如氯化物或乙酸盐)或与金属氧化物Gd₂O₃在N-甲基-D-葡糖胺(另外被称为葡甲胺)存在下反应在水溶液中获得钆贝葡胺络合物。

[0012] 借助于传统技术(如结晶、溶剂蒸发或冻干)以可过滤的粉末形式分离该造影剂的尝试并不成功,而是导致形成油状产物粘性或粘稠或玻璃状的固体,其除了不适合于工业应用以外还经常缺少必要的水溶性。

[0013] 获得呈水溶性固体形式的该MRI造影剂的已知方法为如EP2503990中所公开的使用喷雾干燥技术的那种。通过喷雾干燥收集的固体钆贝葡胺显示出良好的水溶性和润湿性,并且通常显示出良好的处理性质,例如良好的流动性、稳定性、低吸湿性和低静电效应。

[0014] 在EP2503990中所公开的比较实施例(在本文中的实验部分的实施例12中重复)中,描述了通过沉淀法分离化合物的不成功的尝试,即通过将钆贝葡胺的水溶液(43%w/w)添加至丙醇溶剂。

[0015] 在以下文献中描述了通过使用“抗溶剂”的结晶技术,例如Tung, H.; Paul, L.E.; Midler, M.; Mc Cauley, J.A.; Crystallization of organic compounds, Chapter 9, John Wiley&Sons, 2009。

[0016] 发明简述

[0017] 我们现已出人意料地发现可以通过使用适当的溶解和沉淀溶剂和操作条件以固体和方便地过滤的物理形式获得钆贝葡胺。

[0018] 尤其是,我们已观察到当将钆贝葡胺在高极性溶剂中的溶液添加至充当抗溶剂的有机溶剂时,观察到络合物的固体颗粒的形成,可以过滤和干燥所述固体颗粒,从而以高收率和以可靠的方式获得呈期望的固体形式的钆贝葡胺化合物。

[0019] 因此,本发明一般地涉及用于制备钆贝葡胺化合物的固体形式的方法,所述方法特别包括:

[0020] a) 获得所述化合物在合适的溶剂A中的溶液,

[0021] b) 将所获得的溶液添加至充当抗溶剂的有机溶剂B,因此诱导所关心的沉淀的钆贝葡胺化合物的固体形式的形成;

[0022] c) 收集所获得的固体沉淀。

[0023] 根据另一方面,本发明涉及采用本发明的沉淀方法获得的呈固体形式的钆贝葡胺。采用本发明的方法收集的钆贝葡胺的固体形式是可过滤的、水溶性的白色粉末,其具有约1μm至约300μm,甚至更优选约5至100μm的平均粒度。

[0024] 本发明的方法导致钆贝酸盐化合物的分离,其有利地符合由国际机构对药物化合物制定的质量标准。

[0025] 此外有利地,采用本发明的方法分离的Gd-BOPTA-二甲葡胺的固体形式是最佳水溶性的,并且一旦收集就可以方便地储存来准备用于通过简单地将所收集的固体化合物溶于合适的量的药学上可接受的水溶液(包括例如用于注射的无菌水(WFI))中而制备**MultiHance[®]**制剂,由此允许市场化的制剂的制造步骤的方便的简化。

[0026] 发明详述

[0027] 用于本发明,即用于制备根据所提出的方法的步骤a)的钆贝葡胺的溶液的合适的溶剂A包括高极性溶剂,优选选自水、包括盐水的含水溶剂、高极性有机溶剂及其合适的混合物。在此方面,可以存在于钆贝葡胺的溶液中的水或含水溶剂的量是特别相关的。事实上,根据本发明,即允许沉淀配位化合物的固体形式的钆贝葡胺的含水的溶液包括至少等于或优选超过任选存在于溶液中的水的量(重量)的钆贝酸盐化合物以重量计的量。换言之,任选存在于溶液中的水以重量计的量最多等于或优选低于溶液中的钆贝葡胺以重量计的量。

[0028] 另一方面,根据本发明的适当的抗溶剂(本文中称为抗溶剂B或称为充当抗溶剂的溶剂B)例如选自可与相应的溶剂A混溶的中等极性的有机溶剂。

[0029] 在此意义上并且除非另有规定,关于本文中的表述“抗溶剂”(或如本文中可互换使用的沉淀溶剂或共溶剂),尤其是关于溶剂B所使用另外称为“充当抗溶剂的溶剂B”或“抗溶剂B”,我们是指可与钆贝葡胺适当地溶于其中的溶剂(或溶剂混合物)A混溶的液体或溶剂,其作用在于通过降低该化合物在所产生的混合物(即通过将钆贝葡胺在溶剂A中的溶液添加至溶剂B获得的混合物)中的溶解度,因此诱导可以通过过滤分离的该同样的化合物的固体沉淀的形成(例如参见前文引用的Tung, H.; Paul, L.E.; Midler, M.; Mc Cauley, J.A. Crystallization of organic compounds, John Wiley & Sons, 2009)。

[0030] 因此,在一方面,抗溶剂B应当能够与溶剂A混合(基本上没有相分离),同时另一方面应当能够一旦与钆贝葡胺在溶剂A中的溶液混合就促进可过滤固体形式的钆贝葡胺的基本上定量的沉淀,优选溶液中的钆贝酸盐高于70%,更优选高于80%且最优选高于90%。

[0031] 用于本发明的有机溶剂A和抗溶剂B的适当的选择可以基于它们的辛醇-水分配系数(或分配常数或分配比,如相关领域中替代性地使用和本文中可互换地使用那样),其典型地表达为 $\log P$ 。

[0032] 辛醇-水分配系数P是公知的参数,其在相关化学领域中广泛地例如用于评价化学物质亲水或疏水的程度。已经测定了大量有机物质(包括主要的常用有机溶剂)的表达为 $\log P$ 的辛醇/水分配系数的值,并且具有测量的 $\log P$ 值的表格例如可得自常用化学和物理手册。(大量有机化合物(包括有机溶剂)的分配系数P、其含义及其测定以及列出的辛醇-水分配系数的表格的更多细节例如参见CRC Handbook of Chemistry and Physics,第82版,2001-2002,第16-43至16-47页及其引用的文献)。

[0033] 用于本发明的有机溶剂A可以选自 $\log P$ 值等于或小于-0.5,更优选在-1.5至-0.50且最优选约-1.10至-0.5的那些或其合适的混合物。

[0034] 这些溶剂的非限制性实例包括例如甲醇($\log P = -0.74$), DMAC($\log P = -0.77$), DMF($\log P = -1.01$), DMSO($\log P = -1.35$), 二醇例如乙二醇($\log P = -1.36$)和二乙二醇($\log P = -1.47$),及其合适的混合物或含水混合物。它们之中特别优选用于本发明的是甲醇或其含水混合物。(关于上文或说明书中另外的地方列出的 $\log P$ 值,例如参见由前文引

用的CRC Handbook提供或由美国国家图书馆提供的辛醇/水分配系数表格,例如可得自以下网页:<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus>)。

[0035] 用于本发明的适当的抗溶剂B包括与所选择的溶剂A可混溶的有机溶剂,其典型地具有大于-0.5,优选-0.5至约2.0,更优选-0.5至1.5且最优选-0.5至1.0的log P值。尤其是当所选择的用于本发明的溶剂A为含水溶剂时,抗溶剂B优选选自具有较低log P值,例如在-0.5至1.0且优选-0.5至0.5范围内的log P值的那些。

[0036] 另一方面,当溶剂A为上述有机溶剂或其(包括与水的)混合物时,用于本发明的适当的抗溶剂B优选选自log P值超过所使用的有机溶剂A(或具有较高的log P的混合物中的溶剂)的log P值至少0.25且优选至少0.5的那些。然而优选的是不高于约3.5的两个log P之间的差异,从而不损害本发明的方法所需要的溶剂和抗溶剂的混溶性。换言之,当根据本发明的溶剂A和抗溶剂B二者包括有机溶剂时,各log P值(在混合物的情况下溶剂A混合物的最高值与溶剂B混合物的最低值)之间的差异(或本文中可互换使用的 Δ)为例如在0.25至约3.5,优选0.5至3且更优选0.5至2的范围内的数。

[0037] 基于以上,根据本发明的抗溶剂B的非限制性实例例如包括酮,如丙酮(log P=-0.24)、甲基异丁基酮(MIBK)(log P=0.56)、2-丁酮(log P=0.29)和环己酮(log P=0.81);C₂-C₅醇,如2-丙醇(log P=0.05)、2-丁醇(log P=0.65)、乙醇(log P=-0.30)、正丁醇(log P=0.84)、2-甲基-1-丙醇(log P=0.76)、1-甲氧基-2-丙醇(log P=-0.437)和叔丁醇(log P=0.35);醚,如乙醚(log P=0.89)、甲基叔丁基醚(log P=0.94)、二乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚)(log P=-0.36)、四氢呋喃(THF)(log P=0.46)和2-MeTHF(log P=1.85);酯,如乙酸乙酯(EtAcO)(log P=0.73),以及有机溶剂如乙腈(log P=-0.34)和硝基甲烷(log P=-0.33)。

[0038] 它们之中优选的是MIBK、乙酸乙酯、2-丁醇、二甘醇二甲醚、丙酮和2-丙醇,后两种在含水溶剂A中获得钆贝葡胺的起始溶液时是特别优选的。

[0039] 实验部分中的表1包括根据本发明的有机溶剂A(表的左侧的竖列)和抗溶剂B(表中的顶部的行)的一些代表性的非限制性实例以及相应log P值。在交叉点(在溶剂行与抗溶剂列之间),所述表格示出了对于所关心的有机溶剂A:抗溶剂B的溶剂对计算的两个log P值之间的 Δ 值。

[0040] 因此,本发明的目的涉及用于制备上述式(II)的钆贝葡胺化合物的固体形式的方法,所述方法包括以下步骤:

[0041] a) 获得钆贝葡胺在溶剂A中的溶液,所述溶剂A选自水、含水溶剂、log P值等于或小于-0.5的有机溶剂及其合适的混合物或含水混合物,其中任选存在于溶液中的水以重量计的量最多等于或低于溶液中所包括的钆贝酸盐化合物以重量计的量;

[0042] b) 将所获得的溶液添加至充当抗溶剂的适当的有机溶剂B,以实现钆贝葡胺的固体形式的形成;

[0043] c) 收集所获得的钆贝葡胺的固体形式。

[0044] 根据所提出的方法,首先在溶剂A中获得钆贝葡胺化合物的溶液,如上文所述。

[0045] 在此意义上,所获得溶液中的钆贝酸盐的浓度可以合适地在1%至基于钆贝葡胺在所选择的溶剂或溶剂混合物中的溶解度所决定的上限变化,所述上限达到至多约70%的值,例如在溶剂A为水或含水溶剂(例如其中钆贝酸盐化合物具有较高的溶解度的盐水)时。

然而对于本发明的使用优选的是(钆贝酸盐化合物在溶剂A中的)较高的浓度,例如至少10%或优选等于或高于20%,这便利地减少有机溶剂废料。

[0046] 在此意义上,钆贝葡胺化合物在溶剂A中的起始溶液可以合适地在低于100℃,例如20℃至100℃的温度获得,其中使用较高的温度,例如优选35℃直至约85℃,允许更浓的起始溶液。

[0047] 根据一个优选的实施方案,本发明的方法包括获得钆贝葡胺在水或含水溶剂A中的合适的溶液。在此意义上且如前文所讨论,所述溶液的浓度为至少50%w/w,也就是说其中钆贝酸盐化合物以重量计的量至少等于溶液中的水以重量计的量,由此抵抗可能影响配位化合物的固体形式沉淀的该化合物在含水介质中的高溶解度和吸水性。

[0048] 更特别地,根据一种实践上的实施,本发明的方法的步骤a)包括通过使螯合配体BOPTA与氧化钆(Gd_2O_3)在水中并在葡甲胺存在下在例如40℃至100℃且优选约80℃的反应温度反应,然后任选合适地浓缩所获得的溶液而获得钆贝葡胺的水溶液。替代性地,根据所提出的方法的步骤a)首先获得的钆贝葡胺的水溶液来源于用于制备该配位化合物的工业方法。在此意义上,然后优选通过可以根据常规方法进行的水的部分蒸发,将所述工业上获得的钆贝葡胺溶液的浓度调节至期望的值,如所述至至少50%w/w,优选在53%至65%且更优选60%至65%w/w范围内的最终浓度。

[0049] 根据替代性实施方案,本发明的方法的步骤a)包括获得钆贝葡胺在有机溶剂A中的溶液。

[0050] 在此意义上,典型地通过在真空下浓缩或蒸馏至例如高于65%(w/w)且直至油状残余物的最终浓度,或者替代性地通过冻干工业溶液,处理钆贝葡胺的水溶液,例如获自用于制备钆贝葡胺配位化合物的工业方法的水溶液,以除去水溶剂,然后取决于情况采用适当的量的有机溶剂A将获得的残余物稀释或溶解,导致期望的浓度的钆贝葡胺的有机溶液。所述浓度为至少约5%w/w且优选高于10%,更优选高于15%,且最优选高于20%,直至取决于钆贝葡胺在所选择的溶剂A中的溶解度的上限,并且达到在例如其中钆贝酸盐显示出增加的溶解度的优选有机溶剂中的约50%(w/w)的值。

[0051] 例如,当将甲醇用作溶剂A时,根据本发明的优选实施方案之一,在该溶剂中以25%至约50%,且更优选35%至约50%的浓度获得钆贝酸盐化合物的起始溶液,其为与钆贝酸盐络合物在该溶剂中的溶解度一致的上述上限。而当使用钆贝葡胺在其中较少溶解的有机溶剂A时,如在例如DMF的情况下,则还可以有利地使用较低浓度的钆贝酸盐溶液,例如在约5%至约15%(w/w)范围内,而不招致不期望的沉淀收率的降低。

[0052] 根据本发明的方法的步骤a)获得的钆贝酸盐化合物的有机溶液可以任选地包括一定量的水,例如含水溶剂残余物。在此意义上,根据以下等式将有机溶液中的水或残余含水溶剂的量(重量)在本文中便利地参考溶液中的钆贝酸盐的量(重量)表达为钆贝葡胺化合物以重量计的量的百分比

水的量(g)

$$[0053] \quad \% \text{水量} = 100 \times \frac{\text{水的量(g)}}{\text{钆贝葡胺的量(g)}}$$

钆贝葡胺的量(g)

[0054] 根据前文,根据本发明的有机溶液中的水的量为溶液中的钆贝葡胺以重量计的量

的小于约55%且优选小于35%；更优选地，溶液中的水量为溶液中的钆贝酸盐络合物以重量计的量的5%至20%且特别优选8%至15%。

[0055] 在本发明的再一替代性实施方案中，所述方法的步骤a)包括通过以合适量的所选择的溶剂A溶解(例如通过喷雾干燥程序或替代性地通过产物的含水溶液的冻干回收的)固体钆贝酸盐化合物导致期望浓度的钆贝酸盐溶液而获得钆贝葡胺的合适的起始溶液。

[0056] 一旦制备，就将钆贝葡胺在溶剂A中的所收集的溶液添加至适当的抗溶剂B。

[0057] 尤其是，根据本发明的方法的步骤b)，将来源于步骤a)的钆贝葡胺的溶液缓慢地添加至在添加的全部时间保持在适当的搅拌和温度条件下的合适的抗溶剂B，因此导致所述所关心的造影剂的可过滤的固体形式的渐进沉淀。

[0058] 在该方面，根据本发明的方法所使用的抗溶剂B以重量计的量优选超过来源于方法的步骤a)的(该造影剂的)溶液内的钆贝葡胺化合物以重量计的量。尤其是，抗溶剂B以重量计的量优选为溶液中的钆贝葡胺的(以重量计)量的至少4倍更高，例如4至100倍，优选4至50倍且更优选4至20倍。

[0059] 根据本发明的方法，将钆贝酸盐溶液至适当的抗溶剂的添加优选逐渐随着时间流逝例如分批或优选滴加或采用恒定流速通过根据常规手段操作在至多10小时，优选1至8小时且更优选在2至6小时范围内进行。所述添加期间，抗溶剂B适当地保持在强烈搅拌和合适的温度(例如低于50℃)下。

[0060] 更特别地，根据优选的实施方案，本发明的方法的步骤b)包括在适当的时间期间如上文所述将钆贝葡胺(在溶剂A中)的溶液添加至适当的抗溶剂B。优选将抗溶剂B在强烈搅拌下保持(添加的全部时间)。还优选将添加混合物(包括抗溶剂B和添加的钆贝葡胺溶液)保持在受控的温度范围，例如0至50℃，优选0至25℃，更优选0至10℃且甚至更优选0至5℃，尽管在溶剂A为有机溶剂时可以便利地使用低于0℃，例如优选0至-10℃的温度。

[0061] 本文中所使用并且除非另有指明的表述“强烈搅拌”在工业化前或中试规模运行时包括至少200rpm(转每分)且优选250至450rpm的搅拌，或在工业规模运行时包括采用工业设备可获得的相应强烈搅拌。

[0062] 在实践中，根据所提出的方法的一种优选的实践上的实施，将钆贝酸盐化合物的起始水溶液(例如通过合适地浓缩来自用于制备钆贝葡胺配位化合物的工业方法的水溶液获得的)在至少约4小时且优选4至8小时的时间内添加至合适地搅拌并在0至10℃且优选0至5℃的温度冷却(整个添加时间)的适当的抗溶剂中。

[0063] 根据本发明的方法的特别优选的实施方案而在有机溶剂A中获得钆贝葡胺的溶液时，在优选2至6小时范围内的时间期间内有利地获得固体钆贝酸盐的几乎定量的沉淀，并且更优选地在小于4小时内(考虑将钆贝酸盐溶液添加至抗溶剂B中的时间)将后者在强烈搅拌下保持在接近或低于室温的温度，例如10℃至25℃范围内。

[0064] 由前述全部，通过应用本发明的方法阐明的运行条件，获得钆贝葡胺的固体形式的渐进沉淀，因此可以根据本发明的方法的步骤c)通过过滤收集。

[0065] 在此意义上，例如可以在添加结束时立即合适地收集所获得的固体钆贝酸盐或者替代性地可以将沉淀物在搅拌下在相同或甚至更低的温度(例如0至10℃)保持例如几小时，如下文实验部分中更详细地描述那样，然后过滤从而以良好的收率和可靠的方式产生造影剂的期望的固体形式。

[0066] 更特别地,本发明的方法的步骤c)包括通过过滤收集通过在方法的步骤b)沉淀获得的固体形式的钆贝葡胺;优选将收集的沉淀物用抗溶剂B洗涤,然后干燥(例如在减压下),以获得白色固体粉末状残余物。

[0067] 替代性地,可以将湿的过滤物用更具有挥发性的溶剂,典型地低沸点溶剂如丙酮或合适的醚合适地洗涤或进一步洗涤,如下文在实验部分更详细地描述那样,由此通过过滤和适当的干燥步骤获得具有最少量残余水或有机溶剂的钆贝葡胺的固体形式。

[0068] 根据本发明的一个实施方案,本方法的步骤c)在正常空气条件下进行,或根据替代性实施方案,其可以适宜地在惰性气氛下进行。

[0069] 在此意义上,在溶剂A为水或含水溶剂(例如通过用于制备Gd-BOPTA配位化合物的工业方法直接获得的其中溶解有钆贝葡胺的溶剂)时,使用惰性气氛的工作条件是特别优选的。在该情况下,事实上可以获得吸湿性湿固体,优选将其在惰性气氛下,典型地在氮气或氩气气氛下过滤、洗涤和干燥。

[0070] 由前述全部,本发明的方法允许以高收率并以基本上纯的固体形式,即具有微不足道的量的副产物或未反应的物质(如游离的螯合剂或游离金属)便利地分离和收集钆贝酸盐络合物的葡甲胺盐。

[0071] 此外有利地,本发明的方法允许以可加工的水溶性固体形式回收钆贝葡胺,其适合于从产品的基本上任何生产批料制备钆贝酸盐配位化合物的药学上可注射的组合物。例如,可以从出于偶然原因或技术或程序问题可能以不期望的玻璃状或橡胶状形式或在任何情况下以并非高度可溶于水并且因此不适合用于制备可注射造影剂组合物的形式获得的生产批料回收葡甲胺钆贝酸盐。

[0072] 在此意义上,下文的实验部分的实施例11、12和13显示了可以通过使用本发明的方法从根据EP2503990的比较实施例2C回收的胶状固体或者例如在造影剂的变型制备期间形成的络合物的玻璃状或不可加工的固体形式便利地回收水溶性和合适的可加工的GD-BOPTA-二甲葡胺固体形式。

[0073] 因此,在另外的实施方案中,本发明涉及用于以水溶性和合适地可加工的固体形式回收钆贝葡胺的方法,包括根据所述方法的步骤a)通过将所述配位化合物的水不溶性或难于加工的形式溶于合适的溶剂A而获得钆贝葡胺的溶液。

[0074] 本发明进一步涉及通过本发明的方法直接获得的钆贝葡胺的固体形式,如上文广泛描述那样。

[0075] 在此意义上,根据本发明获得钆贝葡胺的固体形式是稳定的水溶性粉末状固体,其具有1 μ m至300 μ m且优选5 μ m至100 μ m的粒度。

[0076] 如前文所讨论,采用所提出的方法收集的配位化合物被赋予了良好的稳定性、有利的可加工性,且特别是最佳的水溶性。实际上,已证明其具有最佳的水溶解特性,在25-30 $^{\circ}$ C对于1g产物需要少于1mL水而在小于五分钟内即可完全溶解。

[0077] 此外,在其分离之后,可以将所收集的固体产物便利地长时间储存,例如在适当储存时至多2年,(即在惰性气氛下)以在**MultiHance[®]**制剂的制备中通过根据本领域通常使用的程序将固体化合物简单溶解于合适量的药学上可接受的水溶液(例如用于注射的灭菌水(WFI)或任意另一种合适的含水介质)中的即用形式。

[0078] 例如,可以储存和运输在所述方法的步骤c)收集的钆贝葡胺的固体形式,而不需

要特别的温度控制,并且尤其可以将其供应至医院和医师,用于现场配制成即用型可施用溶液,而不需要这样的用户具有特别的储存设施。

[0079] 优选地,在这样的情况下,可以将其以双组分试剂盒的形式供应,所述试剂盒可以包括两个单独的容器或双室容器。在前一情况下,第一容器包含钆贝酸盐的固体形式,并且第二容器包含生理学上可接受的载体。合适的载体的实例包括例如水,典型地无菌无热原水(其也可以指注射用水),水溶液如盐水(可以有利地将其平衡,从而使得用于注射的最终产物并非低渗的),或一种或多种张力调节性物质(如盐或糖、糖醇、甘醇或其它非离子型多元醇物质(例如葡萄糖、蔗糖、甘油、甘醇等))的水溶液。

[0080] 优选地,所述容器是常规的隔膜密封的小瓶,其中将包含步骤c)的固体产物的所述小瓶用隔膜密封,可以使用任选预填充的注射器穿过所述隔膜注射储存在第二容器中的载体液体。在这样的情况下,可以将注射器用作第二组分的常规容器,然后也用于注射造影剂。

[0081] 在后一情况下,双室容器优选为双室注射器,并且一旦将钆贝葡胺的固体形式重构并且之后适当地混合或轻柔地振动,则可以将容器直接用于注射造影剂。

[0082] 因此,除了以可靠的方式以良好的收率提供固体纯产物以外,本发明的方法允许便利地简化和完全标准化**MultiHance**[®]市售制剂的制备。

[0083] 此外令人感兴趣地,所提出的方法允许使用常规的多用途设备实现全部这些结果,即不需要专门的仪器或技术,例如喷雾干燥机,由此使本发明的方法有利地灵活且多用。

[0084] 由前述全部,将显而易见的是本发明的方法包括获得所述化合物在溶剂A中的合适的溶液,在搅拌和适当的温度条件下将所述获得的溶液添加至合适的有机抗溶剂B中,因此诱导通过过滤收集的配位化合物的固体颗粒的沉淀,洗涤并且在减压下且任选地在惰性气氛下干燥,所述方法使得能够分离钆贝葡胺的水溶性固体形式,其可以便利地储存或包装为即用于简化和可靠地制备**MultiHance**[®]市售制剂的部分的试剂盒。

[0085] 值得注意的是,可以将本发明的方法便利地甚至以大规模用于制备意欲用作诊断剂的钆贝葡胺化合物。

[0086] 本发明的实践的以下实施例意味着支持本发明的方法的一致性和可靠性。然而,应当理解的是阐释本发明的特定实施方案意味着是阐释性的并且不以任何方式限制本发明的范围。

[0087] 实验部分

[0088] 实施例1:制备钆贝葡胺的水溶液

[0089] 将BOPTA (209.7g; 含量92%, 0.375mol) 和N-甲基-D-葡糖胺(葡甲胺) (146.4g; 0.750mol) 在水(240mL)中的溶液添加至氧化钆(68.85g; 0.190mol) 在水(210mL)中的悬浮液并将混合物在搅拌下在80℃保持约75min。

[0090] 然后将混合物冷却至室温并过滤,并通过添加葡甲胺将其pH调节至6.9-7.0。将获得的溶液(浓度:0.53mol/L,相当于约46% (w/w)) 例如通过在真空下浓缩调节至期望的值。

[0091] 实施例2:通过使用含水溶剂和2-丙醇分别作为溶剂A和抗溶剂B制备固体钆贝葡胺。

[0092] 在配备有机械搅拌器的3L反应器中添加2-丙醇(1858g)并冷却至2℃。将如实施例1中所获得,然后进一步浓缩(310.2g,62.7%w/w,相当于59.5%的水以重量计的量的百分比比例)并且保持在室温的钆贝葡胺的水溶液在6h内滴加至保持在强烈搅拌(300rpm)下的2-丙醇。将获得的浆料在2℃搅拌另外16h。然后将其在惰性气氛中过滤并将收集的固体用2-丙醇(450mL)洗涤。

[0093] 将湿固体在30mbar 30℃干燥5h,获得白色粉末(193.8g;收率93.4%,基于无水和无溶剂计算;干燥损失6.3%;水含量3.0%)。

[0094] 实施例3:通过使用含水溶剂和丙酮分别作为溶剂A和抗溶剂B制备固体钆贝葡胺。

[0095] 在配备有机械搅拌器的3L反应器中添加丙酮(1700g)并冷却至2℃。然后在6h内滴加保持在室温的钆贝葡胺的水溶液(180.0g;62.7%w/w),将所述3L反应器保持在强烈搅拌(300rpm)下。将混合物在2℃搅拌另外16h。然后将其在惰性气氛中过滤并用丙酮(700mL)洗涤。

[0096] 将湿固体在30mbar 30℃干燥5h,获得白色粉末(108.6g;收率90.1%,基于无水和无溶剂计算;干燥损失6.4%;水含量3.91%)。

[0097] 实施例4:通过使用MeOH和2-丙醇分别作为溶剂A和抗溶剂B制备固体钆贝葡胺。

[0098] 将根据实施例1所描述的程序制备的钆贝葡胺溶液(0.5M;350mL)在减压(50-70mbar;50℃)下浓缩成油状残余物。在40℃将残余物溶于170g的MeOH(获得的钆贝葡胺溶液的浓度:大约48%,水含量14%,计算为相对于溶液中的钆贝酸盐以重量计的量的百分比比例)。在冷却至室温之后,在5h内将获得的溶液添加至包含2-丙醇(1500g)且预先冷却至2℃的3L反应器;在添加期间,将反应器保持在搅拌(250rpm)下。将混合物在2℃搅拌另外16h,然后在氮气气氛中过滤;将湿固体用2-丙醇(500mL)洗涤。

[0099] 将湿固体在35mbar和30℃干燥5h,并在8mbar 40℃干燥4h,获得白色粉末(183.2g;收率95.4%,基于无水和无溶剂计算;干燥损失3.60%)。

[0100] 实施例5:通过使用MeOH和丙酮分别作为溶剂A和抗溶剂B制备固体钆贝葡胺。

[0101] 将根据实施例1所描述的程序制备的钆贝葡胺溶液(0.5M;186.5mL)在减压(50-70mbar;50℃)下浓缩成油状残余物。在40℃将残余物溶于140g的MeOH(钆贝葡胺溶液的浓度大约47%,水含量11%,计算为相对于溶液中的钆贝酸盐以重量计的量的百分比比例)。在冷却至室温之后,将获得的溶液添加(添加时间:4h)至保持在25℃的包含丙酮(800g)的1.5L反应器,并且在添加的全部时间保持搅拌。将混合物在25℃搅拌另外1h,然后过滤并将湿固体用丙酮(500mL)洗涤。

[0102] 将湿固体在35mbar 40℃干燥16h,获得白色粉末(109.1g;收率98.1%,基于无水和无溶剂计算;干燥损失11.3%)。

[0103] 将固体另外在60℃和10mbar干燥另外40h以达到4.6%的干燥损失。

[0104] 实施例6:通过使用MeOH和乙酸乙酯分别作为溶剂A和抗溶剂B制备固体钆贝葡胺。

[0105] 将配备有机械搅拌器的1.5L反应器装载乙酸乙酯(800g),并冷却至5℃。然后将保持在室温的钆贝葡胺甲醇溶液(220g;45%w/w;水含量3.52%,计算为相对于溶液中的钆贝酸盐以重量计的量的百分比比例)在约6h的时间内滴加至冷却的乙酸酯中。将获得的混合物在5℃搅拌另外的1小时,然后过滤并用乙酸乙酯(400mL)洗涤。

[0106] 将收集的湿固体在25mbar 40℃干燥16h,获得白色粉末(103.4g;定量收率,基于

无水和无溶剂计算;干燥损失3.83%)。

[0107] 实施例7:通过使用MeOH和二甘醇二甲醚分别作为溶剂A和抗溶剂B制备固体钆贝葡胺。

[0108] 在配备有机械搅拌器的2L反应器中添加二甘醇二甲醚(800g),并冷却至10℃。然后在3h内添加保持在室温的钆贝葡胺甲醇溶液(285g;35%w/w;水含量3.42%,计算为相对于溶液中的钆贝酸盐以重量计的量的百分比比例),将反应器保持在强烈搅拌下。将混合物在10℃搅拌另外2h,然后将固体过滤,并用二甘醇二甲醚(300mL)洗涤,并在25mbar 40℃干燥16h,和在60℃5mbar干燥另外25h,获得白色粉末(110.9g;收率96.4%,基于无水和无溶剂计算;干燥损失12.4%)。

[0109] 然后将获得的固体另外悬浮于丙酮(300g)中,在搅拌下保持4h,过滤并在10mbar 60℃干燥45h,获得96.8g最终固体(收率98.1,干燥损失1.5%;水含量0.92%)。

[0110] 实施例8:通过使用DMF和2-丙醇分别作为溶剂A和抗溶剂B制备固体钆贝葡胺。

[0111] 将根据实施例1所描述的程序制备的钆贝葡胺溶液(0.5M;150mL)在减压(90-120mbar;50℃;蒸馏的水50g)下部分浓缩。将残余物稀释于DMF(610g)中,并继续蒸馏以除去另外的量的水(25g)。在冷却至室温之后,将获得的溶液(钆贝葡胺浓度11.0%,水含量36.4%(计算为相对于溶液中的钆贝酸盐以重量计的量的百分比比例))在4h内添加至包含2-丙醇(1000g)并在5℃保持搅拌的3L反应器。将混合物在5℃搅拌另外1h。然后将其过滤,并将湿固体用2-丙醇(500mL)洗涤。

[0112] 将湿固体在5mbar 40℃干燥24h,获得白色粉末(74.3g;收率89.6%,基于无水和无溶剂计算;干燥损失4.24%)。

[0113] 实施例9:通过使用具有50%(w/w)浓度的钆贝酸盐水溶液和作为抗溶剂B的2-丙醇制备固体钆贝葡胺。

[0114] 在配备有机械搅拌器的1.5L反应器中添加2-丙醇(850g),并冷却至2℃。

[0115] 然后将反应器保持在强烈搅拌下,在3h内添加保持在室温的钆贝葡胺水溶液(90.4g,浓度50%w/w);将获得的悬浮液在2℃搅拌另外1.5h。

[0116] 钆贝葡胺在开始作为稀固体沉淀,但是在添加结束时沉淀物开始变得粘稠,形成渐进的硬壳和团块。

[0117] 以相同的条件重复制备,其中仅有的区别在于,刚刚完成添加就通过在氮气下操作立即过滤浆料。因此获得稍微粘性的固体,将其用丙酮(100g)洗涤,并在35℃20mbar干燥16h,获得白色粗粉末(31.6g;收率69.0%,基于无水和无溶剂计算;干燥损失1.2%;水含量0.7%)。

[0118] 实施例10:通过使用具有53%(w/w)浓度的钆贝酸盐水溶液和作为抗溶剂B的2-丙醇制备固体钆贝葡胺。

[0119] 在配备有机械搅拌器的1.5L反应器中添加2-丙醇(850g),并冷却至2℃。然后将反应器保持在强烈搅拌下,在2.5h内添加保持在室温的如实施例1所描述制备并进一步浓缩的钆贝葡胺水溶液(102g;浓度53.3%w/w)。

[0120] 将混合物在2℃搅拌另外1h。将固体过滤,并在30℃30mbar干燥17h(40.7g;收率70.9%,基于无水和无溶剂计算;干燥损失5.2%;水含量1.83%)。

[0121] 实施例11:通过使用MeOH和2-丁醇分别作为溶剂A和抗溶剂B从玻璃状水不溶形式

的络合物回收水溶性钆贝葡胺。

[0122] 将根据实施例1所描述的程序制备的钆贝葡胺溶液(0.5M;172mL)冻干。然后将获得的玻璃状固体用122g的MeOH在45℃溶解(钆贝葡胺浓度40%w/w;水含量14.6%(计算为相对于溶液中的钆贝酸盐以重量计的量的重量百分比比例))。将获得的溶液冷却至20℃,然后在约3h内添加至在10-15℃冷却并保持在搅拌下的装载有2-丁醇(726g)的1L反应器中。然后将混合物在15℃搅拌另外一小时,然后过滤并将湿固体用丙酮(250g)洗涤。

[0123] 将湿固体于真空下在40℃干燥18h,在60℃干燥5h,获得白色粉末(84.3g;收率94.4%,基于无水 and 无溶剂计算;干燥损失1.90%)。

[0124] 实施例12:通过使用MeOH和丙酮分别作为溶剂A和抗溶剂B从配位化合物的不可加工形式回收水溶性钆贝葡胺。

[0125] 根据EP2503990比较实施例2C中所报道的条件操作,将钆贝葡胺溶液(0.5M;100mL,约43%w/w)滴加至在室温搅拌的包含2-丙醇(2L)的反应器;获得粘稠的胶状固体,其在反应器搅拌器和壁上形成团块和硬壳。通过倾析除去溶剂并在45℃将固体溶于MeOH(130g)。将获得的溶液在减压(70-90mbar;35℃)下浓缩,以获得130.8g的最终重量(钆贝葡胺浓度40.4%w/w;水含量10.1%(计算为相对于溶液中的钆贝酸盐以重量计的量的百分比比例))。

[0126] 将获得的溶液冷却至25℃,然后在2h内添加至在全部添加时间期间保持在19℃和强烈搅拌下的包含丙酮(450g)的反应器。将混合物在19℃和搅拌下保持另外4h,然后过滤,并将湿固体用丙酮(150g)洗涤。

[0127] 将湿固体于真空下在40℃干燥17h,并在60℃干燥43h(43.9g;收率86.9%,基于无水 and 无溶剂计算;干燥损失4.6%)。

[0128] 实施例13:通过使用乙二醇和2-丙醇分别作为溶剂A和抗溶剂B并用异丙醚洗涤所收集的湿固体从配位化合物的水不溶性形式回收水溶性钆贝葡胺。

[0129] 将根据实施例1所描述的程序制备的钆贝葡胺溶液(0.5M;66.3mL)冻干。将获得的玻璃状固体用61.4g的乙二醇在45℃连续溶解,获得100g具有35.1%w/w浓度和10.1%残余水含量的钆贝葡胺溶液(计算为相对于溶液中的钆贝酸盐以重量计的量的重量百分比比例)。

[0130] 在配备有机械搅拌器的1L反应器中添加2-丙醇(450g),并冷却至10℃。然后在1h内添加保持在室温的钆贝葡胺在乙二醇中的溶液,将反应器保持在强烈搅拌下。将获得的固体沉淀物过滤,并用异丙醚(100g)洗涤;然后将湿饼用300g的异丙醚再悬浮,并在搅拌下保持2h。将固体过滤并在25mbar 40℃干燥17.5h(30.76g;收率87%,基于无水 and 无溶剂计算;干燥损失0.7%)。

[0131]

表 1

		抗溶剂 B											
有机溶剂 A	丙酮	MIBK	2-丙醇	2-丁醇	二甘醇二甲醚	AcOEt	1-甲氧基-2-丙醇	THF	乙醚	2-丁酮	正丁醇	CH ₃ CN	
	Log P	-0.24	0.56	0.05	0.65	-0.36*	0.73	-0.44	0.46	0.89	0.29	0.84	-0.33
MeOH	-0.74	0.5	1.3	0.79	1.39	0.38	1.47	0.30	1.2	1.63	1.03	1.58	0.41
DMF	-1.01	0.77	1.57	1.06	1.66	0.65	1.74	0.57	1.47	1.9	1.3	1.85	0.68
DMAC	-0.77	0.53	1.33	0.82	1.42	0.41	1.50	0.33	1.23	1.66	1.06	1.61	0.44
DMSO	-1.35	1.11	1.91	1.4	2	0.99	2.08	0.91	1.81	2.24	1.64	2.19	1.02
乙二醇	-1.36*	1.12	1.92	1.41	2.01	1	2.09	0.92	1.82	2.25	1.65	2.20	1.03
二乙二醇	-1.47*	1.23	2.03	1.52	2.12	1.11	2.2	1.03	1.93	2.36	1.76	2.31	1.14

log P 值来自 CRC Handbook of Chemistry and Physics, 第 82 版, 2001-2002, 第 16-43 至 16-47 页, 或来自美国卫生研究院的美国国家医学图书馆(用*标记)。