201514188

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201514188 A

(43)公開日： 中華民國 104 (2015) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：103108791 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 03 月 12 日

(51)Int. Cl.： *C07F9/117 (2006.01)* *C07F19/00 (2006.01)*

C07B63/00 (2006.01) *A61K49/04 (2006.01)*

(30)優先權：2013/03/13 美國 61/780,132

(71)申請人：藍瑟斯醫學影像公司 (美國) LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC. (US)
美國

(72)發明人：安可卡 賽妮爾 ANKLEKAR, SUNIL (US)；哈樂 珍 HALLER, JAN (DE)；尚皮恩 尼可拉斯 CHAMPION, NICOLAS (FR)；賀肯拉思 法藍資 威力 HERKENRATH, FRANZ-WILLI (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 28 頁

(54)名稱

製備釓磷維塞三鈉單水合物之方法

PROCESS FOR MANUFACTURE OF GADOFOSVESET TRISODIUM MONOHYDRATE

(57)摘要

本申請案係關於一種製備釓磷維塞三鈉單水合物(gadofosveset trisodium monohydrate)之醫藥學上可接受之調配物的方法，其中該方法僅僅使用一次層析純化以便移除雜質。

This application relates to a process for making a pharmaceutically acceptable formulation of gadofosveset trisodium monohydrate, wherein the process uses no more than one chromatographic purification for removal of impurities.

201514188
201514188

發明摘要

C07F 9/117 (2006.01)
C07F 19/00 (2006.01)
C07B 63/00 (2006.01)
※ 申請案號：103108191
※ 申請日：103.3.12 ※IPC 分類：A61K 49/04 (2006.01)

【發明名稱】

製備釓磷維塞三鈉單水合物之方法

PROCESS FOR MANUFACTURE OF GADOFOSVESET TRISODIUM MONOHYDRATE

【中文】

本申請案係關於一種製備釓磷維塞三鈉單水合物(gadofosveset trisodium monohydrate)之醫藥學上可接受之調配物的方法，其中該方法僅僅使用一次層析純化以便移除雜質。

【英文】

This application relates to a process for making a pharmaceutically acceptable formulation of gadofosveset trisodium monohydrate, wherein the process uses no more than one chromatographic purification for removal of impurities.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

製備釓磷維塞三鈉單水合物之方法

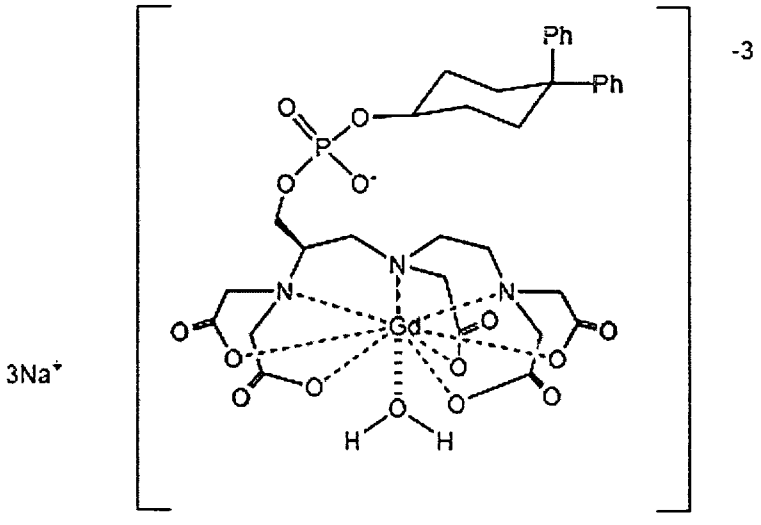
PROCESS FOR MANUFACTURE OF GADOFOSVESET TRISODIUM MONOHYDRATE

【技術領域】

本申請案係關於製備釓磷維塞三鈉單水合物之醫藥學上可接受之調配物的方法。

【先前技術】

基於釓之造影劑係用於在病患經受磁共振成像(magnetic resonance imaging，MRI)程序時提高內部結構之可見度。此等試劑通常在即將成像之前靜脈內投與。一種重要的造影劑為釓磷維塞三鈉單水合物(Ablavar®)(結構展示於下文)。



因為釓磷維塞三鈉單水合物係靜脈內投與，所以以醫藥學上可接受之調配物形式提供該試劑為重要的。此外，需要減少用以使造影劑獲得醫藥學上可接受之純度的層析步驟之數目，因為另外的步驟會降低產率且提高成本。本申請案滿足此等需求及其他。

【發明內容】

本申請案提供一種製備釓磷維塞三鈉單水合物之醫藥學上可接受之調配物的方法。該方法出乎意料地允許形成釓磷維塞三鈉單水合物之醫藥學上可接受之調配物，該調配物雜質含量低而不需要使用可能降低產率之多次層析分離。

在下文隨附圖式及實施方式中陳述本發明之一或多個實施例的細節。本發明之其他特徵、目標及優勢將自實施方式及圖式且自申請專利範圍而變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本申請案提供一種製備釓磷維塞三鈉單水合物之醫藥學上可接受之調配物的方法，其視情況可僅僅包含一次層析純化以便移除雜質。在一些實施例中，調配物包含以釓磷維塞三鈉單水合物計等於或少於0.5%總雜質。在一些實施例中，調配物包含以釓磷維塞三鈉單水合物計等於或少於0.7%、0.67%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%或0.05%總雜質。可藉由在此項技術中已知之多種技術量測雜質，該等技術包括(但不限於)高效液相層析(High Performance Liquid Chromatography，HPLC)。

如本文所使用，層析純化係指使用層析裝置或方法分離溶解於移動相中之混合物。實例分離方法包括HPLC、超臨界流體層析(Supercritical Fluid Chromatography，SFC)(均在分批模式下及在連續模式下，例如模擬移動床(Simulated Moving Bed，SMB))及相關技術。該等方法包括(但不限於)傳統單管柱分批層析、連續層析或穩態連續注射方法。連續層析方法包括(但不限於)多管柱連續層析方法，包括逆流層析方法，諸如SMB或稱為「Varicol™」方法之非穩態連續

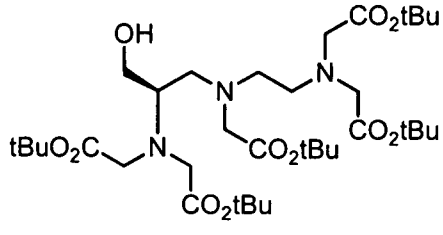
層析方法。如本文所描述之層析方法不包括諸如離子交換之簡單過濾技術，或諸如通過較短二氧化矽管柱過濾(一般在此項技術中稱為柱塞過濾)之批量清除程序。

本申請案進一步提供一種製備乩磷維塞三鈉單水合物之醫藥學上可接受之調配物的方法，其包含：

(a) 使4,4-二苯基環己醇與三氯化磷反應以形成二氯((4,4-二苯基環己基)氧基)膦；

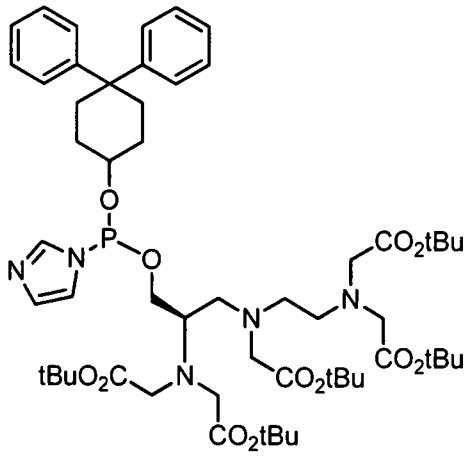
(b) 使二氯((4,4-二苯基環己基)氧基)膦與1*H*-咪唑反應以形成1,1'-(((4,4-二苯基環己基)氧基)膦二基)雙(1*H*-咪唑)；

(c) 使1,1'-(((4,4-二苯基環己基)氧基)膦二基)雙(1*H*-咪唑)與式(1)化合物反應：



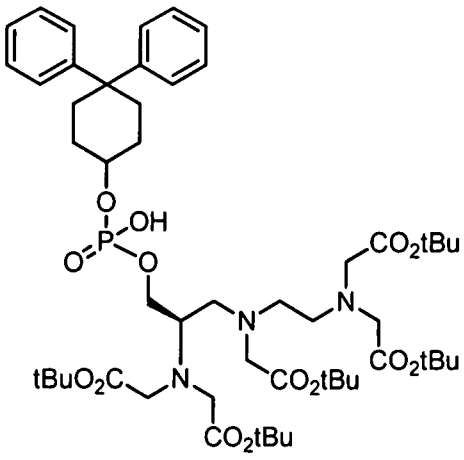
(1)

以形成式(2)化合物：



(2)；

(d) 在鹽酸及過氧化氫存在下水解且氧化式(2)化合物以形成式(3)化合物：



(3)

之後在鹽酸存在下進一步水解以形成磷維塞(fosvoset)；

(e) 使磷維塞之水溶液與氧化釓反應，之後與氫氧化鈉反應以形成釓磷維塞三鈉單水合物；

其中該方法較佳僅僅包含一次層析純化以便移除雜質。

在成批製備藥劑期間，減少層析純化步驟數目之合成方法為較佳的。如此項技術中已知，術語成批製備係指大規模生產支持藥劑之商業銷售及使用所需的材料。成批製備之實施容易與用於非商業目的之小型實驗室規模方法區分開來。一般技術者將瞭解，大規模移除雜質之方法受較高材料成本及適合之層析設備的有限可用性約束。

在一些實施例中，本文所述之方法係以約10 kg至約70 kg、約20 kg至約60 kg、約30 kg至約60 kg、約40 kg至約60 kg或約50 kg至約60 kg之規模進行。

在一些實施例中，在約-20℃至約-10℃之溫度下或在約-12℃至約-20℃之溫度下在包含四氫呋喃之溶劑中進行4,4-二苯基環己醇與三氯化磷之反應。在一些實施例中，(a)中的每當量4,4-二苯基環己醇使用約1至約1.2當量之三氯化磷。在一些實施例中，(a)中的每當量4,4-二苯基環己醇使用約1.1至1.15當量之三氯化磷。在一些實施例中，在(b)之反應中在不分離或純化的情況下使用來自(a)之產物。

在一些實施例中，藉由一種方法進行二氯((4,4-二苯基環己基)氧

基)膦與1*H*-咪唑之反應，該方法包含在約0℃至約15℃之溫度下添加1*H*-咪唑於四氫呋喃中之溶液至二氯((4,4-二苯基環己基)氧基)膦於四氫呋喃中之溶液中且在約10℃至約20℃下或在約12℃至約18℃下攪拌溶液約一小時。在一些實施例中，每當量二氯((4,4-二苯基環己基)氧基)膦使用約4至約6當量、約4.5至約5當量或約4.7至5當量之1*H*-咪唑。在一些實施例中，在(c)反應中在不分離或純化的情況下使用來自(b)之產物。

在一些實施例中，藉由一種方法進行1,1'-(((4,4-二苯基環己基)氧基)膦二基)雙(1*H*-咪唑)與式(1)化合物之反應，該方法包含在約10℃至約20℃下或在約12℃至約18℃下將式(1)化合物之庚烷溶液添加至來自(b)之1,1'-(((4,4-二苯基環己基)氧基)膦二基)雙(1*H*-咪唑)之四氫呋喃溶液中，且攪拌該溶液約一小時。在一些實施例中，在(d)反應中在不分離或純化的情況下使用來自(c)之產物。

在一些實施例中，藉由一種方法進行式(2)化合物之水解及氧化，該方法包含在約10℃至約20℃下或在約12℃至約18℃下添加水及用鹽酸調節2.5至3之pH，且隨後添加過氧化氫且攪拌約15至約20小時，或約15小時。在一些實施例中，在水及鹽酸存在下進行式(3)化合物之水解。在一些實施例中，藉由一種方法分離來自(d)之磷維塞，該方法包含分離水相且用氫氧化鈉處理該水相至約2.5至約3.5之pH，之後用四氫呋喃萃取，之後用氫氧化鈉二次處理以調節pH至約5.5至約6.5，之後蒸餾以移除第三丁醇及溶劑，之後添加水及鹽酸至1.5至約2之pH，之後藉由過濾收集。

在一些實施例中，藉由一種方法進行磷維塞之水溶液與氧化釩之反應，該方法包含在小於約5之pH下用鹽酸將磷維塞之水溶液的pH調節至約3.5至約4，或約3.7，且在約50℃至約65℃，或約55℃至約60℃下用至少一當量或約1至約1.01當量之氧化釩處理，之後加熱至

約85℃至約95℃。在一些實施例中，該方法進一步包含用氫氧化鈉調節溶液之pH至約5.5至約6且在約85℃至約95℃下加熱以形成釓磷維塞三鈉單水合物。

在一些實施例中，該方法進一步包含在pH大於7.5下過濾釓磷維塞三鈉單水合物之水溶液。此步驟允許移除過量釓。在一些實施例中，在約9至約12或約10.5之pH下過濾溶液。

在一些實施例中，該方法包含用強酸陽離子樹脂處理釓磷維塞三鈉單水合物之水溶液。此步驟允許移除過量釓。在一些實施例中，溶液之pH為約6至約7，或約6.5。在一些實施例中，強酸陽離子樹脂包含由二乙烯苯交聯之聚苯乙烯(例如Applexion XA 2033，來自Novasep)。

在一些實施例中，該方法進一步包含在處理至約6至約7、約6.2至約6.8、或約6.5之pH之後用鹽酸調節釓磷維塞三鈉單水合物水溶液之pH，之後超過濾以移除內毒素，藉由奈米過濾濃縮，且噴霧乾燥以形成釓磷維塞三鈉單水合物。

在一些實施例中，在(c)之前，該方法包含：

(i) 在二異丙基乙胺及碘化鉀存在下在包含二甲基甲醯胺之溶劑中使(*R*)-2-胺基-3-((2-胺基乙基)胺基)丙-1-醇三鹽酸鹽與2-溴乙酸第三丁酯反應以形成包含式(1)化合物之溶液；

(ii) 在(i)之後，在約40℃至約60℃下用二乙醇胺處理溶液；

(iii) 在(ii)之後，添加溶液至水與庚烷之混合物中，分離有機相，且用水萃取有機相以形成式(1)化合物之有機溶液；及

(iv) 在(iii)之後，經較短矽膠管柱過濾有機溶液。

在一些實施例中，每當量(*R*)-2-胺基-3-((2-胺基乙基)胺基)丙-1-醇使用5至6當量之2-溴乙酸第三丁酯。在一些實施例中，在二異丙基乙胺及碘化鉀存在下在二甲基甲醯胺中進行(*R*)-2-胺基-3-((2-胺基乙

基)胺基)丙-1-醇三鹽酸鹽與5至6當量之2-溴乙酸第三丁酯的反應以形成式(1)化合物之溶液。在一些實施例中，每當量(*R*)-2-胺基-3-((2-胺基乙基)胺基)丙-1-醇使用約5.5當量之2-溴乙酸第三丁酯。在一些實施例中，每當量(*R*)-2-胺基-3-((2-胺基乙基)胺基)丙-1-醇使用約3至約4當量或約3至約3.5當量之碘化鉀。在一些實施例中，每當量(*R*)-2-胺基-3-((2-胺基乙基)胺基)丙-1-醇使用約8至約9當量或約8.4至約8.6當量之二異丙基乙胺。在一些實施例中，藉由在約20℃至約30℃下或在約22℃至約28℃下添加碘化鉀至(*R*)-2-胺基-3-((2-胺基乙基)胺基)丙-1-醇之四氫呋喃溶液中，之後冷卻至約5℃至約15℃，或在約7℃至約13℃下添加二異丙基乙胺，添加2-溴乙酸第三丁酯，且隨後在約45℃至約55℃或約47℃至約53℃下攪拌來進行(i)中之反應。

在一些實施例中，在約45℃至約55℃或約47℃至約53℃之溫度下進行(ii)。在一些實施例中，每當量(*R*)-2-胺基-3-((2-胺基乙基)胺基)丙-1-醇使用約0.9至約1.1當量、約0.95至約1.05當量之二乙醇胺。二乙醇胺係用以消耗過量2-溴乙酸第三丁酯，其提高式(1)化合物之庚烷溶液的純度。

在一些實施例中，在庚烷中使用較短矽膠管柱進行有機溶液之該過濾。

在一些實施例中，在(c)之前該方法進一步包含：

(i-a) 在三乙胺存在下在包含甲苯之溶劑中使L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽與二碳酸二第三丁酯反應以形成*N*-(第三丁氧基羰基)-L-絲胺酸甲酯；

(i-b) 在(i-a)之後，用鹽水溶液洗滌溶液；

(i-c) 在(i-b)之後，使在甲苯中之*N*-(第三丁氧基羰基)-L-絲胺酸甲酯與1,2-乙二胺反應以形成(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-第三丁酯在甲苯中之溶液；

(i-d) 在(i-c)之後，濃縮溶液以形成固體，漿化固體，濃縮漿料以形成固體，且自包含四氫呋喃之溶劑使固體結晶；

(i-e) 在(i-d)之後，使(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-第三丁酯與就地產生的二硼烷反應以形成(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥基丙-2-基)胺基甲酸(*R*)-第三丁酯；及

(i-f) 在(i-e)之後，使(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥基丙-2-基)胺基甲酸(*R*)-第三丁酯與鹽酸水溶液反應以形成(*R*)-2-胺基-3-((2-胺基乙基)胺基)丙-1-醇三鹽酸鹽。

在一些實施例中，在(i-a)中，藉由一種方法進行L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽與二碳酸二第三丁酯之反應，該方法包含在約10℃至約20℃或約12℃至約18℃下添加三乙胺至L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽與二碳酸二第三丁酯之混合物中，之後升溫溶液至環境溫度。在一些實施例中，每當量L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽使用約1至約1.05當量或約1至約1.01當量之二碳酸二第三丁酯。在一些實施例中，每當量L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽使用約1至約1.2當量或約1.1至約1.15當量之三乙胺。

在一些實施例中，在(i-b)中使用10%鹽水溶液。在一些實施例中，每公升來自(i-a)之*N*-(第三丁氧基羰基)-L-絲胺酸甲酯的甲苯溶液使用約0.7至約0.8公升或約0.75公升之10%鹽水溶液。在一些實施例中，在添加鹽水溶液之前甲苯中的*N*-(第三丁氧基羰基)-L-絲胺酸甲酯之濃度為約1.5 M至約1.7 M或約1.6 M至約1.65 M。

在一些實施例中，在用鹽水洗滌之後分離有機相之後，在甲苯中在20℃至約30℃之溫度下或在甲苯中在約20℃至約26℃下進行*N*-(第三丁氧基羰基)-L-絲胺酸甲酯與1,2-乙二胺之反應。在一些實施例中，每當量*N*-(第三丁氧基羰基)-L-絲胺酸甲酯使用約6至約6.5當量或約6至約6.1當量之1,2-乙二胺。

在一些實施例中，藉由一種方法進行(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥

基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-第三丁酯與二硼烷氣體之反應，該方法包含在約-5℃至約5℃或約-3℃至約3℃之溫度下向(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-第三丁酯於四氫呋喃中之溶液中鼓泡二硼烷氣體，且隨後升溫至環境溫度。在一些實施例中，藉由一種方法進行(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥基丙-2-基)胺基甲酸(*R*)-第三丁酯與鹽酸之反應，該方法包含用稀鹽酸溶液處理來自(i-e)之四氫呋喃溶液，藉由蒸餾移除有機溶劑，冷卻至約10℃至約25℃，過濾以移除硼酸，進一步濃縮溶液且過濾以移除硼酸。

在一些實施例中，在(i-f)中，鹽酸為濃鹽酸。在一些實施例中，在(i-f)中，藉由一種方法進行(*R*)-2-胺基-3-((2-胺基乙基)胺基)丙-1-醇與鹽酸之反應，該方法包含添加濃鹽酸以使固體沈澱；及藉由過濾收集固體。

在一些實施例中，該方法包含在步驟(a)之前，在雷尼鎳(Raney nickel)及氫氣存在下在四氫呋喃中氫化4,4-二苯基環己-2-烯酮。在一些實施例中，每當量4,4-二苯基環己-2-烯酮使用約0.2至約0.4當量、約0.25至約0.35當量或約0.25至約0.3當量之雷尼鎳。

如本文所使用，「tBu」為第三丁基。

使用方法及組合物

在一些實施例中，本申請案提供一種生物組份之磁共振成像之方法，該方法包含向病患投與診斷有效量之根據本文所述方法中之任一者製備的釓磷維塞三鈉單水合物，及自其形成圖像。

在一些實施例中，本申請案提供生物組份之x射線成像之方法，該等方法包含向病患投與診斷有效量之根據本文所述方法中之任一者製備的釓磷維塞三鈉單水合物，及自其形成圖像。

在另一實施例中，本申請案提供一種根據本文所述方法中之任一者製備的釓磷維塞三鈉單水合物之醫藥學上可接受之調配物。

在另一實施例中，本申請案提供投與根據本文所述方法中之任一者製備的釓磷維塞三鈉單水合物之方法，其包含以下步驟：

a) 抽取病患之血液至含有該釓磷維塞三鈉單水合物之注射器中；

b) 在注射器中混合血液與該釓磷維塞三鈉單水合物；及

c) 再注射混合物至病患中。

如本文中所用，可互換使用之術語「病患」係指任何動物，其包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人。

就注射而言，調配劑應僅具有適度的黏度以允許快速方便的注射。黏度應小於10厘泊，或較佳地小於5厘泊，或更佳地小於2厘泊。就注射而言，調配劑亦應不具有過度的重量莫耳滲透濃度，因為此可增大毒性。重量莫耳滲透濃度應小於3000毫滲克分子/公斤或較佳地小於2500毫滲克分子/公斤或最佳地小於900毫滲克分子/公斤。

本發明之醫藥組合物包含根據本文所述方法中之任一者製備的釓磷維塞三鈉單水合物，連同任何醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。可在醫藥組合物中使用的醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、TRIS(參(羥甲基)胺基甲烷)、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如魚精蛋白硫酸鹽)、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

根據本發明，醫藥組合物可以無菌可注射製劑形式存在，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。可根據此項技術中已知之技術使用適

當之分散或濕潤劑及懸浮劑調配此懸浮液。無菌可注射製劑亦可為無毒的非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。可採用之可接受媒劑及溶劑為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。為此目的，可採用之任何溫和的不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。諸如油酸及其甘油酯衍生物之脂肪酸適用於製備可注射劑，而諸如橄欖油或蓖麻油之天然的醫藥學上可接受之油(尤其呈其聚氧乙基化型式)同樣可以。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如Ph. Helv.或類似醇。可能需要注射預結合無菌白蛋白或血漿替代溶液之試劑。或者，可使用含有造影劑且將其與抽取至注射器中之血液混合的器具/注射器；隨後再將此注射至病患中。

可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入型儲集囊以含有習知的醫藥學上可接受之無毒載劑、佐劑及媒劑的給藥調配物形式投與包含釓磷維塞三鈉單水合物之醫藥組合物。如本文所使用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸液技術。

在經口投與時，可以任何經口可接受之劑型投與醫藥組合物，該劑型包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於經口使用之錠劑的情況下，通常使用之載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦通常添加諸如硬脂酸鎂之潤滑劑。對於以膠囊形式經口投與，適用之稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當需要水性懸浮液用於口服使用時，將活性成份與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，則亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

或者，在以用於經直腸投與之栓劑形式投與時，可藉由混合試

劑與適合之無刺激性的賦形劑來製備醫藥組合物，該賦形劑在環境溫度下為固體而在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔化以釋放藥物。該等材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

如之前所指出，本發明之醫藥組合物亦可局部投與，尤其在治療標靶包括藉由局部塗覆可容易到達之區域或器官時，該等區域或器官包括眼、皮膚或下腸道。對於此等區域或器官之每一者，易於製備適當局部調配物。針對下腸道之局部施用可以直腸栓劑調配物(參見上文)或以適當灌腸劑調配物實現。亦可使用局部經皮貼片。

對於局部施用，醫藥組合物可調配於含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組份的適合軟膏中。用於局部投與本發明化合物之載劑包括(但不限於)礦物油、液體礦脂、白礦脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，醫藥組合物可調配於含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中之活性組份的適合洗劑或乳膏中。適合之載劑包括(但不限於)礦物油、單硬脂酸脫水山梨糖醇酯、聚山梨酸酯60、十六烷基酯蠟、十六醇十八醇、2-辛基十二烷醇、苄醇及水。

對於眼用用途，醫藥組合物可在有或無諸如氯苄烷銨之防腐劑之情況下，於等張、pH值經調節之無菌生理鹽水中調配成微米尺寸化懸浮液，或較佳於等張、pH值經調節之無菌生理鹽水中調配成溶液。或者，對於眼用用途，醫藥組合物可調配於諸如石蠟脂之軟膏中。

對於藉由經鼻噴霧劑或吸入來投與，根據在醫藥調配技術中熟知之技術製備本發明之醫藥組合物，且可採用苄醇或其他適合之防腐劑、促進生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知的增溶或分散劑將該等醫藥組合物製備成於生理鹽水中之溶液。

劑量取決於診斷成像儀器之靈敏度以及造影劑之組成。舉例而

言，對於MRI成像，含有高順磁性物質(例如釓(III))之造影劑的劑量一般需要低於含有較小磁矩之順磁物質(例如鐵(III))的造影劑之劑量。較佳地，活性金屬配位體錯合物之劑量將在每日約0.001 mmol/kg至1 mmol/kg體重之範圍內。更佳地，劑量將在每日約0.005 mmol/kg與約0.05 mmol/kg體重之範圍內。

然而，應理解用於任何特定病患之特定給藥方案將亦取決於多種因素，包括年齡、體重、整體健康、性別、飲食、投與時間、排泄速率、藥物組合及治療醫師之判斷。

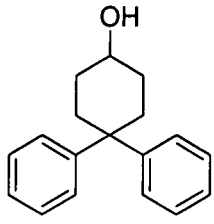
在投與適當劑量之根據本文所述方法中之任一者製備的釓磷維塞三鈉單水合物或其組合物之後，進行磁共振成像。脈衝序列(反轉回復，IR；自旋回波，SE；回波平面，EPI；飛行時間，TOF；加快版FLASH；梯度回波，GE)之選擇及成像參數值(回波時間，TE；反轉時間，TI；重複時間，TR；翻轉角等)將受所尋求的診斷資訊支配。一般而言，若吾人需要獲得T1加權影像，則TE應小於30毫秒(或最小值)以最大化T1加權。反之，若吾人需要量測T2，則TE應大於30毫秒以最小化競爭性T1影響。對於T1及T2加權影像，TI及TR將保持大致相同；TI及TR一般分別為約5-1000毫秒及2-1000毫秒數量級。

釓磷維塞三鈉單水合物適用於腫瘤、血腦障壁崩潰及其他病灶之一般成像。此外，其極適用於檢查灌注，亦即至組織中及出自組織(心、腦、腿、肺、腎、腫瘤等)及血管(MR血管造影術)之血液流量。此外，可使用試劑以在認知事件期間增強腦中的信號變化(功能性MRI)。

預期亦可使用釓磷維塞三鈉單水合物以增強診斷x射線成像。在此等情況下，試劑之劑量將大致等於MRI中之劑量(0.001 mmol/kg - 10 mmol/kg)。對於所有技術，造影劑之使用及投與及成像機器上的設置為此項技術中已知或按一般接受的原理使用。

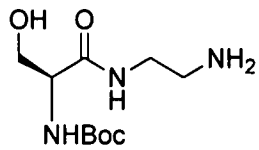
實例

實例1. 製備4,4-二苯基環己醇



在-3℃至3℃下在氮氣下謹慎添加雷尼鎳(67 g，1.14 mol)至四氫呋喃(3 L)中之4,4-二苯基環己-2-烯酮(1 kg，4.03 mol)之溶液中，其中使用少量四氫呋喃作為淋洗劑。用氮氣吹掃反應容器，使其升溫至環境溫度且在5巴下用氫氣加壓。放熱引起溫度上升至約30℃，且隨後攪拌反應混合物直至壓力穩定。用氮氣替換頂部空間的氫氣，且在40℃下攪拌混合物1小時。過濾溫熱的溶液，且用四氫呋喃(500 mL)洗滌濾餅，之後用蒸餾水(250 mL)洗滌。藉由蒸餾濃縮溶液，溫度沒有超過82℃。添加甲醇(4 L)，且持續蒸餾直至剩餘約一半體積。冷卻溶液至-3℃至3℃，分離產物，用冷甲醇洗滌，隨後在50℃下在真空中乾燥以得到標題化合物(925 g)。濃縮來自第一批的母液至大致原始體積之30%，且分離第二批標題化合物(51 g)。

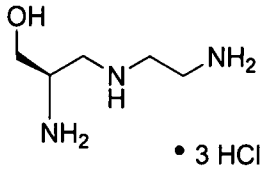
實例2. 製備(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-第三丁酯



用二碳酸二第三丁酯(1.42 kg，6.48 mol)處理在12℃-18℃下的經攪拌之L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽(1 kg，6.42 mol)於甲苯(4 L)中之混合物，隨後用三乙胺(726 g，7.17 mol)處理1至2小時。隨後升溫反應物至環境溫度，且攪拌另外2小時。稍微冷卻反應混合物，用10%鹽水溶液(3 L)處理，迅速攪拌30分鐘且使其靜置45分鐘以允許相分離。分離有機相且歷經1-3小時將其添加至1,2-乙二胺(2.34 kg，38.9 mol)於

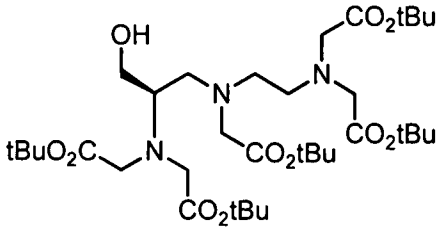
甲苯(1200mL)中之溶液中，同時保持溫度在20℃-26℃下。在環境溫度下攪拌反應混合物5小時，隨後在60℃下在減壓下濃縮。於二甲苯(5 L)中將產物再製成漿液且在60℃下在減壓下再次濃縮。在54℃-60℃下將所得固體溶解於四氫呋喃(7 L)中，在54℃-60℃下保持一個小時，隨後使其冷卻至環境溫度。藉由過濾來分離所得固體，用少量四氫呋喃洗滌且在真空中乾燥以得到標題化合物(1.27 kg)。

實例3. 製備(*R*)-2-胺基-3-(2-胺基乙胺基)-1-丙醇三鹽酸鹽



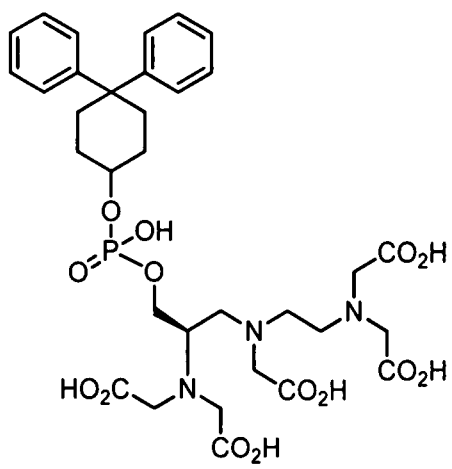
就地產生二硼烷氣體且隨後在-3℃至3℃下向實例2之產物(1 kg，4.04 mol)於四氫呋喃(9 L)中之溶液中鼓泡。使溶液升溫至環境溫度，攪拌另外12小時隨後再冷卻至-3℃至3℃且用稀鹽酸水溶液(4 L)處理。用氮氣吹掃反應容器，隨後加熱至95℃-110℃以移除四氫呋喃。冷卻反應混合物至10℃-25℃，維持3小時且過濾以移除硼酸。用蒸餾水洗滌濾餅，且在減壓下藉由蒸餾濃縮濾液及洗液。冷卻蒸餾釜至環境溫度，且藉由過濾移除第二批硼酸。再次用蒸餾水洗滌濾餅，且在減壓下濃縮濾液及洗液。隨後在環境溫度下添加濃鹽酸至蒸餾釜中直至鹽酸莫耳濃度大於7。隨後在環境溫度下緩慢添加正丁醇(700 mL)與乙醇(390 mL)之混合物至反應混合物水溶液中，且持續攪拌至少3小時。藉由過濾來收集沈澱產物，依次用酸化乙醇及乙醇洗滌，隨後乾燥以得到標題化合物(696 g)。

實例4. 製備1-羥甲基二伸乙基三胺五乙酸五-第三丁酯(式(1)



逐份添加碘化鉀(2.1 kg，12.7 mol)至經攪拌之實例3之產物(1 kg，4.12 mol)於二甲基甲醯胺(6.7 L)中之溶液中，同時保持溫度在22℃-28℃下。隨後攪拌反應混合物1小時，冷卻至7℃-13℃，且用二異丙基乙胺(4.53 kg，35.1 mol)處理；使用另外的二甲基甲醯胺(5 L)作為淋洗劑。在7℃-13℃下攪拌反應混合物1小時，隨後用溴乙酸第三丁酯(4.42 kg，22.7 mol)處理歷經1小時之時間，同時維持低於50℃之溫度；使用另外的二甲基甲醯胺(16 L)作為淋洗劑。隨後在47℃-53℃下攪拌反應混合物且藉由HPLC監測。一旦完成，就添加二乙醇胺(430 g，4 mol)於二甲基甲醯胺(450 mL)中之溶液連同二甲基甲醯胺(6.7 L)作為淋洗劑。在47℃-53℃下歷經2小時之後，冷卻反應混合物至17℃-23℃，隨後轉移至經攪拌之蒸餾水(5 L)與庚烷(7 L)之混合物中。隨後用二甲基甲醯胺(100 mL)及蒸餾水(5 L)洗滌反應容器，且添加合併之洗液至水/庚烷混合物中。在17℃-23℃下攪拌30分鐘之後，保持反應混合物靜置45分鐘以允許相分離。隨後分離有機相，用蒸餾水洗滌兩次且穿過使用庚烷作為溶離劑之較短矽膠管柱，以得到呈庚烷中之溶液形式的標題化合物(經檢定含有2.3 kg)。

實例5A. 製備2,2'-((2-(((2R)-2-(雙(羧甲基)胺基)-3-((((4,4-二苯基環己基)氧基)(羥基)磷醯基)氧基)丙基)(羧甲基)胺基)-乙基)氮二基)二乙酸(磷維塞)



在-18℃至-12℃下歷經10小時時間將無水四氫呋喃(24 L)中的實

例1之產物(431 g，1.7 mol)添加至三氯化磷(261 g，1.9 mol)於四氫呋喃(11 L)中之溶液中。在-18℃至-12℃下攪拌反應混合物另外2小時，稀釋至四氫呋喃(22 L)中，冷卻至0℃至8℃，隨後在0℃至15℃下用1*H*-咪唑(564 g，8.3 mol)於四氫呋喃(22 L)中之溶液處理。使反應混合物升溫至12℃-18℃，隨後攪拌1小時。隨後歷經1小時之時間添加實例4之產物的庚烷溶液至反應混合物中。持續攪拌另外1小時，隨後添加蒸餾水(1.4 L)至反應容器，之後添加庚烷(1.5 L)。當繼續維持溫度在12℃-18℃下時，添加一半濃鹽酸直至pH量測為2.5至3.0。攪拌反應物30分鐘，隨後添加35%過氧化氫(166 mL)。在環境溫度下攪拌15小時之後，冷卻反應混合物至12℃-18℃，用偏亞硫酸氫鈉溶液洗滌三次，用蒸餾水洗滌一次，隨後依次用濃鹽酸(2.8 L)及蒸餾水(1.8 L)處理。分離水相，隨後用30%氫氧化鈉水溶液處理以調節pH至2.8-3.5；收集所分離的有機相並丟棄。隨後用2.5 L四氫呋喃處理水相，攪拌30分鐘，且再次允許各相分離。重複此過程，且再一次分離水相，隨後用30%氫氧化鈉水溶液處理以調節pH至5.5-6.5。隨後在400毫巴下加熱所得溶液至80℃以移除第三丁醇及四氫呋喃。一旦完成，就冷卻蒸餾釜至17℃-23℃，用5 L蒸餾水稀釋，隨後用一半濃鹽酸處理以調節pH至1.5至1.8。再次冷卻溶液至0℃至6℃，攪拌3小時，且藉由過濾來收集所得固體。用冷酸化水(pH 1.4至1.8)洗滌且乾燥，得到標題化合物(815 g)。

實例5B 純化2,2'-((2-(((2R)-2-(雙(羧甲基)胺基)-3-((((4,4-二苯基環己基)氧基)(羥基)磷醯基)氧基)丙基)(羧甲基)胺基)-乙基)氮二基)二乙酸(磷維塞)

於1000 L反應器中製備固定相(77 kg)及異丙醇(250 L)之懸浮液，隨後轉移至DAC管柱殼體中且壓縮至23.6 cm之最終床長度。在平衡之後，裝載粗磷維塞(約2 kg)之水溶液至層析管柱上且使用水(以15

L/min 1分鐘及以30 L/min 8.5分鐘)與甲醇(以30 L/min 4分鐘)進行純化。收集在7分鐘與11.75分鐘之間溶離的主要峰值產物，彙集且直接使用於釙錯合中。約57 kg粗材料之純化需要總共29次不連續的注射。

實例6A. 製備釙磷維塞三鈉單水合物

使用稀鹽酸水溶液調節來自實例5B之產物(49.1 kg)於水(200 L)中之溶液至pH 3.7，隨後加熱至55℃-60℃，且用氧化釙(12.1 kg)處理。隨後升溫反應混合物至85℃-95℃且維持2小時。使用4%氫氧化鈉水溶液提高混合物之pH至5.5-6，隨後在85℃-95℃下維持1小時。冷卻混合物至環境溫度，且添加另外的4%氫氧化鈉水溶液以提高溶液pH至6.5。隨後藉由經二氧化矽初始過濾移除游離(未反應之)釙，之後使用強酸樹脂(例如Applexion XA 2033，Novasep)對鈉進行陽離子交換。隨後使用33%鹽酸水溶液調節所得溶離液之pH至6.5，超過濾以移除內毒素，隨後藉由奈米過濾濃縮，且噴霧乾燥以產生標題化合物。

實例6B 替代性製備釙磷維塞三鈉單水合物

使用稀鹽酸水溶液調節來自實例5B之產物(49.1 kg)於水(200 L)中之溶液至pH 3.7，隨後加熱至55℃-60℃，且用氧化釙(12.1 kg)處理。隨後升溫反應混合物至85℃-95℃且維持2小時。使用4%氫氧化鈉水溶液提高混合物之pH至5.5-6，隨後在85℃-95℃下維持1小時。冷卻混合物至環境溫度，且添加另外的氫氧化鈉水溶液以提高溶液pH至10.5。隨後藉由過濾移除過量釙，且用鹽酸水溶液調節濾液之pH至6.5。超過濾溶液以移除內毒素，隨後藉由奈米過濾濃縮，且噴霧乾燥以產生標題化合物。

實例7. 本發明之釙磷維塞三鈉單水合物之代表性分批表徵

分析	*說明*	*結果*
外觀	白色至微黃色粉末或顆粒狀粉末	符合
450 nm處之色度(AU)	≤0.030 AU	0.012 AU
識別：IR	通過測試	符合
識別：鈉	通過測試	符合
MS-32520-R檢驗(%w/w)	97.0-103.0%	99.9%
氯化物(以NaCl計；%w/w)	≤2%	<0.02%
重金屬(%w/w)	≤0.002%	符合
可溶矽(以Si計；%w/w)	≤0.05%	<0.02%
游離Gd(III)含量(%w/w)	≤0.02%	<0.016%
Gd-EDTA含量(%w/w)	≤0.10%	ND
Gd-HMDTPA含量(%w/w)	≤0.10%	<0.025%
MS-32516-R檢驗(% w/w)	≤0.13%	<0.02%
MS-32509磷酸鹽含量(%w/w)	≤0.05%	ND
MS-32516內醯胺含量(%w/w)	≤0.12%	<0.02%
N-甲基MS-32520-R	≤0.07%	<0.02%
過烷基化(Overalkylated) MS-32516	≤0.09%	<0.02%
未說明的雜質(0.6 RRT)	≤0.11%	ND
未說明的雜質(1.2 RRT)	≤0.25%	ND
總殘餘溶劑含量(%w/w)	≤0.5%	ND
甲醇(ppm)	≤3000 ppm	ND
二甲基甲醯胺(ppm)	≤880 ppm	ND
二異丙基乙胺(ppm)	≤200 ppm	ND
個別的未說明的雜質(%w/w)	≤0.05%	0.03%
總體未說明的雜質(%w/w)	≤0.30%	N/A
總雜質(%w/w)	≤0.67%	N/A
對映異構體過量(%ee)	≥97%	N/A
異構體比率	1.3-1.9	N/A
內毒素(以大腸桿菌計；EU/g)	≤26	符合
總好氧微生物含量(cfu/g)	≤200	符合
水含量	≤13.0%	5.1%

已描述本發明之許多實施例。然而，應理解，在不脫離本發明之精神及範疇的情況下可作出各種修改。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種製備釓磷維塞三鈉單水合物(gadofosveset trisodium monohydrate)之醫藥學上可接受之調配物的方法，其中該方法僅僅包含一次層析純化以便移除雜質。

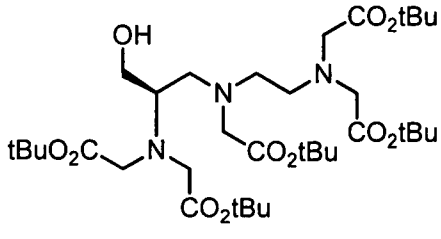
2. 如請求項1之方法，其中該調配物包含以釓磷維塞三鈉計等於或少於0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%或0.05%總雜質。

3. 如請求項1之方法，其包含：

(a)使4,4-二苯基環己醇與三氯化磷反應以形成二氯((4,4-二苯基環己基)氧基)膦；

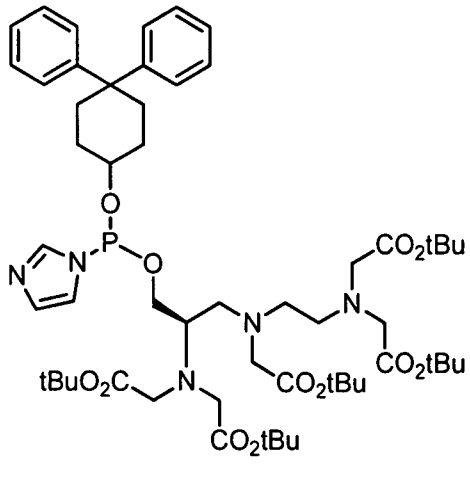
(b)使二氯((4,4-二苯基環己基)氧基)膦與1*H*-咪唑反應以形成1,1'-(((4,4-二苯基環己基)氧基)膦二基)雙(1*H*-咪唑)；

(c)使1,1'-(((4,4-二苯基環己基)氧基)膦二基)雙(1*H*-咪唑)與式(1)化合物反應：



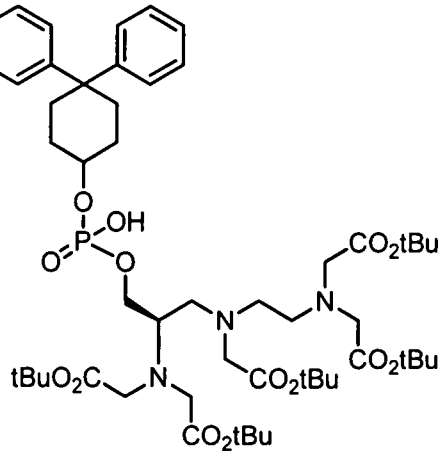
(1)

以形成式(2)化合物：



(2)；

(d) 在鹽酸及過氧化氫存在下水解且氧化該式(2)化合物以形成式(3)化合物：



(3)

之後在鹽酸存在下進一步水解以形成磷維塞；

(e) 使該磷維塞之水溶液與氧化釔反應，之後與氫氧化鈉反應以形成釔磷維塞三鈉單水合物；

其中該方法僅僅包含一次層析純化以便移除雜質。

4. 如請求項3之方法，其進一步包含在大於7.5之pH下過濾釔磷維塞三鈉單水合物之水溶液。

5. 如請求項4之方法，其中在約9至約12之pH下過濾該溶液。

6. 如請求項5之方法，其中在約10.5之pH下過濾該溶液。

7. 如請求項3之方法，其進一步包含用強酸陽離子交換樹脂處理釔磷維塞三鈉單水合物之水溶液。

8. 如請求項7之方法，其中將該處理之後的該釔磷維塞三鈉單水合物溶液之pH調節至約6至約7。

9. 如請求項8之方法，其中將該處理之後的該溶液之pH調節至約6.5。

10. 如請求項7之方法，其中該樹脂包含由二乙烯苯交聯之聚苯乙烯。

11. 如請求項3之方法，其中該調配物包含以釓磷維塞三鈉計等於或少於0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%或0.05%總雜質。

12. 如請求項3之方法，其在(c)之前另外包含：

(i) 在二異丙基乙胺及碘化鉀存在下在包含二甲基甲醯胺之溶劑中使(*R*)-2-胺基-3-((2-胺基乙基)胺基)丙-1-醇三鹽酸鹽與2-溴乙酸第三丁酯反應以形成包含式(1)化合物之溶液；

(ii) 在(i)之後，在約40℃至約60℃下用二乙醇胺處理該溶液；

(iii) 在(ii)之後，添加該溶液至水與庚烷之混合物中，分離有機相，且用水萃取該有機相以形成該式(1)化合物之有機溶液；及

(iv) 在(iii)之後，經由矽膠管柱過濾該有機溶液。

13. 如請求項12之方法，其在(i)之前包含：

(i-a) 在三乙胺存在下在包含甲苯之溶劑中使L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽與二碳酸二第三丁酯反應以形成*N*-(第三丁氧基羰基)-L-絲胺酸甲酯；

(i-b) 在(i-a)之後，用鹽水溶液洗滌該溶液；

(i-c) 在(i-b)之後，使在甲苯中之該*N*-(第三丁氧基羰基)-L-絲胺酸甲酯與1,2-乙二胺反應以形成(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-第三丁酯於包含甲苯之溶劑中的溶液；

(i-d) 在(i-c)之後，濃縮該溶液以形成固體，漿化該固體，濃縮漿料以形成固體，且自包含四氫呋喃之溶劑使該固體結晶；

(i-e) 在(i-d)之後，使(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-第三丁酯與就地產生的二硼烷反應以形成

(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥基丙-2-基)胺基甲酸(*R*)-第三丁酯；及

(i-f) 在(i-e)之後，使(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥基丙-2-基)胺基甲酸(*R*)-第三丁酯與鹽酸水溶液反應以形成(*R*)-2-胺基-3-((2-胺基乙基)胺基)丙-1-醇三鹽酸鹽。

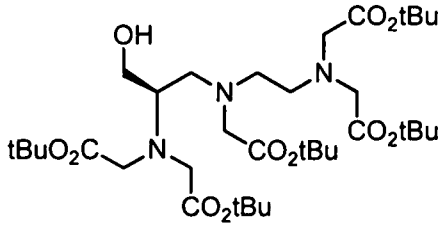
14. 如請求項3之方法，其在步驟(a)之前包含在雷尼鎳(Raney nickel)及氫氣存在下在四氫呋喃中氫化4,4-二苯基環己-2-烯酮。

15. 一種製備釓磷維塞三鈉單水合物之醫藥學上可接受之調配物的方法，其包含：

(a) 使4,4-二苯基環己醇與三氯化磷反應以形成二氯((4,4-二苯基環己基)氧基)膦；

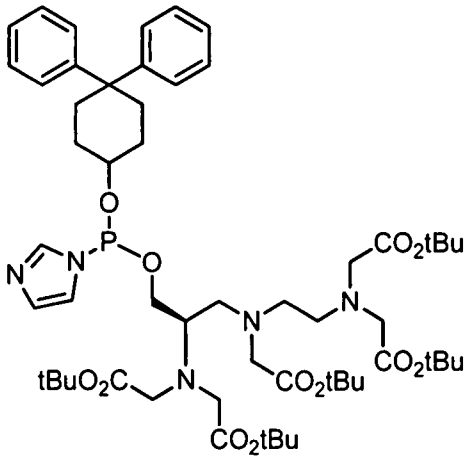
(b) 使二氯((4,4-二苯基環己基)氧基)膦與1*H*-咪唑反應以形成1,1'-(((4,4-二苯基環己基)氧基)膦二基)雙(1*H*-咪唑)；

(c) 使1,1'-(((4,4-二苯基環己基)氧基)膦二基)雙(1*H*-咪唑)與式(1)化合物反應：



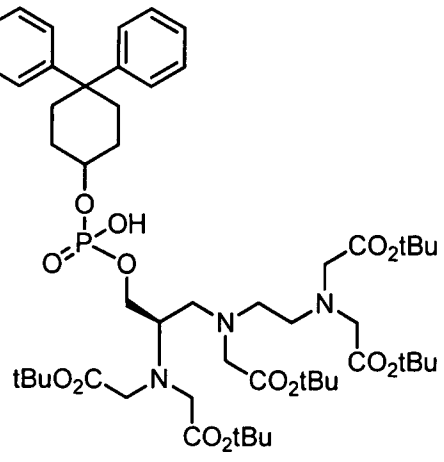
(1)

以形成式(2)化合物：



(2)；

(d) 在鹽酸及過氧化氫存在下水解且氧化該式(2)化合物以形成式(3)化合物：



(3)

之後在鹽酸存在下進一步水解以形成磷維塞；

(e) 使磷維塞之水溶液與氧化釩反應，之後與氫氧化鈉反應以形成釩磷維塞三鈉單水合物。

16. 如請求項15之方法，其在(c)之前另外包含：

(i) 在二異丙基乙胺及碘化鉀存在下在包含二甲基甲醯胺之溶劑中使(*R*)-2-胺基-3-((2-胺基乙基)胺基)丙-1-醇三鹽酸鹽與2-溴乙酸第三丁酯反應以形成包含式(1)化合物之溶液；

(ii) 在(i)之後，在約40℃至約60℃下用二乙醇胺處理該溶液；

(iii) 在(ii)之後，添加該溶液至水與庚烷之混合物中，分離有機相，且用水萃取該有機相以形成該式(1)化合物之有機溶液；及

(iv) 在(iii)之後，經由矽膠管柱過濾該有機溶液。

17. 如請求項16之方法，其在(i)之前包含：

(i-a) 在三乙胺存在下在包含甲苯之溶劑中使L-絲胺酸甲酯鹽酸鹽與二碳酸二第三丁酯反應以形成*N*-(第三丁氧基羰基)-L-絲胺酸甲酯；

(i-b) 在(i-a)之後，用鹽水溶液洗滌該溶液；

(i-c) 在(i-b)之後，使在甲苯中之*N*-(第三丁氧基羰基)-L-絲胺酸甲酯與1,2-乙二胺反應以形成(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-第三丁酯於包含甲苯之溶劑中的溶液；

(i-d) 在(i-c)之後，濃縮該溶液以形成固體，漿化該固體，濃縮漿料以形成固體，且自包含四氫呋喃之溶劑使該固體結晶；

(i-e) 在(i-d)之後，使(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)胺基甲酸(*S*)-第三丁酯與就地產生的二硼烷反應以形成(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥基丙-2-基)胺基甲酸(*R*)-第三丁酯；及

(i-f) 在(i-e)之後，使(1-((2-胺基乙基)胺基)-3-羥基丙-2-基)胺基甲酸(*R*)-第三丁酯與鹽酸水溶液反應以形成(*R*)-2-胺基-3-((2-胺基乙基)胺基)丙-1-醇三鹽酸鹽。

18. 如請求項15之方法，其在步驟(a)之前包含在雷尼鎳及氫氣存在下在四氫呋喃中氫化4,4-二苯基環己-2-烯酮。

19. 如請求項15之方法，其另外包含在大於7.5之pH下過濾釩磷維塞三鈉單水合物之水溶液。

20. 如請求項19之方法，其中在約9至約12之pH下過濾該溶液。

21. 如請求項20之方法，其中在約10.5之pH下過濾該溶液。

22. 如請求項15之方法，其另外包含用強酸陽離子交換樹脂處理釩磷維塞三鈉單水合物之水溶液。

23. 如請求項22之方法，其中將該處理之後的該釩磷維塞三鈉單水合物溶液之pH調節至約6至約7。

24. 如請求項22之方法，其中將該處理之後的該溶液之pH調節至約6.5。

25. 一種如請求項1至24中任一項製備之釩磷維塞三鈉單水合物之用途，其用於製備用以對病患之生物組份進行磁共振成像之試

劑。

26. 一種如請求項1至24中任一項製備之釩磷維塞三鈉單水合物之用途，其用於製備用以對病患之生物組份進行x射線成像的試劑。

27. 一種如請求項1至24中任一項製備之釩磷維塞三鈉單水合物的醫藥學上可接受之調配物。

28. 一種如請求項1至24中任一項製備之釩磷維塞三鈉單水合物之用途，其用於製備藉由以下步驟投與之藥劑：

a) 抽取病患之血液至含有該釩磷維塞三鈉單水合物之注射器中；

b) 在該注射器中混合該血液與該釩磷維塞三鈉單水合物；及

c) 再注射該混合物至該病患中。