



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2017년08월08일  
 (11) 등록번호 10-1766280  
 (24) 등록일자 2017년08월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 C07C 227/16 (2006.01) C07C 227/40 (2006.01)  
 C07F 5/00 (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2012-7017584  
 (22) 출원일자(국제) 2010년12월15일  
 심사청구일자 2015년09월17일  
 (85) 번역문제출일자 2012년07월06일  
 (65) 공개번호 10-2012-0101525  
 (43) 공개일자 2012년09월13일  
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/069715  
 (87) 국제공개번호 WO 2011/073236  
 국제공개일자 2011년06월23일  
 (30) 우선권주장  
 09179438.8 2009년12월16일  
 유럽특허청(EPO)(EP)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 US03172898 A1\*  
 (뒷면에 계속)  
 전체 청구항 수 : 총 11 항

(73) 특허권자  
 브라코 이미징 에스.피.에이.  
 이탈리아 20134 밀라노 비아 이. 폴리 50  
 (72) 발명자  
 마이사노 페데리코  
 이탈리아 아이-20097 산 도나토 밀라네스 비아 엑스  
 스텍스브이 아프릴 넘버 4 브라코 이미징 에스피  
 에이  
 크리벨린 페데리코  
 이탈리아 아이-20097 산 도나토 밀라네스 비아 엑스  
 스텍스브이 아프릴 넘버 4 브라코 이미징 에스피  
 에이  
 (74) 대리인  
 송봉식, 정삼영

심사관 : 박현철

(54) 발명의 명칭 **킬레이트된 화합물의 제조 방법**

**(57) 요약**

본 발명은 일반적으로 고체 매트릭스와 킬레이트화제 사이의 선택적 상호작용을 포함하는 킬레이트된 화합물의 제조 방법에 의존한다. 더 구체적으로, 본 발명은 진단제로서 유용한 킬레이트된 화합물을 신뢰할 수 있는 방식으로 높은 수율로 제조하는 것을 가능하게 한다.

(56) 선행기술조사문헌

W02000030688 A2

US20090208421 A1

US6162947 B1

US4711768 B1

KR1020060020577 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

a) 란탄족 이온으로 이루어진 균으로부터 선택된 금속 이온 성분을 함유하는 액체 조성물을 고체 지지체와 접촉시켜 금속 킬레이트된 지지체를 형성하는 단계; 및

b) 상기 금속 킬레이트된 지지체를 아미노 카르복실산 킬레이트화제 또는 그것의 염을 함유하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하고,

상기 고체 지지체가 이미노디아세트산 또는 티오유레아 관능성으로 유도체화된 수지인, 금속 킬레이트된 화합물 또는 그것의 염을 제조하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 단계 b)를 수행하기 전에 단계 a)의 금속 킬레이트된 지지체를 수성 액체 매체로 세척하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 금속 이온 성분이 금속염 또는 금속 산화물인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 금속 이온이 가돌리늄(III)인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 금속 이온 성분이 가돌리늄 아세테이트인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 단계 a) 및 단계 b)에서 액체 조성물이 수성 용액인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 액체 조성물이 주사용 물인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 금속 이온 성분을 함유하는 액체 조성물의 pH가 3 내지 8에 포함되고, 상기 금속 이온 성분이 금속염인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 아미노 카르복실산 킬레이트화제 또는 그것의 염을 함유하는 액체 조성물이 킬레이트화제에 대해서 2:1의 몰비로 메글루민을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 13**

제1항, 제2항, 제5항 및 제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 킬레이트화제가 4-카르복시-5,8,11-트리스(카르복시메틸)-1-페닐-2-옥사-5,8,11-트리아자트리데칸-13-오익산(BOPTA) 또는 제약학상 허용되는 그것의 염인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 14**

- a) 10-100mM의 농도를 가진 주사에 적합한 가돌리늄 아세테이트 수용액을 pH 3-8에서 이미노디아세트산 관능화된 수지와 접촉시켜 가돌리늄 킬레이트된 수지를 형성하는 단계; 및
- b) 상기 가돌리늄 킬레이트된 수지를 주사에 적합한 0.1-0.15M의 농도를 가진 4-카르복시-5,8,11-트리스(카르복시메틸)-1-페닐-2-옥사-5,8,11-트리아자트리데칸-13-오익산(BOPTA)-메글루민염 1:2 수용액과 접촉시키는 단계를 포함하는, 가도베네이트 디메글루민의 제조를 위한 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 고체 지지체와 킬레이트화제 사이의 선택적 이온 교환 상호작용을 포함하는 킬레이트된 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 진단제로서 유용한 킬레이트된 화합물의 제조를 가능하게 한다.

**배경 기술**

[0002] 조영제(또는 조영 매체)는 체내에서 구조 또는 유체의 대비를 증진시키기 위해 각종 의료영상 기술에서 현재 사용되고 있는 화합물들의 부류이다.

[0003] 화학적 관점에서 조영제는 구조적 특징에 의해 특징되는데, 이것은 일반적으로 조영제가 사용될 영상 기술에 좌우된다. 자기공명영상(MRI) 및 핵의학기술에서는 조영제와 치료제가 둘 다 일반적으로 적절한 킬레이트화제에 의해서 킬레이트되어 킬레이트된 화합물(또한 상자성 복합체로서 확인된다)을 형성할 수 있는 적합한 금속 이온에 의해 구성된 화합물이다. 이와 관련하여, 상기 복합체의 제조를 위한 본 분야에 공지된 통상의 과정은 적합한 매체 중에서 킬레이트화제, 일반적으로 폴리아미노 카르복실산 유도체와 주어진 금속 유도체(예를 들어, 상자성 또는 란타늄 금속 유도체, 또는 그것의 방사선 동위원소)의 반응을 예상한다. 킬레이트화제는 이처럼 구입해서 사용할 수 있거나, 또는 예를 들어 본 분야에 공지된 과정에 따라서 관능화되거나 또는 심지어 전체가 합성될 수 있다(특히 Bracco의 WO 00/30688을 참조한다).

[0004] EP 0230893은 물에서 몇몇 킬레이트화제와 금속 염화물의 반응에 의한 일련의 킬레이트화된 화합물의 제조를 개시한다. 개시된 과정의 양호한 수율과 재현성에도 불구하고 일반적으로 최종 정제 단계를 수행하여 복합체화 반응 동안 형성된 잔류 염들을 제거해야 한다.

[0005] 이 과정의 대안은, 예를 들어 킬레이트화제와 금속 할로젠화물 대신 금속 산화물의 반응일 수 있으며, 이로써 부산물로서 상기 언급된 염의 형성을 피할 수 있다(예를 들어, EP 0434345를 참조하며, 여기서는 수성 용매 시스템 중에서 테트라아자시클로데칸 유도체와 Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>의 반응에 의해서 상자성 복합체가 제조된다). 그러나, 이 방법은 반응 매체에서 출발 금속 산화물의 용해도가 낮다는 문제가 있다. 따라서, 예를 들어 생성물 분해나 원치 않는 부수적인 반응이 발생할 수 있는 위험이 따르는 격한 교반 및 고온과 같은 이런 중요한 문제를 극복하기 위한 특별한 주의가 요구된다.

[0006] Lever 등은 Nuclear Medicine & Biology, Vol. 23 pp 1013-1017 (1996)에서 Chelex 수지에 방사선 활성 납(203Pb)을 흡착시킨 다음, 이 수지를 킬레이트화 약물, 즉 디메르캅토숙신산(DMSA) 또는 디브로모숙신산(DBSA)과 접촉시켜 금속을 킬레이트화함으로써 킬레이트화 약물을 표지화하는 것을 설명한다. 그러나, 이 과정이 칼럼법을 사용하여 수행된다면 수지로부터 금속을 흡수하기 위해서 상당히 과량의 킬레이트화제가 용출되어야 하며, 결국은 최종 용액에서는 다량의 비-복합체화된 산이 방사선 표지된 복합체와 함께 회수될 것이다. 한편, 배치 방법에서는 설명된 과정이 더 낮은 수율로 발생했다.

[0007] 상기 모두로부터 전술된 단점들을 피하기 위해서 순수한 형태의 킬레이트된 화합물의 제조를 위한 편리하며 산업적 규모에도 일반적으로 적용할 수 있는 방식이 아직 필요하다는 것이 분명하다.

[0008] 이제 우리는 선택된 금속이 고체 매트릭스 상에 흡착되고, 아미노 카르복실산 킬레이트화제가 산 로딩된 매트릭스와 접촉되었을 때, 안전하며 신뢰할 수 있는 방식으로 상응하는 금속 킬레이트된 화합물이 높은 수율로 그리고 실질적으로 부산물이나 미반응 물질이 없는 형태로 선택적으로 형성될 수 있다는 것을 발견했다.

**발명의 내용**

[0009] 본 발명은

[0010] a. 금속 이온 성분을 함유하는 액체 조성물을 고체 지지체와 접촉시켜 금속 킬레이트된 지지체를 형성하는 단계; 및

[0011] b. 상기 금속 킬레이트된 지지체를 아미노 카르복실산 킬레이트화제 또는 그것의 염을 함유하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계

[0012] 를 포함하는, 금속 킬레이트된 화합물 또는 그것의 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0013] 바람직한 고체 지지체는 양이온 교환 고체 지지체, 더 바람직하게는 양이온 교환 수지, 더욱더 바람직하게는 이미노디아세트산 관능성으로 관능화된 수지이다.

[0014] 본 발명의 바람직한 구체예에 따라서, 상기 단계 a)와 b) 모두에서, 고체 지지체는 칼럼에 적용되며, 그것은 적절한 시간 프레임 동안 주어진 유속으로 적절한 액체 조성물과 함께 용출된다.

[0015] 바람직한 유속은 약 1-50 층-체적/h의 일정한 유속이고, 바람직한 칼럼 용출 시간은 약 30분 내지 약 3시간이다.

[0016] 바람직한 액체 조성물은 수성 시스템, 더 바람직하게는 물 또는 물과 유기용매 또는 무기용매의 혼합물, 또는 심지어 완충된 수성 시스템이다.

[0017] 단계 a)의 금속 이온 성분은 바람직하게 무수물 또는 수화물 형태의 할로겐화물(예를 들어, 염화물, 브롬화물 등)과 같은 무기염들, 아세트산염 등과 같은 유기염들로 구성된 군으로부터 선택되며, 염화물 및 아세트산염이 특히 바람직하다.

[0018] 금속 이온이 고려되는 한, 바람직한 이온은 전이금속 이온 및 란타늄족 금속 이온(즉, 21-30, 39-48, 57-80 및 89-103의 범위에 있는 원자 번호를 가진 금속 원소들의 이온)으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0019] 금속염 용액은 바람직하게 약 3 내지 약 8, 바람직하게 4 내지 6의 범위에서 pH 값을 가진다.

[0020] 일단 금속이 단계 a)에 따라서 고체 지지체 상에 흡착된 다음, 아미노 카르복실산 킬레이트화제를 함유하는 액체 조성물이 단계 b)에 따라서, 바람직하게 칼럼 용출에 의해서 상기 지지체와 접촉된다.

[0021] 킬레이트화제는 바람직하게 금속 이온 성분이 용해된 동일한 수성 시스템에 용해되며, 바람직한 킬레이트화제는 매트릭스 상에 흡착된 금속 이온을 선택적으로 제거할 수 있는 아미노 카르복실산 화합물이다. 4-카르복시-5,8,11-트리스(카르복시메틸)-1-페닐-2-옥사-5,8,11-트리아자트리데칸-13-오익산(BOPTA) 및 디에틸렌 트리아민 펜타아세트산(DTPA)와 같은 펜타카르복실산 유도체가 특히 바람직하다.

[0022] 바람직한 구체예에 따라서, 단계 a) 후에 고체 지지체는 후속 단계 b)를 수행하기 전에 세척 단계를 거치며, 이로써 고체 물질 상에 지지되지 않은 미량의 잔류 금속이 제거될 수 있다.

[0023] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은

[0024] a. 10-100mM의 농도를 가진 주사에 적합한 가돌리늄 아세테이트 수용액을 pH 3-8에서 이미노디아세트산 관능화된 수지와 접촉시켜 가돌리늄 킬레이트된 수지를 형성하는 단계; 및

[0025] b. 상기 가돌리늄 킬레이트된 수지를 주사에 적합한 0.1-0.15M의 농도를 가진 BOPTA-메글루민염 1:2 수용액과 접촉시키는 단계

[0026] 를 포함하는 방법에 관한 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0027] 본 발명은
- [0028] a. 금속 이온 성분을 함유하는 액체 조성물을 고체 지지체와 접촉시켜 금속 킬레이트된 지지체를 형성하는 단계; 및
- [0029] b. 상기 금속 킬레이트된 지지체를 아미노 카르복실산 킬레이트화제 또는 그것의 염을 함유하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계
- [0030] 를 포함하는, 금속 킬레이트된 화합물 또는 그것의 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0031] 달리 제공되지 않는다면, 용어 "킬레이트화제"(또는 "킬레이트화 부분" 또는 "리간드" 또는 "킬레이터"라고도 표시된다)는 그 자체로 또는 염의 형태로 금속과 적어도 하나의 배위된 결합을 함유하는 복합체를 형성할 수 있는 화학적 부분, 제제, 화합물 또는 분자를 의미한다.
- [0032] 용어 "킬레이트된 화합물", "킬레이트된 복합체" 또는 "복합체"는 킬레이트화제와 연결된 금속 이온으로 구성된 화합물을 의미한다. 표현 "고체 매트릭스" 또는 "고체 지지체" 또는 "고체 물질"은, 예를 들어 수지, 젤, 중합체 물질 등과 같은 어떤 종류의 이온 교환 지지체를 포함한다.
- [0033] 따라서, 용어 "... 상에 흡착된"은 금속 이온이 고체 지지체에 결합되어 금속 로딩된 고체 지지체를 구성한다는 것을 나타내기 위해서 사용된다.
- [0034] 본 발명의 바람직한 구제예에 따라서, 고체 지지체는 그대로 또는 결국은 예를 들어 물과 같은 수성 매체에서 슬러리화되어 칼럼, 전형적으로는 유기합성 분야에서 통상 사용되는 것들로부터 선택되는 크로마토그래피 칼럼에 적용된다.
- [0035] 사용하기 전에 고체 지지체는, 예를 들어 물로 여러 번 세척하는 것과 같은 본 분야에 공지된 과정을 이용해서, 칼럼으로부터 누출되어 용출물에 수집될 수 있는 최종적인 불순물을 제거하기 위해 선택적으로 처리된다. 전술된 대로, 본 발명의 킬레이트된 화합물은 선택된 아미노 카르복실산 킬레이트화제를 함유하는 액체 조성물을 선택된 금속 이온이 로딩된 고체 지지체와 접촉시킴으로써 선택적으로 얻어진다. 바람직한 복합체는 전형적으로 고체 지지체와 선택된 킬레이트화제 사이의 이온 금속 교환 상호작용에 의해서 얻어진다.
- [0036] 더 상세하게는, 고체 지지체는 액체 매체에 존재하는 주어진 금속 이온과 가역적으로 결합하고, 이로써 지지체가 접촉하고 있는 액체로부터 금속 이온을 제거하거나 교환한다. 이러한 접촉은, 예를 들어 언급된 액체 매체와 함께 고체 지지체를 혼합하거나, 또는 바람직하게는 상기 지지체를 함유하는 칼럼을 통해 액체 매체를 용출시킴으로써 실현될 수 있다.
- [0037] 이 방식에서, 바람직한 고체 지지체는 수지, 젤 또는 중합체 물질로부터 선택된 이온-교환 물질이다. 더 바람직하게, 고체 지지체는 양이온 교환 지지체, 더 바람직하게 양이온 교환 수지, 더욱더 바람직하게는 양이온 킬레이트화 수지이다.
- [0038] 또한, 다양하게 관능화된 양이온 교환 수지들이 바람직하며, 이미노디아세트산 또는 티오유레아 부분으로 유도체화된 수지들이 가장 바람직하다.
- [0039] 상기 고체 지지체의 비제한적인 예들은 특히 Amberlite IRC 748 I(Rohm and Haas Company, 미국 필라델피아), Purolite S-930(The Purolite Company, 미국 펜실베이니아 발라 신위드), Lewatit TP207 및 Lewatit TP 208(Lanxess AG, 독일 레버쿠젠), Chelex 100(Bio-Rad Laboratories, 미국 캘리포니아 리치몬드)이며, 후자의 것이 특히 바람직하다. 고체 지지체를 함유하는 칼럼이 상기 언급된 단계 a)에 따라서, 금속 이온 성분을 함유하는 액체 매체로, 예를 들어 중력이나 변형 압력 용출에 의해서, 또는 적합한 펌프에 의해서, 적절한 시간 프레임 동안 모니터링되는 유속으로 로딩된다. 이러한 조건에서 수지는 전형적으로 복합체화에 의해서 금속을 가역적으로 흡착할 수 있고, 이로써 금속 이온 로딩된 고체 수지가 구성된다. 선택된 지지체, 또는 선택된 금속 이온을 함유하는 액체 조성물의 농도나 점도에 따라서, 바람직한 용출 시간은 약 30분 내지 약 3시간이고, 바람직한 모니터링되는 유속은 약 1-50 층-체적/h의 일정한 유속이다.
- [0040] 전형적으로, 칼럼을 통한 용출(또는 어떤 경우 동일한 용출된 매체를 재순환시킴으로써 수행되는 다수의 용출)은 지지체의 바람직한 퍼센트, 예를 들어 매트릭스의 이론 용량의 약 70-100%가 금속 이온으로 킬레이트화될 때까지 일어난다. 로딩된 금속의 유효량은 용출된 용액에서 금속 농도를 측정하고, 로딩된 금속의 전체 몰량 차이를 계산함으로써 적절하게 모니터링될 수 있다.
- [0041] 금속 이온 성분은 무수물이나 수화물 형태의 할로젠화물(예를 들어, 염화물, 브롬화물 등)과 같은 무기염 및

아세트산염 등과 같은 유기염으로부터 선택된다. 바람직한 금속 이온 성분은 아세트산염 또는 염화물이다.

- [0042] 금속 이온은 바람직하게 전이금속 이온 및 란탄족 금속 이온(즉, 21-30, 39-48, 57-80 및 89-103의 범위에 있는 원자 번호를 가진 금속 원소들의 이온), 알루미늄(III), 갈륨(III), 인듐(III), 주석(II), 및 납(II)으로 구성된 군으로부터 선택되며, 란탄족 및 전이금속의 이온이 더욱 바람직하다. 본 발명의 다른 바람직한 구체예에서, 금속 이온은 가돌리늄(III)이고, 금속염은 염화 가돌리늄( $GdCl_3$ ) 또는 아세트산 가돌리늄( $Gd(OAc)_3$ )이다.
- [0043] 상기 개략된 대로, 본 발명의 단계 a)에서, 고체 매트릭스에 앞에서 설명된 금속 이온 성분이 로딩되며, 금속 이온 성분은 액체 매체 중에 존재한다. 바람직하게, 금속 이온 성분은 수성 시스템에 용해된다. 바람직한 시스템은 물, 증류수, 발열원이 없는 물, 주사에 적합한 물(또는 WFI라고도 표시된다)로부터 선택된다. 수성 시스템은 혼합물을 포함해서 극성 유기용매들, 저급(C1-C4) 알코올, 테트라히드로푸란(THF) 등과 같은 극성 유기용매를 더 포함할 수 있다.
- [0044] 금속염 용액은 바람직하게 약 3-8의 범위에서 pH 값을 가져야 하며, 더 바람직하게는 4 내지 6의 범위에 포함되어야 한다. 이와 관련하여, 용액은 바람직하게 완충 시스템을 함유하거나, 또는 필요하다면, 예를 들어 알칼리성 염기 등과 같은 적절한 양의 염기를 첨가하여 pH가 조절될 수 있다.
- [0045] 수성 용액에서 금속 이온의 농도는 5 내지 200mM, 바람직하게 10 내지 100mM의 범위이다.
- [0046] 단계 a)에서 얻어진 고체 지지체는 바람직하게 여분의 금속 및 어떤 경우 일부 느슨하게 결합된 금속 이온을 제거하기 위해서 수성 액체 매체로 세척된다. 이를 위해서 그리고 최종적인 미량의 자유 금속의 제거를 촉진하기 위해서, 제한되는 것은 아니지만, 유기산, 예를 들어 아세트산염, 프로피온산염, 숙신산염, 시트르산염 등의 음이온과 같은 선택된 음이온이 이 액체 매체에 또한 포함될 수 있다.
- [0047] 이 세척 단계 후, 아미노 카르복실산 킬레이트화제를 함유하는 액체 조성물이 단계 b)에 따라서, 바람직하게는 모니터링되는 조건에서 칼럼을 통한 투과에 의해서 약 10 내지 180분의 시간 기간 동안 금속 로딩된 고체 지지체와 접촉된다.
- [0048] 킬레이트화제는 단계 a)에 대해 상기 정의된 것들로부터 선택된 액체 매체에 용해됨으로써 킬레이트화제 액체 매체를 구성할 수 있다. 따라서, 수성 시스템이 바람직하며, 수성 용액이 단계 a)와 b)에서 동일한 것이 더욱 더 바람직하다.
- [0049] 킬레이트화제로는 고체 물질 상에 흡착된 금속 이온을 선택적으로 제거할 수 있는 아미노 카르복실산 화합물이 제시된다. 이 방식에서, 바람직한 킬레이트화제는 BOPTA(4-카르복시-5,8,11-트리스(카르복시메틸)-1-페닐-2-옥사-5,8,11-트리아자트리데칸-13-오익산), DTPA(디에틸렌 트리아민 펜타아세트산), DOTA(3,6-디옥사옥탄-1,8-디아민-N,N,N',N'-테트라아세트산), EDTA(에틸렌디아민테트라아세트산), HEDTA(N-히드록시에틸에틸렌디아민 트리아세트산), CDTA(1,2-시클로헥실렌디니트로 테트라아세트산), NTA(니트릴로트리아세트산) 등으로부터 선택된 고리형 또는 비고리형 카르복실산이며, 펜타카르복실산 유도체인 BOPTA 및 DTPA가 더 바람직한 것이다.
- [0050] 수성 시스템에서 킬레이트화제의 용해도를 증가시키기 위해서, NaOH,  $Na_2CO_3$  등과 같은 무기 염기, 또는 암모니아, 메글루민 등과 같은 유기 염기가, 바람직하게는 킬레이트화제에 대해 1 내지 5 당량의 화학량론비로 용액에 첨가되며, 이로써 상응하는 킬레이트화제 염이 형성된다. 바람직하게, 염기는 메글루민이고, 바람직한 몰비는 킬레이트화제에 대해 2:1이다.
- [0051] 용액의 농도는, 예를 들어 칼럼을 통한 효과적이며 편리한 용출이 얻어질 수 있도록 적절히 선택될 수 있다.
- [0052] 그러나, 용액에서 킬레이트화제의 몰량은 매트릭스 상에 실제로 존재하는 금속의 양에 비해 과량으로 존재해서는 안 되며, 이로써 형성된 복합체와 함께 과량의 킬레이트화제의 용출을 피할 수 있다.
- [0053] 바람직한 농도는 50mM 내지 150mM, 더 바람직하게는 60mM 내지 100mM이다.
- [0054] 상기 과정은 UV-검출 또는 박층 크로마토그래피(TLC) 또는 착염 적정과 같은 분석적 방법을 사용하여 적합하게 모니터링된다. 상기 광범하게 설명된 대로, 본 발명의 킬레이트된 화합물은 상기 설명된 단계 a) 및 b)에 따라서 선택된 아미노 카르복실산 킬레이트화제를 함유하는 액체 조성물을 선택된 금속 이온이 로딩된 고체 매트릭스와 접촉시킴으로써 선택적으로 얻어진다.
- [0055] 유익하게, 본 발명의 방법은 실질적으로 순수한 형태의, 즉 기본적으로 자유 킬레이트화제나 자유 금속과 같은

부산물이나 원치않는 물질이 검출 불가능한 양으로 존재하는 최종 복합체를 높은 수율(>90%)로 회수할 수 있도록 한다.

[0056] 실제로, 또한 하기 실험 부분에 나타낸 대로, 킬레이트된 복합체는 0.5% 미만의 불순물 함량으로 수집된다. 또한 더 나아가, 킬레이트화제가 과량 필요하지 않고, 상기 방법은 무독성이고 환경 친화적인 용매인 물을 용매로 사용하여 편리하게 수행된다.

[0057] 바람직한 구체예에 따른 대표적인 과정에서, BOPTA 리간드가 약 2 당량의 메글루민을 함유하는 주사에 적합한 물(WFI)에 실온에서 용해되어 약 0.1-0.15M 농도의 BOPTA-메글루민염 1:2 용액이 형성된다. 다음에, 이러한 용액이 약 1 내지 1.5 층-체적/h의 용출 속도로 Gd(III) 이온으로 포화된 Amberlite IRC 748i를 함유하는 칼럼을 통해서 용출된다. 더욱더 바람직하게, 본 발명의 방법은

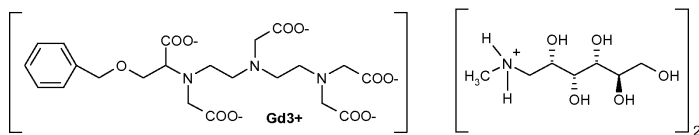
[0058] a. 10-100mM의 농도를 가진 주사에 적합한 가돌리늄 아세테이트 수용액을 pH 3-8에서 이미노디아세트산 관능화된 수지와 접촉시켜 가돌리늄 킬레이트된 수지를 형성하는 단계; 및

[0059] b. 상기 가돌리늄 킬레이트된 수지를 주사에 적합한 0.1-0.15M의 농도를 가진 BOPTA-메글루민염 1:2 수용액과 접촉시키는 단계

[0060] 를 포함한다.

[0061] 이로써 하기 식 (I)의 바람직한 메글루민 염화된 Gd-BOPTA 복합체가 높은 수율(>90%, 순도 >99.5%, HPLC 분석에 의해 측정됨)로 선택적으로 얻어지며, 자유 리간드나 다른 부산물은 검출 불가능한 양으로 존재한다.

[0062] (식 I)



[0063]

[0064] 본 발명의 방법에 의해서 얻어진 킬레이트된 제제는, 예를 들어 여러 규제당국에서 요구하는 요건과 가이드라인에 부합하는 주사 제제의 제조에 사용된다. 예를 들어, 킬레이트된 제제 용액의 농도는 증발, 나노여과 또는 예를 들어 WFI(또는 어떤 다른 적절한 매체)의 첨가에 의해서 적절한 값으로 조절될 수 있고, 보충 제약 성분(즉, 보조제, 안정제, 담체, 제약학상 허용되는 중화제 등)의 첨가가 조성물에 최종 멸균 단계를 수행하기 전에 필요할 수 있다.

[0065] 마찬가지로, 최종 단계는 본 분야에서 통상 사용되는 과정에 의해, 예를 들어 고압 포화 증기 과정에 의해서 수행될 수 있다.

[0066] 따라서, 앞서 설명된 대로 얻어진 가도베네이트 디메글루민 용액은, 예를 들어 흔히 MultiHance®라고 알려진 상업상 이용가능한 조영제 제제의 제조에서 사용될 수 있다.

[0067] 또는 달리, 본 발명의 방법의 킬레이트된 화합물은 용매 증발, 동결건조, 분무-건조 등과 같은 본 분야에 공지된 과정에 의해서 고체 형태로 분리된다. 상기 고체 형태는, 예를 들어 진단 또는 치료 목적이 의도된 키트의 일부분으로서 편리하게 저장되거나 사용될 수 있다.

[0068] 상기 모두로부터, 금속 지지된 매트릭스의 형성(단계 a))과 그에 이어서 이온 교환 상호작용(단계 b))을 포함하는 본 발명의 방법은 선행기술의 과정과 관련된 단점들을 실질적으로 피하면서 효과적이며 시간이 절약되는 과정에 의해서 다양한 킬레이트된 화합물의 제조를 유익하게 가능하게 한다는 것이 분명하다. 또한, 본 발명의 방법은 실질적으로 순수한 형태의, 즉 기본적으로 자유 킬레이트화제나 자유 금속과 같은 부산물 또는 원치않는 물질이 검출 불가능한 양으로 존재하는 최종 복합체를 높은 수율로 회수하는 것을 가능하게 한다.

[0069] 주목할 점은 본 발명의 방법이 진단제로서의 사용이 의도된 상자성의 킬레이트된 화합물의 합성에, 심지어 대규모의 합성에도 편리하게 사용될 수 있다는 것이다.

[0070] 본 발명의 실시에 대한 이후의 실시예는 본 발명을 예시하는 것이며, 본 발명의 범위를 어떤 식으로도 제한하지 않는다.

[0071] 실험 부분

- [0072] 실시예 1: 금속 이온에 의한 수지의 로딩
- [0073] 물에 Amberlite IRC 748I(Rohm and Haas Company, 미국 필라델피아)를 5g을 녹여서 10x90mm 칼럼을 제조했다. 10-100mM 가돌리늄 아세테이트 수화물(325678, Aldrich) 용액(최소 함량 0.75mmol Gd)을 5mL/min으로 3시간 동안 칼럼을 통해 순환시켰다.
- [0074] 다음에, 0.5-2M 나트륨 아세테이트 용액 pH 6 30mL로 칼럼을 세척하고, 이어서 더 이상의 가돌리늄이 흘러나오지 않을 때까지 물로 세척해서 느슨하게 결합된 금속 이온들을 제거했다. 가돌리늄의 부재는 400  $\mu$ L의 자일렌 올렌지 용액(0.2M MES 버퍼 pH 5.8 중에 자일렌 올렌지 0.005%)에 칼럼을 통과한 흐름 100  $\mu$ L를 떨어뜨려서 증명했으며, 보라색으로 변하지 않아야 한다.
- [0075] 실시예 2: 복합체 제조 - 칼럼 과정
- [0076] 86mM BOPTA 디메글루민 용액(7.5mL)을 실시예 1에 설명된 대로 제조된 칼럼에 로딩하고, 0.2mL/min의 유속으로 물과 함께 용출시켰다. 과정을 UV 흡광도, pH 및 전도도에 대해 모니터링했다. 1mL 분획들을 수집했다.
- [0077] 가도베네이트(UV 흡수)를 함유하는 분획들을 함께 모았다(11mL). 가도베네이트 농도를 HPLC 분석에 의해 결정했으며, 56mM, 96% 수율을 차지한다. 자유 Gd나 자유 BOPTA는 착염 적정에 의해서 검출되지 않았다.
- [0078] 실시예 3: 복합체 제조 - 배치 과정
- [0079] 실시예 1에 설명된 대로 제조된 수지를 15mL 폴리프로필렌 시험관으로 옮기고, 물 4mL와 88mM BOPTA 디메글루민 7.5mL를 첨가했다. 수지를 실온에서 1시간 동안 부드럽게 흔들었다. 인큐베이션이 끝나고 수지를 다시 칼럼으로 옮겨서 주사기로 용액을 회수했다. 물을 수지에 첨가하고(2x7mL), 주사기로 인입하여 이전의 가도베네이트 용액과 합쳤다. 수율: 26mM 가도베네이트 23.5mL, 93% 수율을 차지한다. 자유 Gd나 자유 BOPTA는 착염 적정에 의해서 검출되지 않았다.