



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2503990 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
C07C 227/38 (2006.01)
C07C 229/22 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.10.14
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.06.05
(86)	Europeisk søknadsnr	10781898.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.11.23
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.10.03
(30)	Prioritet	2009.11.23, EP, 09176713
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Bracco Imaging SPA, Via Egidio Folli 50, 20134 Milan, Italia
(72)	Oppfinner	ANELLI, Pier, Lucio, Bracco Imaging SpA - CRBVia Ribes No. 5Colleterto Giacosa, 1-10010 Ivrea, Italia LATTUADA, Luciano, Bracco Imaging SpA - CRBVia Ribes No. 5Colleterto Giacosa, 1-10010 Ivrea, Italia FRETTA, Roberta, Bracco Imaging SpA - CRBVia Ribes No. 5Colleterto Giacosa, 1-10010 Ivrea, Italia FERRIGATO, Aurelia, Bracco Imaging SpA - CRBVia Ribes No. 5Colleterto Giacosa, 1-10010 Ivrea, Italia MOROSINI, Pier, Francesco, Via Fugazza 46Villanova del Sillaro, 26818 Lodi, Italia CERAGIOLI, Silvia, Bracco Imaging SpAVia Per Ceriano, 20010 Ceriano Laghetto, Italia UGGERI, Fulvio, Bracco Imaging SpA - CRBVia Ribes No. 5Colleterto Giacosa, 1-10010 Ivrea, Italia
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

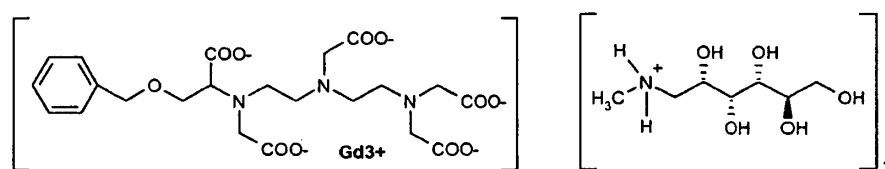
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for preparering av gadobenat-dimegluminkompleks i form av faststoff
(56)	Anførte publikasjoner	CA-C- 2 102 461 US-A- 5 980 864 US-A1- 2009 155 181 WO-A1-03/026702 WO-A2-01/41816 K B GHAGHADA ET AL.: "New Dual Mode Gadolinium Nanoparticle Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging", PLOS ONE, vol. 4, no. 10, E7628, 29 October 2009 (2009-10-29), pages 1-7, XP002578359,

BESKRIVELSE

Den foreliggende oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for preparering av en faststofform av en polyaminopolykarboksyl gadoliniumkompleks ved en spray-tørkingsprosedyre. Foreliggende fremgangsmåte muliggjør oppsamling av en faststofform av gadobenat-dimegluminkompleks som kan benyttes for eksempel som et kontrastmiddel innen området diagnostisk bildebehandling.

BAKGRUNN

Kontrastmedier er stoffer som brukes til å forbedre kontrasten i strukturer eller fluider i kroppen innen området for medisinsk bildebehandling. Blant bildeteknikker som for tiden brukes, er magnetisk resonansbildebehandling (MRI) en av de mest relevante, på grunn av sin effekt og sikkerhet, og i dette prospektet er flere kontrastmedier utviklet i løpet av de siste tiårene. Nevnte MRI kontrastmiddel omfatter i utgangspunktet et paramagnetisk metall (vanligvis gadolinium) som er kompleksbundet med et poliamminokarbonoksylyschelat, enten syklisk eller asyklisk. Eksempler på nevnte paramagnetiske komplekser er Gd-DTPA, Gd(HP-DO3A) og Gd-BOPTA. Spesielt fysiologisk kompatibelt salt av det sistnevnte (dvs. dimegluminsalt, se The Merck Index, XII Ed., 2001, Nr 4344), også kalt gadobenat-dimegluminkompleks, med Formel I nedenfor representerer den aktive ingrediensen i et av de mest brukte MRI kontrastmiddel, kommersielt kjent som MultiHance®.



Formula (I)

MultiHance® er oppnådd for eksempel som beskrevet i EP0230893.

Det må bemerkes at graden av renhet er for kontrastmiddelet, samt for farmasøytiske forbindelser generelt, et kritisk problem. Spesielt for farmasøytiske forbindelser som skal injiseres, er kvalitetsstandarder faktisk svært begrenset for å fullt oppfylle alle kravene til kompetente myndigheter.

Innen området bildebehandling mår følgelig kontrastmiddelet prepareres i en ren, stabil og praktisk fysisk form, og i de fleste tilfeller, representerer dette et avgjørende punkt og en utfordring som enhver produsent må møte. En passende fysisk form skal være, for eksempel, en som tillater for det første, en pålitelig og praktisk gjenvinning av sammensetningen i den endelige form klar til å bli administrert, for å garantere en sikker og langvarig lagring av produktet.

I denne forbindelse, og når det er mulig, blir fastform av en kjemisk sammensetning generelt foretrukket. Faktisk, når produktet er oppnådd i en væske eller fast form eller i en løsning eller suspensjon av disse, blir flere isolasjons- og rensingsteknikker videre anvendt for å konvertere et slikt produkt til den tilsvarende fastform (se eksempelvis Huang et al., *Advanced Drug Delivery Reviews*; 2004; 56; 321-334).

Blant kjente fremgangsmåter er selektiv utfelling fra en egnet løsning, fordampning av løsemiddelet, frysetøking og krystallisering fra et egnet organisk løsemiddel, eller fra en blanding av løsemidler, noen eksempler på metoder som er mye brukt i så måte (se for eksempel: TUMJ; 2001, 59(3), 53-59 og Palermo et al. *Chemical Reviews*; 1968; Vol. 60; 65-93).

De siterte prosedyrene, alene eller i en kombinasjon av disse, er for tiden anvendt, fra benken til industriell skala, når en siste fastform av en kjemisk forbindelse som er ønskelig eller nødvendig, for eksempel for bearbeidbarhetsgrunner eller for preparering av en praktisk fast narkotika doseringsform. Vanligvis utføres en filtrering og et siste trinns tørking under redusert trykk, for å oppsamle det valgte produktet som et tørket faststoff (se for en generell referanse, Takashi et al. *Journal of Powdered Technology*, 2006; Vol.43; No12; 882-889).

Spraytørkingsteknikken representerer en alternativ metode ovenfor, der en faststoffsammensetning er oppsamlet fra en egnet løsning (vanligvis en vandig løsning) eller en suspensjon av det samme, av en spraytørkingsenhet. Denne teknikken har imidlertid noen ulemper, spesielt når den brukes til molekyler med bestemte kjemiske funksjoner, som for eksempel organiske komplekser eller lignende. Faktisk kan noen strukturelle og/eller kjemisk fysiske endringer observeres, inkludert blant annet, polymorfe endringer, solvatdannelse eller selv uønskede glassaktige former av produktet (for en generell referanse, se eksempelvis Corrigan et al., *Thermochimica Acta* 248; 1995; 245-258).

WO-A-01/41816 beskriver mikropartikler basert på asparginsyre preparert ved spraytørking og WO-A-03/026702 beskriver partikulært gadoliniumchelate preparert ved spraytørking.

Vi har nå overraskende funnet at når en riktig væskesammensetning av gadobenat-dimegluminkompleks blir utsatt for en spraytørkingsprosedyre, kan fastformen som dermed fremskaffes samles i høyt og reproducerbart utbytte og, bemerkelsesverdig, opprettholder nevnte fastform vesentlig spesifikasjonene til startvæskesammensetning, selv om sistnevnte er ment for administrasjonen og derfor i samsvar med grensene og spesifikasjonene nødvendig av sikkerhetsmessige grunner.

SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN

Denne oppfinnelsen beskriver en fremgangsmåte for preparering av et faststoff form av gadobenat-dimeglumin sammensetning, karakterisert ved at en væskesammen-

setning av nevnte sammensetning gjennomgår en spraytørkingsfremgangsmåte. Fortrinnsvis er væskesammensetningen en vandig sammensetning, mer fortrinnsvis en vannløsning som har en konsentrasjon på minst 0.2M, mer fortrinnsvis omfatter fra 0,25 M til 0,6 M.

Væskesammensetningen blir matet til spraytørkingsenheten og atomisert fortrinnsvis ved hjelp av en tofluiddyse eller en trykkdyse. Føderaten av væskesammensetningen avhenger av hvilken type og størrelsen på utstyret; som et eksempel, og ifølge en foretrukket utførelsesform, er det satt fra om 5 g/min til ca 13 g/min på et laboratorieskalautstyr, fra ca 2,5 til 8 kg/t for et pilotskala anlegg og fra ca 30 til 80 kg/t på et industriell skala anlegg.

Foreliggende fremgangsmåte blir fortrinnsvis utført ved en temperatur (T-innløp) på spraytørkingsenheten utgjørende fra 140 °C til 280 °C, hvor utløps-temperaturen (T-utløp) har en verdi utgjørende fra 70 °C til 120 °C.

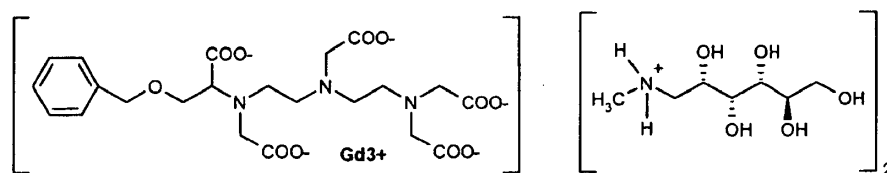
I et annet aspekt er oppfinnelsen relatert til gadobenat-dimeglumin i fastform, fremskaffet ved foreliggende spraytørkingsfremgangsmåte. Fortrinnsvis er fastform som dermed oppnås et pulver som har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse utgjørende fra ca 1 µm til ca 200 µm, enda mer fortrinnsvis fra ca 20 µm til 70 µm.

I et ytterligere aspekt angår den foreliggende oppfinnelsen et utstyr med deler omfattende gadobenat-dimeglumin, oppnådd som et faststoff ifølge foreliggende fremgangsmåte, samt en fysiologisk akseptabel vandig bærer.

Til slutt, og ifølge et ytterligere aspekt, henviser denne oppfinnelsen til en fremgangsmåte for preparering av et faststoff i form av BOPTA ligand, karakterisert ved spraytørring en væske løsning av nevnte sammensetning.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for preparering av en faststoffform av gadobenat-dimegluminsammensetningen av formel (I):



Formula (I)

omfattende spraytørring av en væskesammensetning av nevnte sammensetning. Ifølge en foretrukket utførelsesform er væskesammensetningen i spraytørkingsenheten, som inneholder den aktive ingrediensen i formel I utsatt for:

i) et atomiseringstrinn,

ii) en tørkingsoperasjon inne i spraytørkingskammeret ved bruk av en medstrøms strømning av en tørkegass ved en valgt temperatur, og til slutt

iii) et oppsamlingstrinn til dermed dannede partikler.

Med mindre annet er gitt, er intensjonen med begrepet "fastform" ikke løst eller
5 suspendert i noen medier.

Begrepet "atomiseringsfremgangsmåte" er ment å indikere dannelsen av mikropartikler, vanligvis i form av mikrodråper eller lignende. Med "mikropartikler" er mente partikler som har en gjennomsnittlig diameterstørrelse utgjørende fra ca 10 µm til 600 µm.

10 Begrepet "medstrøms" refererer til en fremgangsmåte hvor sprayet sammensetningen og tørkegassen går gjennom tørkeren i samme retning, mens begrepet "væskesammensetning" refererer til en løsning, eller en suspensjon av den valgte sammensetning i egnet løsemiddelsystem, inkludert f.eks. organiske og uorganiske løsemiddel og blandinger av disse.

15 Typiske eksempler på nevnte løsemiddelsystemer er, *blant annet* vandige systemer for eksempel rensset vann (f.eks. demineralisert, destillert eller avionisert vann og lignende), eller blandinger av vann og vannblandbare løsemidler. Eksempler på vannblandbare løsemidler er for eksempel polare løsemidler, inkludert, men ikke begrenset til, lavere (f.eks. C₁- C₄) alkoholer, aceton, og lignende. Fortrinnsvis er
20 væskesammensetningen en vandig sammensetning, mer fortrinnsvis vann, enda mer fortrinnsvis rensset vann.

Gadobenat-dimeglumin av formel I er til stede i ovennevnte væskesammensetning i en riktig mengde, for eksempel slik at dysehindringen blir forebygget. Foretrukket konsentrasjoner er minst 0,2 M, mer fortrinnsvis fra ca 0,25 M til ca 0,6 M,
25 mer fortrinnsvis fra ca 0,45 M til ca 0,55 M (med M betyr molariteten til løsningen).

I mer detalj, i foreliggende fremgangsmåte blir væskesammensetningen fortrinnsvis matet til apparatet ved en temperatur fra 15 °C til 40 °C, mer fortrinnsvis fra ca 20 °C til ca 25 °C, og sendt til en atomiseringsprosess i spraytørkingskammeret ifølge trinn i) ovenfor, ved hjelp av en kjent atomiseringsenhet (plassert for eksempel
30 på toppen av nevnte kammer). Eksempler på egnede atomiseringsenheter omfatter, blant andre, en trykk-, en roterende eller en tofluiddyse. Spesielt foretrukket er enten tofluiddyse eller trykkdyse.

Når det angår væskesammensetningsføderaten, er foretrukne mengder for et laboratorieskalautstyr fra ca 5 til 13 g/min, mer fortrinnsvis fra ca 8 til 10 g/min, hvor i
35 tilfelle av bruk den foreliggende fremgangsmåte i et pilotanlegg, kan føderaten være i området fra 2500 og 8000 g/h, fortrinnsvis rundt 2800-3200 g/h, mens i tilfellet av industriell bruk, kan føderaten variere fra 30 til 80 kg/h, fortrinnsvis, fra 35 til 45 kg/t.

Med "laboratorieskala" er det ment å referere til mengder av sammensetning opp til ca 1 Kg, mens begrepet "pilotanlegg" og "industrianlegg" vanligvis referere til mengder fra 1 Kg til 10 kg for tidligere, og mer enn 10 Kg for sistnevnte.

Dermed blir atomisert væskesammensetning deretter tørket i enheten ved hjelp av en medstrøms strøm av tørkegass som brukes på området for lignende prosedyrer, som for eksempel, luft eller nitrogen. Ifølge oppfinnelsen er innløpstemperatur av gassen (heretter referert til som T-innløp) fra ca 140 °C til 280 °C, fortrinnsvis er temperaturen fra 160 °C til 200 °C. Følgelig er utløpstemperaturen (her angitt som T-utløp) på gassen fra ca 70 °C til ca 120 °C.

Gadobenat-dimeglumin er endelig utvunnet i faststoffform, fortrinnsvis ved å passere gjennom en sykklon, med høyt utbytte ved konvertering (opp til 98%) og med et innhold av gjenværende vann utgjørende mellom ca 0,7% og om 5,5% (beregnet ved Karl Fisher titrering og her angitt som KF) som detaljert i den eksperimentelle delen her nedenfor.

Fremgangsmåte kan utføres ved hjelp av et spraytørkingsutstyr eller anlegg, valgt fra de kommersielt tilgjengelige, for eksempel LAB ANLEGG SD 04 spraytørking, eller alternativt i tilfelle industriell skala mengder, et MOBILE MINORTM pilotanlegg.

Med hensyn til utgangsmaterialet, kan en væskesammensetningen av gadobenat-dimeglumin lett prepareres ved å reagere polyaminokarbonoksytsyrederivat 4-karboksy-5,8,11-tris (karboksymetyl)-1-fenyl-2-oksa-5,8,11-triazatridecan-13-syre (BOPTA) som ligand, med Gd_2O_3 og N-metylglukamin (meglumin), som beskrevet, for eksempel i EP 0230893 (Bracco Ind Chimica).

Både Gd_2O_3 og meglumin er kommersielt tilgjengelig, for eksempel fra Sigma Aldrich (PN-278513 og M9179 henholdsvis), mens BOPTA ligand kan tilberedes i henhold til metoder kjent for fagpersoner på området, f.eks. som beskrevet i WO 2007/031390 (Bracco Bildebehandling SpA).

Det er verdt å merke seg at foreliggende fremgangsmåte for preparering av gadobenat-dimeglumin ved spraytørking er spesielt en fordel for industriell skala ettersom spraytørket form kan fås ved å bruke vann som et løsemiddel, som er enkelt å håndtere og i utgangspunktet ikke krever problemer for helsen eller sikkerhetsforholdsregler. Til slutt, totalt er behandlingstid også veldig praktisk; for eksempel i tilfelle med et laboratorieskalautstyr kan spraytørkingsfremgangsmåte tillate å gi opp til 6-7 g/min av fast gadobenat, hvor i tilfelle av et industriell skalaanlegg, opp til 40 Kg/h kan oppnås. Så tydelig fra den eksperimentelle delen her nedenfor (se spesielt eksempel 2: komparative eksempler), fremgangsmåte med den oppfinnelsen fortrinnsvis gjør at prepareringen av en egnet fastform av gadobenat-dimeglumin, i en faststoffform som er ulikt det fremskaffet ved hjelp av andre ofte anvendte metoder leder til fastform med ugunstige håndtering, bearbeidbarhets (gummiaktig, klissete eller glassaktig tørrstoff),

og svært lavt utvinningsutbytte, på grunn av tungvint og tidkrevende prosedyrene som er påkrevd for deres innhenting.

Derfor, og ifølge et ytterligere aspekt, angår den foreliggende oppfinnelsen spraytørket form av gadobenat-dimeglumin fremskaffet ved foreliggende spray-
5 tørkingsfremgangsmåte.

Fastform av foreliggende oppfinnelse, spesielt foreliggende karakteristiske trekk som en god strømmingsevne, en god stabilitet (opp til 2 år når riktig lagret, dvs. under inert atmosfære) og en god fuktingsevne og oppløsningshastighet (fastformen er løselig i vann selv ved romtemperatur i en svært kort tidsramme, f.eks. noen få sekunder)
10 sammen med en kontrollert gjennomsnittlig partikkelstørrelse (ved hjelp av en laser lysspredningsteknikk og med $D(v,0,5)$, som betyr ekvivalent diameter på 50% av populasjonen, uttrykt som volumfordeling).

Faktisk, ved hjelp av de foretrukne områdene for operative forhold av spray-
tørkingsfremgangsmåten beskrevet ovenfor, er oppnådd fastform av gadobenat-
15 dimeglumin karakterisert ved at det er et stabil vannløselig pulver som har en partikkelstørrelse fra 1 μm til 200 μm .

Fortrinnsvis oppnås pulverisert gadobenat som et pulver som å ha en partikkel-
størrelse utgjørende fra 10 μm til 150 μm ved spraytørring en løsning av gadobenat har
en konsentrasjon fra 0,2 M til 0,8M, på en temperatur fra 100 °C til 250 °C.

20 Enda mer fortrinnsvis er spraytørket gadobenat oppnådd som et pulver som har en partikkelstørrelse, fra rundt 20 μm til ca 70 μm .

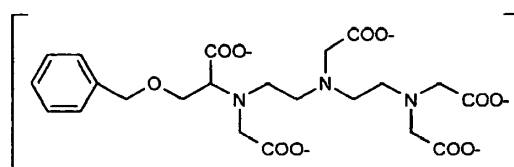
Nevnte område er beleilig oppnådd, fortrinnsvis av spraytørring en løsning av gadobenat som har en konsentrasjon fra 0,45 M til 0,55M, ved en temperatur fra 160 °C til 180 °C, ved hjelp av en trykkdyse. Videre viser faststoffproduktet oppnådd
25 ved foreliggende fremgangsmåte en høy sluttkvalitet (opptil 99,9 % av renhet, ifølge HPLC data), som ingen urenheter formasjon eller Termisknedbrytning oppdages gjennom hele fremgangsmåte, sammen med en utmerket vannoppløsningshastighet. I denne utstrekning må det bemerkes at pulverisert gadobenat oppnådd ifølge denne oppfinnelsen har optimale oppløsningssegenskaper, som krever mindre enn 1 ml vann
30 for 1g av produktet ved romtemperatur (dvs. ved en temperatur består fra 20 °C til 30 °C), lett forekommer i mindre enn ett minutt.

Når det er nødvendig kan fastproduktet bli riktig lagret ved hjelp av forholds-
regler kjent på området (f.eks. beskyttende emballasje som fuktsikre poser), for
tilfredsstillende å unngå dannelse av sideprodukter eller endringer av fysisk-kjemiske
35 egenskaper til faststoffet. I denne retningen, har det blitt observert at pulveraktig fastform dermed praktisk kan lagres selv i 2 år, beholde nødvendig grad av renhet og de initiale fysiske egenskapene, som farge, løselighet og lignende. Den foreliggende fastformen, kan enkelt brukes i prepareringen av farmasøytiske sammensetninger, for eksempel en injiserbar formulering som brukes som MRI kontrastmiddel.

I et ytterligere aspekt av denne oppfinnelsen, er fast gadobenat-dimeglumin av formel I fremstilt ved foreliggende fremgangsmåte pakket i et tokomponentutstyr, fortrinnsvis for administrasjon av injeksjon. Utstyret kan omfatte en første beholder, som inneholder spraytørket gadobenat-dimeglumin og en andre beholder, som
 5 inneholder en fysiologisk akseptabel vandig bærer. Eksempler på egnede bærere er vann, vanligvis sterilt, pyrogens fritt vann (også generelt er angitt som vann for injeksjon), vandig løsning for eksempel saline (som fortrinnsvis kan være balansert slik at det endelige produktet for injeksjon ikke er hypotonisk), eller vandige løsninger av én eller flere tonisitet justerte stoffer som salter eller sukker, sukkeralkohol, glykol eller
 10 andre ikke-ioniske polyolmaterialer (f.eks. glukosesukrose, glyserol, glykol og lignende). Nevnte tokomponentutstyr kan innbefatte to separate beholdere eller en beholder med doble kammer. I første tilfelle er beholderen fortrinnsvis et konvensjonell membranforseglet hetteglass, der ampullen som inneholder faststoffresidu er forseglet med en membran som væskebæreren kan injiseres ved hjelp av en ferdigfylt sprøyte. I
 15 slike tilfeller brukes også sprøyten brukt som beholder av den andre komponenten deretter for injisering av kontrastmiddel. I sistnevnte tilfelle er dobbelt kammer beholderen fortrinnsvis en dobbelt kammer sprøyte og når faststoff har blitt rekonstituert og deretter passende blandet eller forsiktig rystet, kan beholderen brukes direkte til injisering av kontrastmiddel.

Ifølge et ytterligere aspekt angår oppfinnelsen preparering av utstyret, der første beholder omfatter deler spraytørket gadobenat-dimeglumin ifølge fremgangsmåten beskrevet over, etterfulgt av kombinasjon med en andre beholder omfattende deler av det egnede løsemiddel, for å oppnå et utstyr av en del utførelsesform, klar for preparering av injiserbart kontrastmiddel.

Videre, og ifølge et ytterligere aspekt, relateres denne oppfinnelsen til en fremgangsmåte for preparering av et faststoffform av 4-karboksy-5,8,11-tris-(karboksymetyl)-1-fenyl-2-oksa-5,8,11-triazatridecan-13-syre (BOPTA ligand, se formel II nedenfor), karakterisert ved spraytørking en væskesammensetning av nevnte sammensetning.



Formula (II)

I denne forbindelse er det kjent på området preparering av en faststoffform av BOPTA av flere krystalliseringer fra aceton/vann, ved siden av eluering på en kromatografisk harpiks, som avdekkete, for eksempel i WO 2007/031390 (Bracco Bildebehandling SpA). Spesielt vurderer først nevnte prosedyre isolering av våt fast BOPTA, og deretter det siste tørkettrinnet under kontrollerte temperaturer for å få et faststoffprodukt med et tilfredsstillende løsemiddelinhold.

Alternativt, vi har nå funnet at isolering av BOPTA i en praktisk tørket fastform kan oppnås ved oppløsningen av den nevnte våte faststoff BOPTA i et vandig medium, for så å få en vandig væskesammensetning, og sende den sistnevnte til en spraytørkingsprosedyre. Ved at det tørkede faststoff BOPTA lett kan samles i en kort tidsramme, unngås tørkettrinnet, som tidligere er rapportert.

Med mindre annet følger, kan nevnte fremgangsmåte beleilig utføres hovedsakelig med samme enheter og forhold som tidligere beskrevet for gadobenat-dimeglumin spraytørking.

Med analogi har begrepet "væskesammensetning" i dette ytterligere aspektet av oppfinnelsen samme betydning som ovenfor, dvs. en løsning, eller selv en suspensjon av den valgte sammensetningen (i dette tilfellet BOPTA) i alle aktuelle løsemiddelsystem, som tidligere nevnt.

Følgelig kan en egnet BOPTA væskesammensetning for spraytørkingsfremgangsmåte fås ved oppløsningen av den våte BOPTA oppnådd ifølge WO2007/031390 (Bracco Bildebehandling SpA) i et riktig løsemiddelsystem, som tidligere overveid for gadobenat-dimeglumin spraytørkingsfremgangsmåte.

Dermed kan isolering av fast BOPTA bli utført ved spraytørking av en tilsvarende væskeløsning med en konsentrasjon fortrinnsvis i området fra 7% w/w til 14% w/w (der % w/w betyr masseprosenten av sammensetningen med hensyn til massen av totale sammensetningen), ved en temperatur på enheten fortrinnsvis valgt fra ca 120 ° C til 160 ° C, og en utløpstemperatur fra ca 60° C til 95° C.

Innmatingshastighet av væskesammensetningen er fortrinnsvis valgt fra ca 1200 g/h til 2400 g/t ved en fødetemperatur i området fra ca 40 °C til 50 °C, ved hjelp av, for eksempel et mobilt MINORTM pilotanlegg.

Det oppsamlede faststoffet BOPTA kan praktisk brukes, for eksempel i prepareringen av paramagnetiske komplekser, f.eks. i prepareringen av den tidligere nevnte gadobenat-dimeglumin, av prosedyrer kjent på området og tidligere rapportert.

Som fastsatt i den eksperimentelle delen her nedenfor, støtter alle oppnådd data tydelig at konsistens og pålitelighet av fremgangsmåten med denne oppfinnelsen, blir beregnet for preparering av et faststoffform av gadobenat-dimeglumin av formel I, av spraytørking av en tilsvarende væske, fortrinnsvis vandig løsning. Videre, fastform oppnådd av foreliggende fremgangsmåte, har særegne trekk (f.eks. høy stabilitet, renhet og oppløsningsrate) som lett tillater isolasjon og lagring, i tillegg til inkludering

i et farmasøytisk utstyr. Oppfinnelsen vil nå illustreres i mer detaljer med eksempler som er rapportert i den følgende eksperimentelle delen.

EKSPERIMENTELL DEL

5

EKSEMPEL 1: Fastform av gadobenat-dimeglumin (Formel I) oppnådd ved spraytørrking

Spraytørkingsenheter anvendt:

10

LAB-anlegget SD04 spraytørrking med medstrøms strømning, utstyrt med en tofluiddyse.

MOBILE MINORTM pilotanlegg med medstrøms strømning, og utstyrt med tofluiddyse eller trykkdyse.

SD størrelse 12,5 anlegg med medstrøms strømning, og utstyrt med trykkdyse.

15

Gadobenat-dimeglumin, generell spraytørkingsfremgangsmåte.

Løsningen ble matet til spraytørkingsenheten ved romtemperatur gjennom en tofluiddyse eller trykkdyse, som var plassert på toppen av kammeret, og atomisert i kammeret.

20

Samtidig ble en varm luftstrøm blåst inn i kammeret for å tørke atomiserte partikler.

Pulveret som dermed ble generert ble senere skilt fra utløpsluftstrømmen ved oppsamling gjennom en syklon.

Faststoff ble samlet i en prøvesamler som ligger på bunnen av kammeret.

25

Ulike forhold (eksempler 1a-g) ble testet for å optimalisere prosessvariabler og også for å støtte påliteligheten til foreliggende fremgangsmåte.

Eksempel 1a

842 g av en 0,485 M vandig løsning av gadobenat-dimeglumin av formel I ble matet til Labanlegget SD04 ved hjelp av følgende parametere:

30

T-innløp 160 °C

T-utløp 87 °C

Føderate: 8 g/min

310 g av gadobenat-dimeglumin som hvitt pulver ble oppnådd (utbytte 85%; KF 2,23%).

35

Eksempel 1b

804 g av en 0,530 M vandig løsning av gadobenat-dimeglumin av formel I ble matet til Labanlegget SD04 ved bruk av følgende parametere:

T-innløp 160 °C

T-uttaket 88 °C

Føderate 8,8 g/min

333 g av gadobenat-dimeglumin som hvitt pulver ble oppnådd (utbytte 91%; KF 1.74%).

5

Eksempel 1c

790 g av en 0,348 M vandig løsning av gadobenat-dimeglumin av formel I ble matet til Labanlegget SD04 ved bruk av følgende parametere:

T-innløp 160 °C

10

T-utløp 88 °C

Føderate 5,9 g/min

208 g av gadobenat-dimeglumin som hvitt pulver ble oppnådd (utbytte 81,5%; KF 1,36%).

15

Eksempel 1d

608 g av en 0,535 M vandig løsning av gadobenat-dimeglumin av formel I ble matet til Lab anlegget SD04 ved bruk av følgende parametere:

T-innløp 195 °C

T-utløp 95 °C

20

Føderate 6,1 g/min

232 g av gadobenat-dimeglumin som hvitt pulver ble oppnådd (utbytte 83,4 %; KF 2,95%).

Eksempel 1e

25

1300 g i en 0,5 M vandig løsning av gadobenat-dimeglumin av formel I ble matet til MOBILE MINORTM pilotanlegg ved hjelp av følgende parametere:

T-innløp 190 °C

T-utløp 100 °C

Føderate 3,9 kg/h

30

406.1 g av gadobenat-dimeglumin som hvitt pulver ble oppnådd (utbytte 97%; KF 2,6%).

Eksempel 1f

35

1500 g i en 0,5 M vandig løsning av gadobenat-dimeglumin av formel I ble matet til MOBILE MINORTM pilotanlegg ved hjelp av følgende parametere:

T-innløp 150 °C

T-utløp 80 °C

Føderate 3,0 kg/h

608,3 g av gadobenat-dimeglumin som hvitt pulver ble oppnådd (utbytte 94%; KF 2,2%).

Eksempel 1g

198 kg i en 0,48 M vandig løsning av gadobenat-dimeglumin av formel I ble matet til en spraytørring SD størrelse 12.5 anlegget ved hjelp av følgende parametre:

T-innløp 170 °C

T-utløp 100 °C

Føderate 40,0 kg/h

75.6 kg av gadobenat-dimeglumin som hvitt pulver ble oppnådd (utbytte 91%; KF 1,7%).

Pulverisert gadobenat oppnådd ifølge eksempler 1a-g kan lett bli oppløst i en vandig løsning i en svært kort tidsramme som angitt i beskrivelsen.

EKSEMPEL 2: komparative eksempler

Fastform av gadobenat-dimeglumin av formel I fremstilt ved alternative prosedyrer

Sammenlignende eksempel 2a: isolasjon ved fordampning

I en 1 l reaktor ble BOPTA (73,5 g, 143 mmol), N-metyl-glukamin (53,0 g, 271 mmol) og vann (700 ml) omrørt ved 50 °C til fullstendig oppløsning. Gd_2O_3 (26,15 g, 72,1 mmol) ble lagt, og suspensjon ble rørt ved 80 °C i 75 min. På slutten blandingen ble filtrert, pH ble justert til 7 og løsningen ble fordampet under vakuum for å gi en klissete limlignende residu.

Restidu ble tørket ved 25 °C under vakuum (1 mmHg) med P_2O_5 for å skaffe en glassaktig hardt faststoff vanskelig å oppsamle, og i tilfelle, for å re-oppløse, på grunn av dets hardhet.

Sammenlignende eksempel 2b: isolasjon ved lyofilisering

100 ml i en 0,5 M vandig løsning av gadobenat-dimeglumin (preparert ifølge fremgangsmåten som er beskrevet i sammenlignende eksempel 2a) ble lyofilisert ved bruk av en Christ Alpha 1-4 lyofiliser i 24 t for å gi et glassaktig faststoff, hvilken utvinning var vanskelig og ulønnsom, spesielt når det gjaldt i industriell skala mengder.

Sammenlignende eksempel 2c: isolasjon ved utfelling

5 ml av en 0,5 M gadobenat-dimegluminløsning (preparert ifølge fremgangsmåten som er beskrevet i sammenlignende eksempel 2a) ble tilført dråpevis til 100 ml 2-propanol, under omrøring ved romtemperatur.

Et klebrig gummiaktig faststoff ble oppnådd ved utfelling i reaktoren og dets utvinning var problematisk og vanskelig på grunn av ugunstig konsistens av fastform.

Sammenlignende eksempel 2d: isolasjon ved utfelling

4 ml av en 0,5 M gadobenat-dimegluminløsning (preparert ifølge fremgangsmåten som er beskrevet i sammenlignende eksempel 2a) ble tilført dråpevis til 100 ml av etanol under omrøring ved romtemperatur.

Et hvitt gummiaktig faststoff ble oppnådd ved utfelling, men også i dette tilfellet, var dets utvinning problematisk og vanskelig på grunn av ugunstig konsistens av fastform.

EKSEMPEL 3: fastform av BOPTA ligand (Formel II) oppnådd ved spraytørrking

Spraytørkingsenhet:

MOBILE MINORTM pilotanlegg med medstrøms strømning og utstyrt med tofluiddyse eller trykkdyse

BOPTA generelle spraytørkingsfremgangsmåte

Den samme generelle fremgangsmåten som ovenfor gadobenat-dimeglumin spraytørrking prosedyren har blitt fulgt.

En vandig suspensjon eller løsning av BOPTA ligand ble matet til spraytørrkingen ved en temperatur på ca. 45-50 °C, med en medstrøms strømning av luft og utstyrt med to fluiddyse.

Vandig suspensjon eller løsning av BOPTA ligand ble oppnådd ved å løse en passende mengde vått faststoff BOPTA i et vandig medium. Vått faststoff BOPTA oppnås ved å arbeide analogt til hva som er beskrevet i det tidligere nevnte WO2007/031390.

Som en generell referanse, 452 g ble en vandig løsning av natriumkarboksylat salt av N-[2-[(2-aminoetyl)amino]etyl]-O-(fenylmetyl)serin (0,43 mol) ladet i en tank med 3L med 92ml vann. Løsningen ble oppvarmet til 55 °C, og reagerte med 356 g av en 80 % vandig løsning av brom-eddiksyre. PH ble holdt på 11-12 av 30 % (vekt/vekt) natriumhydroksidløsning. Reaksjonen ble fullført i ca 5 t på 55 °C og ved pH 11-12. Løsningen ble kjølt ned til 25 °C og pH ble justert til 5,5 med 34 % HCl for så å lede til en vandig løsning av forbindelsen som ble eluert på en kromatografisk harpiks, konsentrert, forsuret og senere krystallisert. Etter filtrering, ble vått faststoff oppnådd oppløst i en riktig mengde vann og deretter utsatt for en spraytørkingsprosedyre for å få et endelig tørket faststoff BOPTA.

Eksempel 3a

920 g av en 14,0 % (w/w) BOPTA løsning ble matet til MOBILE MINORTM pilotanlegg ved 50 °C ved bruk av følgende parametere:

T-innløp 160 °C

5 T-utløp 73 °C

Føderate 2400 g/h

121,5 g av BOPTA som hvitt pulver ble oppnådd (utbytte 94 %; KF 1,5%).

Eksempel 3b

10 930 g av en BOPTA suspensjon (14 % w/w) ble matet til MOBILE MINORTM pilotanlegg ved 45 °C ved bruk av følgende parametere:

T-innløp 140 °C

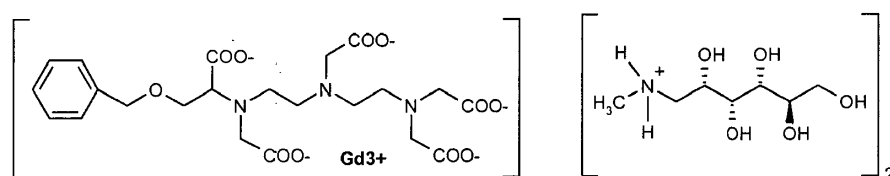
T-utløp 72 °C

Føderate 1750 g/h

15 93,8 g av BOPTA som hvitt pulver ble oppnådd (utbytte 72%; KF 1,9%).

P a t e n t k r a v

1. En fremgangsmåte for preparering av en faststofform av gadobenat-dimegluminsammensetningen med formel (I):



Formula (I)

omfattende spraytørring en væskesammensetning med nevnte sammensetning.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, der nevnte væskesammensetning har en konsentrasjon på minst 0,2 M.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, der nevnte konsentrasjon omfatter 0,45 M til 0,55 M.

4. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 3, hvori væskesammensetningen er en vandig løsning.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, hvori nevnte vandige løsning er en rensset vannløsning.

6. Fremgangsmåte ifølge ett av de foregående kravene, der innløpstemperaturen (T-innløp) på spraytørkeren er utgjørende fra 140 °C til 280 °C, og utløpstemperaturen (T-utløp) er utgjørende fra 70 °C til 120 °C.

7. Fremgangsmåte ifølge et av de foregående kravene, omfattende en atomisering av væskesammensetningen ifølge krav 1 ved bruk av et trykk- eller en tofluiddyse.

8. Et faststoff pulveraktig form av gadobenat-dimeglumin fremskaffet ved fremgangsmåten ifølge et av kravene 1 til 7.

9. Faststoffformen av gadobenat-dimeglumin ifølge krav 8, karakterisert ved at det er et vannløselig pulver som omfatter gadobenat-dimeglumin som har en partikkelstørrelse fra 1 µm til 200 µm.

10. Fastform gadobenat-dimeglumin ifølge krav 9, karakterisert ved at partikkelstørrelsen er fra 20 µm til 70 µm.

5 11. Et farmasøytisk utstyr omfattende en første beholder som inneholder spraytørket gadobenat-dimeglumin ifølge et av kravene 8 til 10, og en andre beholder som inneholder en fysiologisk akseptabel vandig bærer.

12. Farmasøytiske utstyr ifølge krav 11, hvori nevnte fysiologiske akseptable vandige bærer er vann for injeksjon.

10

13. En fremgangsmåte for preparering av en faststofform av 4-karboksy-5,8,11-tris (karboksymetyl)-1-fenyl-2-oksa-5,8,11-triazatridecan-13-syre, karakterisert ved spraytørking en væskesammensetning av nevnte sammensetning.

15

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvori nevnte væskesammensetning er en vandig løsning.

15. Fremgangsmåte ifølge krav 13-14, hvori konsentrasjonen av nevnte løsning er fra 7% vekt/vekt til 14% vekt/vekt.

20