



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89678 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/28

A61K 47/48

A61K 49/00

A61K 49/04

A61K 51/00

A61P 43/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ПАРАМАГНІТНОГО ДІАГНОСТИЧНОГО ЗАСОБУ

1

2

(21) a200801516

(22) 06.02.2008

(24) 25.02.2010

(46) 25.02.2010, Бюл.№ 4, 2010 р.

(72) ЖЕБРОВСЬКА ФІЛЯ ІВАНІВНА, КОСТЮК  
ГРИГОРІЙ ВІКТОРОВИЧ, МАРГІТИЧ ВІКТОР МИ-  
ХАЙЛОВИЧ, ШЕВЦОВ ГЕННАДІЙ МИКОЛАЙО-  
ВИЧ, СЯРКЕВИЧ ОЛЕГ РОМАНОВИЧ(73) ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ФА-  
РМАК"

(56) US 4639365 (A1) 27.01.1987

EP 0071564 (A1) 09.02.1983

AU 6057496 (A) 30. 01.1997

DE 3129906 (A1) 10. 02.1983

DE 3922005 (A1) 10.01.1991

FR 2539996 (A1) 03. 08.1984

UA 6177 C2 15.04.2005

(57) Спосіб отримання парамагнітного діагностичного засобу, у якому з діетилентриамінпентаоцтової кислоти отримують водний розчин ди-N-метилглюкамінової солі гадолінієвого комплексу діетилентриамінпентаоцтової кислоти, який фільтрують і фасують, який **відрізняється** тим, що для отримання ди-N-метилглюкамінової солі спочатку отримують гадолінієвий комплекс з діетилентриамінпентаоцтовою кислотою, для чого диетилентриамінпентаоцтову кислоту і оксид гадолінію розчиняють у воді при температурі 92-97 °С впродовж 4-х годин, охолоджують, а потім добавляють N-метилглюкамін та перемішують до отримання прозорого розчину.

Винахід стосується фармацевтичної галузі, зокрема препаратів для магнітно-резонансної томографії та може бути використаний в діагностиці захворювань.

Відомий засіб для магнітно-резонансної томографії під торговою назвою «Магневіст», який виготовляє німецька фірма «SCHERING AG». Препарат являє собою водний розчин, який містить 469г/л ди-N-метилглюкамінової солі гадолінієвого комплексу з диетилентриамінпентаоцтовою кислотою, а також в якості стабілізуючих компонентів невеликі лишки диетилентриамінпентаоцтової кислоти і N-метилглюкаміну.

Відомі різні способи виготовлення цього засобу, які приведені нижче.

В описі до Європейського патенту №EP0071564 описаний спосіб при якому 435г гадолінію оксиду і 944г діетилентриамінпентаоцтової кислоти розчиняють в 12л води, нагрівають до 90-100°C та перемішують при цій температурі впро-

довж 48г. Отриманий розчин фільтрують, а осад висушують. Вихід продукту складає 144г (10,96%).

В описі до патенту Німеччини №DE3129906 для отримання розчину ди-N-метилглюкамінової солі гадолінієвого комплексу з діетилентриамінпентаоцтової кислоти беруть 5,35г (приблизно 9мМоль) гадолінієвого комплексу (з вологою 8%) розчиняють в 50мл води і добавляють 3,2г (приблизно 18мМоль) N-метилглюкаміну до pH=7,5. Загальний об'єм розчину доводять водою до 100мл.

Недоліками цих способів є їх довготривалість через багатостадійність процесу та 48 годин витримки, необхідність використання великої кількості обладнання, низький вихід продукту та необхідність добавляння в якості стабілізуючих компонентів невеликі залишки диетилентриамінпентаоцтової кислоти і N-метилглюкаміну.

В описі до патенту Німеччини № DE 3401052 описаний спосіб, в якому 39,3г (біля 100мМоль) діетилентриамінпентаоцтової кислоти додають до

(13) C2

(11) 89678

(19) UA

200мл води і суспендують додаючи 19,5г (біля 100мМоль) N-метилглюкаміну, потім порційно додають 18,12г (біля 50мМоль) гадолінію оксиду і перемішують при температурі біля 95°C протягом 1 години. Додають 19,5г (біля 100мМоль) N-метилглюкаміну і витримують 2 години до отримання прозорого розчину. Повноту реакції контролюють ксиленоловим оранжевим. Після чого розчин фільтрують і випарюють під вакуумом. Залишок розчиняють в 100мл води і розмішують з 250мл етанолу. Після багатогодинного охолодження кристали відділяють, промивають холодним етанолом і сушать під вакуумом при температурі 60°C. Вихід продукту складає 92,7г (99% від теорії).

Недоліками цього способу є також його довготривалість через багатостадійність процесу, необхідність використання великої кількості обладнання, а також низька його якість - містить домішки з відносним часом утримання (RRT) 0,3 (при аналізі ВЕЖХ) у кількості від 2,5% до 3%.

Найбільш подібним до запропонованого способу (прототип) є спосіб за патентом EP 0270483, публ.1988р., згідно з яким 97,6г (0,5Моль) N-метилглюкаміну розчиняють у 500мл води, до розчину додають 196,6г (0,5Моль) диетилентриамінпентаоцтової кислоти і 90,6г (0,25Моль) гадолінію оксиду. Розчин кип'ятять протягом 2-х годин поки він не стане прозорим і додають 97,6г (0,5Моль) N-метилглюкаміну до pH 7,2. До отриманого розчину додають 100мл розчину, який містить 197мг (0,5мМоль) диетилентриамінпентаоцтової кислоти і 488мг (2,5мМоль) N-метилглюкаміну. Отриманий розчин доводять до загального об'єму 1000мл, фільтрують і ампулюють.

Такий спосіб виготовлення парамагнітного діагностичного засобу є найбільш оптимізованим, проте також не дозволяє отримати якісний засіб. За результатами аналізу ВЕЖХ засіб отриманий таким способом містить домішки з RRT 0,3 у кількості від 2,5 до 3% (Рис.1). Крім того спосіб також є довготривалим, проходить у три стадії та потребує додаткового технологічного обладнання, енергетичних та трудових ресурсів.

В основу винаходу поставлене завдання вдосконалити спосіб отримання парамагнітного діагностичного засобу для отримання більш якісного продукту без побічних домішок, а також спростити його для удешевлення кінцевого продукту без зниження фармакологічних властивостей.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі отримання парамагнітного діагностичного засобу, у якому з диетилентриамінпентаоцтової кислоти отримують водний розчин ди-N-метилглюкамінової солі її гадолінієвого комплексу, який фільтрують і фасують, згідно з винаходом для отримання ди-N-метилглюкамінової солі спочатку отримують гадолінієвий комплекс для чого диетилентриамінпентаоцтову кислоту, гадолінію оксид та воду перемішують при температурі 92-97°C впродовж 4-х годин, охолоджують до температури не вище 50°C, а потім додають N-метилглюкамін та перемішують до отримання прозорого розчину.

Додавання N-метилглюкаміну після процесу одержання гадолінієвого комплексу з диетилент-

риамінпентаоцтовою кислотою дозволяє уникнути виникнення домішок. Додавання невеликих залишків диетилентриамінпентаоцтової кислоти і N-метилглюкамін в процесі синтезу ди-N-метилглюкамінової солі гадолінієвого комплексу з диетилентриамінпентаоцтовою кислотою зразу, а не виділяти в окрему технологічну стадію, дозволяє скоротити час отримання готового лікувального засобу, уникнути додаткового технологічного обладнання, значно скоротити енерго- і трудозатрати та отримати засіб з високим його виходом.

На рис.1 подана хроматограма ВЕЖХ розчину засобу отриманого способом за прототипом; на рис.2 - хроматограма ВЕЖХ розчину засобу отриманого запропонованим способом.

Парамагнітний діагностичний засіб згідно з запропонованим способом отримують таким чином.

197,045г диетилентриамінпентаоцтової кислоти і 90,625г гадолінію оксиду вносять в реактор, який містить 725 води для ін'єкції. Масу нагрівають при перемішуванні до температури 92-97°C і витримують впродовж 4 годин при перемішуванні. Після витримки розчин охолоджують до температури не вище 50°C і додають 196,12г N-метилглюкаміну, перемішують до отримання прозорого розчину і фільтрують через фільтр з діаметром пор не більше 0,22мкм. Стерильний розчин засобу фасують у флакони або шприци і закупорюють.

Отриманий засіб не містить побічних домішок (Рис.2), які перевищують границю обліку (0,05%).

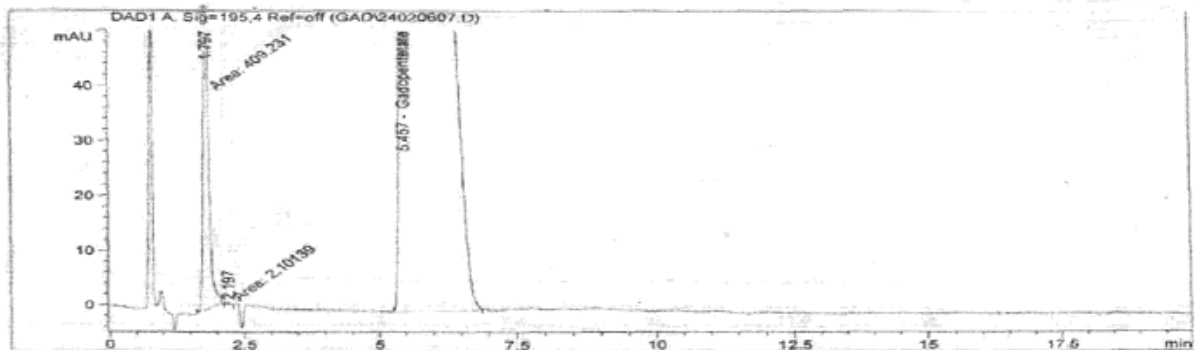
Витримування гадолінієвого комплексу впродовж 4 годин при перемішуванні дозволяє повністю провести взаємодію між диетилентриамінпентаоцтовою кислотою і гадолінієм оксидом. Витримування протягом меншого часу ніж 4 години не може забезпечити повну взаємодію компонентів в реакційній масі. Невеликий залишок диетилентриамінпентаоцтової кислоти при отриманні ди-N-метилглюкамінової солі гадолінієвого комплексу дозволяє уникнути додаткової стадії додавання диетилентриамінпентаоцтової кислоти в якості стабілізуючого агента в готовому засобі. Невеликий надлишок N-метилглюкаміну при отриманні ди-N-метилглюкамінової солі гадолінієвого комплексу з диетилентриамінпентаоцтовою кислотою також дозволяє уникнути додаткової стадії додавання N-метилглюкаміну, який забезпечує нейтралізацію вільної диетилентриамінпентаоцтової кислоти і отримання розчину з pH у границях від 7,0 до 7,9.

N-метилглюкамін додають тільки після процесу отримання гадолінієвого комплексу з диетилентриамінпентаоцтовою кислотою, тому, що встановлено, що домішка з RRT 0,3 утворюється у випадку, якщо реакція утворення комплексу проходить у присутності N-метилглюкаміну. У запропонованому способі воду додають у чітку фіксовану кількість, зразу з таким розрахунком, щоб отримати 1000мл готового засобу, що дозволяє уникнути додаткової стадії доведення загального об'єму засобу (як у прототипі).

Таким чином запропонований спосіб отримання парамагнітного діагностичного засобу дозволяє уникнути характерних недоліків, які супроводжують всі відомі описані вище способи отримання

засобу, а також дозволяє отримати засіб без побічних домішок при максимально оптимізованому способі, який дозволяє зменшити затрати часу,

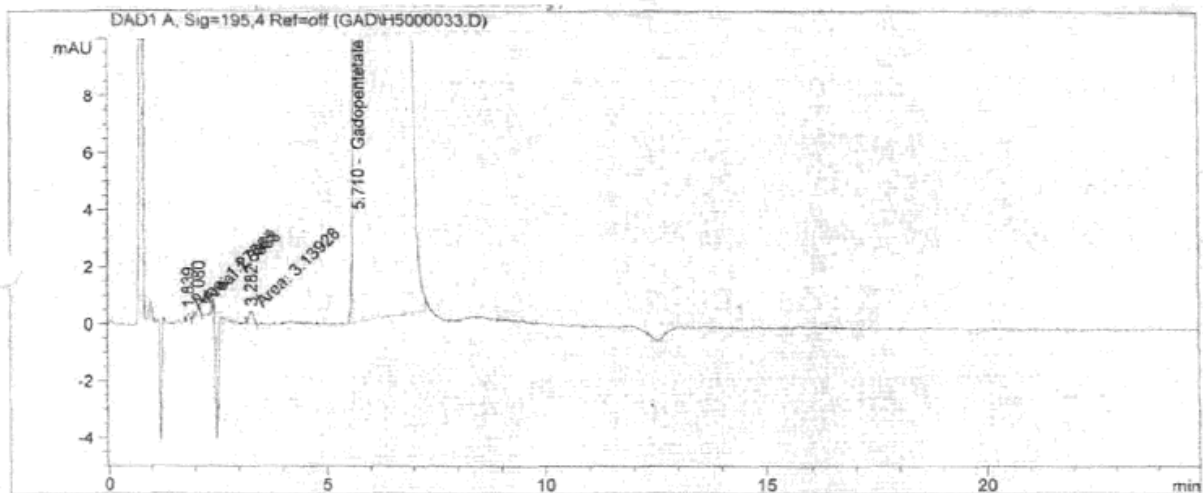
енергії, людських ресурсів при мінімумі технологічного обладнання.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %	Name
1	1.797	MM	0.1196	409.23123	2.8031	?
2	2.197	MM	0.1008	2.10139	0.0144	?
3	5.457	BB	0.4352	1.41878e4	97.1825	Gadopentetate

Totals : 1.45991e4

Фіг. 1 - Хроматограма ВЕРХ розчину засобу отриманого способом за прототипом



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Area %	Name
1	1.839	MM	0.0851	1.27665	8.763e-3	?
2	2.080	MM	0.0882	1.58880	0.0109	?
3	3.282	MM	0.1174	3.13928	0.0215	?
4	5.710	BB	0.4511	1.45634e4	99.9588	Gadopentetate

Totals : 1.45694e4

Фіг. 2 - Хроматограма ВЕРХ розчину засобу отриманого запропонованим способом

---

В описі до патенту на винахід графічні зображення та текст подаються в редакції заявника

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

Підписне

Тираж 26 прим.

---

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601