

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 044**

51 Int. Cl.:
C07C 231/24 (2006.01)
C07C 237/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09177713 .6**
96 Fecha de presentación: **02.12.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2277855**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2011**

54 Título: **CRISTALIZACIÓN DE IODIXANOL USANDO MOLIENDA.**

30 Prioridad:
21.07.2009 US 227106 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.02.2012

73 Titular/es:
GE Healthcare AS
Nycoveien 1-2 P.O. Box 4220 Nydalen
0401 Oslo, NO

72 Inventor/es:
Hussain, Khalid

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 044 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Cristalización de iodixanol usando molienda

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a la fabricación de iodixanol (1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihidroxi-propilaminocarbonil)-2,4,6-triodofenil]-2-hidroxi-propano), más específicamente, a la purificación de iodixanol mediante cristalización.

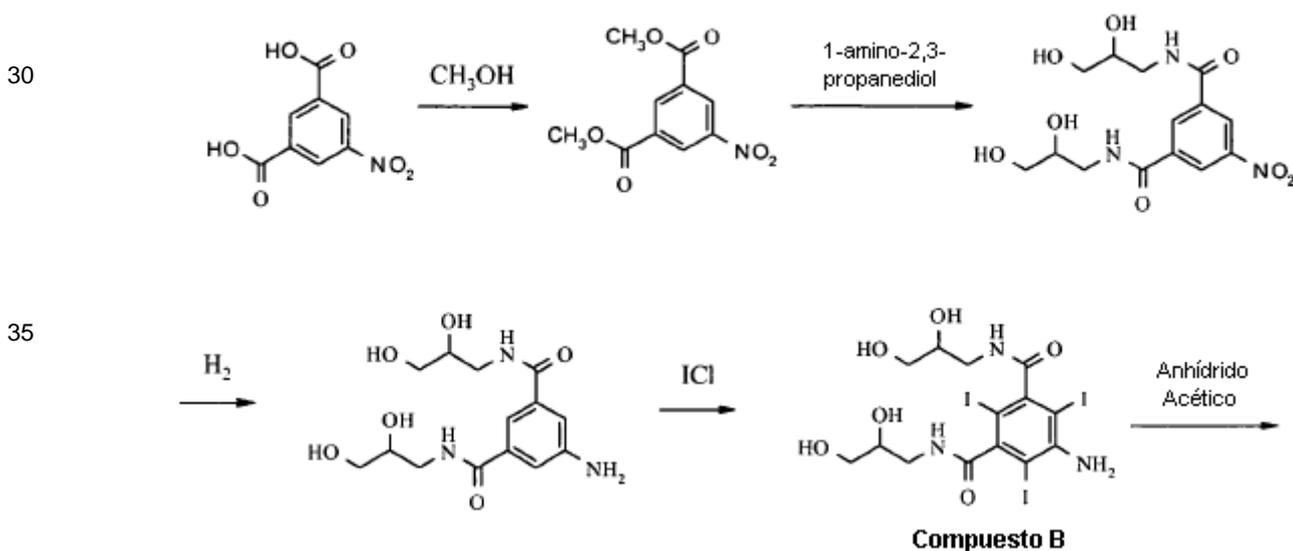
Antecedentes de la invención

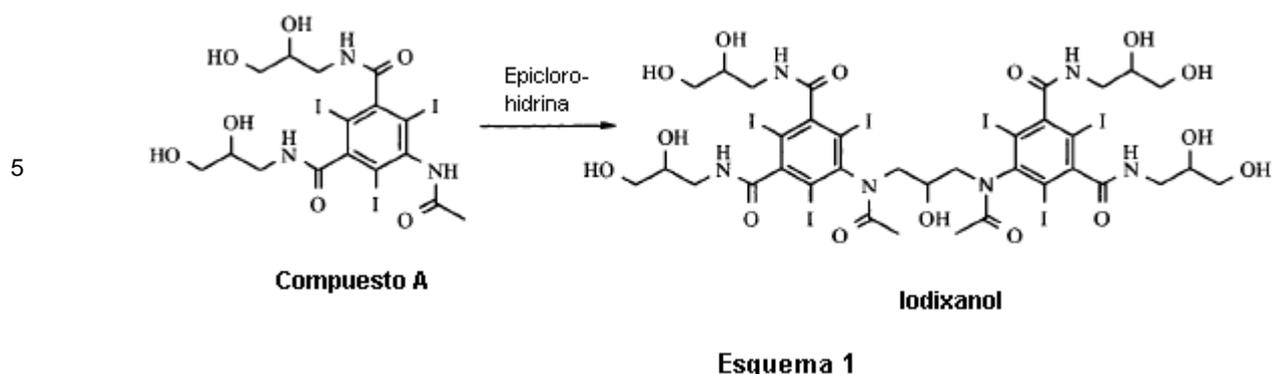
10 Iodixanol es la denominación común internacional de la sustancia farmacológica química de un agente de contraste, no iónico, de rayos X, comercializado bajo el nombre comercial Visipaque™. Visipaque™ es uno de los agentes más usados en los procedimientos de diagnóstico de rayos X y se fabrica en grandes cantidades.

15 La fabricación de dichos agentes de contraste, no iónicos, de rayos X, implica la producción de la sustancia farmacológica química (denominada producción primaria), seguido de la formulación en el producto farmacológico (denominado producción secundaria). La producción primaria de iodixanol implica una síntesis química de múltiples etapas y un concienzudo procedimiento de purificación. Para un producto farmacológico comercial es importante que la producción primaria sea eficiente y económica y que proporcione una sustancia farmacológica que cumpla las especificaciones, por ejemplo, tal como se expresan en la Farmacopea de EE.UU.

20 Se conocen una serie de procedimientos para la preparación de iodixanol. Todos ellos son procedimientos químicos sintéticos, de múltiples etapas, y el costo del producto final formulado, por lo tanto, depende principalmente de estos procedimientos. Por lo tanto, es importante optimizar los procedimientos, tanto por razones económicas como por razones ambientales.

25 Se conocen tres procedimientos químicos sintéticos principales para la preparación de iodixanol, todos los cuales parten del ácido 5-nitroisoftálico. En el primer procedimiento, descrito en el documento EP 108638, documento que se incorpora a la presente memoria, por referencia, el intermedio 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triodo-isoftalamida final (en adelante, en la presente memoria, "Compuesto A") se hace reaccionar con un agente de dimerización, tal como epiclohidrina, para obtener la sustancia farmacológica, véase el Esquema I.





10

El rendimiento global en este procedimiento es relativamente bajo y la purificación del producto final iodixanol es costosa y consume mucho tiempo. El procedimiento de purificación descrito en la patente EP 108638 implica una purificación mediante cromatografía líquida preparativa. El uso de la cromatografía líquida preparativa es una seria desventaja en los procedimientos industriales, en particular, debido a los altos costos que implica.

15

Se han realizado varios intentos para encontrar procedimientos de fabricación alternativos. Los intentos para incrementar el rendimiento de la síntesis química fueron publicados por Priebe et al. (Acta Radiol. 36 (1995), Supl. 399, 21-31). Esta publicación describe otra ruta que evita la última etapa, dificultosa, del procedimiento del Esquema I. Sin embargo, la ruta implica ocho etapas de reacción de ácido 5-nitroisoftálico, lo cual no es deseable, y una de las etapas incluye la cloración con cloruro de tionilo, que es extremadamente corrosivo. Además, la introducción de átomos de yodo tiene lugar muy temprano en la secuencia, lo cual es desventajoso, ya que el yodo es el reactivo más costoso en el procedimiento. No se ha informado acerca del rendimiento y el procedimiento de purificación final de esta ruta.

20

25

La tercera ruta al iodixanol implica la síntesis de ácido 5-amino-2,4,6-triiodoisoftálico (WO 96/37458) y, a continuación, su dicloruro (WO 96/37459), seguido por una conversión al compuesto A (US 5705692) y, finalmente, una dimerización, como en el procedimiento del Esquema I. De esta manera, este procedimiento tiene las mismas desventajas que el primer procedimiento, y usa también una etapa de cloración de ácido no deseada.

30

Un sistema común para la purificación del producto crudo en la etapa final del procedimiento de producción primario, evitando el procedimiento de cromatografía líquida, ha sido una purificación mediante cristalización. Para conseguir la pureza deseada, el iodixanol crudo producido mediante el procedimiento químico sintético es cristalizado dos veces. El procedimiento requiere tiempo y tarda aproximadamente 3 días para la primera cristalización y aproximadamente 2 días para la segunda. Por lo tanto, el procedimiento de cristalización es muy exigente en términos de tiempo y de tamaño del equipo, llevará varios días para realizarlo y, frecuentemente, representa un cuello de botella en los procedimientos a escala industrial.

35

El documento WO 99/18054 describe un procedimiento para la cristalización de i.a. Iodixanol, en el que la cristalización se realiza con energía térmica elevada, específicamente bajo presión elevada y a una temperatura superior al punto de ebullición de la solución, a presión atmosférica.

El documento WO 00/47549 describe un procedimiento para la preparación de iodixanol, en el que el compuesto A no reaccionado es precipitado de la mezcla de reacción y es recuperado para su reutilización en un lote posterior.

Por lo tanto, se desea acortar el tiempo de cristalización y mejorar, también, la etapa de cristalización, con el fin de aumentar la pureza del producto final.

40

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los aglomerados de iodixanol producidos en una etapa de cristalización según la técnica anterior. Escala: 1 unidad = 120 μm .

La Fig. 2 muestra las partículas de iodixanol producidas en una etapa de cristalización según la presente invención. Escala: 1 unidad = 30 μm .

45

Las Figs. 3A y 3B muestran las partículas de iodixanol producidas en una etapa de cristalización según la presente invención. Escala: 1 unidad = 30 μm .

Resumen de la invención

La presente invención proporciona mejoras a la cristalización de iodixanol.

De esta manera, visto desde un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la purificación de un producto crudo, que comprende iodixanol, mediante cristalización, en el que la cristalización implica una molienda en húmedo.

- 5 El procedimiento según la presente invención reduce el tiempo de procesamiento para las etapas de cristalización y mejora la limpieza y, por lo tanto, la pureza del producto final.

Descripción detallada de la invención

- 10 El tiempo de procesamiento para la primera cristalización es considerablemente más largo que para la segunda, debido a la mayor concentración de impurezas en esta etapa del procedimiento. Debido a la lenta cinética, ambas cristalizaciones son ejecutadas a una alta supersaturación inicial y durante el procedimiento de cristalización se forman grandes aglomerados, frecuentemente, de más de 100 μm de diámetro. Estos aglomerados se muestran en la Figura 1. La aglomeración reduce considerablemente el área superficial total disponible para el crecimiento de cristales y, por lo tanto, prolonga el tiempo de procesamiento para conseguir el rendimiento deseado.

- 15 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que es posible realizar una desaglomeración durante el procedimiento de cristalización, usando molienda en húmedo.

De esta manera, visto desde un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la purificación de un producto crudo, que comprende iodixanol, mediante cristalización, en el que la solución de cristalización es desaglomerada mediante una molienda en húmedo.

- 20 El uso de una molienda en húmedo reducirá, de manera considerable, la aglomeración de cristales de iodixanol y así, reducirá el tiempo de procesamiento para las etapas de cristalización. En los casos en los que se realizan dos etapas de cristalización, el uso de una molienda en húmedo podrá reducir el tiempo de procesamiento desde aproximadamente tres días a menos de dos días, para la primera cristalización, y desde aproximadamente dos días a menos de 1 día, para la segunda cristalización.

- 25 Además, el uso de una molienda en húmedo en la etapa de cristalización mejorará también la pureza del producto final. El procedimiento de purificación es finalizado mediante el filtrado del iodixanol precipitado, preferentemente como cristales no aglomerados, de los solventes y, finalmente, lavando los cristales con un alcohol, tal como metanol. Los aglomerados de cristales de iodixanol atraparán también licor madre, que debe ser eliminado mediante lavado. Al reducir considerablemente la aglomeración y, de esta manera, la inclusión de licor madre, se consigue un lavado más eficaz de los cristales y también una pureza mejorada del producto final.

- 30 La Figura 1 muestra los aglomerados producidos durante un procedimiento de cristalización según la técnica anterior. Puede observarse que los aglomerados tienen un tamaño medio en el área de aproximadamente 120 μm .

La Figura 2, por otra parte, muestra las partículas producidas bajo un procedimiento según la presente invención, y puede observarse que las partículas son cristales individuales o aglomerados muy pequeños. El tamaño de estas partículas es menor de aproximadamente 30 μm .

- 35 Según la presente invención, puede realizarse una molienda en húmedo usando cualquier tipo de molino, por ejemplo, molinos de disco, molinos coloidales y otros mezcladores de alto cizallamiento.

Dependiendo del tipo de molino usado, el molino puede estar montado o bien en el cristizador o bien en línea con el cristizador. Cuando está montado en línea con el cristizador, la solución de cristalización se hace circular entre el cristizador y el molino.

- 40 El molino puede ser usado continuamente a lo largo de la cristalización pero, normalmente, un período determinado al comienzo de la cristalización es suficiente para conseguir los resultados deseados.

- 45 El producto crudo al que se hace referencia en la presente invención puede ser obtenido a partir de los procedimientos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo a partir del procedimiento de dimerización ilustrado en el Esquema I anterior. La propia etapa de dimerización puede ser realizada tal como se describe en la patente europea 108638 y WO 98/23296, por ejemplo, usando epiclorhidrina, 1,3-dicloro-2-hidroxiopropano o 1,3-dibromo-2-hidroxiopropano como el agente de dimerización, siendo epiclorhidrina más preferente. La reacción es llevada a cabo, normalmente, en un solvente tal como 2-metoxietanol, metanol, 1-metoxi-2-propanol o una mezcla de 2-metoxietanol o 1-metoxi-2-propanol y agua, y resulta, generalmente, en la conversión del 40 al 60% del compuesto A en iodixanol.

- 50 De esta manera, en un segundo aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la fabricación de iodixanol, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida con un agente de dimerización, en presencia de un solvente

b) purificar el producto de reacción de la etapa a) en un procedimiento de cristalización

c) desaglomerar la solución de cristalización en el procedimiento de cristalización mediante molienda en húmedo

5 d) filtrar y lavar el producto de la etapa c)

El producto crudo de la dimerización y tras las etapas de acumulación se encuentra, preferentemente, en solución acuosa con pequeñas trazas de solvente orgánico. El producto crudo contiene, normalmente, aproximadamente el 75-90% en peso de iodixanol, el 3-10% en peso de iohexol, el 0-7% en peso del Compuesto A y también pequeñas cantidades de otras impurezas. Las impurezas más importantes en la reacción, con respecto a las consecuencias de la acumulación, son los denominados "backpeaks". Este término se refiere a los tiempos de retención en la fase inversa de HPLC, donde los "backpeaks" tienen tiempos de retención ligeramente más largos que el propio iodixanol. La mayoría de los "backpeaks" son o bien trímeros o bien dímeros O-alkilados. Este producto crudo es, preferentemente, el material de partida para la purificación adicional mediante cristalización según la presente invención.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes, que no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención a los procedimientos o productos específicos descritos en ellos.

El ejemplo 1 muestra un procedimiento de cristalización convencional, según la técnica anterior, sin el uso de la molienda en húmedo. La Figura 1 muestra los aglomerados de iodixanol producidos (1 unidad = 120 µm). El procedimiento alcanza un rendimiento del 80% después de 54 horas. A partir del ejemplo comparativo 2, que muestra el mismo procedimiento con el uso de molienda en húmedo, puede observarse que se alcanza un rendimiento del 80% después de tan solo 32 horas. Además, puede observarse que se aumenta la pureza del producto final. La Figura 2 muestra las partículas iodixanol producidas (1 unidad = 30 µm).

En el ejemplo 3, se describe un procedimiento optimizado con molienda en húmedo. Debido a los tiempos de cristalización, más cortos, implicados, el solvente puede ser añadido en una etapa más temprana que en un procedimiento según a la técnica anterior. En este procedimiento, puede observarse que se alcanza un rendimiento de más del 80% después de sólo 23 horas.

El ejemplo 4 describe el procedimiento según la presente invención, a una escala mayor y con el uso de un molino coloidal. El producto crudo contenía aproximadamente 60% más "backpeaks" que en un procedimiento comparable de la técnica anterior. Sin embargo, al reducir la aglomeración mediante molienda, el contenido de "backpeaks" después de la primera cristalización era similar al contenido de "backpeaks" después de la primera cristalización en el procedimiento de la técnica anterior. En cuanto al procedimiento de la técnica anterior, la especificación del producto se cumplió por primera vez después de una recristalización adicional, no descrita en el ejemplo.

Ejemplos

Ejemplo 1 (comparativo)

305 g de producto crudo que contenían 253 g de iodixanol, 17,8 g de Compuesto A, 22,5 g de iohexol y 5,1 g de "backpeaks", fueron disueltos en una mezcla de agua y 1-metoxi-2-propanol (PM) en un recipiente de 1 litro, equipado con un agitador (con un eje impulsado magnéticamente), condensador y camisa de calentamiento. La cantidad de agua y PM en la solución era de 105 g y 442 g, respectivamente. La solución fue calentada a reflujo, a presión atmosférica, y fue sembrada con 2,4 g de partículas semilla de iodixanol. Se realizó una adición de PM adicional, de la siguiente manera:

40

Inicio de la adición de PM (horas después de la siembra)	Cantidad de PM (g)	Tiempo de adición (horas)
12	111	13
25	276	8

El rendimiento de iodixanol fue el que se indica a continuación:

Tiempo (horas después de la siembra)	Rendimiento (%) de iodixanol
12	2
24	18
32	50
48	79
54	80

El producto al final de la cristalización fue filtrado y lavado con metanol. La pureza del producto se proporciona a continuación (HPLC):

Sustancia	(%)
Iodixanol	98,56
Compuesto A	0,10
Iohexol	0,21
"backpeaks"	1,07

5 La Figura 1 muestra los aglomerados de iodixanol producidos.

Ejemplo 2

10 305 g de producto crudo que contenía 253 g de iodixanol, 17,8 g de Compuesto A, 22,5 g de iohexol y 5,1 g de "backpeaks", fueron disueltos en una mezcla de agua y 1-metoxi-2-propanol (PM) en un recipiente de 1 litro, equipado con un agitador (con un eje impulsado magnéticamente), molino de disco, condensador y camisa de calentamiento. La cantidad de agua y PM en la solución era de 105 g y 442 g, respectivamente. La solución fue calentada a reflujo, a presión atmosférica, y fue sembrada con 2,4 g de partículas semilla de iodixanol. Se realizó una adición de PM adicional, tal como se indica a continuación:

Inicio de adición de PM (horas después de la siembra)	Cantidad de PM (g)	Tiempo de adición (horas)
12	111	13
25	276	8

El rendimiento de iodixanol fue tal como se indica a continuación:

Tiempo (horas después de la siembra)	Rendimiento de iodixanol (%)
12	57
24	71
32	80

(Cont.)

48	83
54	83

El producto al final de la cristalización fue filtrado y lavado con metanol. La pureza del producto se proporciona a continuación (HPLC):

5

Sustancia	(%)
Iodixanol	99,00
Compuesto A	0,05
Iohexol	0,05
"backpeaks"	0,86

La Figura 2 muestra las partículas de iodixanol producidas.

Ejemplo 3

10

305 g de producto crudo que contenía 253 g de iodixanol, 17,8 g de Compuesto A, 22,5 g de iohexol y 5,1 g de "backpeaks", fueron disueltos en una mezcla de agua y 1-metoxi-2-propanol (PM) en un recipiente de 1 litro, equipado con un agitador (con un eje impulsado magnéticamente), molino de disco, condensador y camisa de calentamiento. La cantidad de agua y PM en la solución era de 105 g y 442 g, respectivamente. La solución fue calentada a reflujo, a presión atmosférica, y fue sembrada con 2,4 g de partículas semilla de iodixanol. Se realizó una adición de PM adicional de la siguiente manera:

Inicio de adición de PM (horas después de la siembra)	Cantidad de PM (g)	Tiempo de adición (horas)
10	111	4
14	276	4

15

El rendimiento de iodixanol fue el siguiente:

Tiempo (horas después de la siembra)	Rendimiento (%) de iodixanol
10	51
14	65
18	78
23	81
35	82

El producto al final de la cristalización fue filtrado y lavado con metanol. La pureza del producto se proporciona a continuación (HPLC):

Sustancia	(%)
Iodixanol	99,0
Compuesto A	0,05
Iohexol	0,05
"backpeaks"	0,86

5 **Ejemplo 4**

Una solución acuosa del producto crudo de iodixanol fue concentrada en un recipiente y se añadió 1-metoxi-2-propanol (PM). A continuación, el contenido de agua fue ajustado al nivel deseado. La solución contenía aproximadamente 60 kg de iodixanol, 4 kg de Compuesto A, 4 kg de iohexol y 2 kg de "backpeaks". El recipiente estaba equipado con un agitador, condensador, molino coloidal (MK2000/4 de IKA™) en bucle al recipiente y camisa de calentamiento. El producto crudo contenía aproximadamente un 60% más "backpeaks" que en un procedimiento comparable de la técnica anterior. La cantidad de agua y PM en la solución era de 19 kg y 58 kg, respectivamente. La solución fue calentada a reflujo, a presión atmosférica, y fue sembrada con 0,56 kg de partículas semilla de iodixanol. Se realizó una adición de PM adicional, tal como se indica en la tabla siguiente. El contenido de agua fue reducido en un 14% mediante destilación durante la cristalización.

15

Inicio de adición de PM (horas después de la siembra)	Cantidad de PM (kg)	Tiempo de adición (horas)
10	19	6
16	38	6

El rendimiento de iodixanol fue el siguiente:

Tiempo (horas después de la siembra)	Rendimiento (%) de iodixanol
11	61
14	68
37	88

20 El producto al final de la cristalización fue filtrado y lavado con metanol. La pureza del producto se proporciona a continuación (HPLC):

ES 2 374 044 T3

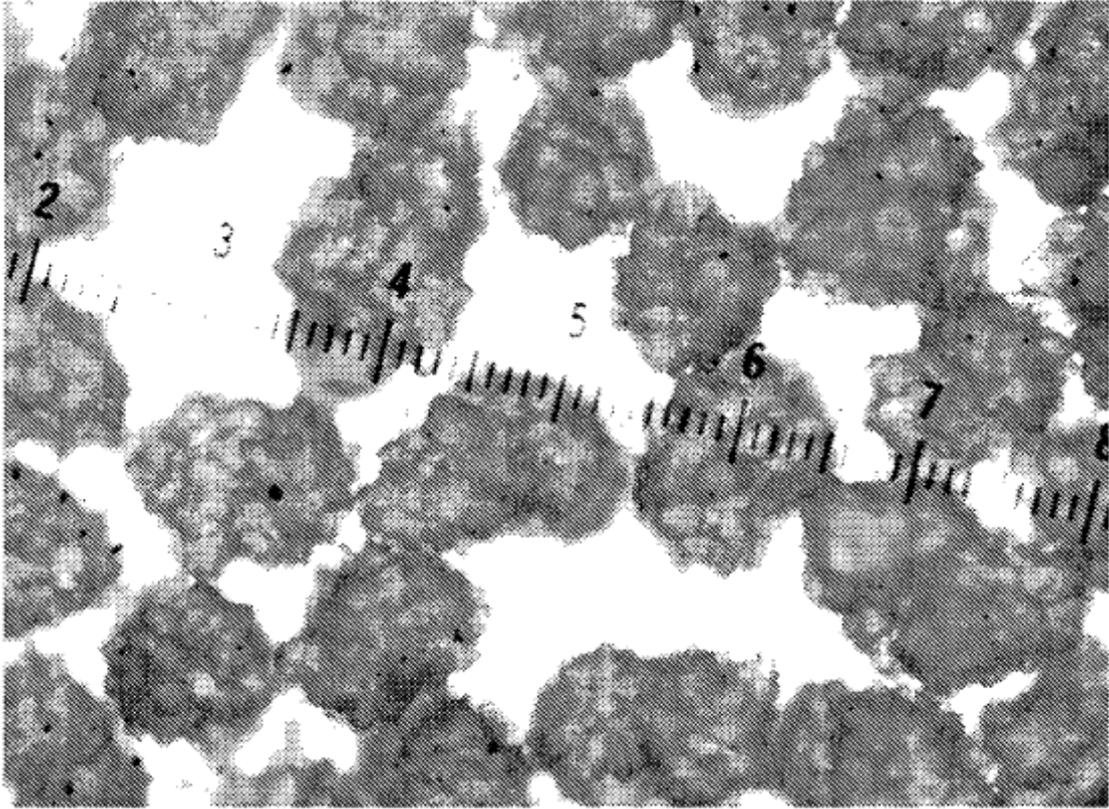
Sustancia	(%)
Iodixanol	98,7
Compuesto A	0,07
Iohexol	0,04
"backpeaks"	1,09

Las partículas de iodixanol producidas usando el molino durante las primeras 11 horas de un tiempo de cristalización total de 37 horas, se muestran en las Figuras 3A y 3B. La Figura 3A muestra las partículas 13 horas después de la siembra y la Figura 3B muestra las partículas 37 horas después de la siembra.

REIVINDICACIONES

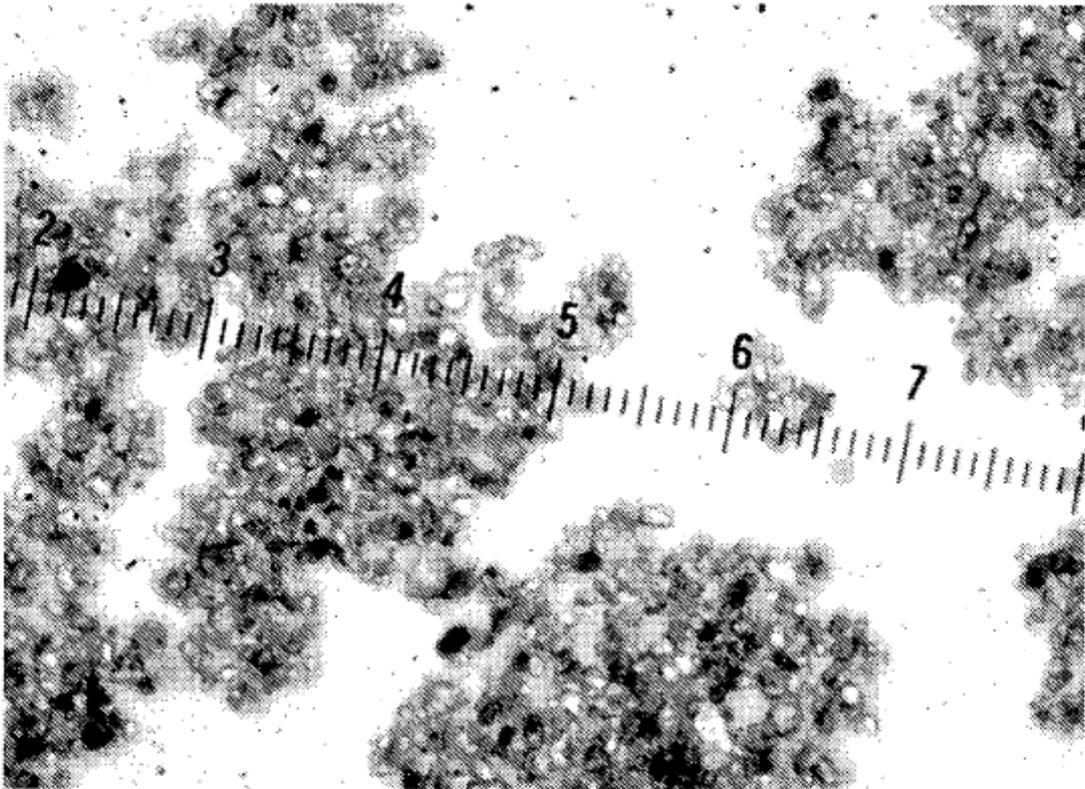
1. Procedimiento de purificación de un producto crudo que comprende 1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihidroxi-propilaminocarbonil)-2,4,6-triyodofenil]-2-hidroxi-propano mediante cristalización, en el que los aglomerados en la solución de cristalización son desaglomerados mediante molienda en húmedo, durante el procedimiento de cristalización.

5



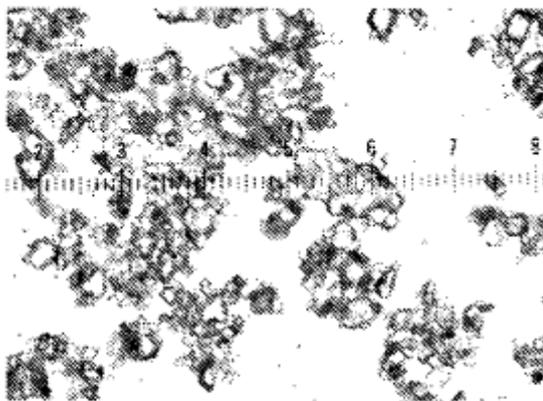
Aglomerados de iodixanol producidos según el Ejemplo 1.
Escala: 1 unidad = 120 μm .

FIG. 1



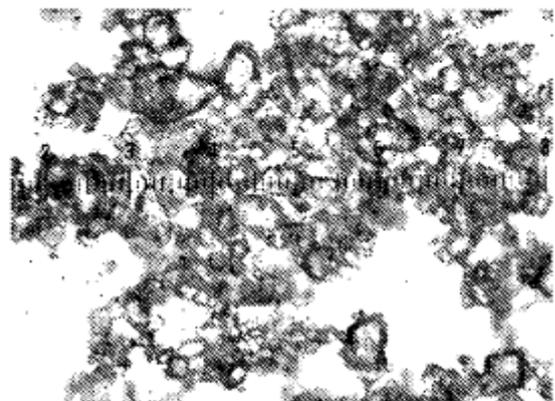
Partículas de iodixanol producidas según el Ejemplo 2.
Escala: 1 unidad = 30 μm

FIG.2



Partículas de iodixanol producidas según el Ejemplo 4. Escala:
1 unidad = 30 μm .

FIG.3A



Partículas de iodixanol producidas según el Ejemplo 4. Escala:
1 unidad = 30 μm

FIG.3B