

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 910**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09177714 .4**  
96 Fecha de presentación: **02.12.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2277856**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2011**

54 Título: **Cristalización de yodixanol utilizando ultrasonido**

30 Prioridad:  
**21.07.2009 US 227108 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.05.2012**

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

72 Inventor/es:  
**Hussain, Khalid**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 379 910 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 yodixanol utilizando ultrasonido

**Campo técnico**

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

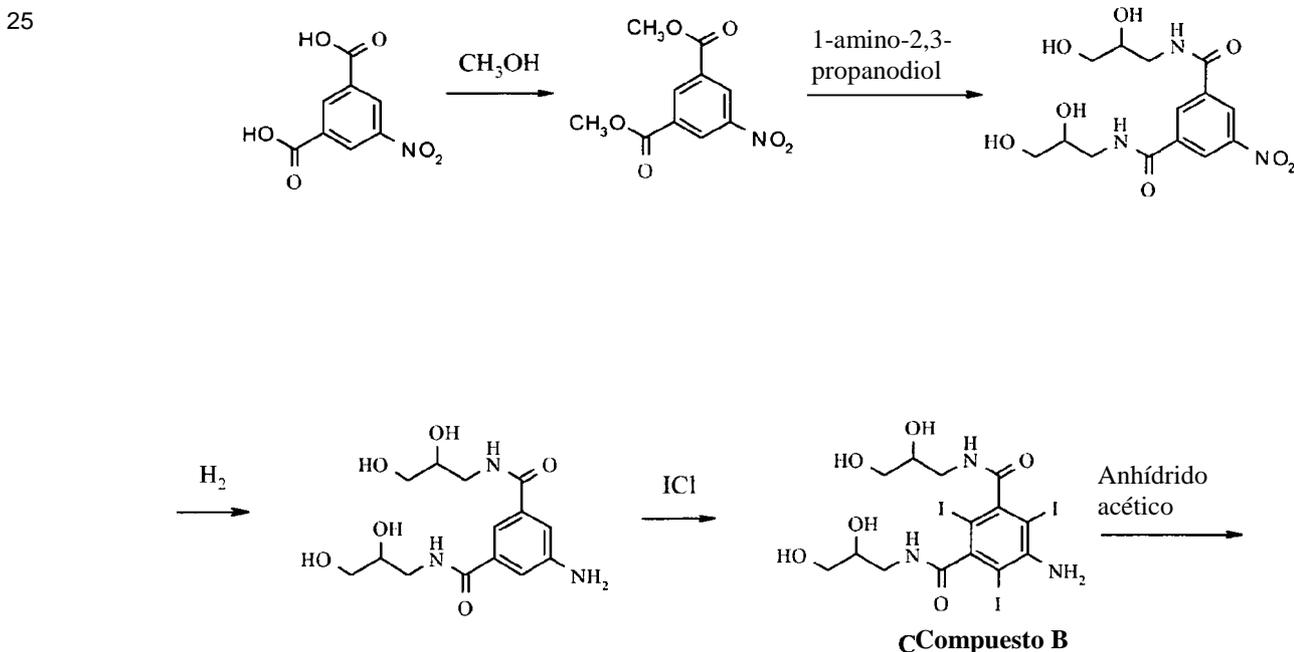
**Antecedentes de la invención**

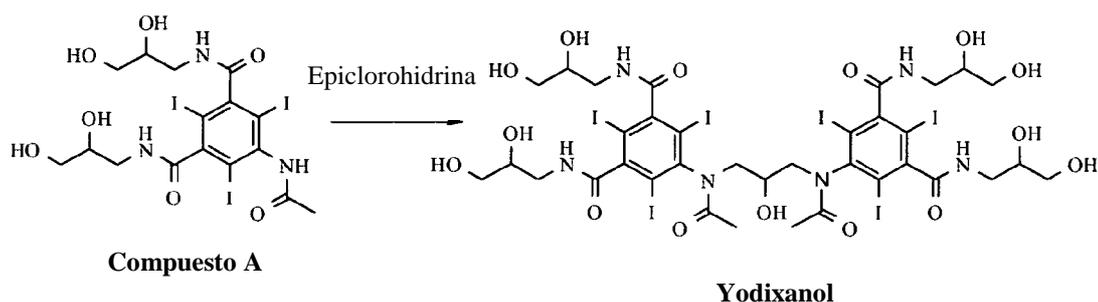
10 El yodixanol es el nombre común del fármaco de un agente de contraste de rayos X no iónico comercializado con el nombre comercial de Visipaque™. Visipaque™ es uno de los agentes más utilizados en los procedimientos de diagnóstico por rayos X y se fabrica en grandes cantidades.

15 La fabricación de dichos agentes de contraste de rayos X no iónicos implica la producción de un fármaco (denominada producción primaria) seguida de la formulación del producto farmacéutico (denominada producción secundaria). La producción primaria de yodixanol implica una síntesis química de etapas múltiples y un exhaustivo procedimiento de purificación. Para un producto farmacéutico comercial, es importante que la producción primaria sea eficiente y económica y proporcione un fármaco que cumpla con las especificaciones, por ejemplo, como se establecen en la Farmacopea de los Estados Unidos.

Se conocen muchos procedimientos para la preparación de yodixanol. Todos estos son procedimientos de síntesis química de etapas múltiples y el costo del producto final formulado principalmente depende de ellos. Por lo tanto, es importante optimizar los procedimientos por razones tanto económicas como ambientales.

20 Se conocen tres procedimientos principales de síntesis química para la preparación de yodixanol. Todos ellos comienzan con un ácido 5-nitroisoftálico. En el primer procedimiento descrito en la patente europea 108638 el intermediario final 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (en adelante "Compuesto A") reacciona con un agente de dimerización como epiclohidrina para generar el fármaco, véase el Esquema 1.





Esquema 1

El rendimiento general en este procedimiento es relativamente bajo y la purificación del producto final, yodixanol, es costosa e insume mucho tiempo. El procedimiento de purificación descrito en la patente europea 108638 incluye la purificación mediante cromatografía líquida preparativa. El uso de la cromatografía líquida preparativa es una desventaja grave en los procedimientos industriales especialmente a causa de los altos costos que implica.

Se han realizado varios intentos para encontrar procedimientos de fabricación alternativos. Los intentos para aumentar el rendimiento de la síntesis química han sido publicados por Priebe et. al. (Acta Radiol. 36 (1995), Suppl. 399, 21-31). Esta publicación describe otra vía que evita la última etapa difícil del procedimiento del Esquema 1. Sin embargo, la vía comprende ocho etapas de reacción a partir del ácido 5-nitroisoftálico que no es deseable y una de las etapas incluye la cloración con cloruro de tionilo, que es sumamente corrosivo. Asimismo, la incorporación de átomos de yodo se produce en forma muy temprana en la secuencia, lo que supone un inconveniente, dado que el yodo es el reactivo más costoso en el proceso. El rendimiento y el procedimiento definitivo de purificación para esta vía no se han informado.

La tercera vía para la fabricación de yodixanol implica la síntesis del ácido 5-amino-2,4,6-triyodoisoftálico (WO 96/37458) y después su dicloruro (WO 96/37459), seguido de la conversión en Compuesto A (US 5705692) y finalmente la dimerización, como en el procedimiento del Esquema I. Por lo tanto, este procedimiento presenta las mismas desventajas que el primer procedimiento y también utiliza una etapa de cloración del ácido indeseable.

Un sistema común para la purificación del producto bruto en la etapa final del procedimiento de producción primaria, evitando el procedimiento de cromatografía líquida, ha sido la purificación mediante cristalización. Para lograr la pureza deseada, el yodixanol bruto producido mediante el procedimiento de síntesis química se cristaliza dos veces. El procedimiento lleva tiempo y demora aproximadamente 3 días para que se produzca la primera cristalización y aproximadamente 2 días para la segunda. Por lo tanto, el procedimiento de cristalización es muy demandante en términos de tiempo y tamaño del equipo, insumirá varios días de realización y suele ser un obstáculo en los procedimientos industriales a escala.

El documento WO 99/18054 describe un procedimiento para la cristalización de yodixanol i. a., donde la cristalización se produce con alta energía térmica, especialmente, bajo presión elevada y a una temperatura superior al punto de hervor de la solución a presión atmosférica.

El documento WO 00/47549 describe un procedimiento para la preparación de yodixanol donde el Compuesto A no reactivo se precipita de la mezcla de reacción y se recupera para volver a usarlo en una etapa posterior.

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

### Breve descripción de los dibujos

La **FIG. 1** muestra aglomerados de yodixanol producidos en una etapa de cristalización de conformidad con la técnica anterior. Escala: 1 unidad = 120  $\mu\text{m}$ .

La **FIG. 2** muestra partículas de yodixanol producidas en una etapa de cristalización de conformidad con la presente invención. Escala: 1 unidad = 60  $\mu\text{m}$ .

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona mejoras en la cristalización de yodixanol.

Por lo tanto, vista desde un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la purificación de un producto bruto que comprende yodixanol mediante cristalización, donde la solución de la cristalización se expone a ultrasonido.

El procedimiento de conformidad con la presente invención reduce el tiempo del procedimiento para las etapas de cristalización y mejora el lavado y, por lo tanto, la pureza del producto final.

**Descripción detallada de la invención**

5 El tiempo de procesamiento para la primera cristalización es sustancialmente mayor que para la segunda dada la alta concentración de impurezas en esta etapa del proceso. Dada la baja cinética, ambas cristalizaciones se realizan con una sobresaturación inicial alta y durante el procedimiento de cristalización se forman grandes aglomerados, generalmente de más de 100  $\mu\text{m}$  de diámetro. Estos aglomerados se muestran en la Figura 1. La aglomeración reduce significativamente la superficie total disponible para el crecimiento cristalino y, por ende, prolonga el tiempo del procedimiento para alcanzar el rendimiento deseado.

Sorprendentemente, se ha descubierto que es posible realizar una desaglomeración durante el procedimiento de cristalización mediante el uso de ultrasonido.

10 Por lo tanto, vista desde un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la purificación de un producto bruto que comprende yodixanol mediante cristalización, donde la solución de cristalización se desaglomera mediante la exposición de dicha solución a ultrasonido.

15 El uso de ultrasonido reducirá significativamente la aglomeración de cristales de yodixanol y mediante ello reducirá el tiempo del procedimiento para las etapas de cristalización. En casos donde se llevan a cabo las dos etapas de cristalización, el uso del ultrasonido podrá reducir el tiempo del procedimiento de aproximadamente tres días a menos de dos días para la primera cristalización y de aproximadamente dos días a menos de 1 día para la segunda cristalización.

20 Asimismo, el uso de ultrasonido en la etapa de cristalización también mejorará la pureza del producto final. El procedimiento de purificación concluye con la filtración del yodixanol precipitado, preferentemente como cristales no aglomerados, de los solventes y finalmente con el lavado de los cristales con un alcohol como metanol. Los aglomerados de cristales de yodixanol también contendrán licor madre que necesita eliminarse mediante el lavado. Al reducir la aglomeración significativamente y por lo tanto la incorporación del licor madre, se logra un lavado de cristales más efectivo y una mejor pureza del producto final.

25 La Figura 1 muestra aglomerados producidos durante el procedimiento de cristalización de conformidad con la técnica anterior. Puede verse que los aglomerados tienen un tamaño medio en el área de aproximadamente 120  $\mu\text{m}$ . Por el otro lado, la Figura 2 muestra las partículas producidas en un procedimiento de conformidad con la presente invención y puede verse que las partículas son cristales únicos o aglomerados muy pequeños. El tamaño de las partículas es menor a 60  $\mu\text{m}$ .

Se puede utilizar todo tipo de sondas de ultrasonido, como una sonda única o una batería de sondas.

30 La sonda o sondas de ultrasonido pueden montarse en el cristizador o colocarse en línea con el cristizador. Cuando se montan en línea con el cristizador, la solución de cristalización circula entre el cristizador y la sonda o las sondas de ultrasonido.

35 La solución de cristalización puede estar continuamente expuesta a ultrasonido durante la cristalización, pero normalmente un período determinado es suficiente al comienzo de la cristalización para lograr los resultados deseados.

40 El producto bruto mencionado en la presente invención puede obtenerse de los procedimientos conocidos del estado de la técnica, por ejemplo del procedimiento de dimerización ilustrado en el Esquema I anterior. La propia etapa de dimerización puede realizarse como describe la patente europea 108638 y WO 98/23296, por ejemplo, mediante el uso de epiclorhidrina, 1,3-dicloro-2-hidroxipropano o 1,3-dibromo-2-hidroxipropano como el agente de dimerización y se prefiere la epiclorhidrina. La reacción suele producirse en un solvente como 2-metoxietanol, metanol, 1-metoxi-2-propanol o una mezcla de 2-metoxietanol o 1-metoxi-2-propanol y agua y generalmente resulta en la conversión de entre un 40% y un 60% del Compuesto A en yodixanol.

Por lo tanto, en un segundo aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la fabricación de yodixanol que comprende las etapas de:

- 45 a) reacción de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida con un agente de dimerización en presencia de un solvente;
- b) purificación del producto de la reacción de la etapa a) en un procedimiento de cristalización;
- c) desaglomeración de la solución de cristalización en el procedimiento de cristalización mediante la exposición de dicha solución a ultrasonido; y
- 50 d) filtrado y lavado del producto de la etapa c).

El producto bruto de la dimerización y de las siguientes etapas de tratamiento se realiza preferentemente en solución acuosa con pequeños rastros de disolvente orgánico. El producto bruto normalmente contiene entre aproximadamente un 75% y un 90% en peso de yodixanol, entre un 3% y un 10% en peso de yohexol, entre un 0% y

5 un 7% en peso de Compuesto A y también pequeñas cantidades de otras impurezas. Las impurezas más importantes en la reacción respecto de las consecuencias de la elaboración son los llamados residuos. Este término se refiere a tiempos de retención en HPLC de fase inversa, donde los residuos tienen tiempos de retención apenas mayores que el propio yodixanol. La mayoría de los residuos son trímeros o dímeros O-alkilados. Este producto bruto es preferentemente el material de partida para la posterior purificación mediante cristalización de conformidad con la presente invención.

La invención se ilustra a través de los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como restrictivos del alcance de la invención a procedimientos o productos específicos aquí descritos.

10 El ejemplo 1 muestra un procedimiento de cristalización convencional de conformidad con la técnica anterior sin utilizar ultrasonido. La Figura 1 muestra aglomerados de yodixanol producidos (1 unidad = 120  $\mu\text{m}$ ). Después de 12 horas, el procedimiento alcanza un rendimiento del 2%. En base al ejemplo comparativo 2 que muestra el mismo procedimiento con el uso de ultrasonido, puede notarse que se alcanza un rendimiento del 25% después de transcurrido el mismo período. La Figura 2 muestra las partículas de yodixanol producidas (1 unidad = 60  $\mu\text{m}$ ).

### Ejemplos

15 Ejemplo 1 - Comparativo

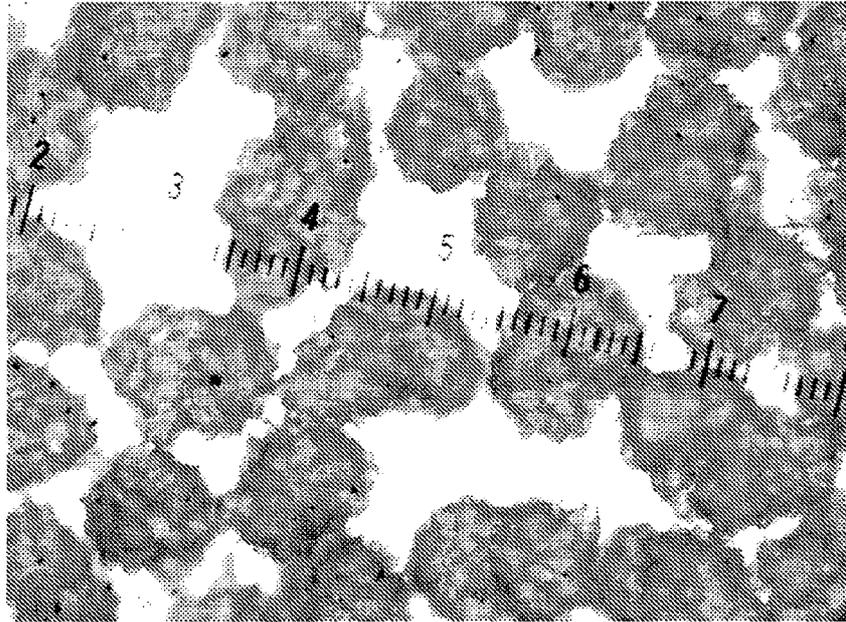
20 Se disolvieron 305g de producto bruto que contenía 253g de yodixanol y 17,8g de Compuesto A, 22,5g de yohexol y 5,1 gramos de residuos en una mezcla de agua y 1-metoxi-2-propanol (PM) en un recipiente de 1 litro equipado con un agitador (con un eje magnetizado), un condensador y una camisa de calefacción. La cantidad de agua y PM en la solución fue de 105g y 442g respectivamente. La solución se calentó a reflujo a presión atmosférica y se incorporaron 2,4g de partículas de yodixanol. El rendimiento de yodixanol a las 12 horas después de su incorporación fue del 2%. La Figura 1 muestra los aglomerados de yodixanol producidos.

Ejemplo 2

25 Se disolvieron 305g de producto bruto que contenía 253g de yodixanol y 17,8g de Compuesto A, 22,5g de yohexol y 5,1g de residuos en una mezcla de agua y 1-metoxi-2-propanol (PM) en un recipiente de 1 litro equipado con un agitador (con un eje magnetizado), un condensador, una sonda de ultrasonido y una camisa de calefacción. La cantidad de agua y PM en la solución fue de 105g y 442g respectivamente. La solución se calentó a reflujo a presión atmosférica y se incorporaron 2,4g de partículas de yodixanol. El rendimiento de yodixanol a las 12 horas después de su incorporación fue del 25%. La Figura 2 muestra las partículas de yodixanol producidas.

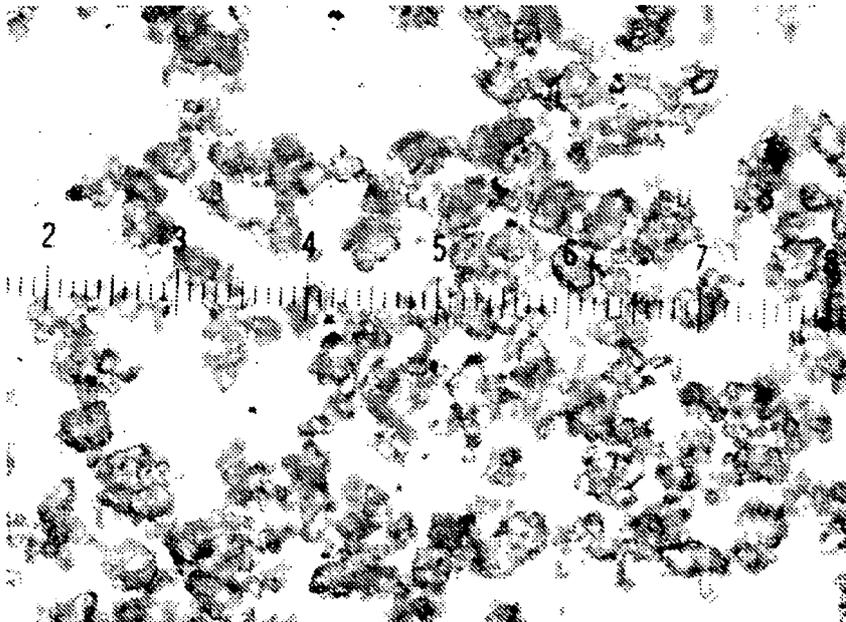
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un procedimiento de purificación de un producto bruto que comprende (1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihidroxiopropilaminocarbonil)-2,4,6-triyodofenil]-2-hidroxiopropano) mediante cristalización, en el que los aglomerados en la solución de cristalización se desaglomeran mediante la exposición de dicha solución a ultrasonido durante el procedimiento de cristalización.



**Aglomerados de yodixanol producidos de conformidad con el Ejemplo 1. Escala: 1 unidad =120  $\mu$ m**

**FIG. 1**



**Partículas de yodixanol producidas de conformidad con el Ejemplo 2. Escala: 1 unidad = 60  $\mu$ m**

**FIG. 2**