

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 761**

51 Int. Cl.:

C07B 63/00 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

C07C 237/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2006 E 06835729 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1966110**

54 Título: **Procedimiento de purificación de iodixanol**

30 Prioridad:

19.12.2005 NO 20056041

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.07.2013

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE AS (100.0%)
NYCOVEIEN 1-2 PO BOX 4220 NYDALEN
0401 OSLO, NO**

72 Inventor/es:

HOMESTAD, OLE MAGNE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 413 761 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

Procedimiento de purificación de iodixanol

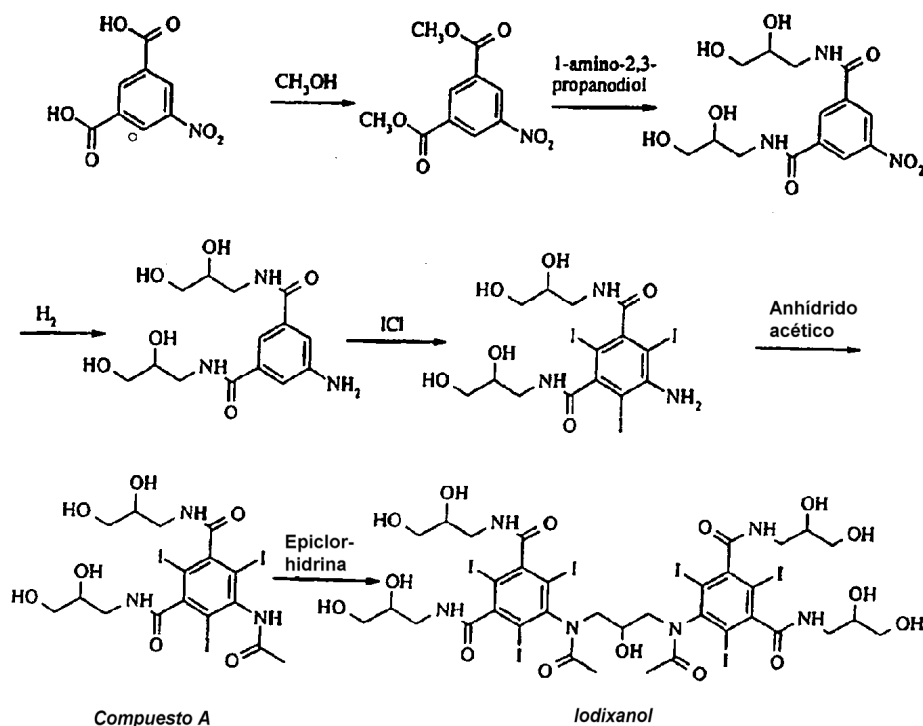
La presente invención se refiere a la fabricación de iodixanol (1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihidroxipropilaminocarbonil)-2,4,6-triyodo-fenil]-2-hidroxi-propano).

- 5 El iodixanol es el nombre no registrado de la sustancia química farmacéutica de un agente de contraste de rayos X no iónico comercializado con el nombre comercial Visipaque™. Visipaque™ es uno de los agentes más usados en procedimientos de diagnóstico por rayos X y se fabrica en grandes cantidades.

La fabricación de tal agente de contraste de rayos X no iónico implica la producción de la sustancia química farmacéutica (denominada producción primaria) seguida de la formulación en el producto farmacéutico (denominada producción secundaria). La producción primaria de iodixanol implica una síntesis química multi-etapa y un procedimiento de purificación riguroso. Para un producto farmacéutico comercial es importante que la producción primaria sea eficaz y económica y proporcione una sustancia farmacéutica que satisfaga las especificaciones, por ejemplo, como se expresa en la Farmacopea US.

15 Se conoce un número de procedimientos para la preparación de iodixanol. Estos son todos procedimientos químicos sintéticos multi-etapa y el coste del producto formulado final depende por tanto, en gran medida, de estos procedimientos. Por lo tanto, es importante optimizar los procedimientos por razones tanto económicas como medioambientales.

Se conocen tres procedimientos químicos sintéticos principales para la preparación de iodixanol, todos los cuales parten de ácido 5-nitroisofáltico. En el primer procedimiento descrito en la patente EP 108638, el intermedio final 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)2,4,6-triyodo-isofalamida (en lo sucesivo en el presente documento "Compuesto A") se hace reaccionar con un agente de dimerización tal como epiclorhidrina para producir la sustancia farmacéutica, véase el Esquema I.



Esquema I

25 El rendimiento global en este procedimiento es relativamente bajo y la purificación del producto final iodixanol es cara y consume tiempo. El procedimiento de purificación descrito en la patente EP 108638 implica purificación por cromatografía líquida preparativa. El uso de cromatografía líquida preparativa es una grave desventaja en los procedimientos industriales, en particular debido a los altos costes implicados.

Se han realizado varios intentos de encontrar procedimientos de fabricación alternativos. Los intentos de 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 ruta que evita la difícil última etapa del procedimiento del Esquema I. Sin embargo, la ruta implica ocho etapas de reacción a partir de ácido 5-nitroisoftálico, lo que es indeseable, y una de las etapas incluye cloración con cloruro de tionilo, que es extremadamente corrosivo. También, la introducción de los átomos de yodo tiene lugar muy pronto en la secuencia, lo que es desventajoso puesto que el yodo es el reactivo más caro en el procedimiento. El rendimiento del procedimiento de purificación final para esta ruta aún no se ha publicado.

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

Se han realizado también varios intentos para encontrar procedimientos de purificación alternativos que eviten el procedimiento de cromatografía líquida descrito en la patente europea 108636.

El documento WO 99/18054 describe un procedimiento para la cristalización de, entre otros, iodixanol donde la cristalización se efectúa con alta energía térmica, específicamente a presión elevada y a una temperatura por encima del punto de ebullición de la solución a presión atmosférica. Se enumera un número de disolventes adecuados en la página 3 del documento, incluyendo alcoholes C₁₋₄ tales como n-propanol e iso-propanol (propan-2-ol, 2-propanol). Se indica una mezcla de metanol y propan-2-ol como el disolvente preferido de acuerdo con esta invención.

Cuando el iodixanol cristaliza en una mezcla de metanol y 2-propanol (documento WO 99/18054) con una pequeña cantidad de agua residual a reflujo, la cristalización es lenta y el efecto de purificación es limitado. Para conseguir la pureza deseada, el iodixanol en bruto producido por este procedimiento químico sintético cristaliza dos veces. El procedimiento consume tiempo y tarda aproximadamente 3 días para la primera cristalización y aproximadamente 2 días para la segunda.

El documento EP 0747344 (Hovione) describe un procedimiento para la purificación de iopamidol. El iopamidol es un agente de contraste de rayos X comercializado con diversos nombres comerciales incluyendo Isovue™. La sustancia farmacéutica iopamidol es un agente de contraste de rayos X monomérico. En el procedimiento, el iopamidol se purifica por cristalización en la que se añade propanol a una solución acuosa del iopamidol y por destilación azeotrópica opcional para reducir la cantidad de agua. El propanol es 1-propanol o 2-propanol. Se proporciona una tabla que compara la cristalización de 3 disolventes diferentes y, en concreto, se evita la formación de una "pasta" cuando se usa 1-propanol y 2-propanol. Los ejemplos 1, 3 y 6 describen purificación en 1-propanol, aunque, sin embargo, no se proporcionan datos, por ejemplo, la pureza de los productos de iopamidol cuando se trata de acuerdo con el ejemplo. Las cantidades del disolvente 1-propanol usado son bastante altas, de 7 a 9 ml de 1-propanol/g de iopamidol en bruto.

El documento WO 00/27804 (Dong Kook Pharmaceutical Co., Ltd.) describe un procedimiento para la purificación de iopamidol en el que se produce una forma pura anhidra de iopamidol a partir de una mezcla de monohidratos, pentahidratos e iopamidol anhidro. El iopamidol se disuelve en agua, se añade propanol o etanol y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. El iopamidol anhidro cristaliza en forma de cristales blancos. En este procedimiento, los monohidratos y pentahidratos de iopamidol se convierten en anhidratos de iopamidol.

Por lo tanto, se desea conseguir un procedimiento de purificación donde el iodixanol en bruto tal cual se obtiene por N-alkilación del Compuesto A como se ilustra en el Esquema I y se denota en lo sucesivo en el presente documento "dimerización", puede obtenerse en una forma suficientemente pura preferentemente mediante una sola etapa de cristalización. El tiempo de cristalización total debería reducirse y no debería superar los 4 días. Se desea adicionalmente conseguir mejoras en la economía del procedimiento de purificación reduciendo la entrada de energía y las cantidades de disolventes necesarios en el procedimiento y para conseguir una mayor producción de producto por volumen unitario del reactor.

Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que usando un disolvente que comprende n-propanol (1-propanol) en la etapa de purificación de iodixanol en bruto se satisfarán una o más de las mejoras deseadas enumeradas anteriormente.

En una realización la presente invención proporciona un procedimiento para la fabricación de iodixanol realizando un procedimiento de purificación de un producto en bruto que contiene un 75-90% en peso de iodixanol, un 3-10% en peso de iohexol, un 3-7% en peso de Compuesto A por cristalización en un disolvente que comprende n-propanol en una cantidad total de 2 a 5 ml por g de producto en bruto. Otras realizaciones de la invención se especifican en las reivindicaciones adjuntas.

El producto en bruto obtenido a partir de los procedimientos conocidos del estado de la técnica, por ejemplo a partir del procedimiento de dimerización ilustrado en el Esquema I anterior. La propia etapa de dimerización puede realizarse como se describe en la patente europea 108638 y en el documento WO 98/23296, por ejemplo usando

epiclorhidrina, 1,3-dicloro-2-hidroxiopropano o 1,3-dibromo-2-hidroxiopropano como el agente de dimerización. La reacción normalmente se realiza en un disolvente no acuoso tal como un alcohol C₁₋₆, preferentemente 2-metoxietanol y/o metanol, y generalmente da como resultado la conversión del 40 al 60% del Compuesto A en iodixanol. La dimerización en agua pura o mezclas de agua y uno o más alcoholes (por ejemplo, alcanos C₁₋₆) o en un disolvente que comprende 1-metoxi-2-propanol también es posible. Preferentemente, el Compuesto A no reaccionado precipita en la mezcla de reacción y se recupera para su reutilización en un lote posterior como se describe en el documento WO 00/47549.

Antes de la etapa de purificación del procedimiento el producto en bruto preferentemente se desala, por ejemplo por nanofiltración retirando la sal formada durante la síntesis química, y preferentemente también se realiza la reducción de la cantidad de residual de material de partida (Compuesto A), por ejemplo por ultrafiltración. Cualquier disolvente orgánico usado durante la síntesis química debería reducirse también si fuera necesario a una cantidad que no interfiera sustancialmente con el procedimiento de purificación.

El producto en bruto de la dimerización y las posteriores etapas de tratamiento está en solución acuosa con pequeñas trazas de disolvente orgánico. El producto en bruto contiene un 75-90% en peso de iodixanol, un 3-10% en peso de iohexol, un 3-7% en peso de Compuesto A, y también cantidades minoritarias de otras impurezas. Este producto en bruto es el material de partida para la purificación adicional, que comprende cristalización, en un disolvente que comprende n-propanol. Los procedimientos de tratamiento son los usados convencionalmente y conocidos en el estado de la técnica.

En el procedimiento de cristalización, el producto en bruto que comprende iodixanol en solución acuosa se ajusta al contenido deseado de agua, si fuera necesario. La retirada del agua puede realizarse también por destilación. Después de ajustar el contenido de agua al nivel deseado se añade una cantidad calculada de n-propanol (cantidad inicial) y la mezcla se siembra preferentemente con cristales de iodixanol. El contenido de agua y la cantidad de n-propanol dependen de la supersaturación inicial deseada con respecto a iodixanol.

La proporción de n-propanol/agua en esta fase inicial debería ser de 0,5 a 8 ml de n-propanol por ml de agua, preferentemente de 1 a 6 ml de n-propanol por ml de agua, más preferentemente de 2 a 5 ml de n-propanol por ml de agua, por ejemplo aproximadamente 2,5 ml de n-propanol por ml de agua. Adicionalmente, en esta etapa la proporción de n-propanol/producto en bruto debería ser de 0,5 a 2 ml de n-propanol por g de producto en bruto, preferentemente de 0,8 a 1,5 ml de n-propanol por g de producto en bruto, por ejemplo aproximadamente 1,2 ml de n-propanol por g de producto en bruto.

La solución de iodixanol en la mezcla de disolvente se calienta, preferentemente al punto de ebullición y se mantiene al punto de ebullición durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo durante hasta 24 horas, más adecuadamente de 10 a 20 horas, adecuadamente durante 16 a 20 horas. Preferentemente, la solución se hierve con reflujo durante este periodo de tiempo que se denota etapa de cristalización inicial.

Después de la etapa de cristalización inicial, se añaden cantidades adicionales de n-propanol por etapas o continuamente, normalmente aumentando la cantidad. Cuando el contenido de agua está por encima del nivel final deseado, este se reduce, por ejemplo, por destilación azeotrópica. La destilación azeotrópica se realiza en condiciones adecuadas mientras el iodixanol precipita en las aguas madre. La destilación azeotrópica continúa hasta que el contenido de agua está en el intervalo de 0,1-1,0 ml/g, preferentemente 0,25-0,8 ml/g, y más preferentemente de 0,35 a 0,6 ml/g de producto en bruto. Cuando se alcanza el contenido de agua deseado y se ha añadido la cantidad final de n-propanol, la suspensión se agita durante algún tiempo, preferentemente hasta 30 horas y más preferentemente durante 10 a 25 horas, para completar la cristalización. La cantidad total de n-propanol añadido es de 2 a 5 ml de n-propanol por g del producto en bruto, preferentemente de 2,5 a 4,5 ml de n-propanol por g de producto en bruto, por ejemplo de 3,0 a 3,6 ml de n-propanol por g de producto en bruto.

El precipitado preferentemente en forma de producto cristalino se recoge, se filtra y se lava, preferentemente con un alcohol tal como n-propanol o preferentemente con metanol. Una sola etapa de purificación normalmente será suficiente para obtener iodixanol con una pureza que satisfaga la especificación. El procedimiento de purificación total tardará de 1 a 4 días, preferentemente de 1 a 3 días y normalmente de 2 a 3 días es adecuado.

Cuando se usa un disolvente que comprende n-propanol en el procedimiento de purificación, puede permitirse un mayor contenido de agua en el producto en bruto cuando se inicia el procedimiento de cristalización que el contenido de agua permisible cuando se usan disolventes conocidos del estado de la técnica, por ejemplo disolventes tales como metanol/isopropanol. El iodixanol a altas concentraciones en agua es una solución altamente viscosa que es difícil de manipular. Un mayor contenido inicial de agua, que es posible cuando se usan disolventes que comprenden n-propanol, evita principalmente el problema de manipulación de soluciones altamente viscosas y también ahorra tiempo y reduce el consumo de energía. Un mayor contenido inicial de agua también es factible debido a la posibilidad de una retirada posterior de agua durante la cristalización.

Los procedimientos de cristalización como se han analizado anteriormente se ejecutan preferentemente a una temperatura cercana a la temperatura de reflujo de la solución. Las temperaturas mayores promueven la cinética del procedimiento de cristalización. Usando un disolvente que comprende n-propanol en el procedimiento de

5 cristalización es posible trabajar a una temperatura por encima de 80 °C a presión ambiente. La temperatura de trabajo óptima depende del contenido de agua de la solución. Pueden emplearse temperaturas aún mayores aumentando la presión. Cuando se optimiza la temperatura de cristalización, debe tenerse en cuenta también que la disgregación de iodixanol o sus precursores (Compuesto A) o productos secundarios (iohexol) puede ocurrir a altas temperaturas.

10 Se ha descubierto también que, usando un disolvente que comprende n-propanol, los cristales de iodixanol pueden obtenerse con mayor pureza de la esperada. Como se ha explicado anteriormente, el procedimiento de purificación finaliza filtrando el iodixanol precipitado, preferentemente en forma de cristales, en los disolventes y finalmente lavando los cristales con un alcohol tal como n-propanol o preferentemente con metanol. La eficacia de las etapas que implican la recogida, filtración y lavado del producto de iodixanol dependen del tamaño y la forma de los cristales. Sorprendentemente, se ha descubierto que el procedimiento de la invención da cristales que son más fáciles y rápidos de filtrar y lavar.

15 El sistema de disolvente usado en la etapa de purificación comprenderá agua además de n-propanol. Opcionalmente, pueden usarse también otros co-disolventes, por ejemplo alcoholes C₁ a C₄ tales como metanol y/o etanol.

En una realización adicional más, la invención proporciona iodixanol tal cual se obtiene en el procedimiento de la invención y donde el iodixanol es de una pureza que satisface la especificación de la Farmacopea US.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención.
% significa % en peso si no se indica otra cosa.

20 **Ejemplo 1**

25 El iodixanol en bruto después de la nanofiltración y ultrafiltración se concentró a presión reducida en un sólido. Se determinaron los contenidos de agua y sal y 25 g del material, corregido para agua y sal, se transfirieron a un matraz Erlenmeyer de 200 ml equipado con un condensador. Se añadieron 0,5 ml de agua/g de iodixanol en bruto (0,5 vol). El material se disolvió en agua con calentamiento y agitación. Después de obtener una solución transparente, se añadieron 1,2 ml de n-propanol/g de iodixanol en bruto (1,2 vol). La temperatura se ajustó a la de reflujo y se añadieron 0,2 g de iodixanol cristalino como material de siembra. Se añadieron cuatro porciones adicionales de n-propanol de acuerdo con la siguiente tabla (tiempo de adición aprox. 30 min cada uno):

n-propanol añadido, mg/l de iodixanol en bruto	Horas después de la siembra
1,5	0
0,3	19
0,4	26,5
0,4	43
1,0	50

30 Después de un tiempo de reflujo total de 72 h la suspensión se transfirió caliente a un filtro y se separó el sobrenadante. Los cristales se lavaron con varias porciones de metanol y se secaron al vacío.

El producto se analizó por HPLC, que dio los siguientes resultados: Compuesto A: 0,17 %, iohexol: 0,24 %, iodixanol: 98,6 % y otras impurezas: 0,92 %. Todos estos resultados estaban dentro de las especificaciones. El rendimiento se calculó a partir de la medición de las especies absorbentes de UV en el sobrenadante. Esto dio un 86,3%.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para la fabricación de iodixanol realizando un procedimiento de purificación de un producto en bruto que contiene un 75-90% en peso de iodixanol, un 3-10% en peso de iohexol, un 3-7% en peso de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida y cantidades minoritarias de otras impurezas mediante cristalización a partir de un disolvente que comprende n-propanol en una cantidad total de 2 a 5 ml por g de producto en bruto.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la cantidad total de n-propanol es de 2,5 a 4,5 ml por g de producto en bruto.
- 10 3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones previas en el que el producto en bruto está en solución acuosa.
4. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 en el que el procedimiento de cristalización comprende una o más etapas de procedimiento de cristalización.
5. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores en el que el tiempo total del procedimiento de cristalización es de 1 a 4 días.
- 15 6. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones previas en el que una etapa del procedimiento de cristalización comprende una etapa de cristalización inicial que comprende ajustar el contenido de agua de la solución acuosa y añadir la cantidad inicial de n-propanol y opcionalmente sembrar cristales, y una etapa de calentamiento que comprende la adición de una cantidad adicional de n-propanol.
- 20 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 en el que la etapa de cristalización inicial y la etapa de calentamiento forman juntas una etapa del procedimiento de cristalización.
8. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 6 y 7 en el que en la etapa de cristalización inicial se añade n-propanol al producto en bruto en solución acuosa en una cantidad de 0,5 a 2 ml por g de producto en bruto.
9. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones anteriores en el que el procedimiento de cristalización se realiza a una temperatura por encima de 80 °C.
- 25 10. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la solución de la etapa del procedimiento de cristalización se mantiene a temperatura elevada hasta 30 horas.
11. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el disolvente comprende n-propanol, agua y un co-disolvente y en el que el co-disolvente comprende alcoholes C₁ a C₄.
- 30 12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11 en el que los co-disolventes comprenden metanol y/o etanol.
13. Un procedimiento de las reivindicaciones anteriores que comprende adicionalmente filtrar y lavar el iodixanol precipitado con un alcohol.
14. Un procedimiento de la reivindicación 13 que comprende filtrar y lavar el iodixanol precipitado con metanol o n-propanol.
- 35