

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 182**

51 Int. Cl.:

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: **29.11.2006 E 06824354 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 1960349**

54 Título: **Purificación de iodixanol**

30 Prioridad:

29.11.2005 NO 20055643

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

13.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

STRANDMYR, BJØRG HELGA MELLESDAL

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 556 182 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

Purificación de iodixanol

Esta invención se refiere a la fabricación de iodixanol (1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihidroxipropilaminocarbonil)-2,4,6-triyodofenil]-2-hidroxiopropano).

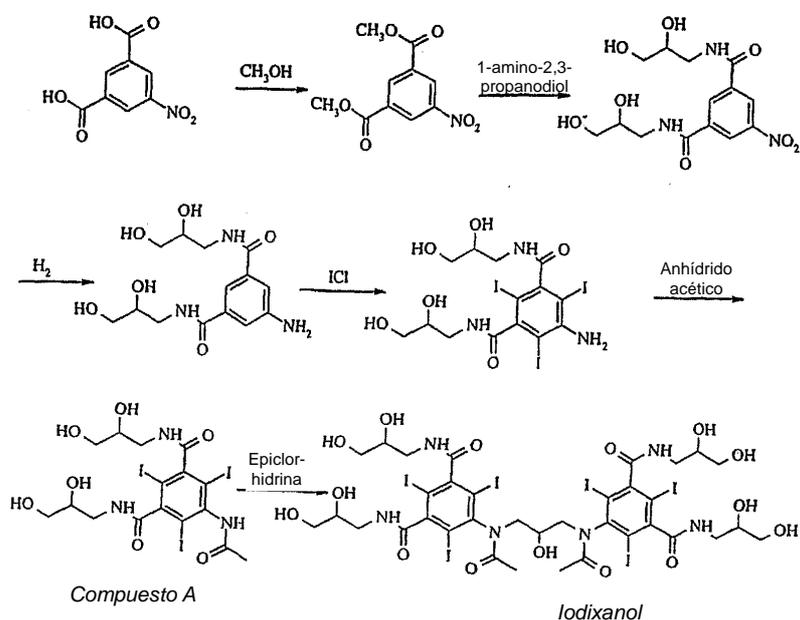
5 Iodixanol es la denominación común de la sustancia química farmacológica de un agente de contraste radiológico no iónico, que se comercializa con el nombre comercial Visipaque®. Visipaque® es uno de los agentes más utilizados en procedimientos de diagnóstico radiológico y se fabrica en grandes cantidades.

10 La fabricación de estos agentes de contraste radiológico no iónicos implica la producción de la sustancia química farmacológica (denominada producción primaria), seguida de la formulación en el producto farmacológico (denominada producción secundaria). La producción primaria de iodixanol comprende una síntesis química multietapa y un exhaustivo proceso de purificación. Para un producto farmacológico comercial es importante que la producción primaria sea eficiente y económica, proporcionando una sustancia farmacológica que satisfaga las especificaciones tal como se citan, por ejemplo, en la Farmacopea de Estados Unidos.

15 Para la preparación de iodixanol se conoce una serie de métodos. Todos ellos son procesos de síntesis química multietapa y, por lo tanto, el coste del producto final formulado depende principalmente de estos procesos. Por consiguiente, resulta importante optimizar los procesos por motivos tanto económicos como medioambientales.

20 Para la preparación de iodixanol se conocen tres procesos de síntesis química principales, todos los cuales comienzan con el ácido 5-nitroisoftálico. En el primer proceso, descrito en la patente EP 108638, documento que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva, el intermedio final 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (en lo sucesivo "Compuesto A") se hace reaccionar con un agente de dimerización tal como epiclorhidrina para dar la sustancia farmacológica, véase el Esquema 1.

Esquema 1



25 El rendimiento global en este proceso es relativamente bajo y la purificación del producto final iodixanol es costosa y requiere mucho tiempo. El proceso de purificación descrito en la patente EP 108638 implica la purificación por cromatografía líquida preparativa. El uso de la cromatografía líquida preparativa representa un inconveniente importante en los procesos industriales, especialmente debido a los costes elevados que comporta.

30 Se han llevado a cabo numerosos intentos para encontrar procesos de fabricación alternativos. Priebe et al. (*Acta Radiol.* 36 (1995), Supl. 399, 21-31) publican los intentos para aumentar el rendimiento en la síntesis química. Esta publicación describe otra vía que evita la difícil etapa final del proceso del Esquema 1. Sin embargo, la vía implica ocho etapas de reacción a partir del ácido 5-nitroisoftálico, lo cual es inaceptable, y una de las etapas incluye la cloración con cloruro de tionilo, que es extremadamente corrosivo. Asimismo, la introducción de átomos de yodo tiene lugar en una fase muy temprana de la secuencia y esto es una desventaja, puesto que el yodo es el reactivo más costoso del proceso. No se han notificado el rendimiento ni el método de purificación final para esta vía.

La tercera vía de obtención de iodixanol comprende la síntesis de ácido 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (documento WO 96/37458) y, a continuación, su cloruro (documento WO 96/37459), seguida de la conversión en Compuesto A (documento US 5705692) y, finalmente, la dimerización como en el proceso del Esquema I. Por lo tanto, este método tiene los mismos inconvenientes que el primer proceso y utiliza también una etapa de cloración ácida indeseable.

Son muchos los intentos realizados para encontrar procedimientos de purificación alternativos que eviten el método de cromatografía líquida descrito en la patente europea 108636.

El documento WO 99/18054 describe un proceso para la cristalización, entre otros, de iodixanol en el que la cristalización se lleva a cabo con elevada energía térmica, específicamente a presión elevada y a una temperatura mayor que el punto de ebullición de la solución a presión atmosférica. En la página 3 del documento se enumera una serie de disolventes apropiados, incluidos alcoholes C₁₋₄ tales como etanol. Como disolvente preferido según esta invención se destaca una mezcla de metanol y propan-2-ol.

Cuando iodixanol cristaliza en una mezcla de metanol y 2-propanol (documento WO 99/18054) con una pequeña cantidad de agua residual bajo reflujo, la cristalización es lenta y el efecto de purificación es limitado. Para alcanzar la pureza deseada, el iodixanol producido por el proceso de síntesis química se somete a una doble cristalización. El proceso requiere mucho tiempo y tarda aproximadamente 3 días para la primera cristalización y aproximadamente 2 días para la segunda.

La Patente de EE.UU. 4062934 reivindica compuestos que contienen dos restos fenilo, en donde cada uno de ellos está sustituido con 3 átomos de yodo, así como su uso como agentes de contraste radiológico. Los compuestos reivindicados pertenecen a la misma clase de compuestos que iodixanol, designados a menudo como agentes de contraste radiológico dímeros.

Esta patente describe igualmente la preparación de los compuestos. En los Ejemplos Ib, IIc y IIIb, el material crudo obtenido se disuelve en agua y etanol y se hace precipitar; el precipitado resultante cristaliza en etanol. Estos procedimientos comprenden dos o tres etapas de cristalización para obtener un producto de la pureza deseada. En estos procesos, se requieren grandes cantidades de etanol en los procedimientos de cristalización. En el Ejemplo IIc, se utilizan 1000 mL de etanol en la purificación de 130 g de producto crudo, lo que da una proporción de 7,7 mL de etanol por g de producto crudo.

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

Por lo tanto, se desea lograr un proceso de purificación en el que se pueda obtener iodixanol crudo como el que se produce por N-alkilación del Compuesto A según se ilustra en el Esquema I y designada en lo sucesivo "dimerización", en una forma suficientemente pura por medio de una única etapa de cristalización. El tiempo total de cristalización no debería ser mayor de 4 días. Se desea, además, alcanzar mejoras de la economía del proceso de purificación reduciendo el aporte de energía y las cantidades de disolventes que se requieren en el proceso, y lograr un mayor rendimiento de producto por volumen unitario de reactor.

De manera sorprendente, se ha encontrado ahora que con el uso de un disolvente que comprende etanol en la etapa de cristalización de la purificación de iodixanol crudo es posible satisfacer una o muchas de las mejoras deseadas mencionadas anteriormente.

En las reivindicaciones anexas se especifican las realizaciones de la invención.

El producto crudo se obtiene a partir de procesos conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, de un proceso de dimerización ilustrado en el Esquema I anterior. La propia etapa de dimerización se puede llevar a cabo de la forma descrita en la patente europea 108638 y en el documento WO 98/23296, utilizando, por ejemplo, epiclorhidrina, 1,3-dicloro-2-hidroxiopropano o 1,3-dibromo-2-hidroxiopropano como agente de dimerización. La reacción se efectúa habitualmente en un disolvente no acuoso tal como un alcohol C₁₋₆, preferiblemente 2-metoxietanol y/o etanol, y da como resultado generalmente una conversión de 40 a 60% de Compuesto A en iodixanol. También es posible la dimerización en agua pura o en mezclas de agua y uno o múltiples alcoholes (por ejemplo, alcanoles C₁₋₆) o en un disolvente que comprende 1-metoxi-2-propanol. Preferiblemente, el Compuesto A que no ha reaccionado precipita de la mezcla de reacción y se recupera para su reutilización en un lote posterior, tal como se describe en el documento WO 00/47549.

Antes de la etapa de purificación, el producto crudo se somete preferiblemente a una desalinización por ejemplo por nanofiltración, eliminando la sal que se ha formado durante la síntesis química y, preferiblemente, también se realiza una reducción de la cantidad de material de partida residual (Compuesto A), por ejemplo por ultrafiltración. Asimismo, se deberá reducir cualquier disolvente orgánico que se haya usado durante la síntesis química, si es necesario a una cantidad que no interfiera de manera sustancial con el proceso de purificación.

5 El producto crudo procedente de la dimerización y posteriores etapas de procesamiento se encuentra en solución acuosa, con pequeños indicios de disolvente orgánico. El producto crudo contiene aproximadamente 75 a 90% en peso de iodixanol, 3 a 10% en peso de iohexol, 3 a 7% en peso de Compuesto A, así como cantidades menores de otras impurezas. Este producto crudo es el material de partida para la subsiguiente purificación, que comprende la cristalización en un disolvente que comprende etanol. Los procedimientos de procesamiento son los que se usan convencionalmente y son conocidos en el estado de la técnica.

10 En el proceso de cristalización, el producto crudo que comprende iodixanol en solución acuosa se ajusta, si es necesario, al contenido deseado en agua. La retirada de agua se puede realizar también por destilación. Después de ajustar el contenido de agua al nivel deseado, se agrega una cantidad calculada de etanol (cantidad inicial) y, preferiblemente, la mezcla se siembra con cristales de iodixanol. El contenido de agua y la cantidad de etanol dependen de la sobresaturación inicial deseada con respecto a iodixanol.

15 En esta etapa, el intervalo de etanol/agua debe ser de aproximadamente 1 a 6 mL de etanol por mL de agua, preferiblemente de 2 a 5 mL de etanol por mL de agua, más preferiblemente, de 3 a 5 mL de etanol por mL de agua y, aún más preferiblemente, de 3,5 a 4,5 mL de etanol por mL de agua, por ejemplo, aproximadamente 4,3 mL de etanol por mL de agua. Además en esta etapa, el intervalo de etanol/producto crudo debe ser de aproximadamente 0,2 a 4 mL de etanol por g del producto crudo y, preferiblemente, de 0,5 a 2 mL de etanol por g del producto crudo, por ejemplo, aproximadamente 1,2 a 1,8 mL de etanol por g del producto crudo.

20 La solución de iodixanol en la mezcla de disolventes se calienta preferiblemente hasta el punto de ebullición y se mantiene en el punto de ebullición durante un periodo de tiempo adecuado, por ejemplo, durante un periodo de hasta 20 horas, más adecuadamente desde 10 a 19 horas, por ejemplo, desde 16 a 19 horas. Preferiblemente, la solución se lleva a ebullición con reflujo durante este periodo de tiempo, que se designa como periodo inicial de cristalización.

25 Después de la etapa inicial de cristalización, se agrega de forma gradual o continua una cantidad adicional de etanol, por lo general con una velocidad creciente. La solución se mantiene a temperatura elevada, preferiblemente en el punto de ebullición de la solución y, preferiblemente, bajo reflujo durante toda la adición gradual de etanol.

La cantidad total de etanol agregada durante todo el proceso de purificación, incluida la cantidad inicial agregada y las porciones adicionales que se añaden durante la etapa de calentamiento es de aproximadamente 2 a 6 mL de etanol por g del producto crudo, preferiblemente, de 3 a 4 mL de etanol por g del producto crudo, por ejemplo, aproximadamente 3,4 a 3,8 mL de etanol por mL.

30 El precipitado que, preferiblemente, está en forma de producto cristalino, se recoge, se filtra y se lava, preferiblemente con un alcohol tal como etanol. Aunque se puede llevar a cabo más de una etapa de cristalización como parte del proceso de purificación, una sola etapa de purificación será suficiente para obtener iodixanol con una pureza que cumpla la especificación. El proceso total de purificación durará de 1 a 4 días, preferiblemente 1 a 3 días y, por lo general, aproximadamente 2 a 3 días son suficientes.

35 Cuando en el proceso de purificación se usa un disolvente que comprende etanol, en particular en la purificación por cristalización, se puede permitir la presencia de un contenido de agua en el producto crudo al iniciar el proceso de cristalización mayor que el contenido de agua permisible cuando se utilizan disolventes conocidos por el estado de la técnica, por ejemplo, disolventes tales como metanol/isopropanol. El iodixanol con altas concentraciones de agua es una solución altamente viscosa difícil de manipular. Un contenido inicial de agua mayor, que es posible cuando se utilizan disolventes que comprenden etanol, evita principalmente el problema de manipular soluciones altamente viscosas y ahorra también tiempo y reduce el consumo de energía. El mayor contenido inicial de agua también es factible por la posibilidad de eliminar subsiguientemente agua durante la cristalización.

45 El proceso de cristalización se lleva a cabo, preferiblemente, a temperaturas elevadas hasta el punto de ebullición de la solución. Mediante el uso de sobrepresión se pueden aplicar temperaturas todavía más altas. Las temperaturas elevadas promueven la cinética del proceso de cristalización. Usando un disolvente que comprende etanol en el proceso de cristalización es posible trabajar a temperaturas superiores a 70°C a presión ambiental. Se prefieren temperaturas mayores que 75°C y se prefieren, más en particular, temperaturas entre aproximadamente 75°C y 85°C. Cuando se optimice la temperatura de cristalización, se debe tener en consideración también que a temperaturas elevadas se puede producir una desintegración de iodixanol o sus precursores (Compuesto A) o productos secundarios (iohexol).

55 También se ha comprobado que con el uso de un disolvente que comprende etanol se pueden obtener cristales de iodixanol con mayor pureza que la esperada. Tal como se ha explicado anteriormente, el proceso de purificación se finaliza filtrando el iodixanol precipitado, preferiblemente en forma de cristales, a partir de los disolventes y, finalmente, lavando los cristales con un alcohol tal como etanol. La eficiencia de la etapa que incluye la recolección, filtración y lavado del producto de iodixanol depende del tamaño y la forma de los cristales. De manera sorprendente, se ha encontrado que el proceso según la invención proporciona cristales que se pueden filtrar y lavar con más facilidad y rapidez.

El sistema de disolventes usado en la etapa de purificación comprenderá agua además de etanol. Opcionalmente, se pueden utilizar co-disolventes adicionales, por ejemplo, alcoholes C₁ a C₄ tales como metanol y/o isopropanol.

Una descripción adicional hace referencia al iodixanol obtenido por el proceso según la invención, en donde el iodixanol tiene una pureza que satisface la especificación de la Farmacopea de EE.UU.

- 5 Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la invención. Si no se indica lo contrario, % significa % en peso.

Ejemplo 1

- 10 Después de los procedimientos de nanofiltración y ultrafiltración, se concentró iodixanol crudo bajo presión reducida hasta formar un sólido. Se determinaron los contenidos de agua y sal y se transfirieron 25 g del material, corregidos para los parámetros de agua y sal, a un matraz Erlenmeyer de 200 mL equipado con un condensador. Se agregaron 0,35 mL de agua/g de iodixanol crudo (0,35 vol). El material se disolvió en agua bajo calentamiento y agitación. Después de obtener una solución transparente, se agregaron 1,5 mL de etanol/g de iodixanol crudo (1,5 vol). La temperatura se ajustó a reflujo y se agregaron 0,2 g de iodixanol cristalino como material de siembra. Se agregaron 5 porciones adicionales de etanol, según la tabla siguiente (tiempo de adición, aproximadamente 30 min cada uno):

Etanol añadido, mL/g de iodixanol crudo	Horas después de la siembra
1,5	0
0,25	16
0,5	34
0,4	42
0,6	48
0,5	61

- 15 Después de un periodo total de reflujo de 82 h, la suspensión se transfirió en caliente a un filtro y se separó el sobrenadante. Los cristales se lavaron con varias porciones de etanol y se secaron al vacío.

El producto se analizó por HPLC, que dio los siguientes resultados:

- 20 Compuesto A: 0,05%, iohexol: 0,06%, iodixanol: 98,98%, y otras impurezas: 0,85%. Todos estos resultados cumplieron las especificaciones. El rendimiento se calculó a partir de las especies absorbentes de UV en el sobrenadante. El resultado fue 81,5%.

Ejemplos 2 a 8

El Ejemplo 1 se repitió, variando las cantidades de agua (en mL/g de iodixanol crudo), la cantidad de etanol (en mL/g de iodixanol crudo), los tiempos de agregación de las porciones adicionales de etanol y el tiempo total de reflujo.

Los resultados figuran en las tablas siguientes.

25

Ejemplo 2		Ejemplo 3	
0,406 mL de agua / g de iodixanol crudo		0,406 mL de agua / g de iodixanol crudo	
Etanol añadido, mL/g de iodixanol crudo	Horas después de la siembra	Etanol añadido, mL/g de iodixanol crudo	Horas después de la siembra
1,8	0	1,8	0
0,2	19	0,2	19
1,0	30	1,0	30
0,5	41	0,5	41
Tiempo de reflujo: 54 h		Tiempo de reflujo: 67 h	

ES 2 556 182 T3

Resultados de HPLC en % de área:	Resultados de HPLC en % de área:
Compuesto A: 0,05	Compuesto A: 0,06
Iohexol: 0,07	Iohexol: 0,09
Iodixanol: 98,9	Iodixanol: 98,9
Otras impurezas: 0,95	Otras impurezas: 0,88

Ejemplo 4		Ejemplo 5	
0,35 mL de agua / g de iodixanol crudo		0,35 mL de agua / g de iodixanol crudo	
Etanol añadido, mL/g de iodixanol crudo	Horas después de la siembra	Etanol añadido, mL/g de iodixanol crudo	Horas después de la siembra
1,5	0	1,5	0
0,25	16	0,25	16
0,5	34	0,5	34
0,5	42	0,2	42
0,5	48	0,8	48
0,5	61	0,5	61
	Tiempo de reflujo: 82 h		Tiempo de reflujo: 82 h
Resultados de HPLC en % de área:		Resultados de HPLC en % de área:	
Compuesto A: 0,04		Compuesto A: 0,04	
Iohexol: 0,05		Iohexol: 0,05	
Iodixanol: 99,0		Iodixanol: 99,0	
Otras impurezas: 0,84		Otras impurezas: 0,84	

ES 2 556 182 T3

Ejemplo 6		Ejemplo 7	
0,32 mL de agua / g de iodixanol crudo		0,32 mL de agua / g de iodixanol crudo	
Etanol añadido, mL/g de iodixanol crudo	Horas después de la siembra	Etanol añadido, mL/g de iodixanol crudo	Horas después de la siembra
1,2	0	1,2	0
0,2	19	0,2	19
0,2	27	0,2	27
0,5	43	0,5	43
1,0	49	1,0	49
0,35	69	0,35	69
	Tiempo de reflujo: 75 h		Tiempo de reflujo: 75 h
Resultados de HPLC en % de área:		Resultados de HPLC en % de área:	
Compuesto A: 0,05		Compuesto A: 0,05	
Iohexol: 0,07		Iohexol: 0,07	
Iodixanol: 98,9		Iodixanol: 98,9	
Otras impurezas: 0,94		Otras impurezas: 0,87	

Ejemplo 8	
0,32 mL de agua / g de iodixanol crudo	
Etanol añadido, mL/g de iodixanol crudo	Horas después de la siembra
1,2	0
0,2	19
0,2	27
0,5	43
1,0	49
0,35	69
	Tiempo de reflujo: 75 h
Resultados de HPLC en % de área:	
Compuesto A: 0,05	
Iohexol: 0,07	
Iodixanol: 98,9	
Otras impurezas: 0,90	

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para fabricar iodixanol, en el que se lleva a cabo un proceso de purificación de un producto crudo que contiene aproximadamente 75 a 90% en peso de iodixanol, 3 a 10% en peso de iohexol, 3 a 7% en peso de 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (Compuesto A), y cantidades menores de otras impurezas en una solución acuosa, que comprende una etapa inicial de cristalización que comprende ajustar el contenido de agua de la solución acuosa y agregar la cantidad inicial de etanol en una cantidad de 1 a 6 mL de etanol por mL de agua, y una etapa de calentamiento que comprende agregar una cantidad adicional de etanol hasta una cantidad total de 2 a 6 mL de etanol por g de producto crudo.
- 10 2. Un proceso según la reivindicación 1, en el que la cantidad total de etanol es de 3 a 4 mL de etanol por g de producto crudo, preferiblemente de 3,4 a 3,8 mL de etanol por g de producto crudo.
3. Un proceso según las reivindicaciones 1 y 2, en el que el proceso de purificación comprende una o múltiples etapas del proceso de cristalización.
4. Un proceso según la reivindicación 3, en el que el tiempo del proceso de cristalización es de entre 1 y 4 días, preferiblemente 2 a 3 días.
- 15 5. Un proceso según las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa inicial de cristalización comprende, además, la adición de cristales de siembra.
6. Un proceso según la reivindicación 5, en el que la etapa inicial de cristalización y la etapa de calentamiento forman, conjuntamente, una etapa del proceso de cristalización.
- 20 7. Un proceso según las reivindicaciones 5 y 6, en el que en la etapa inicial de cristalización se agrega al producto crudo en solución acuosa etanol en una cantidad de 0,2 a 4 mL por g de producto crudo, preferiblemente 0,5 a 2 mL por g de producto crudo, más preferiblemente 1,2 a 1,8 mL por g de producto crudo.
8. Un proceso según las reivindicaciones 5 y 6, en el que en la etapa inicial de cristalización se agrega al producto crudo en solución acuosa etanol en una cantidad de 3 a 5 mL de etanol por mL de agua, preferiblemente 3,5 a 4,5 mL de etanol por mL de agua.
- 25 9. Un proceso según las reivindicaciones anteriores, en el que el proceso de cristalización se lleva a cabo a una temperatura mayor que 70°C, preferiblemente mayor que 75°C.
10. Un proceso según la reivindicación 9 anterior, en el que el proceso de cristalización se lleva a cabo a una temperatura de 75°C a 85°C.
- 30 11. Un proceso según las reivindicaciones 5 y 9 a 10, en el que la solución de la etapa inicial de cristalización se mantiene a una temperatura elevada durante un periodo de hasta 20 horas, preferiblemente durante 10 a 19 horas.
12. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente comprende etanol, agua y un co-disolvente, y en el que el co-disolvente comprende alcanoles C₁ a C₄, preferiblemente metanol y/o isopropanol.
- 35 13. Un proceso según las reivindicaciones anteriores, que adicionalmente comprende filtrar y lavar el iodixanol precipitado con un alcohol, preferiblemente etanol.