

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 481**

51 Int. Cl.:

C07B 63/00 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

C07C 237/46 (2006.01)

B01D 15/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2009 PCT/CN2009/001333**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2011 WO11063551**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2009 E 09851564 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2504298**

54 Título: **Preparación y purificación de iodixanol**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2017

73 Titular/es:

**IMAX DIAGNOSTIC IMAGING HOLDING LIMITED
(100.0%)**

**11/F Aubin House, 171-172 Gloucester Road
Wanchai, Hong Kong, CN**

72 Inventor/es:

**HU, ZHIQI y
ZHANG, HUOYING**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 607 481 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

Preparación y purificación de iodixanol

Campo técnico

5 La presente invención se refiere al campo de los fármacos químicos y se refiere a los procedimientos de preparación y purificación de iodixanol (1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[2,3-dihidroxi propilaminocarbonil]-2,4,6-triyodofenil]-2-hidroxi propano).

Técnica anterior

El iodixanol, nombre comercial Visipaque™, lo desarrolló Nycomed como un agente de contraste de rayos X no iónico. El iodixanol se introdujo en 1993 y se fabrica en grandes cantidades.

10 La fabricación de tal agente de contraste de rayos X no iónico incluye la fabricación química (producción primaria) y la fabricación de las preparaciones farmacéuticas (producción secundaria); la producción primaria de iodixanol incluye una síntesis química de varias etapas y se completa mediante un procedimiento de purificación.

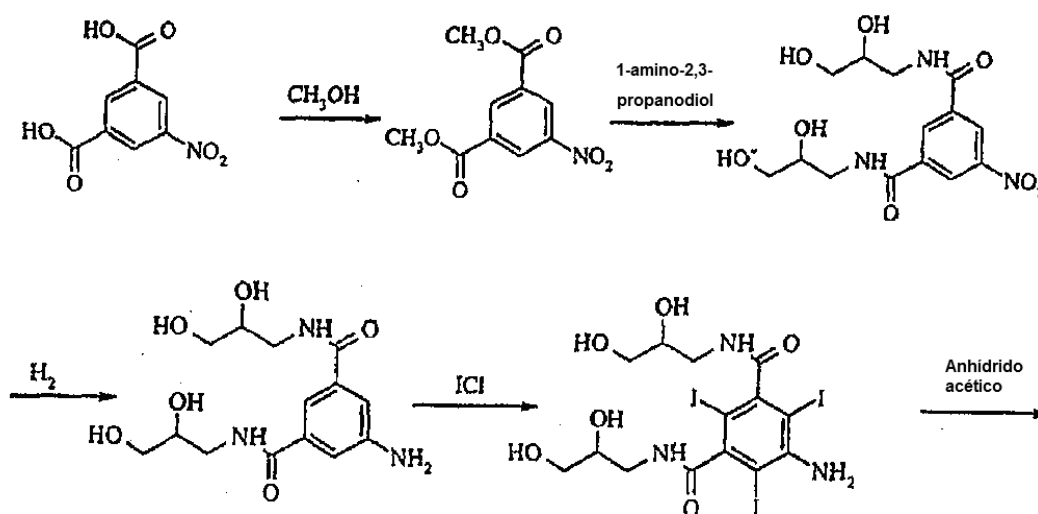
15 El iodixanol para inyección se inyecta directamente en vasos sanguíneos humanos a dosis muy altas, lo que significa que se requiere una calidad muy alta para el iodixanol usado como materia prima en la producción secundaria. Por lo tanto, la pureza del iodixanol debería convenientemente ser incluso mayor que la de los patrones de la Farmacopea de Estados Unidos. No obstante, la eficiencia y la economía de la producción primaria de productos farmacéuticos comerciales es igualmente importante. Por lo tanto, las mejoras en la síntesis química y el procedimiento de purificación del iodixanol es muy importante.

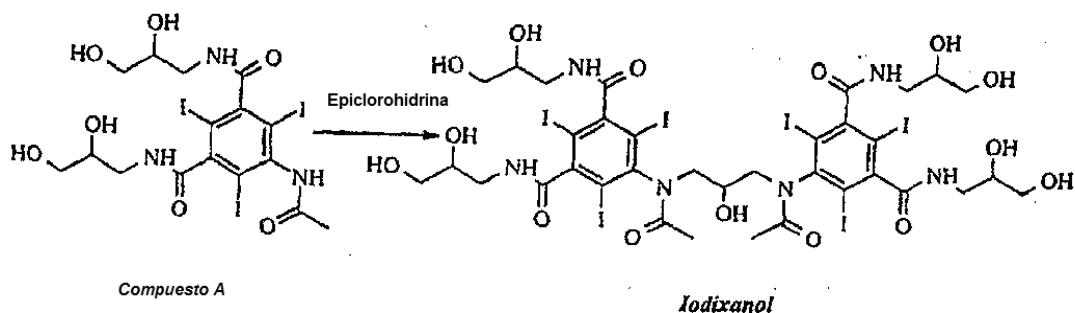
La síntesis química y el procedimiento de purificación del iodixanol pueden ser independientes y asociados entre sí.

20 La literatura cita en los últimos años muchas maneras de preparar iodixanol. Estas incluyen la síntesis química de varias etapas, así como los procedimientos de purificación cromatográficos y no cromatográficos. El costo del producto final disponible en la farmacia ha sido en gran medida dependiente de estos procedimientos, por lo tanto es importante optimizar estos procedimientos desde el punto de vista de la eficacia económica y la protección del medio ambiente.

25 A. Síntesis de iodixanol

30 Todos los principales procedimientos sintéticos químicos conocidos para la preparación de iodixanol comienzan con ácido 5-nitroisoftálico. El primer procedimiento comunicado se describió en el documento EP 0108638, en el que el intermedio final 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxi propil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (denominado en lo sucesivo en el presente documento compuesto A) se hace reaccionar con un reactivo tal como epiclorhidrina o 1, 3-dicloro-2-hidroxi propano para formar iodixanol (en lo sucesivo en el presente documento se hace referencia a esta reacción como dimerización). Véase el esquema 1.





Esquema I

El rendimiento total de este procedimiento es relativamente bajo y el procedimiento de purificación del producto final, iodixanol, es muy costoso y consume tiempo. Los procedimientos de purificación descritos en el documento EP 0108638 incluyen el uso de cromatografía de líquidos preparativa para llevar a cabo la purificación. Al mismo tiempo, la baja pureza del producto preparado por el procedimiento descrito también aumenta la dificultad de su purificación. El uso de cromatografía de líquidos preparativa hace que sea difícil para producir el producto de forma económica y eficiente en un procedimiento industrial. La producción de grandes cantidades es difícil.

Se han realizado intentos para encontrar procedimientos eficaces y económicos para preparar iodixanol. Pribe publicó un artículo (Acta Radiol. 36 (1995), Supl. 399, 21-31) intentando aumentar el rendimiento de la síntesis química. En este artículo se describe una ruta alternativa para evitar dificultades en la dimerización mostrada en el Esquema 1. Sin embargo, esta ruta implica ocho etapas de reacción a partir de ácido 5-nitroisoftálico, una etapa incluye una cloración con cloruro de tionilo, que es fuertemente corrosivo. Asimismo, los átomos de yodo se introducen temprano en la ruta síntesis, lo que es desventajoso porque el yodo es el reactivo más caro en el procedimiento, dando de este modo oportunidades limitadas para reducir los costes. El rendimiento y el procedimiento de purificación final de esta ruta todavía no se han notificado.

La tercera ruta de síntesis para preparar iodixanol prepara 5-amino-2,4,6-triyodo-isoftálico (documento WO 96/37458), que luego se convierte a su dicloruro de ácido (documento WO 96/37459), después en el compuesto A (documento US 5705692) y, finalmente, se llevó a cabo la dimerización de acuerdo con el procedimiento del Esquema 1. la diferencia entre estos dos procedimientos es que utilizan diferentes rutas de la síntesis del compuesto A. Por lo tanto, este procedimiento tiene los mismos defectos que el primer procedimiento de síntesis, junto con la etapa de cloración de ácido no deseable.

Un cuarto procedimiento para preparar iodixanol se ha notificado en KR 0050006367A y KR 050024944^a. El compuesto A se hace reaccionar en primer lugar con el reactivo de protección de hidroxilo, después dimerización, y, finalmente, se lleva a cabo una etapa de desprotección para preparar el iodixanol. Esto tiene dos más etapas de reacción, pero no se informó un aumento del rendimiento aunque se observó una reducción de la O-alkilación.

El documento US 5349085 describe varios agentes de contraste de rayos X yodados y los procedimientos para su preparación.

B. Procedimiento de purificación de iodixanol

a). Procedimientos de purificación cromatográfica

En el documento EP 108638 se describe el uso de cromatografía de líquidos preparativa para llevar a cabo la purificación. El uso de RP-HPLC aplicada a una solución que contiene compuestos no iónicos para decolorar, separar y purificar los agentes de contraste que son solubles en agua y no iónicos se describe en Mallinckrodt Inc.'s EP 0470247B1. En el documento EP 0902686B1 de Bracco S.p.A se describe un procedimiento de purificación perfeccionado para agentes de contraste, incluyendo la aplicación conjunta de la tecnología de cromatografía y nanofiltración. La cromatografía y la nanofiltración se utilizan en la solución bruta para llevar a cabo las separaciones y, a continuación, la resina de intercambio iónico para llevar a cabo la decoloración.

El iodixanol puede purificarse hasta obtener una pureza medicinal aceptable mediante cualquiera de los procedimientos mencionados anteriormente, que utilizan cromatografía preparativa. La mayor deficiencia de estos procedimientos es que el costo del procedimiento se puede aumentar y que no se pueden cumplir los requisitos para la fabricación a gran escala.

b). Procedimientos de purificación no cromatográfica

En el documento EP 0.108.636 se describen diversos intentos de encontrar procedimientos alternativos de

purificación a fin de evitar los procedimientos cromatográficos líquidos.

En el documento WO 99/18054 se describe un procedimiento para la cristalización de iodixanol, en el que la cristalización se lleva a cabo usando un procedimiento de alta energía, específicamente a presión elevada y a una temperatura por encima del punto de ebullición de la solución a presión atmosférica.

5 En el documento WO 00/47549 se describe un procedimiento para preparar iodixanol. El compuesto A sin reaccionar puede precipitar de la mezcla de reacción y se recupera para su reutilización en el siguiente lote aumentando así el rendimiento total del procedimiento. Cuando la mayor parte del compuesto A sin reaccionar se precipita de la mezcla de reacción, se puede aplicar la cristalización tradicional, en lugar de cromatografía líquida de alto rendimiento.

10 Cuando el iodixanol se cristaliza en una mezcla de metanol y 2-propanol (documento WO 9918054) con una pequeña cantidad de agua residual a reflujo, la cristalización es lenta y el efecto de purificación es limitado. Para lograr la pureza deseada, el producto bruto iodixanol que viene directamente de la síntesis se cristaliza dos veces. El procedimiento requiere tiempo y se necesitan aproximadamente 3 días para la primera cristalización y aproximadamente 2 días para la segunda.

15 En el documento WO 2006/016815 se describe un procedimiento de purificación mediante cristalización a partir de 1-metoxi-2-propanol y agua. En el documento WO 2007/064220 se describe un procedimiento de purificación por cristalización a partir de una solución en etanol y agua. En el documento WO 2007/073202 se describe un procedimiento de cristalización mediante el uso de diversos disolventes. En este procedimiento se describe n-propanol o isopropanol y agua como disolventes de purificación. Sin embargo, el procedimiento consume todavía más tiempo, y requiere aproximadamente tres días y da un rendimiento de aproximadamente 80-85 %.

20 En el documento CN 101293855A se usa una gran cantidad de disolventes polares, tales como 2-metoxietanol, etanol y metanol para disolver el producto bruto. A continuación, se añade a la solución una pequeña cantidad de un disolvente menos polar, tal como acetato de metilo, acetato de etilo, acetonitrilo, hasta que se produce turbidez. Después de un enfriamiento lento y la cristalización se obtiene iodixanol de mayor pureza.

25 Este procedimiento tiene que repetirse cinco veces y el rendimiento total es de solo el 30 % o menos. Estos procedimientos no tienen el alto rendimiento y la economía de la preparación requeridos y son difíciles de reproducir a escala industrial.

En el documento WO2007/013815 se describe un procedimiento de cristalización para la purificación de compuestos de arilo yodados, en el que la purificación se realiza mediante cristalización continua de un producto bruto en un disolvente con la adición de antidisolvente.

30 En resumen, se requiere una pureza de iodixanol mediante HPLC de 75 a 90 % antes de poder aplicar purificación por cristalización. Sin embargo, la pureza del material bruto a partir de la secuencia de síntesis es generalmente de 50 a 60 %. Por lo tanto, es necesario mejorar el procedimiento para preparar iodixanol. El procedimiento de la síntesis química limita, sin duda, cualquier mejora en la eficiencia de la purificación y la calidad del producto.

Contenidos de la invención

35 La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de iodixanol, incluyendo procedimientos eficientes de síntesis y purificación.

La invención incluye las características citadas en las siguientes cláusulas numeradas:

1. Un procedimiento de preparación de iodixanol caracterizado por comprender las siguientes etapas:

40 a) dimerización de 5-acetamido-N,N'-bis(2, 3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (compuesto A) para preparar iodixanol, obteniendo una solución de dimerización, en la que dicha etapa de dimerización comprende la disolución del compuesto A en una cantidad excesiva de álcali, neutralizando el álcali en exceso con una sustancia ácida que contiene boro y ajustando el pH a 10-13.

45 b) purificación de la solución de la dimerización mediante una columna cromatográfica con resina de adsorción macroporosa, obteniendo el producto bruto iodixanol con una pureza de más de 97 %; o la desalinización de la solución de dimerización mediante resinas de intercambio iónico aniónico y catiónico o columna cromatográfica de resina de adsorción macroporosa, obteniendo el producto bruto iodixanol desalado;

c) recristalización del producto bruto iodixanol con disolventes mixtos que contienen 2-metoxietanol, obteniendo iodixanol con una pureza de más de 99 %.

50 La resina de adsorción macroporosa utilizada en el procedimiento de la invención es resina no polar o débilmente polar. Las resinas adecuadas pueden ser una resina a base de poliestireno, una resina a base de éster polirolacrílico o una resina de polímero alifático reticulada, preferentemente una resina a base de copolímero de estireno-divinilbenzeno. El diámetro de poro de la resina está, por lo general, en el intervalo de 80 a 300 Å. Un ejemplo de la resina es una resina de adsorción polimérica no iónica, incluyendo resinas poliaromáticas, tales

- como, por ejemplo, Amberlite XAD-16, XAD-4, y similares. Estas resinas funcionan eliminando las impurezas formadas durante el procedimiento de reacción.
- Las resinas de intercambio iónico aniónico o catiónico utilizadas en el procedimiento de la invención son resinas de intercambio iónico catiónico de tipo ácido fuerte, resinas de intercambio iónico aniónico de tipo ácido fuerte o de tipo ácido débil. La relación en peso de las resinas de intercambio iónico aniónico o catiónico para la desalinización y el producto bruto iodixanol está en el intervalo de 20:1-0,2:1.
- 5 2. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, en el que el producto bruto iodixanol obtenido mediante desalinización de la solución de dimerización contiene 85-90 % en peso de iodixanol, 3-7 % en peso de iohexol, 2-5 % en peso del compuesto A y otras impurezas.
- 10 3. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, en el que el agente de dimerización es epíclorhidrina, 1,3-dicloro-2-hidroxiopropano o 1, 3-dibromo-2-hidroxiopropano, y la reacción de dimerización se produce en un disolvente no acuoso, agua, o una mezcla de agua y uno o más alcoholes.
4. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 3, en el que el agente de dimerización es epíclorhidrina y el disolvente es agua, 2-metoxietanol o metanol, preferentemente agua.
- 15 5. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 3 o 4, en el que la relación del agente de dimerización/compuesto A es 0,45-0,60 moles del agente de dimerización por mol del compuesto A.
6. De acuerdo con el procedimiento de la invención, se usa una cantidad excesiva de álcali para disolver el compuesto A, seguido de la neutralización del exceso de álcali por una sustancia ácida o que contiene boro o sales de la misma, ajustando el pH a 10-13, preferentemente a 10-11.
- 20 7. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 6, en el que el álcali utilizado es hidróxido de un metal alcalino, preferentemente hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, y la relación del compuesto A/álcali es 1,05-1,60 moles de álcali por mol del compuesto A.
8. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 6, en el que la sustancia ácida que contiene boro o sales de la misma para neutralizar el exceso de álcali para formar una solución tampón comprende un oxiácido de boro, un ácido mixto que comprende un oxiácido de boro y borato, en el que dicho oxiácido de boro es el ácido bórico, ácido metabórico, ácido pirobórico o ácido tetrabórico, comprendiendo dicho ácido mixto que comprende oxiácido de boro otro ácido seleccionado de un grupo que consiste en ácido acético, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y una mezcla de los mismos, dicho borato se selecciona de bórax y metaborato tales como metaborato de sodio o metaborato de potasio, preferentemente dicha sustancia ácida que contiene boro o sales de la misma es ácido bórico, un ácido mixto que comprende ácido bórico y ácido clorhídrico y un ácido mixto que comprende ácido bórico y ácido fosfórico.
- 25 9. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 8, en el que la relación del compuesto A/boro en la sustancia ácida que contiene boro o sales de la misma es 0,2-1,2 moles de boro por mol del compuesto A, preferentemente 0,2-0,8 de boro por mol del compuesto A.
- 30 10. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, en el que el producto bruto iodixanol preparado se desala mediante resinas de intercambio iónico aniónico y catiónico o una columna cromatográfica de resina de adsorción macroporosa.
11. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 10, en el que la purificación del producto bruto iodixanol se consigue utilizando una columna cromatográfica de resina de adsorción macroporosa para separar las impurezas inorgánicas y orgánicas.
- 35 40 12. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, en el que el iodixanol purificado por recristalización tiene un contenido global del contenido de impurezas no superior a 0,2 %.
13. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 10 u 11, en el que la resina de adsorción macroporosa de la columna cromatográfica es una resina a base de poliestireno, resina a base de éster polirolacrílico o una resina de polímero alifático reticulado, preferentemente una resina a base de copolímero de estireno-divinilbenceno.
- 45 14. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 10 u 11, en el que la relación en peso de la resina de adsorción macroporosa y el producto bruto iodixanol es de 20:1-2:1.
15. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 10 u 11, en el que la relación en peso de la resina de adsorción macroporosa y el producto bruto iodixanol es de 2:1-0,5:1.
- 50 16. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 11, en el que el compuesto A e iohexol se aíslan mediante el uso de agua o una solución acuosa con menos de 5 % de alcohol para eluir.
17. Un procedimiento de acuerdo a la cláusula 11, en el que se utiliza una mayor cantidad de agua o una solución acuosa con menos de 20 % de alcohol para eluir, seguido de nanofiltración y concentración del filtrado,

obteniendo el producto bruto iodixanol con un contenido de más de 97 % de iodixanol.

18. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 11, en el que una solución acuosa con más del 30 % de alcohol se utiliza para eluir, seguido de concentración para recuperar los residuos de iodixanol.

5 19. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 16, 17 o 18, en el que el alcohol utilizado para eluir es alcohol C1 a C3, preferentemente metanol.

20. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 16, 17 o 18, en el que la elución se lleva a cabo a presión normal o a presión, preferentemente de 1,5 Mpa.

10 21. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 16, en el que el compuesto A aislado A y el iohexol se utilizan para preparar iohexol, que se purifica mediante columna cromatográfica de resina de adsorción macroporosa y la recristalización con disolventes mixtos que contienen 2-metoxietanol como se define en la cláusula 1, obteniendo iohexol que cumple los requisitos de la USP para iohexol.

22. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, en el que el producto bruto iodixanol utilizado para la recristalización es la solución de dimerización o la solución acuosa desalada del mismo o un sólido del mismo obtenido mediante secado por pulverización.

15 23. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, en el que el tiempo de recristalización es de 1-4 días, preferentemente de 1-3 días, más preferentemente de aproximadamente 1-2 días.

24. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, en el que la temperatura de recristalización es superior a 60 °C, preferentemente de aproximadamente 90-120 °C, y más preferentemente de 102-115 °C.

20 25. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, en el que el disolvente mixto para la recristalización contiene 2-metoxietanol, agua y codisolvente, y el codisolvente es un alcohol C1 a C4 o una mezcla de los mismos.

26. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 25, en el que el codisolvente es etanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, alcohol t-butilo o sus mezclas, preferentemente n-butanol o isopropanol.

27. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, en el que el disolvente mixto para la recristalización incluye un disolvente mixto de 2-metoxietanol y alcohol iso-propílico o 2-metoxi-etanol y n-butanol.

25 28. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, en el que la relación del disolvente mixto para la recristalización/el producto bruto iodixanol es de aproximadamente 1 a 30 gramos de disolvente mixto por gramo de producto bruto iodixanol, preferentemente de 2 a 10 gramos.

30 29. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 25, en el que la composición del disolvente mixto para la cristalización es 0,2-50 gramos de codisolvente por gramo de 2-metoxietanol, preferentemente 0,8-8 gramos de codisolvente.

30. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 25, en el que la relación de los disolventes mixtos para la recristalización/agua es 1-100 gramos de disolvente mixto por gramo de agua, preferentemente de 15-50 gramos.

35 31. Un procedimiento de acuerdo con la cláusula 1, en el que el producto recuperado que contiene más de 20 % de iodixanol se purifica mediante la columna cromatográfica de resina de adsorción macroporosa, obteniendo el producto bruto iodixanol con un contenido de más de 97 % de iodixanol, en el que el producto recuperado con una contenido de iodixanol de más de 20 % es el residuo en la columna cromatográfica de resina de adsorción macroporosa, o es el licor madre refinado obtenido después de la recristalización.

Modos para realizar la invención

40 El objetivo de la presente invención es mejorar el procedimiento de síntesis, a partir de 5-acetil-amino-N,N'-bis (2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (compuesto A) para preparar iodixanol. La base de la mejora implica frenar eficazmente la formación de impurezas O-alkiladas y aumentar la tasa de conversión en iodixanol, dando de este modo un procedimiento mejorado de preparación de iodixanol. A partir de esta base se proporciona un nuevo y
45 eficiente procedimiento de purificación de iodixanol, que no solo hace que el producto final, iodixanol, cumpla los requisitos de la USP, sino que los costes se reducen significativamente y el producto se puede fabricar en grandes cantidades.

El objetivo anterior se consigue de acuerdo con la vía de síntesis del Esquema I, mediante la N-alkilación del compuesto A para obtener el producto bruto iodixanol ("dimerización"), seguido de purificación adicional para cumplir los requisitos de las monografías de la farmacopea. Sorprendentemente en este procedimiento se ha encontrado
50 que mediante el uso de una cantidad excesiva de solución de álcali y el compuesto disuelto A y, después, neutralizando el álcali en exceso con, por ejemplo, una sustancia ácida que contiene boro o sales de la misma, para formar una solución tampón para ajustar el pH a 10 hasta 13, preferentemente 10 -11, puede obtenerse una mezcla

de reacción que contiene 85-90 % de iodixanol. La purificación mediante el uso de una columna cromatográfica de resina de adsorción macroporosa da un producto bruto que contiene más de 97 % de iodixanol, o desalinización mediante el uso de resinas de intercambio iónico aniónico y catiónico o una columna cromatográfica de resina de adsorción macroporosa da el producto bruto iodixanol desalado. Finalmente, el uso de un sistema de disolvente mixto que contiene 2-metoxietanol para recrystallizar el producto en bruto da iodixanol, que cumple los requisitos de la farmacopea. De este modo se aumenta la productividad y se reducen los costes, cumpliendo los requisitos de un procedimiento industrialmente viable, y obteniendo una serie de mejoras mencionadas anteriormente.

El producto bruto del procedimiento descrito en la ruta de síntesis del Esquema I de la dimerización se obtiene como sigue. La dimerización, que se consigue de la misma manera que se describe en los documentos EP 0108638 y WO 98/23296 utiliza epíclorhidrina, 1,3-dicloro-2-hidroxi-propano o 1,3-dibromo-2-hidroxi-propano como reactivo de dimerización. Esta reacción se lleva a cabo normalmente en disolventes no acuosos, tales como alcoholes 1-6 carbonos, especialmente 2-metoxietanol y/o metanol, pero también puede llevarse a cabo en disolventes acuosos, preferentemente agua, o puede llevarse a cabo en un disolvente mixto de agua y uno o más alcoholes tales como alcoholes 1-6 carbonos.

Inicialmente, un exceso de álcali (por ejemplo, 1,05-1,60 moles) se usa para disolver el compuesto A. A esto le sigue la adición de, por ejemplo, un ácido mixto que comprende un oxiácido de boro, preferentemente ácido bórico, en una cantidad adecuada para controlar el valor del pH y, después, se añade un pequeño exceso del reactivo de la dimerización. La reacción para dar subproductos O-alquilados se inhibe eficazmente mediante la solución tampón, que se forma con la sal del oxiácido de boro, preferentemente ácido bórico. De esta manera, el 85 % -90 % del compuesto A se transforma en iodixanol y el 3-10 % del compuesto A en iohexol. El compuesto A sin reaccionar es, típicamente, de solo el 3-5 %, mientras que otras impurezas están por debajo de 3 %. Esto aborda el problema presente en el documento WO 00/47594, es decir, solo el 40-60 % del Compuesto A se puede convertir en iodixanol y la gran cantidad de compuesto sin reaccionar A tiene que separarse usando procedimientos largos. La presente invención no solo reduce el grado de dificultad en la purificación del producto bruto sino que también mejora significativamente la eficiencia de la producción.

A continuación, la mezcla de reacción de dimerización se trata con cromatografía en columna de resina de adsorción macroporosa para completar con éxito la separación de las impurezas, tales como sales inorgánicas, el compuesto A, iohexol y compuestos O-alquilados. Así, el contenido de iodixanol aumenta a 96-98 %, típicamente a más de 97 % en el producto bruto. En el procedimiento de separación y purificación, la columna en resina eluye en primer lugar con agua para separar las sales inorgánicas. El agua o una solución acuosa al 5 % de metanol se utiliza para eluir y recuperar el compuesto A y el iohexol. Una cantidad mayor de agua o menor cantidad de una solución acuosa al 20 % de metanol se utiliza para eluir iodixanol. La nanofiltración seguida de destilación al vacío para concentrar la solución da el producto crudo que contiene 96 -98 %, típicamente más del 97 % de iodixanol. Una fracción adicional de iodixanol puede recuperarse de la columna continuando la elución con 20 % o más de metanol acuoso, seguido de la concentración y repetición del tratamiento de la columna de resina de 1-2 veces. Esto da iodixanol, que tiene una pureza del 96-98 %, normalmente mayor del 97 %. La tasa de recuperación total de iodixanol purificado a partir de la columna de resina es del 90-95 %.

Preferentemente, el producto bruto seleccionado para refinar el disolvente, preferentemente cristalización, se ha tratado para la eliminación de las sales de la reacción mediante resinas de intercambio iónico aniónico y catiónico o se ha purificado mediante columna cromatográfica de resina de adsorción macroporosa.

El producto bruto después de la eliminación de las sales contiene 85-90 % de iodixanol, 3-10 % de iohexol, 3-5 % de compuesto A y 3 % de otras impurezas. Una vez que el producto bruto se purifica mediante columna de resina, contiene 96 a 98 %, típicamente más de 97 % de iodixanol, 0,5-2 % de iohexol, 0,5-2 % de compuesto A y una pequeña cantidad de otras impurezas. La purificación adicional del producto bruto se realiza mediante cristalización de un sistema de disolvente mixto que comprende 2-metoxietanol, seguido de procedimientos convencionales bien conocidos en este campo.

Además de 2-metoxietanol, el sistema de disolvente usado en la purificación del disolvente también contiene agua y otro codisolvente. El codisolvente puede ser alcanoles de C1 a C4 o una mezcla de los mismos, por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol, n-butanol, sec-butanol, alcohol t-butílico y/o sus mezclas, de manera óptima n-butanol y alcohol iso-propílico.

Si el contenido de agua de la solución acuosa que contiene el producto bruto iodixanol tiene que ajustarse a los niveles requeridos, el exceso de agua puede eliminarse mediante la adición de codisolvente, tal como n-butanol, y llevar a cabo una destilación azeotrópica o destilación a sequedad completa. De manera óptima, cuando el contenido de agua es mayor que el nivel deseado, se lleva a cabo la destilación azeotrópica para reducir el contenido de agua usando columnas de destilación. A continuación, el 2-metoxietanol y el codisolvente, que se calculan después de ajustar el contenido de agua, se pueden añadir para obtener el nivel deseado. El contenido de agua y el disolvente mixto depende de la cantidad inicial de iodixanol presente. La gama de disolventes mixtos/agua debe ser de 1-100 gramos de disolvente mixto por gramo de agua, preferentemente 15-50 gramos. La composición de la mezcla para la cristalización es de 0,2-50 gramos de codisolvente por gramo de 2-metoxietanol, preferentemente 0,8-8 gramos de codisolvente. La gama de disolventes mixtos/producto bruto debe ser de

aproximadamente 1-30 gramos de disolventes mezclados por gramos de producto bruto, preferentemente 2-10 gramos de disolventes mixtos.

Preferentemente se usan 2-metoxietanol y alcohol isopropílico como un disolvente mixto para cristalizar. Otra mezcla preferible es 2-metoxietanol y n-butanol para llevar a cabo la cristalización.

5 El límite inferior del contenido de 2-metoxietanol es importante para asegurar que el producto bruto iodixanol se disuelve fácilmente antes de la cristalización. El límite superior para el contenido de 2-metoxietanol es importante para garantizar la formación de iodixanol cristalino en lugar de sólido amorfo. La temperatura de cristalización es superior a 60 °C, preferentemente de 90-120 °C, más preferentemente de 102-115 °C.

10 En el procedimiento de cristalización inicial, el disolvente se añade en una porción y la cristalización se deja proceder lentamente para evitar la encapsulación del aceite de alta viscosidad, mejorando así la pureza del producto. Después, los cristales se filtran y se lavan con un alcohol, preferentemente metanol. Se tarda 1-4 días para todo el procedimiento de purificación, siendo típicos 1-3 días, más preferentemente 1-2 días, pero por lo general basta con aproximadamente 2 días.

15 El producto bruto se purifica mediante cristalización en un sistema de disolvente mixto, que contiene 2-metoxietanol, dando iodixanol de alta pureza cuya pureza es superior a la de los patrones de la Farmacopea (> 99 %), y con una tasa de recuperación de iodixanol de aproximadamente 90-95 %.

20 Los licores madre refinados obtenidos a partir de la cristalización, que contienen 40-60 % de iodixanol, 20-40 % de iohexol, 10-20 % del compuesto A y una pequeña cantidad de otras impurezas, se pueden utilizar para obtener el producto crudo iodixanol con una pureza de 96-98 %, típicamente de más del 97 % después de purificar 1-2 veces usando la columna cromatográfica de resina de adsorción macroporosa.

25 La pureza de iodixanol obtenido a partir del disolvente que comprende 2-metoxietanol es más alta de lo esperado. Como se ha explicado anteriormente, este procedimiento de purificación implica la filtración del iodixanol precipitado de la solución, después de lo cual los cristales obtenidos de este modo se lavan con un disolvente alcohólico tal como metanol. La eficiencia del procedimiento de filtración y lavado depende del tamaño y la forma de los cristales de iodixanol. Es sorprendente que los cristales obtenidos a partir del procedimiento descrito en la presente invención son más fáciles y más rápidos de filtrar y lavar.

Una realización más adicional de la invención proporciona iodixanol tal como se obtiene por el procedimiento de la invención, en el que el iodixanol es de una pureza que cumple la especificación de la Farmacopea de Estados Unidos.

30 A continuación, la invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Los rendimientos en % es un porcentaje en peso distinto que cuando se utiliza otra nomenclatura.

En los siguientes ejemplos, el Compuesto A se obtuvo de acuerdo con la ruta de síntesis conocida en la materia y todos los demás reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales.

35 Ejemplo 1

40 El compuesto A (1120,5 kg, 1,50 kmol) se disolvió en una solución de KOH (140,0 kg, 2,25 kmol) en agua (1232,6 kg), la temperatura se controló por debajo de 20 °C, se añadió ácido bórico (64,9 kg, 1,05 kmol) igualmente de una manera discontinua y se añadió ácido clorhídrico (30,4 kg, 0,30 kmol) gota a gota, seguido de epiclorhidrina (83,3 kg, 0,90 kmol), que se añadió gota a gota. El pH durante la reacción es 10 a 11. La reacción se controló y una muestra se analizó por HPLC. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (1232,6 kg) y ajustando el pH hasta dentro del intervalo de 5-6 con 18 % de ácido clorhídrico cuando el contenido del compuesto A estaba por debajo del 5 %.

A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con carbón activo y se filtró. El filtrado contenía 86,3 % de iodixanol, 7,5 % de iohexol, 2,9 % de compuesto A y 2,7 % de subproductos O-alkilados y otras impurezas por análisis de HPLC.

45 Ejemplo 2

50 El compuesto A (1120,5 kg, 1,50 kmol) se disolvió en una solución de NaOH (78,0 kg, 1,95 kmol) en agua (1232,6 kg), la temperatura se controló por debajo de 20 °C, se añadió ácido bórico (51,0 kg, 0,83 kmol) igualmente de una manera discontinua y se añadió ácido clorhídrico (23,3 kg, 0,23 kmol) gota a gota, seguido de epiclorhidrina (83,3 kg, 0,90 kmol), que se añadió gota a gota. El pH durante la reacción es 10 a 11. La reacción se controló y una muestra se analizó por HPLC. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (1232,6 kg) y ajustando el pH hasta dentro del intervalo de 5-6 con 18 % de ácido clorhídrico cuando el contenido del compuesto A estaba por debajo del 5 %.

Los iones inorgánicos se eliminaron pasando a través de una columna que contenía resinas de intercambio iónico

aniónico y catiónico, y, después, se decoloró con carbón activo; el filtrado se concentró mediante evaporación hasta sequedad, dando el producto bruto iodixanol (1163,0 kg).

El contenido mediante HPLC fue 85,0 % de iodixanol, 7,1 % de iohexol, 3,0 % de compuesto A, 2,9 % de subproductos O-alquilados y una pequeña cantidad de otras impurezas.

5 Ejemplo 3

El compuesto A (11,2 kg, 15,0 mol) se disolvió en una solución de NaOH (0,96 kg, 24,0 kmol) en 2-metoxietanol, la temperatura se controló por debajo de 20 °C, se añadió ácido bórico (0,65 kg, 10,5 mol) igualmente de una manera discontinua y se añadió ácido clorhídrico (0,55 kg, 5,4 mol) gota a gota, seguido de epiclorhidrina (0,75 kg, 8,1 mol), que se añadió gota a gota. El pH durante la reacción es 10 a 11. La reacción se controló y una muestra se analizó por HPLC. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (12,3 kg) y ajustando el pH hasta dentro del intervalo de 5-6 con 18 % de ácido clorhídrico cuando el contenido del compuesto A estaba por debajo del 5 %.

Después, la mezcla de reacción se decoloró con carbón activo. El filtrado contenía 84,2 % de iodixanol, 5,1 % de iohexol, 4,8 % de compuesto A y 2,5 % de subproductos O-alquilados y otras impurezas por análisis de HPLC.

Ejemplo 4

El compuesto A (11,2 kg, 15,0 mol) se disolvió en una solución de KOH (1,34 kg, 22,0 mol) en agua (12,3 kg), la temperatura se controló por debajo de 20 °C, se añadió ácido bórico (0,65 kg, 10,5 mol) igualmente de una manera discontinua, seguido de epiclorhidrina (0,83 kg, 9,0 mol), que se añadió gota a gota. El pH durante la reacción es 10 a 11. La reacción se controló y una muestra se analizó por HPLC. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (12,3 kg) y ajustando el pH hasta dentro del intervalo de 5-6 con 18 % de ácido clorhídrico cuando el contenido del compuesto A estaba por debajo del 5 %.

A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con carbón activo y se filtró. El filtrado contenía 86,2 % de iodixanol, 5,1 % de iohexol, 3,2 % de compuesto A y 2,2 % de subproductos O-alquilados y otras impurezas por análisis de HPLC.

Ejemplo 5

El compuesto A (11,2 kg, 15,0 mol) se disolvió en una solución de NaOH (0,96 kg, 24,0 mol) en agua (12,3 kg), la temperatura se controló por debajo de 20 °C, se añadió ácido bórico (0,65 kg, 10,5 mol) igualmente de una manera discontinua y, gota a gota, se añadió ácido fosfórico al 85 % (0,21 kg, 1,8 mol). Tras 5 horas de agitación adicional, se añadió epiclorhidrina (0,75 kg, 8,1 mol), gota a gota. El pH durante la reacción es 10 a 11. La reacción se controló y una muestra se analizó por HPLC. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (12,3 kg) y ajustando el pH hasta dentro del intervalo de 5-6 con 18 % de ácido clorhídrico cuando el contenido del compuesto A estaba por debajo del 5 %.

A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con carbón activo y se filtró. El filtrado contenía 83,2 % de iodixanol, 6,1 % de iohexol, 4,8 % de compuesto A y 2,7 % de subproductos O-alquilados y otras impurezas por análisis de HPLC.

35 Ejemplo comparativo 1 (conforme al procedimiento del documento WO 00/47549)

El compuesto A (11,2 g, 15,0 mol) se disolvió en una solución de NaOH (0,82 g, 20,55 mol) en 2-metoxietanol (12,3 kg), la temperatura se controló por debajo de 20 °C, se añadió ácido clorhídrico (1,02 g, 10,1 mol) gota a gota, y seguido de epiclorhidrina (0,75 g, 8,1 mol), que se añadió gota a gota. Después de la reacción de 1 día, la muestra se analizó por HPLC, que contenía 55,77 % de iodixanol, 1,28 % de iohexol, 33,5 % del compuesto A y 2,06 % de subproductos O-alquilados y otras impurezas mediante análisis de HPLC. Tras 7 días más de de reacción, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (12,3 kg) y se ajustó el pH hasta dentro del intervalo de 5-6 con 18 % de ácido clorhídrico.

A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con carbón activo y se filtró. El filtrado contenía 69,1 % de iodixanol, 2,60 % de iohexol, 18,31 % de compuesto A y 9,41 % de subproductos O-alquilados y otras impurezas por análisis de HPLC.

Está claro a partir de los ejemplos anteriores y el ejemplo comparativo que la conversión del Compuesto A en iodixanol se ha aumentado considerablemente en el procedimiento de la invención.

Ejemplo 6

Se añadieron 300 kg del producto bruto iodixanol como se describe en el Ejemplo 2 a una solución que contiene 900 kg de 2-metoxietanol, 1.500 kg de n-butanol y 72 kg de agua a 70 °C, a continuación, la mezcla se llevó a reflujo, después de que el producto bruto se disolviera completamente y la solución fuera transparente, se añadieron 0,24 g de semillas de iodixanol cristalinas a la solución transparente y la mezcla se agitó a reflujo durante todo el procedimiento de cristalización. 10 horas después del equilibrado inicial, continuamente se añadieron 300 kg

adicionales de disolvente que contenía 2-metoxietanol y n-butanol, mezclados en la misma proporción anterior, a la mezcla de cristalización durante 28 horas. Después de 6 horas adicionales, la cristalización fue completa. El cristal se filtró, se lavó con metanol y se secó. Se obtuvieron 226,4 kg de iodixanol cristalino con una pureza del 98,0 % que representa un rendimiento del 87 % a partir del producto bruto. Los resultados del análisis HPLC (agua/acetonitrilo, columna RP-18) se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de análisis por HPLC (porcentaje del área de pico, %)

Pico	Iodixanol	Compuesto A	Iohexol	Otras impurezas
Antes de la recrystalización	86,3	2,90	7,5	2,7
Después de la recrystalización	98,0	0,45	1,12	0,43

Ejemplo 7

300 kg del producto bruto iodixanol como se describe en el ejemplo 2 se añadieron a una solución que contenía 900 kg de 2-metoxietanol, 1.500 kg de n-butanol y 72 kg de agua a 90 °C, a continuación, la mezcla se llevó a reflujo. Después de que el producto bruto se disolvió completamente y la solución era transparente, se añadieron 0,24g de semillas de iodixanol cristalinas a la solución transparente y la mezcla se agitó a reflujo durante toda la cristalización. 10 horas después del equilibrado inicial, continuamente se añadieron 300 kg adicionales de disolvente que contenía 2-metoxietanol y n-butanol, mezclados en la misma proporción, a la mezcla de cristalización durante 28 horas. Después de 6 horas adicionales, la cristalización fue completa. Los cristales se filtraron, se lavaron con metanol y se secaron. Se obtuvieron 233,0 kg de iodixanol cristalino con una pureza del 98,5 % que representa un rendimiento del 90 % a partir del producto bruto. Los resultados del análisis HPLC (agua/acetonitrilo, columna RP-18) se representan en la Tabla 2.

Una segunda cristalización de 200 kg de este iodixanol mediante el mismo procedimiento de cristalización utilizando el mismo sistema disolvente mixto y la misma operación de unidad dieron 187,2 kg de iodixanol cristalino con una pureza de 99,38 % que representa un rendimiento del 95 %. Los resultados del análisis HPLC (agua/acetonitrilo, columna RP-18) se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de análisis por HPLC (porcentaje del área de pico, %)

Pico	Iodixanol	Compuesto A	Iohexol	Otras impurezas
Antes de la primera recrystalización	85,0	2,9	7,1	3,0
Después de la primera recrystalización	98,5	0,43	0,76	0,31
Después de la segunda recrystalización	99,67	0,06	0,001	0,27

Ejemplo 8

2,400 kg de la solución de iodixanol bruto obtenida por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y que contiene 500 kg de iodixanol (aproximadamente 86,3 % de iodixanol, 7,5 % de iohexol, 2,9 % del compuesto A y 2,7 % de O-alquilación y otras impurezas) se alimentaron a tres columnas (Φ600 × 5000 × 3) que contienen resina de adsorción macroporosa (resina Amberlite XAD-16) y se eluyó con agua desionizada; el efluente se pasó a través de una celda de flujo para la medición continua de la conductividad y se controló por TLC. La sal inorgánica y pequeñas moléculas orgánicas se eluyeron primero de la columna y se descargaron a un tratamiento de efluentes. Cuando la fluorescencia se obtuvo transfiriendo la solución a placas de TLC se realizó el análisis HPLC. El eluyente que contenía iodixanol se recogió hasta que el contenido de iodixanol se elevó a más del 50 %. El eluyente se concentró mediante nanofiltración y se obtuvo 54 kg de material desalado recuperado que contenía principalmente el compuesto A e iohexol. A continuación, la columna se lavó de forma continua con una gran cantidad de agua desionizada y el eluato se concentró mediante nanofiltración a continuación por destilación a vacío dando 375 kg de iodixanol (Parte 1) con una pureza de 97,68 % que representa un rendimiento del 75 % a partir del producto en bruto. La elución por gradiente se continuó con una solución acuosa al 30 % de metanol y la solución eluida se concentró y luego se destiló al vacío para dar 70,8 kg de una segunda fracción de iodixanol. La repetición de las etapas de purificación de cromatografía en columna, se obtuvieron 42,8 kg de iodixanol (Parte 2) con una pureza de 97,82 %, que representa un rendimiento 8,56 % a partir de los 70,8 kg de producto bruto iodixanol recuperado.

La combinación de las partes 1 y 2 dio 417,8 kg de iodixanol puro que representa un rendimiento de 83,6 % a partir del producto bruto y la recuperación 94,6 % de iodixanol. Este producto se purificó una vez más como se describe en el Ejemplo 5 y dio 384 kg de producto final iodixanol y proporcionó una sustancia farmacológica que cumplía la especificación como se expresa en la Farmacopea de Estados Unidos.

El rendimiento de las etapas anteriores y los resultados de HPLC se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de análisis por HPLC (porcentaje del área de pico, %)

ES 2 607 481 T3

Productos	Peso kg	Rendimiento	Análisis por HPLC (% del área)				
			Compuesto A (%)	Iohexol (%)	Iodixanol (%)	Compuestos O-alkilados (%)	Otras impurezas (%)
Producto bruto iodixanol	500		2,90	7,5	86,3	2,5	0,80
Producto (1) purificado por columna	375	94,6 %	0,56	1,51	97,68	0,04	0,21
Producto (2) purificado por columna	42,8		0,33	1,13	97,82	0,06	0,66
Producto final del refinado del disolvente	384	94,3 %	0,05	0,002	99,80	0,03	0,12
Producto recuperado lavado con un alcohol	70,8		0,23	0,76	79,60	16,7	2,1
Residuo de la purificación en columna	23		0,10	0,27	55,3	46,5	4,7
Producto recuperado de la desalinización	54		22,6	56,8	10,79	0,28	3,22

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de iodixanol **caracterizado porque** comprende las siguientes etapas:
 - a) dimerización de 5-acetamido-N,N'-bis(2, 3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isoftalamida (compuesto A) para preparar iodixanol, obteniendo una solución de dimerización, en el que dicha etapa de dimerización comprende la disolución del compuesto A en una cantidad excesiva de álcali, neutralizando el álcali en exceso con una sustancia ácida que contiene boro y ajustando el pH a 10-13.
 - b) purificación de la solución de dimerización mediante una columna cromatográfica de resina de adsorción macroporosa, obteniendo producto bruto iodixanol con una pureza de más del 97 %; o desalinización de la solución de dimerización mediante resinas de intercambio iónico aniónico y catiónico o columna cromatográfica de resina de adsorción macroporosa, obteniendo el producto bruto iodixanol desalado; preferentemente, en el que el producto bruto iodixanol obtenido contiene 85-90 % en peso de iodixanol, 3-7 % en peso de iohexol, 2-5 % en peso del compuesto A y otras impurezas;
 - c) recristalización del producto bruto iodixanol, preferentemente en el que el tiempo de recristalización es de 1-4 días, con disolventes mixtos que contienen 2-metoxietanol, obteniendo iodixanol con una pureza de más de 99 %.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el pH en la etapa a) se ajusta a pH 10-11.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el agente de dimerización es epiclorhidrina, 1,3-dicloro-2-hidroxiopropano o 1, 3-dibromo-2-hidroxiopropano, preferentemente epiclorhidrina, y la reacción de dimerización se produce en un disolvente no acuoso, agua, o una mezcla de agua y uno o más alcoholes, preferentemente agua.
4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el que la relación del agente de dimerización/compuesto A es 0,45-0,60 moles del agente de dimerización por mol del compuesto A.
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el álcali es un hidróxido de metal alcalino.
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el hidróxido de metal alcalino es hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, y la relación del compuesto A/álcali es 1,05-1,60 moles de álcali por mol del compuesto A.
7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sustancia ácida que contiene boro es ácido bórico, un ácido mixto que comprende ácido bórico y ácido clorhídrico y un ácido mixto que comprende ácido bórico y ácido fosfórico, o sales de los mismos.
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la sustancia ácida que contiene boro o sales de la misma para neutralizar el exceso de álcali para formar una solución tampón comprende un oxiácido de boro, un ácido mixto que comprende un oxiácido de boro y borato, en el que dicho oxiácido de boro es el ácido bórico, ácido metabórico, ácido pirobórico o ácido tetrabórico, comprendiendo dicho ácido mixto que comprende oxiácido de boro otro ácido seleccionado de un grupo que consiste en ácido acético, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y una mezcla de los mismos, dicho borato se selecciona de bórax y metaborato tales como metaborato de sodio o metaborato de potasio, preferentemente dicha sustancia ácida que contiene boro o sales de la misma es ácido bórico, un ácido mixto que comprende ácido bórico y ácido clorhídrico y un ácido mixto que comprende ácido bórico y ácido fosfórico.
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la relación del compuesto A/boro en la sustancia ácida que contiene boro o sales de la misma es 0,2-1,2 moles de boro por mol del compuesto A, preferentemente 0,2-0,8 de boro por mol del compuesto A.
10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el producto bruto iodixanol preparado se desala mediante resinas de intercambio iónico aniónico y catiónico o una columna cromatográfica de resina de adsorción macroporosa.
11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el iodixanol purificado por recristalización tiene un contenido global del contenido de impurezas no superior a 0,2 %.
12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el producto bruto iodixanol utilizado para la recristalización es la solución de dimerización o la solución acuosa desalada del mismo o un sólido del mismo obtenido mediante secado por pulverización.
13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la temperatura de recristalización es superior a 60 °C, preferentemente de aproximadamente 90-120 °C, y más preferentemente de 102-115 °C.
14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente mixto para la recristalización contiene 2-metoxietanol, agua y codisolvente, y el codisolvente es un alcohol C1 a C4 o una mezcla de los mismos, preferentemente etanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, alcohol t-butílico o sus mezclas.

15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la relación del disolvente mixto para la recristalización/el producto bruto iodixanol es de aproximadamente 1 a 30 gramos de disolvente mixto por gramo de producto bruto iodixanol, preferentemente de 2 a 10 gramos.
- 5 16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la composición del disolvente mixto para la cristalización es 0,2-50 gramos de codisolvente por gramo de 2-metoxietanol, preferentemente 0,8-8 gramos de codisolvente.
17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la relación de los disolventes mixtos para la recristalización/agua es 1-100 gramos de disolvente mixto por gramo de agua, preferentemente de 15-50 gramos.