

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 680 019**

51 Int. Cl.:

A61K 49/00 (2006.01)
B01D 61/42 (2006.01)
B01D 61/44 (2006.01)
B01D 61/58 (2006.01)
C07C 231/24 (2006.01)
C02F 1/469 (2006.01)
A61K 49/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2011** **PCT/EP2011/073377**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012** **WO12084926**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2011** **E 11807903 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018** **EP 2655318**

54 Título: **Desalinización de una composición que comprende un agente de contraste**

30 Prioridad:

21.12.2010 EP 10196117

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
03.09.2018

73 Titular/es:

GE HEALTHCARE AS (100.0%)
Nycoveien 1-2 P.O. Box 4220 Nydalen
0401 Oslo, NO

72 Inventor/es:

BIRKELAND, ÅSLAUG

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 680 019 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

Desalinización de una composición que comprende un agente de contraste

Esta invención se refiere en general a la preparación industrial de agentes de contraste, y además a un procedimiento mejorado para la purificación de agentes de contraste. En particular, se refiere a un proceso para reducir el contenido de sal de las composiciones que comprenden un agente de contraste de rayos X o un agente de contraste de MR.

En técnicas tales como rayos X, un enfoque para mejorar el factor de calidad de diagnóstico ha sido introducir materiales que mejoran el contraste formulados como medio de contraste en la región del cuerpo que se va a visualizar. Por lo tanto para los rayos X, los primeros ejemplos de agentes de contraste fueron sales de bario inorgánicas insolubles que mejoraron la atenuación de los rayos X en las zonas del cuerpo en las que se distribuían. Durante los últimos 50 años el campo de los agentes de contraste de rayos X ha estado dominado por los compuestos solubles que contienen yodo. Medios de contraste disponibles comerciales que contienen agentes de contraste yodados se clasifican normalmente como monómeros iónicos tales como diatrizoato (comercializado por ejemplo, bajo la marca comercial GastrografinTM), dímeros iónicos tales como ioxagato (comercializado por ejemplo bajo la marca comercial HexabrixTM), monómeros no iónicos tales como el iohexol (comercializado por ejemplo bajo la marca comercial OmnipaqueTM), iopamidol (comercializado por ejemplo bajo la marca comercial IsovueTM), iomeprol (comercializado por ejemplo bajo la marca comercial IomeronTM) y el dímero no iónico iodixanol (comercializado bajo la marca comercial VisipaqueTM). La seguridad clínica de los medios de contraste de rayos X yodados se ha mejorado continuamente en las últimas décadas mediante el desarrollo de nuevos agentes; desde monómeros iónicos (IsopaqueTM) a monómeros no iónicos (por ejemplo OmnipaqueTM) y dímeros no iónicos (por ejemplo VisipaqueTM).

La fabricación de medios de contraste de rayos X no iónicos implica la producción del fármaco, el agente de contraste (denominado producción primaria), seguido por la formulación en el fármaco (denominado producción secundaria). En la preparación de una composición de rayos X, es decir, la producción secundaria de un medio de contraste, el agente de contraste se mezcla con aditivos, tales como sales, opcionalmente después de la dispersión en un vehículo fisiológicamente tolerable. La producción primaria del agente de contraste implica normalmente una síntesis química en varias etapas y un proceso de purificación completo. Para un fármaco comercial, es importante que la producción primaria sea eficaz y económica y que proporcione una sustancia farmacológica que cumpla las especificaciones reglamentarias, tales como las establecidas por la Farmacopea de Estados Unidos. Además, el coste y la eficacia de la producción secundaria dependen de los procesos de síntesis y purificación en la producción primaria. Por lo tanto, es fundamental optimizar cada proceso en la producción primaria del agente de contraste.

Iohexol es el nombre no patentado del agente de contraste de rayos X yodado no iónico de la sustancia química del fármaco 5-[N-(2,3-dihidroxipropil)-acetamido]-N,N'-bis-(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofalamida. El fármaco se comercializa bajo el nombre comercial Omnipaque®. La fabricación de iohexol implica la producción de la sustancia química del fármaco (producción primaria) seguido por la formulación del fármaco (producción secundaria).

La etapa de síntesis final de la producción primaria del iohexanol es una etapa de N-alquilación en la que la 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofalamida (Compuesto A) se hace reaccionar con un agente alquilante para introducir el grupo 2,3-dihidroxipropilo en el nitrógeno del grupo 5-acetamido. La mezcla de reacción, o composición cruda, después de esta etapa de alquilación, incluye una considerable cantidad de sales, principalmente en la forma de cloruro de sodio (NaCl). Por lo tanto, la composición cruda preparada que comprende el agente de contraste de rayos X iohexol incluye cantidades considerables de sales. Las fuentes de cloruro son 1-cloro-2,3-propanodiol, utilizado como agente alquilante, y ácido clorhídrico, que se utiliza para ajustar el pH. La fuente de cationes sodio es el hidróxido de sodio (NaOH). Después de la etapa de reacción final del proceso de producción primaria, el iohexol tiene que purificarse mediante desalinización de la composición, antes de la cristalización. Para cristalizar el iohexol de acuerdo con el requisito de pureza establecido, el contenido de sal antes del proceso de cristalización debería ser menor que aproximadamente 0,02 % peso/peso con respecto al iohexanol. Además, después de la etapa de cristalización, la composición se somete a una purificación adicional para obtener una composición que comprende iohexol con un contenido de sal por debajo de aproximadamente 0,01 % peso/peso.

Del mismo modo, el iodixanol es el nombre no patentado de la sustancia química del fármaco 1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihidroxipropilaminocarbonil)-2,4,6-triyodofenil]-2-hidroxipropano). El fármaco se comercializa bajo el nombre comercial Visipaque®. La etapa final de la producción primaria del iodixanol es la dimerización del intermedio 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofalamida (Compuesto A). Se hace referencia al documento de Patente U.S. Patent No. 6,974,882. La mezcla de reacción, o composición, después de la dimerización del Compuesto A a iodixanol incluye también una cantidad considerable de sales, principalmente en la forma de cloruro de sodio (NaCl), como una impureza. La composición cruda puede comprender tanto como hasta un 20 % peso/peso de contenido de NaCl con respecto al iodixanol, tal como 10-15 % peso/peso con respecto al iodixanol, antes de la purificación. Las fuentes de cloruro son epiclorhidrina y ácido clorhídrico, que se utiliza para ajustar el pH antes de la adición de epiclorhidrina y para precipitar el Compuesto A que no ha reaccionado después de la reacción. La fuente de cationes de sodio es el hidróxido de sodio (NaOH) utilizado para disolver el compuesto

A en el disolvente de la reacción. El iodixanol tiene que purificarse por desalinización de la composición antes de la cristalización. Para cristalizar el iodixanol de acuerdo con los requisitos de pureza establecidos, el contenido de sal antes del proceso de cristalización debería ser menor de aproximadamente 0,7 % peso/peso con respecto al iodixanol.

- 5 Por lo tanto, es deseable idear un procedimiento rentable para desalinizar las composiciones que comprenden un agente de contraste, tal como el preparado en la producción primaria.

Para alcanzar tales niveles bajos de sal en la composición que comprende el agente de contraste como se requiere para el iohexol e iodixanol, se han realizado muchos intentos para idear un proceso para reducir efectiva y eficazmente los grandes contenidos de sal generados en la producción primaria. Dichos métodos conocidos incluyen varias técnicas que implican filtración, tal como nano-filtración y ultra-filtración, uso de columnas de purificación, intercambio iónico y diálisis.

10 El documento de Patente US 5,210,300 de Mallinckrodt se dirige a un método de purificación del agente de contraste de rayos X ioversol mediante la eliminación de ácidos y otras impurezas por deionización continua. El ioversol crudo se pasa a través de una resina de lecho mixto y se aplica una corriente eléctrica. Sin embargo, a medida que se describe el uso de sistemas de electrodeionización (EDI) tradicionales, se cree que se experimentan desafíos tales como la fuga del agente de contraste de la corriente de alimentación. Además, es probable que se vea una explotación deficiente de la energía. Se conocen los EDI basados en la resina Wafer, por ejemplo, como se describen en el documento de Patente US6495014 B1, pero no para su uso en el campo de los agentes de contraste *in vivo*.

20 Por lo tanto, se ha buscado un proceso alternativo, y preferiblemente mejorado para reducir el contenido de sal de las composiciones crudas que comprenden un agente de contraste de rayos X o un agente de contraste de MR, particularmente a escala industrial.

25 Por lo tanto, en un primer aspecto la invención proporciona un proceso para la preparación de una composición que comprende un agente de contraste en un vehículo, el proceso que comprende la etapa de desalinización de la composición por electroionización (EDI) utilizando un dispositivo EDI basado en resina Wafer, en donde el agente de contraste es un agente de contraste de rayos X seleccionado de iohexol y iodixanol y en donde el proceso incluye una desalinización adicional por electrodiálisis (ED) en una etapa separada antes o después de la etapa EDI.

30 La electrodeionización (EDI), también llamada deionización electroquímica, es un proceso que elimina especies ionizables de líquidos utilizando un medio iónicamente activo y un potencial eléctrico para influir en el transporte iónico. Los dispositivos EDI combinan el uso de resinas de intercambio iónico, membranas de intercambio iónico y electrodos sin la necesidad de la regeneración de los productos químicos. La celda EDI combina las ventajas del intercambio iónico y la electrodiálisis a la vez que minimiza los problemas asociados con cada una de estas tecnologías separadas. La celda EDI utiliza la resina de intercambio iónico para proporcionar una conductividad iónica alta a la resistencia normalmente alta encontrada en los compartimentos diluidos de una celda de electrodiálisis. La alta capacidad iónica de la resina aumenta el tiempo de residencia de los contaminantes iónicos dentro de la celda, lo que permite más tiempo para el transporte de estos iones en los compartimentos apropiados. Los electrodos generan un gradiente de potencial para el movimiento iónico dentro de la celda. En las interfases catión/anión (resina/resina y resina/membrana) el agua se disocia en sus iones constituyentes, H^+ y OH^- , que regeneran las resinas en línea, por lo que no hay tiempo de inactividad ni necesidad de productos químicos regenerativos como en el intercambio iónico. Los procesos que utilizan la electrodeionización para eliminar los iones se conocen desde mediados de la década de 1950, y los EDI se han utilizado principalmente en la producción de agua pura o ultra pura para procesos industriales. Las aplicaciones han incluido productos farmacéuticos y particularmente la producción de agua de alimentación pura para productos farmacéuticos y aplicaciones de alimentos y bebidas, agua de enjuague de alta calidad para productos electrónicos, y uso en los laboratorios. EDI no se ha utilizado normalmente en el procesamiento químico porque se fugó y se utilizó la electricidad de manera ineficiente. Nosotros hemos encontrado sorprendentemente que EDI se puede utilizar ventajosamente en la preparación de composiciones que comprenden agentes de contraste para desalinizar las mismas utilizando un dispositivo EDI basado en resina wafer. Dichos dispositivos EDI proporcionan un flujo eléctrico mejorado sobre otros sistemas EDI y tienen una menor tendencia a fugas del producto que se va a purificar.

50 El dispositivo EDI utilizado en el proceso de la invención comprende una resina de intercambio iónico, membranas y medios para aplicar un voltaje DC, en donde la resina de intercambio iónico se moldea en una resina wafer porosa. En una realización la resina de intercambio iónico comprende resinas wafer de espesor uniforme. Los diferentes tipos de resinas de intercambio iónico se pueden utilizar en el mismo sistema. La resina de intercambio iónico consiste en un material de intercambio iónico poroso o está alternativamente en forma de gel. El documento de Patente US 6,495,014 describe los dispositivos EDI basados en resina wafer relevantes.

En una realización particularmente preferida el dispositivo EDI utilizado en el proceso de la invención comprende una membrana de intercambio catiónico;

una membrana de intercambio aniónico, preferiblemente yuxtapuesta coplanarmente a dicha membrana de intercambio catiónico;

un material de resina de intercambio iónico poroso, preferiblemente colocado entre dicha membrana de intercambio catiónico y dicha membrana de intercambio aniónico para formar un compartimento, preferiblemente por el que el material comprende entidades de intercambio aniónico y entidades de intercambio catiónico inmovilizadas entre sí mediante un aglutinante que comprende dicho material, preferiblemente con al menos un 20 por ciento en peso;

y un medio para aplicar un potencial eléctrico a dicho compartimento, en donde las entidades están preferiblemente embebidas en un termoplástico, tal como el seleccionado del grupo que consiste en polietileno de baja densidad lineal, polietileno de alta densidad, y combinaciones de los mismos.

10 El proceso de electrodeionización de la invención puede ser discontinuo o continuo. El proceso de electrodeionización continuo (CEDI) de la invención emplea membranas de intercambio iónico permeables a aniones y cationes, con las resinas de intercambio iónico porosas empaquetadas entre ellas. El proceso típico incluye compartimentos separados de dilución y concentración. La aplicación de un potencial eléctrico DC provoca que los iones se muevan de un compartimento a otro, lo que afecta a la separación. Ya que la concentración de los iones se reduce en un compartimento y aumenta en el otro, el proceso se puede utilizar para purificación o concentración. 15 Bajo la influencia del campo eléctrico, los cationes migrarán en la dirección del cátodo cargado negativamente, a través de la resina de intercambio catiónico, la membrana permeable a los cationes y dentro de la corriente de concentración. Una membrana permeable a los aniones en el lado opuesto de esa corriente evita la migración adicional, atrapando eficazmente los cationes en la corriente de concentración. El proceso para la eliminación de los 20 aniones es análogo, pero en la dirección contraria, hacia el ánodo cargado positivamente. La mayoría de los módulos CEDI disponibles comercialmente son dispositivos de placa y marco con múltiples disposiciones de compartimentos de dilución y concentración alternativos, hidráulicamente en paralelo y eléctricamente en serie, y dichos dispositivos CEDI se pueden utilizar en el proceso de la invención.

25 El proceso de la invención aborda la necesidad específica de la metodología actual de síntesis de iohexol e iodixanol, en donde grandes cantidades de sales se generan como resultado de las etapas de alquilación y dimerización, y en donde los requisitos de pureza son altos. Particularmente, para el iohexol el contenido de sal de la composición cruda, antes de la etapa de cristalización, debe ser muy bajo, y el proceso de la invención aborda este requisito. El proceso además se aplica a agentes de contraste y composiciones similares preparados mediante procesos que general sales.

30 El presente proceso representa una mejora significativa sobre la alternativa de emplear resinas de intercambio iónico. Por ejemplo, se necesitan dos resinas de intercambio iónico, una aniónica y una catiónica, para eliminar la cantidad significativa de sales presentes después de la reacción de alquilación cuando se prepara el iohexol. El requisito de dos resinas, ambas en grandes cantidades, provoca pérdidas significativas de intermedios y producto final, tales como el Compuesto A y el iohexol para el proceso del iohexol.

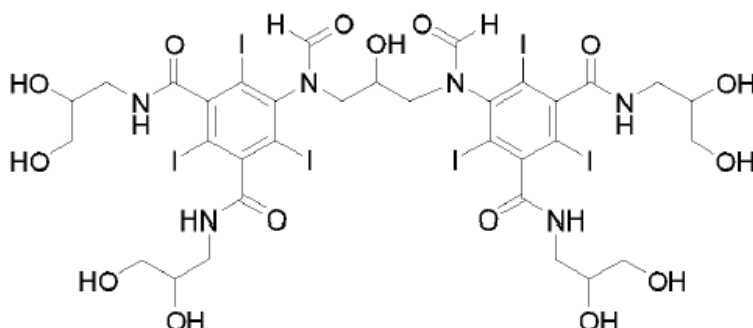
35 Con el proceso de la invención se observa una baja pérdida y un bajo consumo de energía. Por lo tanto, una mejora del presente proceso es que la pérdida del producto principal, es decir, de los agentes de contraste tales como iohexol o iodixanol, se mantiene en un mínimo durante la electrodeionización. Además, la operación de purificaciones a gran escala que utilizan resinas de intercambio iónico incluye tiempo de separación, consumo de energía, coste de la regeneración y sustitución de la resina, es decir, un requisito de equipo que es extenso, 40 complejo y costoso. Con el dispositivo EDI basado en wafer el consumo de energía es más bajo y los costes se reducen. Otra ventaja de la resina wafer utilizada en la presente invención es que una sección o celda que comprende resinas de intercambio iónico se pueden levantar fácilmente. Con el proceso de la invención no es necesario utilizar productos químicos tales como cloruro de hidrógeno e hidróxido de sodio en la regeneración de las resinas de intercambio iónico. También es probable que se necesite menos agua, y esto dará como resultado la 45 necesidad de eliminar menos agua y menos tensiones del agente de contraste.

El término “agentes de contraste” se refiere a agentes que comprenden un material que puede atenuar significativamente la radiación incidente causando una disminución de la radiación transmitida a través del volumen de interés. El aumento de la atenuación de la radiación se interpreta como un aumento en la densidad del volumen de interés, que crea una mejora en el contraste en el volumen que comprende el agente de contraste con respecto al 50 tejido de fondo en la imagen. Preferiblemente, el agente de contraste se refiere a un agente de contraste de rayos X o un agente de contraste para la obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI), y más preferiblemente un agente de contraste de rayos X. El agente de contraste de rayos X de la composición preparado por el proceso de la invención puede ser cualquier tipo de agente de rayos X. El proceso de la invención es por lo tanto útil para composiciones que comprenden cualquier agente de rayos X y que comprende además sales que deben eliminarse 55 de la composición. La producción primaria de los agentes de rayos X incluye típicamente una síntesis química en múltiples etapas. Para dichos agentes hay esquemas de síntesis alternativos y la síntesis depende también de los agentes que se van a producir.

Sin embargo, en dichas síntesis hay algunas similitudes, por ejemplo, en que se utilizan diferentes reactivos, ácidos y bases que pueden formar sales que tienen que eliminarse de la composición, por ejemplo, antes de la cristalización del agente y/o después de que tenga lugar la cristalización.

El agente de contraste de la composición producida es preferiblemente un compuesto de rayos X yodado. Preferiblemente este es un compuesto monomérico yodado no iónico o un compuesto dimérico yodado no iónico, es decir, un compuesto que comprende grupos fenilos triyodados simples o un compuesto que comprende dos grupos fenilos triyodados unidos. Sin embargo, se incluyen también compuestos triméricos, tetraméricos y pentaméricos. Compuestos monoméricos y diméricos relevantes se proporcionan en la solicitud del solicitante del documento de Patente EP2010/050118. Particularmente agentes de contraste relevantes que son compuestos monoméricos se describen en el documento de Patente WO97/00240 y en particular el compuesto BP257 del ejemplo 2, y además los compuestos comercialmente disponibles iohexol, iopamidol, iomeprol, ioversol, iopromide, iobitridol e iopentol. Los más particularmente preferidos son los compuestos iohexol e iopamidol.

Los agentes de contraste particularmente relevantes que son compuestos diméricos son el iodixanol (Visipaque) y los compuestos descritos en el documento de Patente WO2009/008734, y particularmente el compuesto de fórmula (I), denominado ahora Ioformidol,



Fórmula (I)

Las solicitudes de Patente EP2010/050118 y WO2009/008734 se mencionan aquí.

El agente de contraste de la composición que se va a desalinizar es un agente de contraste de MRI. Las especies preferidas que generan contraste en la espectroscopía de imagen de MR son compuestos paramagnéticos tales como radicales libres estables, compuestos que comprenden metales de transición y compuestos que comprenden metales lantánidos. Dichos agentes de contraste son preferiblemente quelatos de metales de transición, sales de metales de transición y quelatos de metales lantánidos, por ejemplo, sales de manganeso, quelatos de gadolinio o quelatos de disprosio. Agentes de contraste preferidos son quelantes seleccionados del grupo de DTPA, DTPA-BMA, DOTA, HPDO3A, preferiblemente que quelan un metal seleccionado del grupo de gadolinio (Gd), praseodimio (Pr), disprosio (Dy), europio (Eu), tulio (Tm) y manganeso (Mn). Particularmente preferido es el agente de contraste GdDTPA-BMA que es un agente de contraste paramagnético de bajo peso molecular utilizado en la formación de imágenes por resonancia magnética (MRI), conocido como Omniscan®. En la preparación de dichos agentes de contraste, tanto en la síntesis del quelante como en la preparación del quelato metálico, se generan las sales, y dichas sales deberían eliminarse de la composición generada. En la preparación de GdDTPA-BMA se utiliza metilamina como un reactivo en la preparación del quelante y se utiliza HCl para ajustar el pH. Antes de la adición del gadolinio, las sales como el clorhidrato de metilamina deberían eliminarse. Otras sales, como NaCl pueden eliminarse también mediante el proceso EDI. Además, después de complejarse con un metal, los iones metálicos libres, como Gd^{3+} , pueden eliminarse también mediante el proceso de la invención.

Para la realización en donde el agente de contraste es un agente de contraste de rayos X, tal como iohexol o iodixanol, el proceso de la invención se lleva a cabo o antes de la cristalización del agente de contraste y/o después de dicha cristalización. Preferiblemente, el proceso de utilizar EDI para la desalinización del agente de contraste se lleva a cabo antes de la cristalización. Sin embargo, además, o en vez de, el proceso de la invención, desalinización de una composición que comprende un agente de contraste, se puede utilizar después de la cristalización para un tratamiento adicional del crudo, o denominada "etapa de pulido", para purificar adicionalmente el agente de contraste antes del secado. Dicha etapa de pulido incluye disolver el agente cristalizado filtrado en agua y desalinizar dicha composición mediante el proceso EDI de la invención.

En una realización particularmente preferida, la invención proporciona un proceso para la preparación de una composición de rayos X que comprende el agente de contraste iohexol, el proceso que comprende la etapa de desalinización de una composición cruda que comprende iohexol mediante electrodeionización utilizando un dispositivo EDI basado en resina wafer, que incluye las etapas secuenciales de:

(1) reducir el contenido de sal en una composición cruda que es la mezcla de reacción que comprende el Compuesto A, sales e iohexol, mediante EDI;

(2) cristalizar el iohexol a partir de la composición de la etapa (1).

5 En otra realización preferida, la invención proporciona un proceso para la preparación de una composición de rayos X que comprende el agente de contraste iodixanol, el proceso que comprende la etapa de desalinización de una composición cruda que comprende iodixanol mediante electrodeionización utilizando un dispositivo EDI basado en resina wafer, que incluye las etapas secuenciales de:

(1) reducir el contenido de sal en una composición cruda que es la mezcla de reacción que comprende el Compuesto A, sales e iodixanol, mediante EDI;

10 (2) recuperar el Compuesto A en la composición de (1) después de la desalinización, para reutilizarlo en una reacción de dimerización posterior para preparar el iodixanol; y

(3) cristalizar el iodixanol de la composición de la etapa (1).

El Compuesto A es el 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofotamida.

15 Para el proceso anterior para el iodixanol, la corriente lateral de la etapa (2) que comprende retroalimentar el reactivo que no ha reaccionado del Compuesto A para otra reacción de dimerización podría someterse también a desalinización por el proceso de la invención.

El agente de contraste cristalizado, tal como iohexol o iodixanol, se puede someter a las etapas adicionales de tratamiento del crudo de:

a) disolver el agente de contraste cristalizado en agua,

20 b) purificar la composición de la etapa (a),

c) secar la composición de la etapa (b).

La purificación de la composición de la etapa a) incluye la desalinización adicional del agente de contraste y la eliminación de otras impurezas, y puede incluir el uso de un tratamiento de intercambio iónico, tratamiento con carbón, y/o desalinización por EDI, preferiblemente utilizando un dispositivo EDI basado en resina wafer, de acuerdo con el proceso de la invención.

25 En otra realización de la invención, la composición que comprende un agente de contraste sometido a un proceso de desalinización es una corriente lateral o una corriente residual del proceso de preparación de un agente de contraste, y esta composición comprende típicamente cantidades menores del agente de contraste, tales como menos del 10% incluso menos del 1%. Al desalinizar y purificar dicha corriente lateral o corriente residual esto puede conducir a la adecuada eliminación de residuos. Al separarse, por ejemplo, sales de restos del producto principal (agente de contraste), intermedios o subproductos, estos pueden enviarse al reciclado de, por ejemplo, yodo.

30 Utilizando el proceso de la invención el contenido de sal de la composición después de que se haya llevado a cabo el proceso, es inferior a aproximadamente 1,0%, más preferiblemente inferior a 0,7% en peso, o incluso inferior a 0,6% en peso, en comparación con el contenido del agente de contraste. En una realización preferida, el contenido de sal en la composición que comprende iodixanol es inferior a aproximadamente 0,7% en peso, o incluso inferior a 0,6% en peso, en comparación con el contenido de iodixanol. En otra realización preferida, el contenido de sal en la composición que comprende iohexol es inferior a aproximadamente 0,02% en peso, o incluso 0,01% o menos, en comparación con el contenido de iohexol. Las sales generadas en la preparación de iohexol e iodixanol son principalmente NaCl, pero otras sales tales como acetatos y formiatos, por ejemplo, en forma de acetatos y formiatos de sodio, podrían eliminarse igualmente de acuerdo con el proceso de la invención.

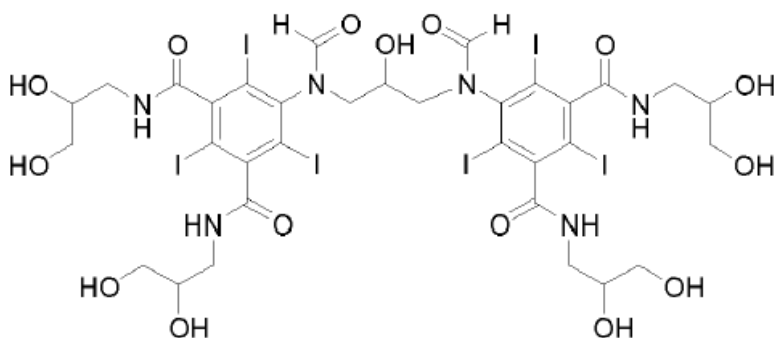
35 El proceso de desalinización de la invención, llevado a cabo antes o después de la cristalización del agente de contraste, se puede combinar con otros métodos para eliminar las sales u otras impurezas. Tales otros métodos se seleccionan preferiblemente de filtraciones, intercambio iónico y electrodiálisis. En una realización preferida el proceso comprende la etapa de desalinización de la composición por electrodeionización (EDI), combinada con una desalinización adicional por electrodiálisis (ED) en una etapa separada antes de la etapa de EDI. En dicha realización preferida, una composición que comprende un agente de contraste y sales a eliminar, se somete primero a ED para eliminar la mayoría de las sales, seguido por una etapa de someter la composición a EDI para reducir aún más el contenido de sal, eliminando las últimas sales restantes que son difíciles de eliminar por otros métodos. La electrodeionización se lleva a cabo preferiblemente utilizando un dispositivo EDI basado en resina wafer.

40 El proceso que comprende la etapa de desalinización de una composición de rayos X por electrodeionización, se incluye en un proceso continuo para preparar un agente de contraste de rayos X. En un proceso discontinuo, todas las operaciones se llevan a cabo sucesivamente en el mismo reactor. Por lo tanto, el aumento de la capacidad de

producción en una producción en lotes que comprenden sales que deberían eliminarse de la composición. La producción primaria de agentes de rayos X incluye típicamente una síntesis química de múltiples etapas. Para tales agentes hay esquemas de síntesis alternativos y las síntesis también dependen de los agentes a producir. Sin embargo, en tales síntesis hay algunas similitudes, por ejemplo, en que se utilizan diferentes reactivos, ácidos y bases que pueden formar sales que tiene que eliminarse de la composición, por ejemplo, antes de la cristalización del agente y/o después de que tenga lugar la cristalización.

El agente de contraste de la composición producida es preferiblemente un compuesto de rayos X yodado. Preferiblemente este es un compuesto monomérico yodado no iónico o un compuesto dimérico yodado no iónico, es decir, un compuesto que comprende grupos fenilos triyodados sencillos o un compuesto que comprende dos grupos fenilos triyodados unidos. Sin embargo, también se incluyen compuestos triméricos, tetraméricos y pentaméricos. Compuestos monoméricos y diméricos relevantes se proporcionan en la solicitud del solicitante del documento de Patente EP2010/050118. Agentes de contraste particularmente relevantes que son compuestos monoméricos se describen en el documento de Patente WO97/00240 y en particular el compuesto BP257 del ejemplo 2, y además los compuestos comercialmente disponibles iohexol, iopamidol, iomeprol, ioversol, iopromide, iobitridol e iopentol. Los más particularmente preferidos son los compuestos iohexol e iopamidol.

Agentes de contraste particularmente relevantes que son compuestos diméricos son iodixanol (Visipaque) y los compuestos descritos en el documento de Patente WO2009/008734, y particularmente el compuesto de fórmula (I), denominado ahora Ioforninol,



Fórmula (I)

requiere volúmenes de reactor muy grandes y un aumento correspondiente de las inversiones de capital. Por otro lado, un proceso continuo tiene un equipo dedicado para cada operación, donde la mezcla se mueve de una operación a la siguiente dentro de la línea de producción. Todas las operaciones se llevan a cabo continuamente todo el tiempo y el sistema está en un estado estable. En consecuencia, un proceso de producción continuo requiere volúmenes de equipos e inversiones mucho más pequeños para lograr la misma capacidad de producción. Además, una operación continua permite una calidad menos variable del producto. Si bien es deseable, un sistema continuo es más complicado de diseñar y altamente específico para un solo producto. Sin embargo, hemos encontrado que la síntesis del agente de contraste, y la posterior desalinización de la composición que comprende el agente de contraste, se puede llevar a cabo en un modo continuo. El agente de contraste es preferiblemente un compuesto de rayos X yodado y la producción primaria del mismo incluiría por lo tanto una síntesis química en múltiples etapas incluyendo, por ejemplo, las etapas de yodación y alquilación y/o dimerización, seguido por el proceso de desalinización de la invención, realizado en un modo continuo. Alternativamente, el agente de contraste es un agente de contraste de MRI. En una realización, algunas etapas del proceso para preparar el agente de contraste son discontinuas, mientras que otras se incluyen en un modo continuo. En otra realización, dicho proceso continuo incluye el proceso de la invención, es decir, desalinizar la composición cruda que comprende el agente de contraste, y además incluye alguna o todas de las siguientes etapas para purificar el agente de contraste antes de la producción secundaria. Dichas siguientes etapas incluyen, por ejemplo, filtración del agente de contraste después de la cristalización, la disolución de éste en agua, purificación por, por ejemplo, intercambio iónico, tratamiento con carbón, ED y/o EDI, y evaporación, para obtener un agente de contraste puro. El presente proceso continuo proporciona ventajas significativas en menores tiempos de ciclo, menor cantidad de equipos requeridos en una línea de producción, una menor plantilla y un proceso estabilizado con la consistente calidad del producto resultante en términos de rendimiento, perfil de impurezas y características físicas del producto.

Ejemplo comparativo 4. Síntesis y purificación del DTPA-BMA

DTPA bis(anhídrido) se hace reaccionar con un exceso de metil amina (3 equivalentes) para preparar DTPA-BMA y el pH se ajusta a aproximadamente 3. Antes de complejarse el quelante con gadolinio, la solución obtenida se somete a electrodeionización utilizando EDI basado en resina wafer para eliminar el clorhidrato de metilamina.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso que comprende la etapa de desalinización de una composición que comprende un agente de contraste en un vehículo por electrodeionización (EDI) utilizando un dispositivo EDI basado en resina wafer, en donde el agente de contraste es un agente de contraste de rayos X seleccionado de iohexol e iodixanol y en donde el proceso incluye una desalinización adicional por electrodiálisis (ED) en una etapa separada antes o después de la etapa de EDI.
2. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 1, en donde la composición es una composición cruda que comprende una mezcla de reacción que comprende 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofotamida (Compuesto A), sales, y el agente de contraste iohexol y que comprende además la etapa secuencial de: cristalizar dicho iohexol a partir de la composición cruda.
3. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 1, en donde la composición es una composición cruda que comprende una mezcla de reacción que comprende 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofotamida (Compuesto A), sales, y el agente de contraste iodixanol y comprende además las etapas secuenciales de:
 - (1) recuperar el Compuesto A en la composición después de la desalinización; y
 - (2) cristalizar el iodixanol a partir de la composición de la etapa (1).
4. Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en donde el agente de contraste cristalizado, se somete a etapas de tratamiento del crudo adicionales de:
 - a) disolver el agente de contraste cristalizado en agua,
 - b) purificar la composición de la etapa (a),
 - c) secar la composición de la etapa (b).
5. Un proceso como el reivindicado en la reivindicación 4, en donde la etapa de purificación b) incluye la eliminación de las sales por electrodeionización.
6. Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el agente de contraste es iohexol y el contenido de sal de la composición después de que el proceso se ha llevado a cabo es menor de aproximadamente 0,02% en peso en comparación con el contenido de iohexol.
7. Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el proceso se incluye en un proceso continuo para preparar el agente de contraste de rayos X.
8. Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición que comprende el agente de contraste sometido a desalinización es una corriente lateral o corriente residual de un proceso de preparación del agente de contraste, comprendiendo la composición menores cantidades del agente de contraste.
9. Un proceso como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el dispositivo EDI utilizado comprende resinas de intercambio iónico, membranas y medios para aplicar un voltaje DC, en donde las resinas de intercambio iónico se moldean dentro de una resina wafer porosa.