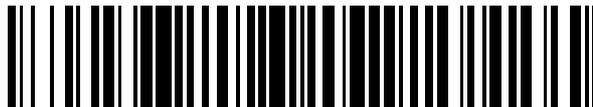


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 128**

51 Int. Cl.:

C07C 231/24 (2006.01)

C07C 237/46 (2006.01)

A61K 49/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2013 PCT/US2013/070699**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14099214**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2013 E 13864437 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2935204**

54 Título: **Purificación de agentes de contraste de rayos X**

30 Prioridad:

19.12.2012 EP 12198020

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

19.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CERVENKA, JAN;
THANING, MIKKEL;
OLSSON, ANDREAS y
GLOGARD, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 690 128 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

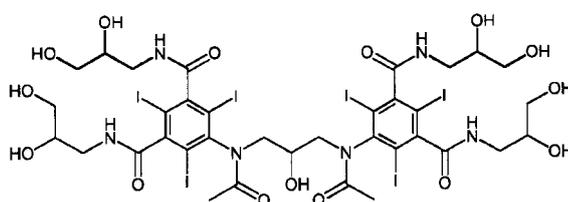
Purificación de agentes de contraste de rayos X

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la purificación de agentes de contraste de rayos X yodados y en particular a la purificación de agentes de contraste diméricos en bruto, tales como Iodixanol e Ioforninol.

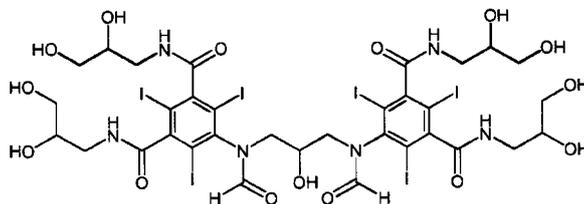
Antecedentes de la invención

10 Los medios de contraste de rayos X que contienen un compuesto químico como ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) que tiene dos grupos fenilo triyodados enlazados por un grupo enlazante se denominan habitualmente agentes de contraste diméricos o dímeros. A lo largo de los años se ha propuesto una amplia variedad de dímeros yodados. Actualmente, está en el mercado un medio de contraste que tiene un dímero no iónico yodado como ingrediente farmacéutico activo, el producto Visipaque™, que contiene el compuesto (agente de contraste) Iodixanol.



Iodixanol

15 En la solicitud de patente internacional WO2009/008734 del solicitante se describe un nuevo agente de contraste dimérico llamado Ioforninol. Las propiedades de éste se describen en más detalle en las publicaciones Chai et al. "Predicting cardiotoxicity propensity of the novel iodinated contrast medium GE-145: ventricular fibrillation during left coronary arteriography in pigs", Acta Radiol, 2010, y en Wistrand, L.G., et al "GE-145, a new low-osmolar dimeric radiographic contrast medium", Acta Radiol, 2010. El Ioforninol (GE-145) se llama Compuesto 1 en la presente memoria, y tiene la siguiente estructura:



Compuesto 1:

5,5'-(2-Hidroxiopropano-1,3-diil)bis(formilazano-diil)bis(N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofaltamida).

25 La fabricación de medios de contraste de rayos X no iónicos implica la producción del fármaco químico, el ingrediente farmacéutico activo (API), es decir, el agente de contraste, seguido de la formulación hasta el producto de fármaco, denotado en la presente memoria como composición o medio de contraste de Rayos X.

30 La solicitud de patente internacional WO2006/016815 del solicitante proporciona una visión general de las rutas de síntesis posibles para preparar Iodixanol. Como se muestra en el Esquema I de esta, el Iodixanol puede prepararse a partir de, o por medio de, 5-amino-N,N'-bis-(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isofaltamida (Compuesto B), que está disponible en el mercado. El grupo amino libre de éste se acila después para proporcionar un grupo acetilo, y los grupos hidroxilo en los sustituyentes pueden protegerse también por acilación. En una última etapa el compuesto intermedio final 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodo-isofaltamida (llamado también "Compuesto A") se hace reaccionar con un agente de bis-alkilación tal como epiclohidrina para dar el agente de contraste dimérico Iodixanol. De manera similar, la solicitud de patente internacional WO2009/008734 del solicitante proporciona una ruta de síntesis para preparar el agente de contraste Ioforninol. Este agente también puede sintetizarse a partir de 5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxi-propil)-2,4,6-triyodo-isofaltamida (Compuesto B). El grupo amino libre del compuesto de isofaltamida se acila después para proporcionar un grupo formilo, y los grupos hidroxilo en los sustituyentes pueden protegerse también por acilación. Los grupos protectores pueden retirarse por ejemplo por hidrólisis para dar N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-formilamino-2,4,6-triyodoisofaltamida, y éste se hace reaccionar con un agente de bis-alkilación tal como epiclohidrina para dar el agente de contraste dimérico Ioforninol.

40

Después de completarse las etapas de síntesis que preparan un agente de contraste dimérico como se describe anteriormente, el producto en bruto que comprende el agente de contraste necesita una purificación para proporcionar una pureza del producto de fármaco aceptable. Para un producto de fármaco comercial, es importante que la producción primaria sea eficaz y económica, y que proporcione un producto de fármaco que cumpla las especificaciones reguladoras, tales como las exigidas por la Farmacopea de EE.UU. Además, el coste de la producción secundaria depende del coste de la producción primaria del agente de contraste, que está relacionado directamente con la eficacia de los procedimientos de síntesis y purificación en la producción primaria.

Por lo tanto es crítico optimizar cada procedimiento en la producción primaria del agente de contraste. Para ambos compuestos, Ioforninol e Iodixanol, las rutas de síntesis mejor identificadas implican ir de una molécula monomérica a la molécula dimérica en la última etapa de las síntesis, y se ha identificado que las principales impurezas en los productos en bruto son compuestos monoméricos y sales. Particularmente para el Ioforninol, el producto Ioforninol en bruto de las síntesis incluye aproximadamente 2-10 % de impurezas monoméricas, que necesitan ser retiradas.

La pureza del producto Iodixanol en bruto es típicamente 75-90 %, tal como solo 83-84 %, lo que significa que el efecto de la purificación necesita ser muy bueno para dar un producto dentro de los requisitos de calidad. Al mismo tiempo, el Iodixanol se produce en grandes cantidades, con lo que el rendimiento en el procedimiento es muy importante en términos de resultado financiero.

Se han descrito varios métodos para purificar productos en bruto, tales como productos para rayos X en bruto. La patente de EE.UU. 5.811.581 proporciona un procedimiento para purificar agentes de contraste usando una columna cromatográfica. El uso de cromatografía líquida es una desventaja en los procedimientos industriales, debido en particular a los altos costes implicados. Se ha encontrado que un método de purificación más factible es la cristalización, tal como se describe p.ej. en la solicitud de patente internacional WO2006/016815. Sin embargo, hay desafíos con las purificaciones por cristalización también, tales como el largo tiempo y el gran volumen de equipo necesitados, y especialmente es una desventaja la pérdida de rendimiento durante el procedimiento que implica una precipitación incompleta antes de la filtración y el lavado. Las cristalizaciones también tienen el inconveniente de un alto consumo de energía, ya que incluirán típicamente reflujo de disolventes orgánicos y recuperación de los mismos. El documento US2001/0021828 del solicitante se refiere a Iodixanol y a un método para recuperar el compuesto intermedio 5-acetamido-N,N-bis(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-triyodoisofalamida (Compuesto A) de la mezcla de reacción de dimerización desalinizada y desolventizada. Esa invención comprende un método que usa ultrafiltración antes de la cristalización del Iodixanol para recuperar el Compuesto A no cristalino. La patente de EE.UU. 5.221.485 describe el uso de nanofiltración como una alternativa o método sustitutivo para la purificación de un agente de diagnóstico en bruto, tal como un agente de contraste de rayos X. Particularmente, se describe un método para purificar Ioversol en bruto, un compuesto monomérico, retirando impurezas de proceso de peso molecular pequeño tales como etilenglicol y dimetilsulfóxido usando ósmosis inversa. El documento US-A-5 447 635 describe un procedimiento para la purificación de agentes de contraste de rayos X yodados solubles en agua no iónicos en bruto, que pueden ser diméricos, por medio de filtración tangencial en dos grupos filtradores colocados en serie. El problema a ser resuelto por la presente invención puede contemplarse como la provisión de un procedimiento de purificación alternativo para agentes de contraste de rayos X diméricos en bruto, que evite la cromatografía y la cristalización, y en donde las impurezas monoméricas sean retiradas.

Compendio de la invención

Se ha buscado un procedimiento en donde el agente de contraste dimérico en bruto se purifique proporcionando un alto rendimiento, en donde se evite la cristalización de cristales, que sea fácil de aumentar a escala y que proporcione un agente purificado en un tiempo corto. Se ha identificado ahora un procedimiento que usa tecnología de membranas para retirar impurezas de compuestos monoméricos y sales del producto en bruto de agentes de contraste de rayos X diméricos.

Por consiguiente, en un primer aspecto la invención proporciona un procedimiento para la purificación de un producto de agente de contraste de rayos X dimérico yodado no iónico en bruto que comprende la etapa de

i) hacer pasar una disolución del producto en bruto a través de una membrana (M1) de tal modo que las impurezas de compuestos monoméricos y las sales cruzan la membrana (permeado, P1) y el agente de contraste de rayos X dimérico yodado no iónico pasa sobre la membrana (retenido, R1)

proporcionando un agente de contraste de rayos X dimérico purificado, que tiene una pureza de al menos 98 %; en donde las impurezas de compuestos monoméricos son compuestos que tienen un peso molecular entre 435 y 900 Da, y en donde M1 tiene un tamaño de corte entre 950 y 1.200 Da.

Breve descripción de los dibujos

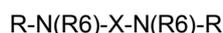
La Figura 1 muestra el procedimiento del primer aspecto, en donde se purifica un producto en bruto separando el producto purificado de las impurezas monoméricas y las sales.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Sorprendentemente, se ha encontrado que es posible proporcionar un procedimiento industrialmente viable, útil también a gran escala, en donde se separan tanto impurezas monoméricas como sales del agente de contraste dimérico usando separación por membrana.

5 El producto de agente de contraste de rayos X dimérico en bruto a ser purificado por el procedimiento de la invención es el producto obtenido a partir de las síntesis, en un estado no purificado en bruto. Este producto en bruto está preferiblemente en la forma de una disolución, en donde el disolvente comprende el disolvente usado en la última etapa de la ruta de síntesis. El disolvente es p.ej. agua o un alcohol o mezclas de los mismos, y este puede comprender agua, 2-metoxietanol, metanol, propilenglicol, propanol y 1-metoxi-propanol. El producto en bruto comprende el agente de contraste de rayos X dimérico preparado como componente principal, y éste debe estar
10 presente en una cantidad de generalmente al menos 60 %. Para el Iodixanol el producto en bruto comprende típicamente 75-90 % en peso de Iodixanol. Además el producto en bruto comprende impurezas monoméricas, típicamente 3-10 % en peso de Iohexol y 0-7 % en peso de Compuesto A para el Iodixanol. Para el Ioforninol el producto en bruto comprende típicamente 75-90 % en peso de Ioforninol y 1-25 % en peso, tal como 2-10 % en peso, de impurezas monoméricas.

15 El agente de contraste de rayos X dimérico es un compuesto que comprende dos grupos arilo triyodados enlazados por un grupo enlazante, y en particular, se prefieren compuestos que comprenden grupos arilo con átomos de yodo en las posiciones 1, 3 y 5, es decir, tales como elementos derivados de ácido 5-amino-isoftálico. Estos compuestos forman la clase de compuestos denotada como compuestos o agentes de contraste de rayos X diméricos yodados no iónicos. El peso molecular del agente de contraste dimérico varía dependiendo de qué sustituyentes están
20 incluidos, pero éste estaría generalmente alrededor de 1.400-1.700 Da. El peso molecular del Iodixanol es 1.550 Da, y el peso molecular del Ioforninol es 1.522 Da. En una realización, el agente de contraste de rayos X dimérico es un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

25 en donde

X denota un resto alquileo lineal o ramificado C3 a C8 opcionalmente con uno o dos restos CH₂ reemplazados por átomos de oxígeno, átomos de azufre o grupos NR₄, y en donde el resto alquileo opcionalmente está sustituido por hasta seis grupos -OR₄;

R₄ denota un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C1 a C₄;

30 R₆ denota un átomo de hidrógeno o una función acilo; y

cada R es independientemente igual o diferente, y denota un grupo fenilo triyodado, preferiblemente un grupo fenilo triyodado en 2,4,6, sustituido además por dos grupos R₅, en donde cada R₅ es igual o diferente y denota un átomo de hidrógeno o un resto hidrófilo no iónico, a condición de que al menos un grupo R₅ en el compuesto de fórmula (I) sea un resto hidrófilo.

35 X denota preferiblemente una cadena de alquileo C3 a C8 lineal opcionalmente sustituida por uno a seis grupos -OR₄. Más preferiblemente X denota una cadena de alquileo C3 a C5 lineal que tiene al menos un grupo -OR₄, preferiblemente con al menos un grupo hidroxilo en una posición que no es vecina al átomo de nitrógeno puente. Más preferiblemente la cadena de alquileo está sustituida por uno a tres grupos hidroxilo, y aún más preferiblemente la cadena de alquileo es una cadena de propileno, butileno o pentileno lineal sustituida por uno,
40 dos o tres grupos hidroxilo. Los grupos X particularmente preferidos se seleccionan de 2-hidroxi-propileno, 2,3-dihidroxi-butileno, 2,4-dihidroxi-pentileno y 2,3,4-trihidroxi-pentileno, y lo más particularmente X es la entidad 2-hidroxi-propileno.

R₄ denota preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, lo más preferiblemente un átomo de hidrógeno. Los sustituyentes R₆ pueden ser iguales o diferentes, y preferiblemente R₆ denota un átomo de
45 hidrógeno o un residuo de un ácido orgánico alifático, y en particular un ácido orgánico C1 a C5, tales como restos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo y valerilo. También son factibles restos acilo hidroxilados y metoxilados. En una realización particularmente preferida los grupos R₆ denotan individualmente un resto formilo o resto acetilo.

Cada uno de los grupos R yodados pueden ser iguales o diferentes, y denotan preferiblemente un grupo fenilo triyodado en 2,4,6, sustituido además por dos grupos R₅ en las posiciones 3 y 5 restantes en el resto fenilo. Los restos hidrófilos no iónicos, R₅, pueden ser cualquiera de los grupos no ionizantes usados convencionalmente para potenciar la solubilidad en agua. Por tanto, los sustituyentes R₅ pueden ser iguales o diferentes, y preferiblemente denotarán todos un resto hidrófilo no iónico que comprende ésteres, amidas y restos amina, opcionalmente sustituidos además por grupos alquilo C1-10 de cadena lineal o cadena ramificada, preferiblemente grupos alquilo
55 C1-5, donde los grupos alquilo también pueden tener uno o más restos CH₂ o CH reemplazados por átomos de

oxígeno o nitrógeno. Los sustituyentes R5 también pueden contener además uno o más grupos seleccionados de oxo, hidroxilo, amino o derivado de carboxilo, y átomos de azufre y fósforo sustituidos con oxo. Cada uno de los grupos alquilo lineales o ramificados contiene preferiblemente 1 a 6 grupos hidroxilo, y más preferiblemente 1 a 3 grupos hidroxilo. Por lo tanto, en un aspecto preferido adicional, los sustituyentes R5 son iguales o diferentes y son polihidroxialquilo C1-5, hidroxialcoialquilo con 1 a 5 átomos de carbono e hidroxipolialcoialquilo con 1 a 5 átomos de carbono, y están unidos al grupo fenilo yodado por medio de un enlace amida o carbamoilo, preferiblemente enlaces amida.

Se prefieren particularmente los grupos R5 de las fórmulas enumeradas a continuación:

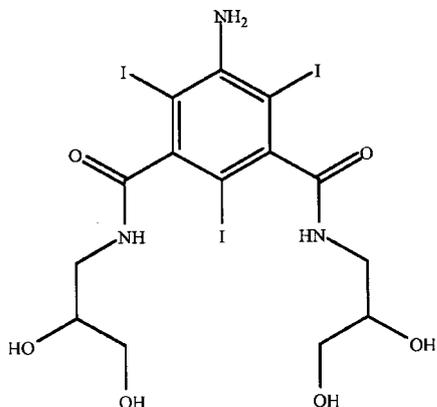
- CONH₂
- 10 -CONHCH₃
- CONH-CH₂-CH₂-OH
- CONH-CH₂-CH₂-OCH₃
- CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OH
- CONH-CH₂-CHOCH₃-CH₂-OH
- 15 -CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OCH₃
- CON(CH₃)CH₂-CHOH-CH₂OH
- CONH-CH(CH₂-OH)₂
- CON-(CH₂-CH₂-OH)₂
- CON-(CH₂-CHOH-CH₂-OH)₂
- 20 -CONH-OCH₃
- CON(CH₂-CHOH-CH₂-OH)(CH₂-CH₂-OH)
- CONH-C(CH₂-OH)₂CH₃,
- CONH-C(CH₂-OH)₃, y
- CONH-CH(CH₂-OH)(CHOH-CH₂-OH)
- 25 -NH(COCH₃)
- N(COCH₃) alquilo C1-3
- N(COCH₃) - mono, bis o tris-hidroxialquilo C1-4
- N(COCH₂OH) - hidrógeno, mono, bis o tris-hidroxialquilo C1-4
- N(CO-CHOH-CH₂OH) - hidrógeno, alquilo C1-4 mono, bis o trihidroxilado.
- 30 -N(CO-CHOH-CHOH-CH₂OH) - hidrógeno, alquilo C1-4 mono, bis o trihidroxilado
- N(CO-CH(CH₂OH)₂) - hidrógeno, alquilo C1-4 mono, bis o trihidroxilado; y
- N(COCH₂OH)₂.

Incluso más preferiblemente, los grupos R5 serán iguales o diferentes y denotarán uno o más restos de las fórmulas -CONH-CH₂-CH₂-OH, -CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OH, -CON(CH₃)CH₂-CHOH-CH₂OH, -CONH-CH(CH₂-OH)₂ y -CON-(CH₂-CH₂-OH)₂. Aún más preferiblemente ambos grupos R son iguales y los grupos R2 en cada R son iguales o diferentes y denotan -CONH-CH₂-CH₂-OH, -CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OH, -CON(CH₃)CH₂-CHOH-CH₂OH, -CON-(CH₂-CH₂-OH)₂ y -CONH-CH(CH₂-OH)₂. En una realización particularmente preferida, ambos grupos R son iguales y todos los grupos R5 denotan la entidad de fórmula -CONH-CH₂-CHOH-CH₂-OH.

Lo más preferiblemente el agente de contraste de rayos X dimérico es Iodixanol o Ioforninol, y lo más preferiblemente es Ioforninol.

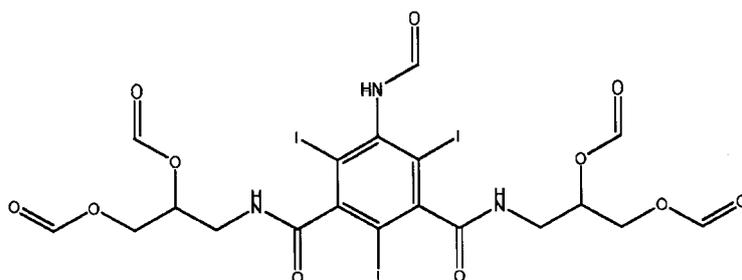
Las impurezas de compuestos monoméricos que son retiradas por el procedimiento de la invención son compuestos que comprenden solo un grupo arilo, en particular compuestos que comprenden un grupo arilo con átomos de yodo en la posición 2, 4 y 6. Los compuestos monoméricos tienen un peso molecular entre 435 y 900 Da, más a menudo

de 650-900 Da, tal como 700-850 Da. Las impurezas de compuestos monoméricos son materiales de partida sin reaccionar, compuestos intermedios de las síntesis del agente de contraste de rayos X dimérico, o pueden ser bi-productos de estos. Cuando el agente de contraste de rayos X dimérico es Ioforninol las impurezas principales comprenden los siguientes compuestos monoméricos:

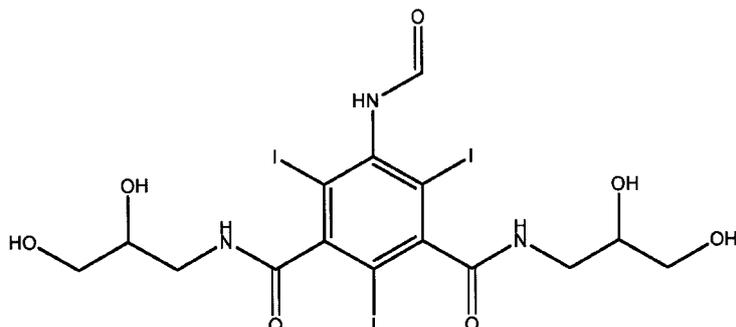


5

5-Amino-N¹,N³-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida (Compuesto B);

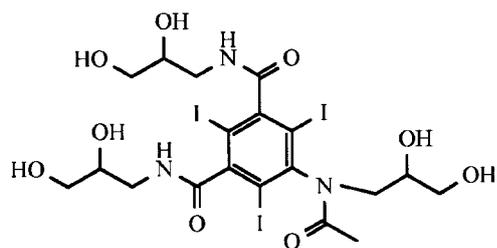


1-Formilamino-3,5-bis(2,3-bis(formiloxi)propan-1-ilcarbamoil)-2,4,6-triyodobenceno;

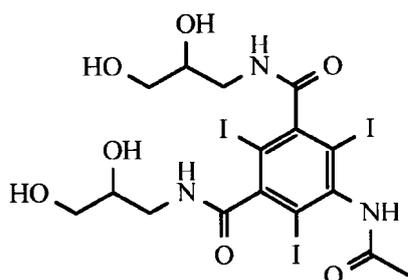


10 N¹,N³-Bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-formilamino-2,4,6-triyodoisofalamida (Compuesto C);

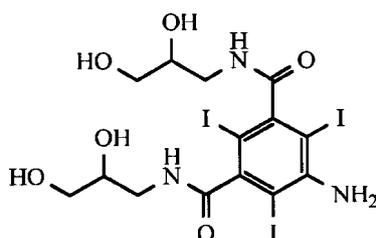
Cuando el agente de contraste de rayos X dimérico es Iodixanol las impurezas principales comprenden los siguientes compuestos monoméricos:



Iohexol;



5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofotlamida (Compuesto A);



5-amino-N,N'-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofotlamida (Compuesto B).

- 5 El producto de agente de contraste de rayos X dimérico en bruto obtenido de la síntesis también contiene una cantidad considerable de sales. Para Ioforninol e Iodixanol la principal sal formada durante las síntesis es cloruro de sodio (NaCl). Las fuentes de cloruro son p.ej. epiclorohidrina, que puede usarse en la última etapa de bis-alquilación tanto para la preparación de Iodixanol como de Ioforninol, y ácido clorhídrico, que se usa para ajustar el pH antes de la adición de epiclorohidrina y para precipitar el material no reaccionado después de la reacción. La fuente de cationes de sodio es el hidróxido de sodio usado para disolver compuestos intermedios en el disolvente de reacción. Cualquier sal en el producto de agente de contraste en bruto puede ser retirada por el procedimiento de la invención. Otras sales que pueden ser retiradas por el procedimiento de la invención son p.ej. formiato de sodio y acetato de sodio. La elección de los reactivos, ácidos y bases usados en la síntesis del agente de contraste afectará por supuesto a qué sales se generan.
- 10
- 15 Se ha encontrado ahora que el procedimiento de la invención reduce simultáneamente el contenido de sal y el contenido de impurezas monoméricas a los niveles deseados de una manera rentable. Solo se pierde una cantidad mínima del agente de contraste dimérico durante el presente procedimiento, por tanto el procedimiento proporciona el agente de contraste en un alto rendimiento de alta pureza de una manera rentable. El retenido (R1) de la etapa (i) del procedimiento de la invención es retenido y recogido, y comprende el agente de contraste de rayos X dimérico purificado. La única etapa del procedimiento proporciona un nivel de pureza de producto de fármaco aceptable del agente dimérico. Éste mantendrá típicamente una pureza de al menos 98,0 %, preferiblemente al menos 98,5 %, y lo más preferiblemente al menos 99,0 %.

25 En una realización la disolución del producto en bruto pasa la membrana (M1) en varios ciclos para conseguir la pureza necesaria, alternativamente puede usarse una serie de membranas para reducir el número de veces de ciclo. Por tanto, el producto purificado, el retenido R1, de la etapa (i) puede ser devuelto al tanque que comprende el producto en bruto y mezclado con éste para realizar otro ciclo. Después de un cierto número de ciclos el agente de contraste de rayos X dimérico purificado puede ser extraído, p.ej., del tanque que comprendía inicialmente el producto en bruto. Como el agente de contraste purificado está en disolución, como un retenido purificado, éste puede ser simplemente precipitado y evaporado, opcionalmente después de aumentar la concentración de éste, o éste puede ser mantenido y entregado como una masa líquida. Cuando se usa el procedimiento de la invención, no hay necesidad de cristalización, filtración y lavado de cristales. Además, no se usan disolventes orgánicos adicionales en el procedimiento, por tanto el uso de disolventes orgánicos en la etapa de purificación se elimina, en comparación con otros métodos para purificar productos de agentes de contraste de rayos X en bruto, proporcionando un procedimiento respetuoso con el medio ambiente. Son beneficios adicionales que el procedimiento tiene un consumo de energía bajo, ya que éste está limitado a la generación de circulación y presión, que tiene un tiempo de procesamiento corto y que es fácil de aumentar a escala. Se ahorra un tiempo de procesamiento considerable en comparación con la purificación que incluye cristalización.

35 Las impurezas monoméricas y las sales se separan del compuesto de agente de contraste dimérico usando una separación por membrana. El material de la membrana a ser usada es polimérico o cerámico, y pueden usarse diversos materiales en la misma. La membrana (M1) tiene un tamaño de corte, es decir, un tamaño de poro, entre 950 y 1.200 Da, más preferiblemente entre 1.000 y 1.100 Da y lo más preferiblemente alrededor de 1.000 Da. La membrana con esta característica rechazará las especies orgánicas con un peso molecular nominal de 1.000 Da o

mayor. Por lo tanto las impurezas monoméricas, con un peso molecular de típicamente 650-900 Da, y las sales, más pequeñas, serán retiradas del compuesto dimérico, ya que cruzarán la membrana (M1, P1). Como ninguna membrana tiene poros perfectamente uniformes, y dado que compuestos químicos tales como los compuestos diméricos pueden tener diferentes conformaciones, algo de compuesto de agente de contraste dimérico cruzará de todas formas la membrana junto con las impurezas monoméricas. Por tanto, puede perderse algo de compuesto dimérico durante esta etapa principal del procedimiento que separa monómeros de dímeros. Un ejemplo de una membrana útil es Hydranautics 50, 1 kDa, pero hay membranas equivalentes alternativas disponibles, tales como las membranas de Pall y de Inopor.

En una realización de la invención el procedimiento comprende una segunda etapa ii) para separar las sales de las impurezas monoméricas. En esta realización el permeado de la etapa i) (P1) que comprende impurezas monoméricas y sales se hace pasar a través de otra membrana (M2) de tal modo que las sales cruzan la membrana (permeado, P2) y las impurezas de compuestos monoméricos pasan sobre la membrana (retenido, R2), y en donde el retenido R2 es retenido. En esta realización las sales son separadas de las impurezas monoméricas, y la disolución de monómeros es preferiblemente aumentada en concentración. El retenido (R2) de la etapa ii) comprende impurezas de compuestos monoméricos y también puede comprender una pequeña parte del agente de contraste dimérico que se filtró a través de la membrana (M1) en la primera etapa.

Para conseguir un alto rendimiento global del agente de contraste dimérico debe recuperarse cualquier compuesto dimérico en el permeado (P1) o el retenido (R2), si se ha realizado la etapa ii). En una realización adicional de la invención el permeado (P1) de la etapa i) que comprende principalmente impurezas monoméricas, o el retenido (R2) de la etapa (ii) que comprende impurezas monoméricas aumentadas en concentración, y al que se le han retirado las sales, son sometidos a otra ronda de purificación realizando la etapa (i) del procedimiento de nuevo. En una realización preferida, el retenido (R2) que comprende principalmente impurezas monoméricas se transfiere de vuelta al producto en bruto y se mezcla con éste, o se combina con una corriente de alimentación desde el producto en bruto y por tanto se mezcla con éste, de tal modo que el siguiente lote de producto en bruto a ser purificado incluye cualquier agente de contraste dimérico que se perdió en el lote anterior, y después se repite la etapa i).

La membrana (M2) usada en la segunda etapa de separación de las sales de las impurezas monoméricas tiene un tamaño de corte entre 80 y 400 Da, más preferiblemente entre 100 y 300 Da. La membrana con esta característica rechazará las especies orgánicas con un peso molecular nominal de 400 Da o mayor. La membrana M2 es preferiblemente una membrana de nanofiltración usada para la retirada de sales. Por lo tanto las sales, con un peso molecular de típicamente 50-80 Da, cruzarán fácilmente la membrana y serán retiradas de las impurezas monoméricas y cualquier agente de contraste de rayos X dimérico remanente. El permeado (P2) de la segunda etapa del procedimiento comprende sales, y por tanto impurezas de peso molecular bajo. Esta disolución de sales diluida puede ser desechada. Alternativamente, podría usarse un tercer sistema de membrana con una membrana de ósmosis inversa para recuperar agua para reciclado y reutilización.

Las impurezas monoméricas del retenido R2 de la segunda etapa, o alternativamente después de que cualquier parte menor remanente del producto dimérico ha sido retirada y retenida, pueden usarse para la recuperación de yodo o bien pueden usarse en la síntesis de un agente de contraste de rayos X, opcionalmente después de una purificación.

El equipo usado en el procedimiento de la invención comprende un sistema de membrana que comprende al menos un tanque para la entrega del producto de agente de contraste de rayos X dimérico en bruto, una bomba para alimentar una corriente de alimentación del producto en bruto, y una membrana (M1), acoplados entre sí. Además están presentes tuberías y válvulas.

Parámetros del procedimiento como el flujo de la corriente de alimentación, la presión y la temperatura pueden afectar a la eficacia en volumen y tiempo y a la selectividad de la purificación. El flujo de la corriente de alimentación del agente de contraste de rayos X dimérico a ser purificado puede estar típicamente en el intervalo de 5-15 litros/hora/m², y la temperatura usada en el procedimiento es p.ej. 10-35 °C. Con un flujo moderado se obtiene una buena eficacia en volumen y tiempo, pero si se aumenta la presión y por tanto el flujo, la selectividad de la purificación, entre monómeros y dímeros, es mejorada.

Los agentes de contraste de rayos X purificados obtenidos por medio del procedimiento según la invención pueden usarse como agentes de contraste, y pueden formularse con vehículos y excipientes convencionales para producir medios de contraste diagnósticos. Por tanto la descripción proporciona una composición diagnóstica que comprende un agente de contraste dimérico, preferiblemente Ioforninol o Iodixanol, purificado según el procedimiento de la invención, junto con al menos un vehículo o excipiente fisiológicamente tolerable, p.ej. en disolución acuosa para inyección, opcionalmente junto con iones del plasma u oxígeno disuelto añadidos. La composición de agente de contraste de la descripción puede estar en una concentración lista para el uso o puede ser una forma concentrada para dilución antes de su administración. Por tanto, la descripción abarca además el uso del agente de contraste purificado según el procedimiento de la invención, y una composición diagnóstica que contiene el mismo, en exámenes por contraste de rayos X.

En aún otro aspecto adicional la descripción proporciona lodixanol o loforminol como se obtienen por el procedimiento de la invención, y donde el producto obtenido es de una pureza que cumple la pureza de producto de fármaco requerida, tal como las dadas p.ej. por la especificación de la Farmacopea de EE.UU.

La invención se ilustra con referencia a los siguientes ejemplos.

5 **Ejemplos**

Ejemplo 1: Purificación de una disolución de loforminol en bruto por tecnología de membrana

10 Una disolución de un producto en bruto que comprendía 93,8 % de loforminol, 3 % de impurezas monoméricas, 3 % de sales y 0,2 % de impurezas triméricas en un tanque agitado se alimentó a un sistema de membrana que comprendía una membrana Hydranautics 50, de 1 KDa, para separar las impurezas monoméricas y las sales del compuesto dimérico loforminol.

Resultados:

Analizando el primer retenido, éste consistió en 99,27 % de loforminol y solo

0,05 % de 1-Formilamino-3,5-bis(2,3-bis(formiloxi)propan-1-ilcarbamoil)-2,4,6-triyodobenceno (Compuesto B),

0,14 % de N¹,N³-Bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-formilamino-2,4,6-triyodoisoftalamida (Compuesto C) y

15 algunas otras impurezas, en total 0,73 % de impurezas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la purificación de un producto de agente de contraste de rayos X dimérico yodado no iónico en bruto, que comprende la etapa de:
 - 5 i) hacer pasar una disolución del producto en bruto a través de una membrana (M1) de tal modo que las impurezas de compuestos monoméricos y las sales cruzan la membrana (permeado, P1) y el agente de contraste de rayos X dimérico yodado no iónico pasa sobre la membrana (retenido, R1), proporcionando un agente de contraste de rayos X dimérico purificado que tiene una pureza de al menos 98 %;

en donde las impurezas de compuestos monoméricos son compuestos que tienen un peso molecular entre 435 y 900 Da, y

10 en donde M1 tiene un tamaño de corte entre 950 y 1.200 Da.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de contraste de rayos X dimérico tiene un peso molecular de 1.400-1.700 Da.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente de contraste de rayos X dimérico es Ioforminol o Iodixanol.
- 15 4. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el retenido (R1) de la etapa (i) es retenido y recogido.
5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende una segunda etapa
 - 20 ii) en donde el permeado de la etapa i) (P1) se hace pasar a través de otra membrana (M2) de tal modo que las sales cruzan esta membrana (permeado, P2) y las impurezas de compuestos monoméricos pasan sobre la membrana (retenido, R2), y en donde el retenido R2 es retenido.
6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el permeado (P1) de la etapa i), o el retenido (R2) de la etapa (ii), se somete a otra ronda de purificación repitiendo la etapa (i) del procedimiento para recuperar el agente de contraste de rayos X dimérico perdido en la primera ronda.
- 25 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el retenido R2 se transfiere al producto en bruto y se mezcla con éste, o se combina con una corriente de alimentación del producto en bruto, antes de repetir la etapa i).

Figura 1:

