



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2277855 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07C 231/24 (2006.01)
C07C 237/46 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.04.02
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.11.09
(86)	Europeisk søknadsnr:	09177713.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.12.02
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.01.26
(30)	Prioritet	2009.07.21 US 227106 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	GE Healthcare AS, Nycoveien 1-2 P.O. Box 4220 Nydalen, 0401 Oslo, Norge
(72)	Oppfinner	Hussain, Khalid, GE Healthcare AS, Nycoveien 1-2 P.O. Box 4220 Nydalen, 0401, Oslo, Norge
(74)	Fullmektig	GE Healthcare AS, v/Anne Sønstervold og Marianne Weiby Wulff, Postboks 4220 Nydalen, 0401 Oslo, Norge

(54)	Benevnelse	Krystallisering av iodixanol ved hjelp av knusing
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 0 108 638 B1, WO-A1-00/47549 B1, WO-A1-2006/016815 B1, WO-A1-99/18054 B1, WO-A1-2007/013816 B1, WO-A1-2007/064220 B1, WO-A1-93/00930 B1, WO-A1-2007/013815 B1

EP2 277 855 B1

Beskrivelse**TEKNISK FELT**

[0001] Denne oppfinnelsen angår fremstilling av iodixanol (1,3-bis(acetamido)-*N,N'*-bis[3,5-bis(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl]-2-hydroksypropan), nærmere bestemt om rensing av iodixanol ved krystallisering.

BAKGRUNNEN FOR OPPFINNELSEN

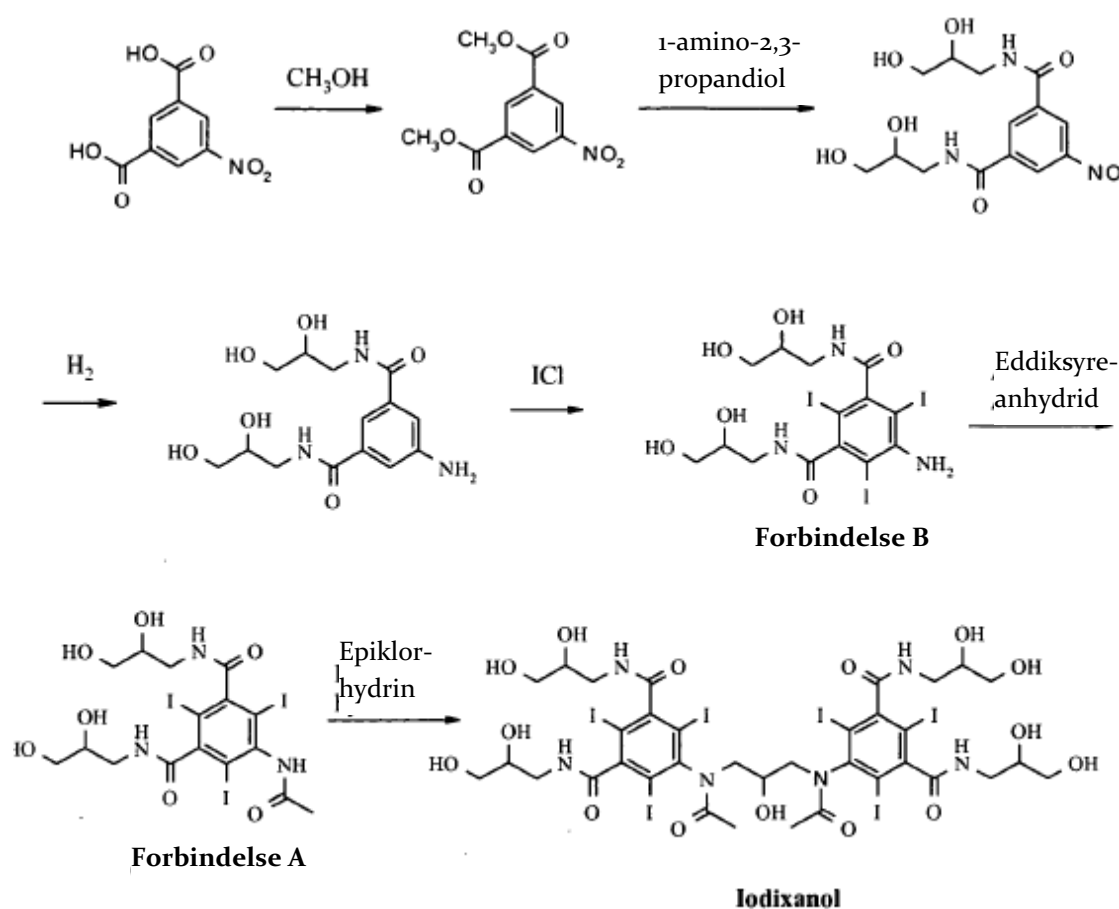
[0002] Iodixanol er det kjemiske navnet til et ikke-ionisk røntgenkontrastmiddel som fås i handelen under merkenavnet Visipaque™. Visipaque™ er ett av de mest brukte midlene ved røntgendiagnose og produseres i store mengder.

[0003] Produksjonen av slike ikke-ioniske røntgenkontrastmidler går ut på å produsere det kjemiske virkestoffet (primærproduksjonen) med påfølgende formulering til legemiddel (sekundærproduksjonen). Primærproduksjonen av iodixanol er en flertrinns kjemisk syntese med en grundig renseprosess. For et kommersielt legemiddel er det viktig at primærproduksjonen er effektiv og økonomisk og at legemidlet følger spesifikasjonene, f.eks. de som finnes i US Pharmacopeia.

[0004] Det er kjent flere framgangsmåter for å framstille iodixanol. De er alle flertrinns kjemiske synteseprosesser, og prisen på det formulerte sluttproduktet bestemmes derfor hovedsakelig av disse prosessene. Derfor er det viktig å optimalisere prosessene, både av økonomi- og miljøgrunner.

[0005] De tre viktigste kjemiske synteseprosessene for framstilling av iodixanol har alle 5-nitroisotalsyre som utgangspunkt. I den første prosessen, som beskrives i EP 108638, som herved inkorporeres i dette dokumentet ved referanse, reagerer det siste mellomproduktet 5-acetamido-*N,N'*-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisotalamid (heretter omtalt som «forbindelse A») med et dimeriseringsmiddel som epiklorhydrin til det endelige legemidlet, se skjema I.

EP 2 77 855 B1



Skjema 1

Det totale utbyttet av denne prosessen er forholdsvis lav, og rensingen av sluttproduktet iodixanol er dyr og tidkrevende. Renseprosessen som beskrives i EP 108638 innbefatter rensing ved preparativ væskechromatografi. Bruk av preparativ væskechromatografi er en alvorlig ulempe for industriprosesser, spesielt på grunn av de høye utgiftene.

[0006] Det er gjort flere forsøk på å finne alternative produksjonsprosesser. Forsøk på å øke utbyttet av den kjemiske syntesen er publisert av Priebe et.al. (Acta Radiol. 36 (1995), Suppl. 399, 21–31). Denne artikkelen beskriver et annet forløp der man unngår det siste trinnet av prosessen i skjema 1. Imidlertid innebærer forløpet åtte reaksjonstrinn fra 5-nitroisofthalsyre, noe som ikke er ønskelig, og ett av trinnene omfatter klorering med tonylklorid, som er ekstremt etsende. Dessuten innføres jodatomen svært tidlig i sekvensen, og dette er ikke ønskelig siden jod er den dyreste reagensen i prosessen. Det er ikke rapportert utbytte og avsluttende rensemetode for dette forløpet.

[0007] Den tredje veien til iodixanol går ut på å framstille 5-amino-2,4,6-trijodisofthalsyre (WO 96/37458) og så dikloridet av denne (WO 96/37459), som deretter omdannes til forbindelse A (US 5705692) og til slutt dimeriseres som for prosessen i skjema 1. Denne framgangsmåten har de samme ulempene som den første prosessen, og innebærer også et lite ønskelig syrekloreringstrinn.

[0008] Rensing ved krystallisering har vært et felles system for rensing av råproduktet i det siste trinnet av den primære produksjonsprosessen, for å unngå væskechromatografien. For å oppnå ønsket renhet blir den urene iodixanolen som produseres i den syntetiske prosessen krystallisert to ganger. Prosessen er tidkrevende ettersom den første krystalliseringen tar omtrent 3 dager og den andre omtrent 2 dager. Dermed blir krystalliseringsprosessen svært tidkrevende både med hensyn til tiden og utstyrdimensjonene. Den tar flere dager og er ofte en flaskehals i industriskalaprosesser.

[0009] WO 99/18054 beskriver en framgangsmåte for krystallisering av blandt annet iodixanol der krystalliseringen gjøres med høy termisk energi, nærmere bestemt under høyt trykk og ved en temperatur høyere enn kokepunktet til

EP2 277 855 B1

løsningen ved atmosfæretrykk.

[0010] WO00/47549 beskriver en prosess for framstilling av iodixanol der ureagert forbindelse A felles ut fra reaksjonsblandingen og gjenvinnes til bruk i senere produksjonspartier.

[0011] Derfor er det ønskelig å korte ned krystalliseringstiden og også forbedre krystalliseringstrinnet for å oppnå renere sluttprodukt.

KORT BESKRIVELSE AV ILLUSTRASJONENE

[0012]

FIG. 1 viser agglomerater av iodixanol produsert i et kjent krystalliseringstrinn. Skala: 1 enhet = 120 μm .

FIG. 2 viser iodixanolpartikler produsert i et krystalliseringstrinn i henhold til den foreliggende oppfinnelsen. Skala: 1 enhet = 30 μm .

FIG. 3A og 3B viser iodixanolpartikler produsert i et krystalliseringstrinn i henhold til den foreliggende oppfinnelsen. Skala: 1 enhet = 30 μm .

SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN

[0013] Den foreliggende oppfinnelsen frembringer forbedringer i krystalliseringen av iodixanol.

[0014] Ett aspekt ifølge oppfinnelsen er altså å tilveiebringe en fremgangsmåte for rensing av et råprodukt som inneholder iodixanol ved krystallisering, der krystalliseringen innebærer våtknusing.

[0015] Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen reduserer prosesstiden for krystalliseringstrinnene og forbedrer vaskingen og dermed renheten til sluttproduktet.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0016] Prosesstiden for den første krystalliseringen tar vesentlig lengre tid enn den andre fordi konsentrasjonen av forurensninger er høyere i dette trinnet. På grunn av langsom kinetikk utføres begge krystalliseringene ved initiell overmetning, og under krystalliseringsprosessen dannes det store agglomerater, ofte mer enn 100 μm i diameter. Figur 1 viser slike agglomerater. Agglomereringen reduserer det tilgjengelige totale overflatearealet for krystallveksten vesentlig og derfor tar det lengre tid å oppnå ønsket utbytte.

[0017] Det er nå overraskende funnet at det er mulig å utføre deagglomerering under krystalliseringsprosessen ved hjelp av våtknusing.

[0018] Ett aspekt ifølge oppfinnelsen er altså å tilveiebringe en fremgangsmåte for rensing av et råprodukt som inneholder iodixanol ved krystallisering, der krystalliseringsløsningen deagglomereres ved våtknusing.

[0019] Våtknusingen reduserer agglomereringen av iodixanolkrystallene vesentlig og reduserer dermed prosesstiden for krystalliseringstrinnene. Hvis det utføres to krystalliseringstrinn, vil våtknusingen kunne redusere prosesstiden fra omtrent tre dager til mindre enn to dager for den første krystalliseringen og fra omtrent to dager til mindre enn én dag for den andre krystalliseringen.

[0020] Dessuten vil anvendelse av våtknusingen i krystalliseringstrinnet også øke renheten på sluttproduktet. Renseprosessen avsluttes ved å filtrere den utfelte iodixanolen fra løsningsmidlene, fortrinnsvis som uagglomererte krystaller, og til slutt vaske krystallene med en alkohol som for eksempel metanol. Agglomeratene av iodixanolkrystaller vil også ha innesluttet moderlut som må fjernes ved vasking. Ved å redusere agglomereringen og dermed inneslutningen av moderlut vesentlig, oppnås det mer effektiv vasking av krystallene og også et renere sluttprodukt.

Figur 1 viser agglomerater som produseres ved en kjent krystalliseringsprosess. Det er tydelig at agglomeratene har gjennomsnittsdiameter på rundt 120 μm .

Figur 2 viser derimot partikler produsert ved en fremgangsmåte ifølge den foreliggende oppfinnelsen, og det er tydelig at partiklene er enkeltkrystaller eller nokså små agglomerater. Diameteren på disse partiklene er mindre enn omtrent 30 μm .

[0021] I henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan våtknusingen gjøres med en hvilken som helst mølle, f.eks. skivemøller, kolloidmøller eller andre skjærblandere.

[0022] Møllen kan enten monteres inne i krystallisatoren eller med rørforbindelse til den, avhengig av hvilken type mølle som brukes. Hvis møllen er montert med rørforbindelse til krystallisatoren, sirkuleres krystalliseringsløsningen mellom krystallisatoren og møllen.

EP2 277 855 B1

[0023] Møllen kan brukes kontinuerlig gjennom krystalliseringen, men vanligvis er en viss periode i begynnelsen av krystalliseringen nok til å oppnå de ønskede resultatene.

[0024] Råproduktet som omhandles i den foreliggende oppfinnelsen kan fås fra kjente prosesser, f.eks. fra dimeriseringsprosessen som er framstilt i skjema I ovenfor. Dimeriseringstrinnet selv kan utføres som beskrevet i europeisk patent 108638 og WO 98/23296, for eksempel ved hjelp av epiklorhydrin, 1,3-diklor-2-hydroksypropan eller 1,3-dibrom-2-hydroksypropan som dimeriseringsmiddel, der epiklorhydrin er mest foretrukket. Reaksjonen utføres vanligvis i et løsningsmiddel som 2-metoksyetanol, metanol, 1-metoksy-2-propanol eller en blanding av 2-metoksyetanol eller 1-metoksy-2-propanol og vann, og resultater vanligvis i 40 til 60 % omdannelse av forbindelse A til iodixanol.

[0025] Et andre aspekt av oppfinnelsen er altså å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av iodixanol som inneholder trinnene å:

- a) reagere 5-acetamido-*N,N'*-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisoftalamid med et dimeriseringsmiddel i nærvær av et løsningsmiddel
- b) rense reaksjonsproduktet fra trinn a) i en krystalliseringsprosedyre
- c) deagglomerere krystalliseringsløsningen i krystalliseringsprosedyren ved våtknusing
- d) filtrere og vaske produktet fra trinn c)

[0026] Råproduktet fra dimeriseringen og påfølgende opparbeidingstrinn er fortrinnsvis i vannløsning med svake spor av organisk løsningsmiddel. Råproduktet inneholder normalt omtrent 75–90 vektprosent iodixanol, 3–10 vektprosent oheksol, 0–7 vektprosent forbindelse A og også mindre mengder av andre forurensninger. De viktigste forurensningene i reaksjonen med hensyn på opparbeidingskonsekvenser er de såkalte baktoppene. Dette uttrykket henviser til reversfase HPLC, der baktoppene har litt lengre retensjonstid enn iodixanol selv. De fleste baktopper er enten trimerer eller O-alkylerte dimerer. Det foretrekkes å bruke dette råproduktet som utgangspunkt for videre rensing ved krystallisering i henhold til den foreliggende oppfinnelsen.

[0027] Oppfinnelsen belyses nærmere med de følgende eksemplene som ikke skal tolkes som noen innskrenking av oppfinnelsens gyldighetsområde til de spesifikke prosedyrene eller produktene som beskrives i dem.

[0028] Eksempel 1 viser en konvensjonell kjent krystalliseringsprosess uten bruk av våtknusing. Figur 1 viser produserte agglomerater av iodixanol (1 enhet = 120 µm). Prosessen kommer opp i et utbytte på 80 % etter 54 timer. Ut fra det komparative eksempel 2 som viser den samme prosessen, men med våtknusing, kan man se at det oppnås et utbytte på 80 % så tidlig som etter 32 timer. Dessuten kan man se at sluttproduktet er renere. Figur 2 viser produserte iodixanolpartikler (1 enhet = 30 µm).

[0029] I eksempel 3 beskrives en optimalisert prosess med våtknusing. På grunn av den kortere krystalliseringstiden kan det tilsettes løsningsmiddel på et tidligere stadium enn i en kjent prosess. I denne prosessen kan man se at det oppnås et utbytte på over 80 % etter bare 23 timer.

[0030] Eksempel 4 beskriver prosessen i henhold til den foreliggende oppfinnelsen i større skala og med kolloidmølle. Råproduktet inneholdt omtrent 60 % mer baktopper enn i en sammenliknbar kjent prosess. Når agglomereringen ble redusert ved knusing, var imidlertid baktoppinnholdet etter første krystallisering omtrent som etter den første krystallisering i den kjente prosessen. For den kjente prosessen ble produktspesifikasjonen nådd først etter en ytterligere krystallisering som ikke beskrives i eksempelet.

EKSEMPLER

EKSEMPEL 1 (komparativt)

[0031] 305 g råprodukt som inneholdt 253 g iodixanol, 17,8 g forbindelse A, 22,5 g ioheksol og 5,1 g baktopper ble løst i en blanding av vann og 1-metoksy-2-propanol (PM) i et 1-literskar utstyrt med røreverk (magnetdrevet stav), kondensator og varmekappe. Vann- og PM-mengden i løsningen var henholdsvis 105 og 442 g. Løsningen ble oppvarmet til reflux ved atmosfæretrykk og tilsatt 2,4 g kimparkler av iodixanol. Mer PM ble tilsatt som følger:

Start tilsetning av PM (timer etter poding)	PM-mengde (g)	Tilsettingstid (timer)
12	111	13
25	276	8

[0032] Iodixanolutbyttet var som følger:

EP2 277 855 B1

Tid (timer etter poding)	Iodixanol-utbytte (%)
12	2
24	18
32	50
48	79
54	80

[0033] Da krystalliseringen var slutt, ble produktet filtrert og vasket med metanol. Produktrenheten er angitt nedenfor (HPLC):

Stoff	(%)
Iodixanol	98,56
Forbindelse A	0,10
Iohexol	0,21
Baktopper	1,07

[0034] Figur 1 viser produserte iodixanolagglomerater.

EKSEMPEL 2.

[0035] 305 g råprodukt som inneholdt 253 g iodixanol, 17,8 g forbindelse A, 22,5 g iohexsol og 5,1 g baktopper ble løst i en blanding av vann og 1-metoksy-2-propanol (PM) i et 1-literskar utstyrt med røreverk (magnetdrevet stav), skivemølle, kondensator og varmekappe. Vann- og PM-mengden i løsningen var henholdsvis 105 og 442 g. Løsningen ble oppvarmet til reflux ved atmosfæretrykk og tilsatt 2,4 g kimpartikler av iodixanol. Mer PM ble tilsatt som følger:

Start tilsetning av PM (timer etter poding)	PM-mengde (g)	Tilsetningstid (timer)
12	111	13
25	276	8

[0036] Iodixanolutbyttet var som følger:

Tid (timer etter poding)	Iodixanol-utbytte (%)
12	57
24	71
32	80
48	83
54	83

[0037] Da krystalliseringen var slutt, ble produktet filtrert og vasket med metanol. Produktrenheten er angitt nedenfor (HPLC):

EP2 277 855 B1

Stoff	(%)
Iodixanol	99,00
Forbindelse A	0,05
Ioheksol	0,05
Baktopper	0,86

[0038] Figur 2 viser produserte iodixanolpartikler.

EKSEMPEL 3

[0039] 305 g råprodukt som inneholdt 253 g iodixanol, 17,8 g forbindelse A, 22,5 g ioheksol og 5,1 g baktopper ble løst i en blanding av vann og 1-metoksy-2-propanol (PM) i et 1-literskar utstyrt med røreverk (magnetdrevet stav), skivemølle, kondensator og varmekappe. Vann- og PM-mengden i løsningen var henholdsvis 105 og 442 g. Løsningen ble oppvarmet til reflux ved atmosfæretrykk og tilsatt 2,4 g kimparkler av iodixanol. Mer PM ble tilsatt som følger:

Start tilsetning av PM (timer etter poding)	PM-mengde (g)	Tilsetningstid (timer)
10	111	4
14	276	4

[0040] Iodixanolutbyttet var som følger:

Tid (timer etter poding)	Iodixanol-utbytte (%)
10	51
14	65
18	78
23	81
35	82

[0041] Da krystalliseringen var slutt, ble produktet filtrert og vasket med metanol. Produktrenheten er angitt nedenfor (HPLC):

Stoff	(%)
Iodixanol	99,0
Forbindelse A	0,05
Ioheksol	0,05
Baktopper	0,86

EKSEMPEL 4

[0042] En vandig løsning av urent iodixanolprodukt ble konsentrert i et kar og tilsatt 1-metoksy-2-propanol (PM). Vanninnholdet ble så justert til ønsket verdi. Løsningen inneholdt omtrent 60 kg iodixanol, 4 kg forbindelse A, 4 kg ioheksol og 2 kg backpeaks. Karet var utstyrt med rører, kondensator, kolloidmølle (MK2000/4 fra IKA™) i sløyfe mellom karet og varmekappen. Råproduktet inneholdt omtrent 60 % mer baktopper enn i en sammenliknbar kjent prosess. Vann- og PM-mengden i løsningen var henholdsvis 19 og 58 g. Løsningen ble oppvarmet til reflux ved atmosfæretrykk og tilsatt 0,56 g kimparkler av iodixanol. Mer PM ble tilsatt i samsvar med tabellen nedenfor. Vanninnholdet ble redusert med 14 % ved destillering under krystalliseringen.

EP2 277 855 B1

Start tilsetning av PM (timer etter poding)	PM-mengde (kg)	Tilsetningstid (t)
10	19	6
16	38	6

[0043] Iodixanolutbyttet var som følger:

Tid (timer etter poding)	Iodixanol-utbytte (%)
11	61
14	68
37	88

[0044] Da krystalliseringen var slutt, ble produktet filtrert og vasket med metanol. Produktrenheten er angitt nedenfor (HPLC):

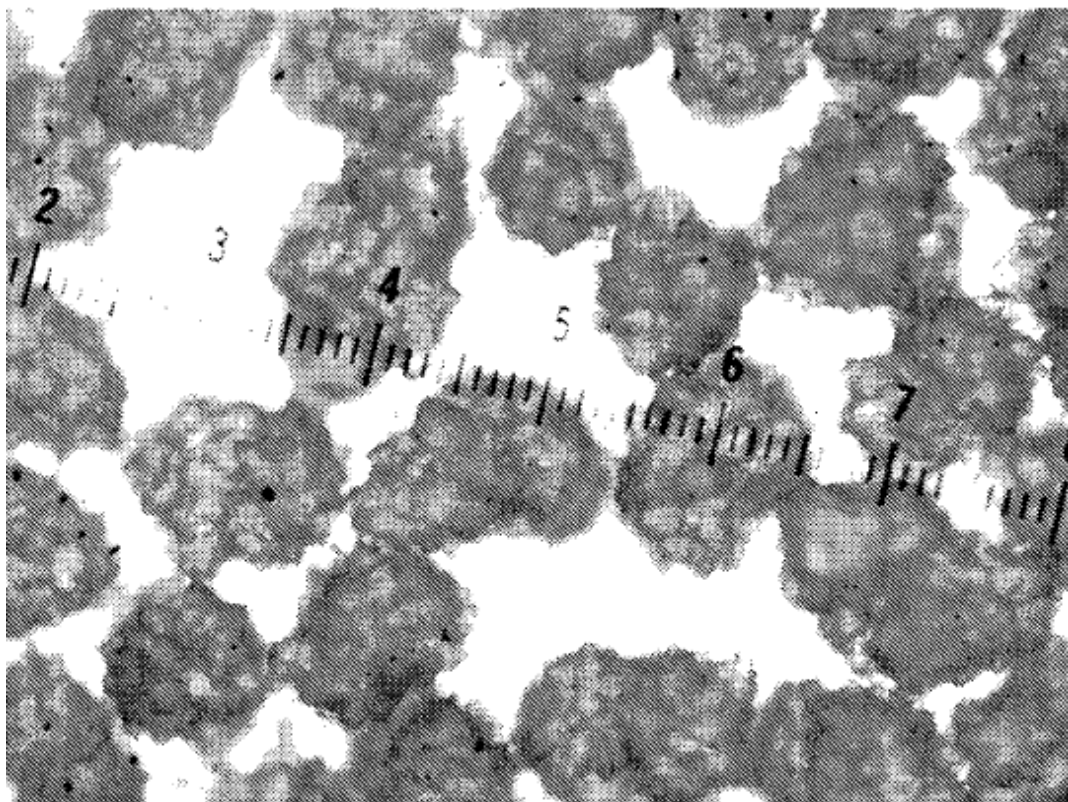
Stoff	(%)
Iodixanol	98,7
Forbindelse A	0,07
Ioheksol	0,04
Baktopper	1,09

[0045] Iodixanolpartiklene som ble produsert ved anvendelse av møllen under de første 11 timene av en total krystalliseringstid på 37 timer, er vist i figur 3A og 3B. Figur 3A viser partiklene 13 timer etter poding og figur 3B viser dem 37 timer etter poding.

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for rensing av et råprodukt omfattende 1,3-bis(acetamido)-*N,N'*-bis [3,5-bis(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl]-2-hydroksypropan ved krystallisering, der agglomerater i krystalliseringsløsningen deagglomereres ved våtknusing under krystalliseringsprosessen.

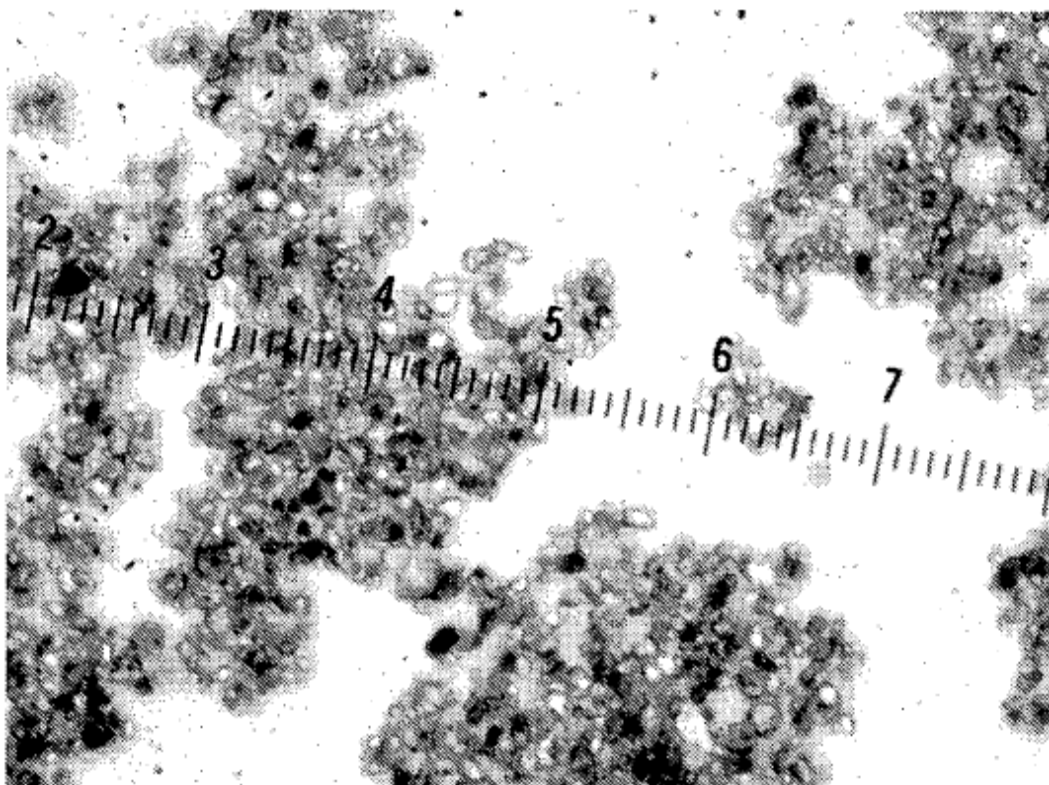
EP2 277 855 B1



Iodixanolagglomerater produsert i henhold til eksempel 1.
Skala: 1 enhet = 120 μm .

FIG. 1

EP2 277 855 B1

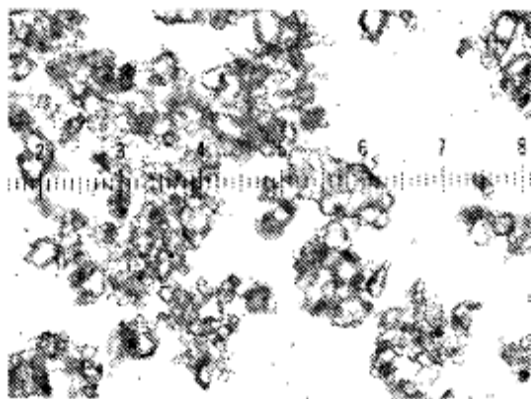


Iodixanolpartikler produsert i henhold til eksempel 2.

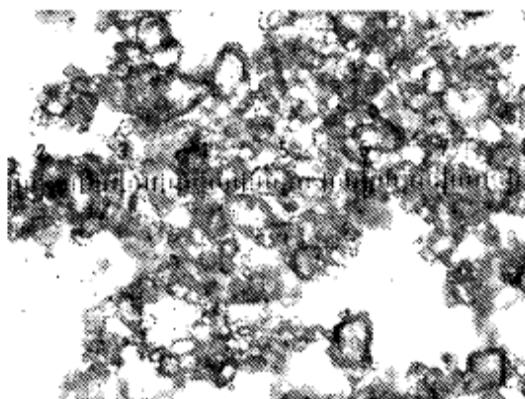
Skala: 1 enhet = 30 μm .

FIG.2

EP2 277 855 B1



**Iodixanolpartikler produsert
i henhold til eksempel 4. Skala:
1 enhet = 30 μ m.**

FIG.3A

**Iodixanolpartikler produsert
i henhold til eksempel 4. Skala:
1 enhet = 30 μ m.**

FIG.3B

EP2 277 855 B1**REFERANSER SOM OMTALES I BESKRIVELSEN**

Denne listen over referanser som siteres av søkeren er bare tilføyd for å lette lesingen. Den inngår ikke i det europeiske patentdokumentet. Referansene er sammensatt med stor omhu, men feil kan ikke utelukkes og EPO påtar seg ikke noe ansvar for feilfrihet.

Patentdokumenter som siteres i beskrivelsen

- EP 108638 A [0005] [0024]
- WO 9637458 A [0007]
- WO 9637459 A [0007]
- US 5705692 A [0007]
- WO 9918054 A [0009]
- WO 0047549 A [0010]
- WO 9823296 A [0024]

Annen litteratur som siteres i beskrivelsen

- **Priebe.** Acta Radiol., 1995, bd. 36 (399), 21–31 [0006]