



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2277856 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

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

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.06.04
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.02.22
(86)	Europeisk søknadsnr	09177714.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.12.02
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.01.26
(30)	Prioritet	21.07.2009 US 227108 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 ASNycoveien 1-2 P.O. Box 4220, Nydalen N-0401, Oslo, Norge
(74)	Fullmektig	GE Healthcare AS, Postboks 4220 Nydalen, 0401 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fjerning av endotoksin i kontrastmidler
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-99/18054 B1, WO-A1-2007/064220 B1

EP 2 277 856 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 rensing av iodixanol ved krystallisering.

BAKGRUNNEN FOR OPPFINNELSEN

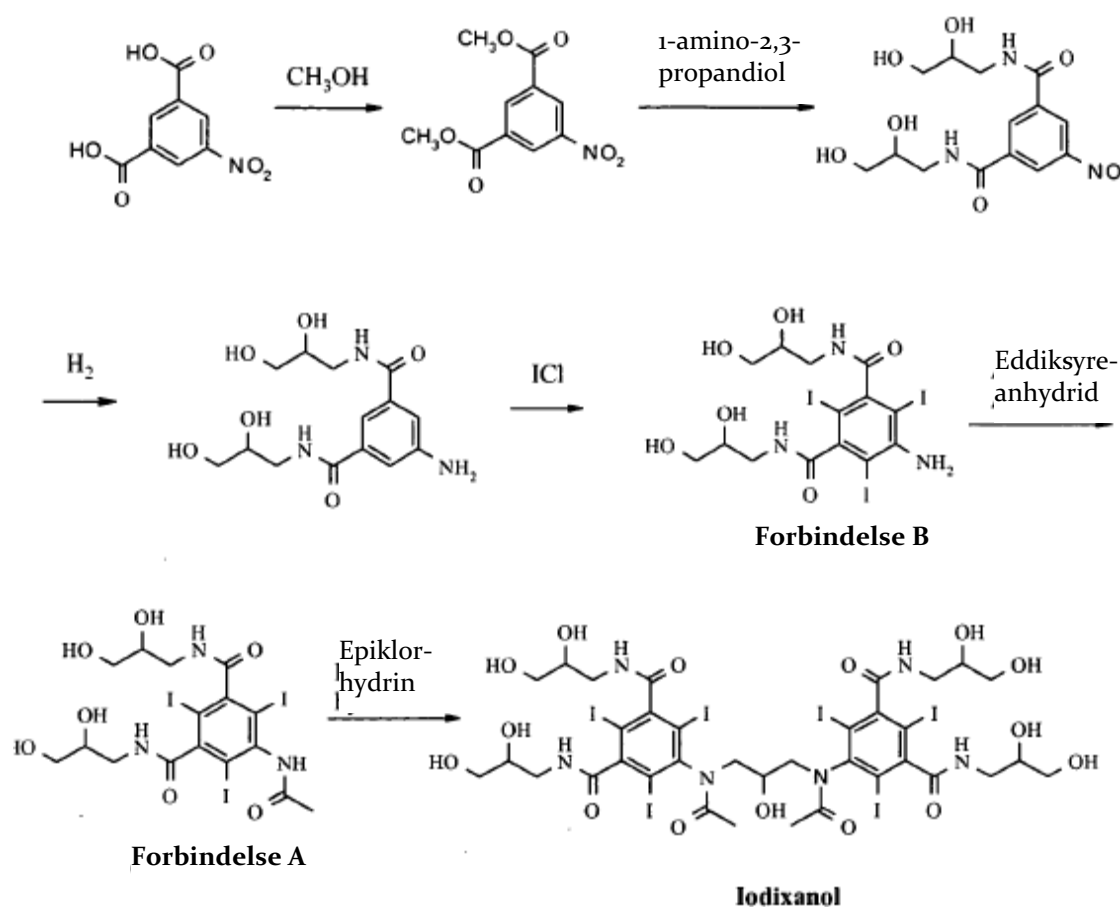
[0002] Iodixanol er det generiske navnet til det kjemiske virkestoffet i et ikke-ionisk røntgenkontrastmiddel som føres på markedet under navnet VisipaqueTM. VisipaqueTM er et av de mest brukte midlene i diagnostiske røntgenprosedyrer og produseres i store mengder.

[0003] Produksjon av slike ikke-ioniske røntgenkontrastmidler innebærer å produsere det kjemiske virkestoffet (dette omtales som primærproduksjon) og deretter formulere legemidlet (dette omtales som sekundærproduksjon). Primærproduksjon av iodixanol omfatter en flertrinns kjemisk syntese og en grundig renseprosess. For et kommersielt legemiddel er det viktig at primærproduksjonen er effektiv og økonomisk og at resultatet er et virkestoff som oppfyller spesifikasjonene, f.eks. slik de framkommer i US Pharmacopeia.

[0004] Det er kjent flere framgangsmåter for å framstille iodixanol. Alle er flertrinns kjemiske synteseprosesser, og prisen på det formulerte sluttproduktet avhenger derfor hovedsakelig av disse prosessene. Derfor er det viktig å optimalisere prosessene både av økonomiske og miljømessige grunner.

[0005] De tre viktigste kjemiske synteseprosessene for framstilling av iodixanol begynner alle med 5-nitroisotalsyre. I den første prosessen som beskrives i EP 108638, lar man det endelige mellomproduktet 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisotalamid (heretter omtalt som «forbindelse A») reagere med et dimeriseringsmiddel som epiklorhydrin, for å danne virkestoffet, se skjema 1.

EP 2 277 856 B1



Skjema 1

[0006] Det totale utbyttet fra denne prosessen er forholdsvis lavt, og rensingen av sluttproduktet iodixanol er dyr og tidkrevende. Renseprosessen som beskrives i EP-patent 108638, innebærer rensing ved preparativ væskechromatografi. Det er en alvorlig ulempe å bruke preparativ væskechromatografi i industriprosesser, spesielt på grunn av de høye kostnadene.

[0007] 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 publikasjonen beskriver en annen reaksjonsvei der man unngår det vanskelige siste trinnet i prosessen på skjema I. Men denne reaksjonsveien innebærer åtte reaksjonstrinn fra 5-nitroisofthalsyre, noe som er uønsket, og ett av trinnene omfatter klorering med tonylklorid, som er ekstremt etsende. Dessuten innføres jodatomenes svært tidlig i sekvensen, noe som er ufordelaktig, siden jod er den dyreste reagensen i prosessen. For denne metoden er det ikke rapportert utbytte og avsluttende rensemetode.

[0008] Den tredje måten å framstille iodixanol på innebærer å framstille 5-amino-2,4,6-trijodisofthalsyre (WO 96/37458) og så dikloridet av denne (WO 96/37459), deretter omdanne dette til forbindelse A (US 5705692) og til slutt dimerisere denne som i prosessen på skjema I. Denne framgangsmåten har de samme ulempene som den første prosessen, og inneholder også et uønsket syrekloringstrinn.

[0009] Et vanlig system for rensing av råproduktet i det avsluttende trinnet til primærproduksjonsprosessen har vært å rense ved krystallisering for å unngå væskechromatografien. For å oppnå den ønskede renheten blir iodixanolen som produseres ved den syntetiske kjemiske prosessen krystallisert to ganger. Prosessen er tidkrevende og tar omtrent 3 dager for første krystallisering og 2 dager for den andre. Altså krever krystalliseringsprosessen både mye tid og store utstyrsdimensjoner, den tar dager å utføre og er ofte en flaskehals i industriskalaprosesser.

[0010] WO 99/18054 beskriver en prosess for krystallisering av bl.a. iodixanol, der krystalliseringen gjøres med høy termisk energi, nærmere bestemt under høyt trykk og ved en temperatur høyere enn kokepunktet til løsningen ved atmosfæretrykk.

EP 2 277 856 B1

[0011] WO 00/47549 beskriver en prosess for framstilling av iodixanol der ureagert forbindelse A felles fra reaksjonsblandingen og utvinnes for gjenbruk i en senere porsjon.

[0012] Derfor er det et ønske å forkorte krystalliseringstiden og også forbedre krystalliseringstrinnet for å oppnå et renere sluttprodukt.

KORT BESKRIVELSE AV ILLUSTRASJONENE [0013]

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 = 60 µm.

SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN

[0014] Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer forbedringer ved krystallisering av iodixanol.

[0015] Ett aspekt ifølge oppfinnelsen er altså å tilveiebringe en framgangsmåte for rensing av et råprodukt som omfatter iodixanol ved krystallisering, der krystalliseringsløsningen utsettes for ultralyd.

[0016] Framgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen reduserer prosesstiden for krystalliseringstrinnene og gir bedre vasking og dermed renere sluttprodukt.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0017] Prosesstiden for den første krystalliseringen er vesentlig lengre enn for den andre på grunn av den høye konsentrasjonen av forurensninger i dette trinnet av prosessen. På grunn av den langsomme kinetikken gjøres begge krystalliseringene ved initiell overmetning og under krystalliseringsprosessen dannes det store agglomerater, ofte større enn 100 µm i diameter. Disse agglomeratene er vist i figur 1. Agglomereringen reduserer det tilgjengelige totale overflatearealet for krystallvekst vesentlig og fører til at det tar lengre tid å oppnå det ønskede utbyttet i prosessen.

[0018] Det er nå overraskende funnet at det er mulig å utføre deagglomerering under krystalliseringsprosessen ved hjelp av ultralyd.

[0019] Ett aspekt ifølge oppfinnelsen er altså å tilveiebringe en framgangsmåte for rensing av et råprodukt som omfatter iodixanol ved krystallisering, der krystalliseringsløsningen deagglomereres ved å utsette den nevnte løsningen for ultralyd.

[0020] Bruk av ultralyd vil redusere agglomereringen av iodixanolkrystallene vesentlig og dermed redusere prosesstiden for krystalliseringstrinnene. Hvis det utføres to krystalliseringstrinn kan ultralyden redusere prosesstiden fra omtrent tre døgn til mindre enn to døgn for den første krystalliseringen og fra omtrent to døgn til mindre enn 1 døgn for den andre krystalliseringen.

[0021] Dessuten vil bruk av ultralyd under krystalliseringstrinnet gjøre sluttproduktet renere. Renseprosessen fullføres ved å filtrere den utfelte iodixanolen fra løsningen, fortrinnsvis som uagglomererte krystaller, og til slutt vaske krystallene med en alkohol, for eksempel metanol. Agglomeratene av iodixanolkrystaller vil også inneholde innesluttet moderlut som må fjernes ved vasking. Ved å redusere agglomereringen vesentlig og dermed inneslutningen av moderlut blir krystallene vasket mer effektivt og sluttproduktet blir dermed renere.

[0022] Figur 1 viser agglomerater dannet ved en kjent krystalliseringsprosess. Man kan se at agglomeratene har gjennomsnittlig diameter rundt 120 µm. Figur 2 viser derimot partikler produsert ifølge en framgangsmåte i henhold til den foreliggende oppfinnelsen, og man kan se at partiklene er enkeltkrystaller eller svært små agglomerater. Diameteren til disse partiklene er mindre enn omtrent 60 µm.

[0023] Det kan brukes alle typer ultralydsonder, enten som enkeltsonde eller et batteri av sonder.

[0024] Ultralydsonden(e) kan monteres i krystallisatoren eller i samme produksjonsstrøm som krystallisatoren. Hvis de monteres i produksjonsstrømmen, sirkuleres krystalliseringsløsningen mellom krystallisatoren og ultralydsonden(e).

[0025] Krystalliseringsløsningen kan utsettes for ultralyd kontinuerlig under krystalliseringen, men normalt vil en periode i starten av krystalliseringen være nok til å oppnå de ønskede resultatene.

[0026] Råproduktet som omtales i den foreliggende oppfinnelsen kan fås fra kjente prosesser, f.eks. fra dimeriseringsprosessen som er illustrert 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-hydrokdypropan som dimeriseringsmiddel, fortrinnsvis epiklorhydrin. 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 gir i allmennhet 40 til 60 % omdanning av forbindelse A til iodixanol.

EP 2 277 856 B1

[0027] Derfor er det et andre aspekt ifølge oppfinnelsen å tilveiebringe en fremgangsmåte for framstilling av iodixanol som omfatter trinnene å:

- a) reagere 5-acetamido-N,N'-bis(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisofotalamid med et dimeriseringsmiddel i nærvær av et løsningsmiddel,
- b) rense reaksjonsblandingen fra trinn a) i en krystalliseringsprosedyre,
- c) deagglomerere krystalliseringsløsningen i krystalliseringsprosedyren ved å utsette den nevnte løsningen for ultralyd,
- d) filtrere og vaske produktet fra trinn c).

[0028] Råproduktet etter dimeriseringen og påfølgende opparbeidingstrinn er fortrinnsvis i vannløsning med små spor av organisk løsningsmiddel. Råproduktet inneholder normalt omtrent 75–90 vektprosent iodixanol, 3–10 vektprosent ioheksol, 0–7 vektprosent forbindelse A og også små mengder andre forurensninger. De viktigste forurensningene i reaksjonsblandingen med hensyn til opparbeidingskonsekvenser er såkalte baktopper. Denne betegnelsen henviser til retensjonstider ved reversfase HPLC, der baktoppene har litt lengre retensjonstid enn iodixanol selv. De fleste baktopper er enten trimerer eller O-alkylerte dimerer. Dette råproduktet er fortrinnsvis utgangsmaterialet for videre rensing ved krystallisering i henhold til den foreliggende oppfinnelsen.

[0029] Oppfinnelsen illustreres ytterligere med de følgende eksemplene som ikke skal oppfattes som en innskrenking av oppfinnelsens gyldighetsområde til de spesifikke prosedyrene eller produktene som beskrives i disse.

[0030] Eksempel 1 viser en konvensjonell kjent krystalliseringsprosess uten bruk av ultralyd. Figur 1 viser de produserte iodixanolagglomeratene (1 unit = 120 µm). Etter 12 timer kommer prosessen opp i et utbytte på 2 %. Ut fra det komparative eksempel 2 som viser den samme prosessen med bruk av ultralyd, kan man se at det oppnås et utbytte på 25 % etter den samme tidsperioden. Figur 2 viser de produserte iodixanolpartiklene (1 unit = 60 µm).

EKSEMPLER

EKSEMPEL 1 - KOMPARATIVT

[0031] 305 g råprodukt som inneholdt 253 g iodixanol og 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 liters kar utstyrt med røreverk (med magnetdrevet aksel), kondensator og varmekappe. Innholdet av vann og PM i løsningen var henholdsvis 105 g og 442 g. Løsningen ble oppvarmet til reflux ved atmosfæretrykk og tilført kimkrystaller av 2,4 g iodixanolpartikler. Utbyttet av iodixanol 12 timer etter poding var 2 %. Figur 1 viser de produserte iodixanolagglomeratene.

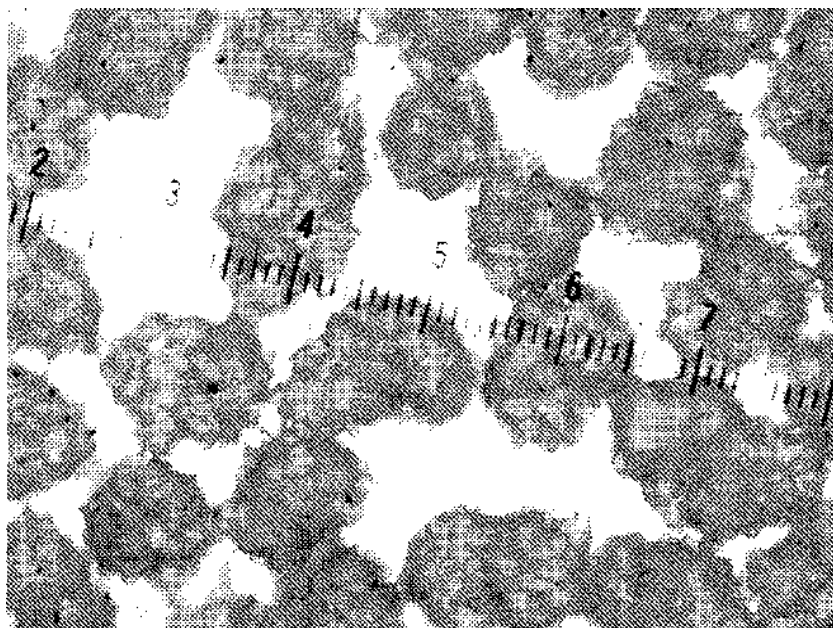
EKSEMPEL 2

[0031] 305 g råprodukt som inneholdt 253 g iodixanol og 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 liters kar utstyrt med røreverk (med magnetdrevet aksel), kondensator, ultralydsonde og varmekappe. Innholdet av vann og PM i løsningen var henholdsvis 105 g og 442 g. Løsningen ble oppvarmet til reflux ved atmosfæretrykk og tilført kimkrystaller av 2,4 g iodixanolpartikler. Utbyttet av iodixanol 12 timer etter poding var 25 %. Figur 2 viser de produserte iodixanolpartiklene.

Patentkrav

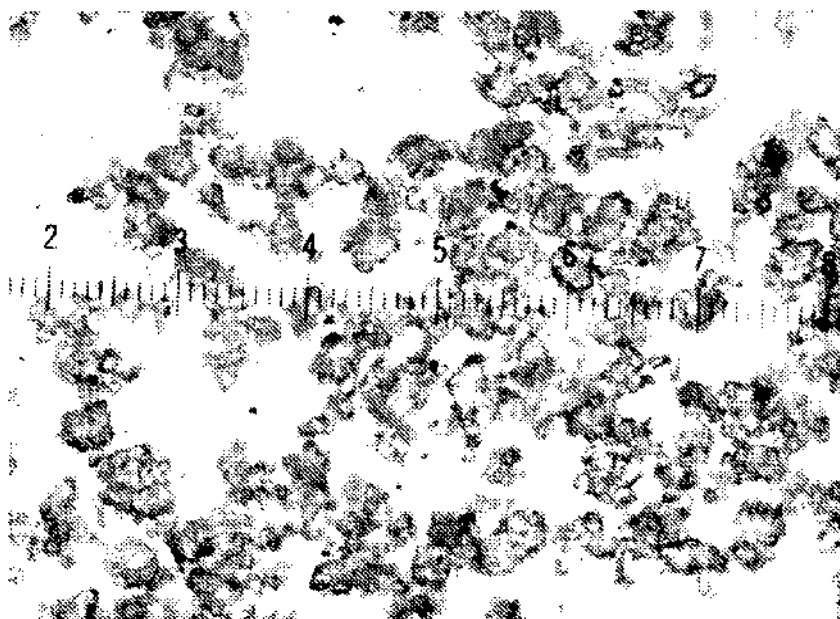
1. Framgangsmåte for rensing av et råprodukt omfattende 1,3-bis(acetamido)-N,N'-bis[3,5-bis(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl]-2-hydroksypropan ved krystallisering, der agglomeratene i krystalliseringsløsningen deagglomereres ved å utsette den nevnte løsningen for ultralyd under krystalliseringsprosessen.

EP 2 277 856 B1



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

FIG. 1



Iodixanolpartikler produsert i henhold til Eksempel 2.
Skala: 1 enhet = 60 μm

FIG. 2

EP 2 277 856 B1**REFERANSER SOM SITERES 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 feilfriheten.

Patentdokumenter som siteres i beskrivelsen

- EP 108638 A [0005] [0006] [0026]
- WO 9637458 A [0008]
- WO 9637459 A [0008]
- US 5705692 A [0008]
- WO 9918054 A [0010]
- WO 0047549 A [0011]
- WO 9823296 A [0026]

Litteratur utenom patenter som siteres i beskrivelsen.

- **Priebe.** *Acta Radiol.*, 1995, bd. 36 (399), 21-31 [0007]