



## [12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97180011.1

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1139404C

[22] 申请日 1997.11.21 [21] 申请号 97180011.1

[30] 优先权

[32] 1996.11.26 [33] GB [31] 9624612.9

[86] 国际申请 PCT/GB97/03205 1997.11.21

[87] 国际公布 WO98/23296 英 1998.6.4

[85] 进入国家阶段日期 1999.5.24

[71] 专利权人 艾莫沙姆健康公司

地址 挪威奥斯陆

[72] 发明人 迪克·马尔斯-索伦森

安妮·C·谢尔沃·海尼

阿恩·阿布耶

汉斯·R·比约斯维克

盖尔·布里克 卡尔·E·肖格伦

审查员 刘菊芳

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 黄益芬

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 5 页

[54] 发明名称 碘化有机 X 射线造影剂的制备方法

[57] 摘要

本发明提供了一种有机碘化 X 射线造影剂的制备方法，其特征在于该方法的控制包括在至少一个工艺步骤中对含水的或醇的反应混合物进行红外或近红外光谱监测。

1. 一种有机碘化 X 射线造影剂的制备方法, 其特征在于该方法的控制包括在至少一个工艺步骤中对含水的或醇的反应混合物进行近红外或红外
- 5 振动光谱监测。
2. 如权利要求 1 要求保护的方法, 其中所述的光谱监测包括近红外光谱监测。
3. 如权利要求 1 要求保护的方法, 其中所述的光谱监测包括红外光谱学监测。
- 10 4. 如权利要求 1 要求保护的方法, 其中所述的反应混合物是含水的。
5. 如权利要求 4 要求保护的方法, 其中所述的反应混合物是一种水溶液。
6. 如权利要求 1 要求保护的方法, 其中工艺参数是在自动比较检测得到的振动光谱数据与预定校准数据之后进行调节的。
- 15 7. 如权利要求 6 要求保护的方法, 其中所述的校准数据是由一组校准样本的振动光谱的多元分析得到的。
8. 如权利要求 1 要求保护的方法, 其中所述的光谱监测涉及在一种反应容器或一条连接反应容器的输送管中进行的振动光谱的原位测量。
9. 如权利要求 1 要求保护的方法, 其中所述的光谱监测涉及所述反应
- 20 混合物从一种反应容器或一条连接反应容器的输送管中联机取样, 以及从所述容器或输送管中如此取得的样本的振动光谱测量。
10. 如权利要求 1 要求保护的方法, 其中所述的振动光谱监测涉及监测固体产物的物理性质。
11. 如权利要求 10 所要求保护的方法, 其中所述的振动光谱监测涉及
- 25 监测固体产物的晶体类型。
12. 如权利要求 1 要求保护的方法, 其中所述的 X 射线造影剂是一种非离子型 X 射线造影剂。
13. 如权利要求 1 要求保护的方法, 其中所述的 X 射线造影剂选自碘苯六醇、碘喷托、碘克沙醇、碘异酞醇和碘佛醇。
- 30 14. 如权利要求 1 要求保护的方法, 其中所述的反应混合物包含选自  $C_{1-4}$  链烷醇和  $C_{2-6}$  烷氧基链烷醇的一种或多种醇。
15. 如权利要求 14 要求保护的方法, 其中烷氧基链烷醇是 2-甲氧基乙醇。

## 碘化有机 X 射线造影剂的制备方法

5 本发明涉及碘化有机 X 射线造影剂的制备方法及其改进。

用于胃肠道成像的无机钡化合物和用于其他部位、特别是循环系统成像的胃肠外给药的有机碘化化合物已经支配了 X 射线造影介质市场很多年。这些碘化化合物，例如碘苯六醇、碘喷托、碘克沙醇、碘佛醇、碘异酞醇、碘克酸、甲泛影酸盐、甲泛影酰胺等，是作为药物生产和销售的，  
10 并且随着一种药物化合物生产的工业化，优化生产效率是重要的(例如在最低限度降低对设备、原料和时间的要求的同时，使产量和纯度达到最大)。

不过作为药物来说，对产品纯度的要求支配着碘化 X 射线造影剂的生产，因此，使用“金标准”的 HPLC 监测大多数工艺步骤，对任何一种反应混合物中副产物和残余试剂的存在和鉴别均给出清楚无误的指示。

15 不过 HPLC 是一种比较缓慢的工艺方法，从进样到完成数据分析也许要花上几个小时，并且几乎没有给操作者提供对方法的工作情况进行实时反馈控制的自由。

本发明人现已认识到，使用振动(例如近红外(NIR)、红外或拉曼)光谱法，能够意外地使碘化 X 射线造影剂的制备工艺更为快速并且能实现联机  
20 监测。这种联机监测系统在工艺控制中产生更为迅速的响应，例如在改变工艺条件(如温度、压力和 pH)、控制试剂的加入或在最佳点终止反应等方面。这样一种光谱技术能够用于该目的，这从两方面来说都是令人惊奇的。首先，复杂反应混合物的光谱可用来可靠地预测单一一种物质的量，且无需先使用分离技术(如色谱法)，即使产物纯度是首先需要考虑的一例如在药  
25 物化合物的情况下一也是如此，这是令人惊奇的。其次，振动光谱测定法多年来被认为是一种科学研究工具，与工艺监测和复杂反应混合物很少有或没有关系。与人们所相信的相反，现在令人惊奇地发现，振动光谱技术(例如红外和 NIR 光谱测定)即使对含水量高的反应混合物也是适用的。对拉曼光谱，含水量高的溶剂不成问题。而且，拉曼光谱特别对具有大量可偏振  
30 化电子的分子种类的检测敏感，例如碘化 X 射线造影剂。

NIR 光谱以前是用于烃类的监测的(例如见 WO 91/15762 、 US-A-

4963745、DD-272129和WO 89/06244),但是以前没有提到它适用于监测造影剂的制备,尤其是X射线和MRI造影剂。

因此本发明一方面提供了一种有机碘化X射线造影剂的制备方法,其特征在于该方法的控制包括在至少一个工艺步骤中对反应混合物进行振动  
5 (例如红外、拉曼或优选的近红外)光谱监测,优选在一个最终反应步骤中进行。

使用本发明的振动光谱技术的监测一般包括从已检测光谱中得出特征数据值,将该特征数据与校准数据比较,和根据比较结果修正工艺参数。所有这些步骤可以是,并且优选为在计算机控制下用本发明方法进行自动  
10 化操作。

造影剂,如有机碘化X射线造影剂的制备包括药物化合物的制备(“初级制备”),然后制成药物产品(“次级制备”)。药物化合物通常是在多步化学合成中制备和纯化,而本发明的监测可以在一个、几个或所有这些步骤中进行,特别是在习惯上包括在至少一个、优选为二至六个最终反应步  
15 骤中进行反应釜内容物的监测。出于本发明的目的,一个反应步骤被定义为这样一个过程,该过程涉及将一种可分离和可纯化的化合物转化为另一种化合物,或者将化合物从一种形式变换为另一种形式(例如一种产物的沉淀或结晶或相改变或无定形的形成),和/或一个必要的机械步骤,如设备的清洗。这样的化合物将是试剂(不是由工艺操作人员制备的原料)、中间体或  
20 最终药物化合物。

结晶的碘化有机X射线造影剂的振动光谱通常是足以与相应的无定形物区分开来的,或者甚至可与呈不同晶形的相同造影剂区分开来,这便使被监测的晶形的清楚鉴别成为可能。关于由物质的不同固体形态(多形)引起的谱带移动和分裂,拉曼光谱所表现出来的细节在程度上与红外光谱相  
25 同,但是拉曼分光谱仪更适宜与联机系统配合,例如与一只反应容器相联,在该反应容器中,碘化X射线造影剂从溶液中沉淀出来。所得固体的晶粒大小也将影响到红外、NIR和拉曼光谱的外观,以致该固体的其他物理性质也能从光谱中推断出来。

因此在一种实施方式中,本发明涉及一种碘化X射线造影剂的制备工  
30 艺,包括所需产物物理性质(例如晶体粒度、晶体类型等)的联机定量监测。该监测可以在固体物质的沉淀过程中在联机上进行,通过多元校准和/或分

级以及与反应容器配合的拉曼光谱测定法，利用光学纤维和一个适当的光学窗口，通过该窗口传送激发的激光，收集所得拉曼散射并传送回分光仪。或者，商业上可得到的红外波导管和光学窗口可用于连接红外(FT-IR)分光仪与反应容器，或 NIR 分光仪可用光学纤维连接，然后可以收集光谱数据，  
5 并从一种适当的多元校准和/或分级模型可以预测沉淀的物理性质，例如根据纯多形体或其混合物的参照光谱可以作到这一点。

在本发明工艺中，通过原位测量、联机取样(例如，通过向光谱仪器输送样本的管路抽取样本)或脱机取样(例如，抽取离散样本，并将部分或全部该样本置于光谱仪器中)收集反应混合物的振动光谱学数据(例如 NIR 光谱学数据)。被监测的样本因此可以在或从反应容器中或者从与反应容器连接的  
10 的输送管中取出。所有这些数据收集步骤可以自动进行，例如在计算机的控制下；不过优选的是原位测量和联机取样，因为光谱学测量之前的延迟可以最小。

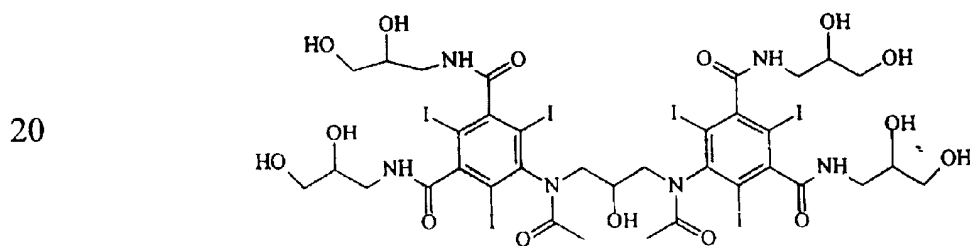
所生成的光谱学数据适宜用自动计算程序进行分析，例如根据先前建立的多元校准，使对工艺控制系统的反馈几乎是瞬时的(适宜由计算机控制)。因此光谱学分析有可能实现几乎瞬时地调整工艺参数或采取措施(例如试剂的加入、反应的终止等)，以保持或达到合成中的最佳选择条件。  
15

上文所指的校准宜用一种高精度分析系统完成，该系统是适合于研究条件下的系统和性能的，例如 HPLC 或 TLC。这样，一种合成步骤或其他  
20 工艺步骤可以随着在整个反应进程中重复取样而进行，这些样本既要经光谱学(例如 NIR)分析，也经 HPLC 分析。然后，可以进行振动光谱(例如 NIR)的多元分析，以鉴别与 HPLC 结果对应的最优阶段的光谱状态，在该阶段可以检测工艺改变(例如更多试剂的加入，反应的终止，不同 pH、温度或压力的改变等)对光谱的影响，以及类似的所不需要的工艺改变(例如不适当的 pH、温度或压力，或者不足或过量的试剂)对光谱的影响，只要检测了  
25 这些影响，就可以采取适当的校正措施。换句话说，根据一组既被所选择的用于本发明方法中的振动光谱技术(例如 NIR)分析、又被参照方法(例如 HPLC)分析的校准样本可构成一个校准模型，从该模型可以预测未知样本的性质。在随后进行的本发明工艺操作中，数秒内即可得到光谱学分析的结果，并且可以采取适当措施以调整反应条件(例如阻止产物向副产物的转化或在最有效点终止反应)，耽搁的时间可能少于常规的色谱方法。  
30

为生成校准模型而进行的多元分析可以用常规技术进行,例如在 Martens 与 Naes 《多元校准》, John Wiley & Sons, 1991 中所讨论的方法。

本发明主要涉及有机碘化 X 射线造影剂的制备,特别是非离子型 X 射线造影剂(例如碘苯六醇、碘喷托、碘克沙醇、碘异酞醇和碘佛醇)的制备, 5 本发明也适用于总体上的有机造影剂,特别适用的工艺步骤是其中反应混合物含有少量水(例如至多 5%、尤其至多 2%、更特别地至多 1%,重量百分比),水分来自原料中包含的水,或反应中生成的水。若使用拉曼光谱测定法,反应混合物甚至可以明显含有更多的水分,例如液相可以含有至多 50 重量%、或甚至 70 重量%的水,例如在水作为溶剂或助溶剂存在的 10 情况下,或者在水作为非溶剂加入的情况下(例如为了使溶解的化合物沉淀出来)。如下实施例 2 所述,在冲洗用水的联机监测中,供研究的系统的水分含量可以更高。

X 射线造影剂和合成该造影剂过程中的中间体通常是连接有若干羟基的多碘化芳族酰胺。中间体经常具有伯、仲或叔氨基,其中某些中间体 15 不含碘取代基。不过,本发明的方法将以碘克沙醇(1,3-双(乙酰氨基)-N,N'-双[3,5-双(2,3-二羟基丙氨基)羰基]-2,4,6-三碘苯基]-2-羟基丙烷)的制备为例进行描述。该造影剂具有下列化学结构:



利用本发明方法监测的工艺步骤一般在气相或液相中进行。特别适宜在液相中进行,液相中含有一种溶剂或溶剂混合物并含或不含反溶剂。溶 25 剂、助溶剂或反溶剂可以是能够起到溶剂或反溶剂作用的任何物质,优选的物质是那些在所研究的光谱中靠近待测化合物的峰或与之重叠的峰是尽可能地少的物质。例子包括水、脂族烃、芳族烃、卤代烃、醇、多元醇、酮、酯、醚、腈、DMSO、DMF 等,例如水、C<sub>1-4</sub>链烷醇、C<sub>2-6</sub>烷氧基链烷醇、C<sub>2-6</sub>直链或环状醚、C<sub>3-6</sub>酮、C<sub>2-6</sub>酯、C<sub>4-10</sub>烃、C<sub>1-4</sub>卤代烷等。

30 如上所述,造影剂的制备工艺通常由若干化学转换构成,并涉及许多中间体。借助于一种分光光度计(例如近红外分光光度计)和通过一或多束光

学纤维与该仪器连接的探针，是能够很容易地收集到造影剂混合物和/或其  
中间体的振动光谱(例如近红外光谱)的。对校准来说，每份样本都应当收集  
若干扫描结果，反应溶剂适合用作参照物。

利用本领域技术人员已知的技术，是能够容易地从一组校准样本建立  
5 校准模型的。可以使用多元校准的标准方法。在校准方法的建立过程中，  
必须用一种参照方法测定待测参数。来自校准模型的预期值的精度因此不  
能好于参照分析方法所得到的值。

一旦建立起校准模型，就可以用适当分光光度计测量未知样本了，并且  
能够将所得光谱与校准数据联系起来。计算机可以在几秒钟内计算出待测参  
10 数的预期值，分析结果可以打印出来或显示在计算机屏幕上，或者如果需  
要的话，可以直接进行控制算法处理，从而开始该方法规程中的正确方式。

下面参考下列非限制性实施例和附图来阐述本发明，附图中：

图 1 是碘克沙醇合成中反应混合物的 NIR 光谱图；

图 2 是经过预处理后的图 1 的 NIR 光谱图；

15 图 3 是校准模型的光谱加权图；

图 4 是表示过烷基化程度的测量值与利用图 3 的校准模型所得到的预  
期值的对比图；

图 5 是表示过烷基化程度的测量值与利用另一个校准模型所得到的预  
期值的对比图。

#### 20 实施例 1

从 5-乙酰氨基-N,N'-双(2,3-二羟基丙基)-2,4,6-三碘间苯二酰胺合成碘  
克沙醇

所有实验均在一只带搅拌器和水浴的 1L 夹套式玻璃反应釜中进行。用  
Quantum 1200 Plus NIR 分析仪(LT Industries Inc.)在 1200nm 至 2400nm 的光  
25 谱区收集 NIR 反射(transflectance)光谱，该分析仪带光学纤维和径长 2mm 的  
Bubble Shedding 探针。每份光谱收集 90 次扫描结果，使用空气作为背景。  
每份样本收集两份光谱。使用 HPLC(反相，水/乙腈)作为参照方法，每份样  
本作一或三次平行实验。

所有三次实验均按下述程序进行：向 50 °C 反应釜中加入 2-甲氧基乙醇  
30 (300ml)和氢氧化钠(20g)，搅拌两小时后加入 5-乙酰氨基-N,N'-双(2,3-二羟  
基丙基)-2,4,6-三碘间苯二酰胺(304g)。使全部固体溶解过夜，然后冷却至 30

℃，并用稀氢氯酸调至 pH 12。进一步冷却至 15℃后，向溶液中加入环氧氯丙烷(11g)，使反应进行 51 小时。在反应阶段取 16 - 20 份样本，用氢氯酸急冷，然后进行 HPLC 分析。同时直接在反应混合物中收集 NIR 光谱，即使在反应器中出现沉淀物也如此。

- 5 用 HPLC 测定每份样本的过烷基化物总量。该过烷基化物质是与一当量以上的烷基化试剂反应生成的大量化合物，其中可含有两个以上芳环。在反相 HPLC 柱上，过烷基化物具有比碘克沙醇本身更长的保留时间。HPLC 分析结果总结在表 1 中。请注意，每次实验中的抽样时间是不同的。

表 1： HPLC 结果

| 实验编号 | 1          | 2          | 3          |
|------|------------|------------|------------|
| 样本编号 | 过烷基化物(面积%) | 过烷基化物(面积%) | 过烷基化物(面积%) |
| 1    | 1.9        | 0.751      | 0.717      |
| 2    | 1.8        | 0.939      | 0.741      |
| 3    | 1.8        | 1.161      | 0.760      |
| 4    | 1.7        | 1.165      | 0.780      |
| 5    | 1.8        | 1.217      | 0.753      |
| 6    | 1.8        | 1.386      | 0.803      |
| 7    | 1.7        | 1.393      | 0.818      |
| 8    | 1.5        | 1.401      | 0.831      |
| 9    | 1.6        | 1.462      | 0.860      |
| 10   | 1.6        | 1.487      | 0.842      |
| 11   | 1.6        | 1.397      | 0.859      |
| 12   | 1.6        | 1.405      | 1.165      |
| 13   | 1.6        | 1.512      | 1.127      |
| 14   | 1.6        | 1.527      | 1.166      |
| 15   | 1.6        | 1.509      | 1.178      |
| 16   | 1.6        | 1.703      | 1.210      |
| 17   | 1.6        | -          | 1.200      |
| 18   | 1.6        | -          | 1.217      |
| 19   | -          | -          | 1.220      |
| 20   | -          | -          | 1.256      |

使用来自 Camo(计算机辅助建模 A/S), Trondheim 的程序 Unscrambler II(版本 5.0), 从表 1 中给出的样本数据建立校准模型。建模的目的是从相应的 NIR 光谱预测反应混合物中过烷基化物的含量。来自 NIR 分析仪的原始光谱在建立模型之前进行预处理。优选如下进行光谱的预处理:

- 1、除以空气的参照光谱
- 2、将反射度转化为吸光度, 以  $\log(1/x)$  表示
- 3、面积归一化, 以补偿由浑浊溶液引起的吸收差异

附图 1 和附图 2 表示如上所述预处理前(图 1)和预处理后(图 2)的 NIR 光谱例子。

在如上所示的光谱预处理后为三次实验分别建立单独的校准模型。然后, 将全部实验结果合并到一个模型中。每份光谱的区别部分在校准模型中给以不同的权重, 例如不同的回归系数。附图 3 表示合并了的模型中加权的记录图。表 2 给出了校准结果汇总。

表 2: 校准结果, 表中 Y 代表样本中过烷基化物的含量(面积%)

| 实验  | 所解释的 Y 的% | 相关性   | 预测的标准误差 | 回归直线斜率 |
|-----|-----------|-------|---------|--------|
| 1   | 80.4      | 0.820 | 0.063   | 0.746  |
| 2   | 87.4      | 0.901 | 0.082   | 0.846  |
| 3   | 97.7      | 0.977 | 0.044   | 0.934  |
| 合并后 | 93.1      | 0.953 | 0.105   | 0.918  |

表 2 数字说明, 例如对实验 3 来说, 校准模型可以解释 97.7%的 Y 值(过烷基化物的含量)变化。总的来说, 合并了的校准模型能够解释 93.1%的 Y 值变化。输入值(用 HPLC 测定的参照值)与输出值(由模型预测的相应值)之间的相关性为 0.918。完全相关是 1.000, 这意味着对全部参照数据来说, 都观察到了 NIR 光谱与 Y 值之间完全是线性关系。

附图 4 给出了由合并模型得到的结果的图形表示。这是一张过烷基化物的面积%值图, 比较了(来自 NIR 光谱的)合并模型预测值与 HPLC 测定值。

上述模型是用所有样本建立起来的。为了检查模型的预测值, 将数据随机分成校准样本和预测样本。挑出实验 1 和 2 的三份样本、实验 3 的四

份样本和合并数据的另外九份其他样本，用作预测样本，同时在其余样本基础上建立校准模型。比较预测值与测量值，得出下列结果，列在表3中：

表3：过烷基化物含量的预测值和测量值(面积%)

| 实验 | 预测样本 | 测量值   | 预测值   | 偏差    |
|----|------|-------|-------|-------|
| 1  | 1-5  | 1.8   | 1.704 | 0.054 |
|    | 1-9  | 1.6   | 1.589 | 0.043 |
|    | 1-17 | 1.6   | 1.627 | 0.051 |
| 2  | 2-6  | 1.386 | 1.407 | 0.121 |
|    | 2-13 | 1.512 | 1.522 | 0.057 |
|    | 2-15 | 1.509 | 1.562 | 0.062 |
| 3  | 3-3  | 0.760 | 0.740 | 0.043 |
|    | 3-9  | 0.860 | 0.811 | 0.036 |
|    | 3-14 | 1.166 | 1.200 | 0.019 |
|    | 3-19 | 1.220 | 1.204 | 0.031 |
| 合并 | 1-3  | 1.8   | 1.702 | 0.081 |
|    | 1-8  | 1.5   | 1.629 | 0.077 |
|    | 1-13 | 1.6   | 1.681 | 0.048 |
|    | 2-2  | 0.939 | 1.108 | 0.109 |
|    | 2-3  | 1.161 | 1.133 | 0.087 |
|    | 2-7  | 1.393 | 1.438 | 0.067 |
|    | 3-2  | 0.741 | 0.725 | 0.056 |
|    | 3-7  | 0.818 | 0.793 | 0.068 |
|    | 3-16 | 1.210 | 1.197 | 0.048 |

5 表3中列出的数据也以图形方式表现在附图5中。

在合成过程中，根据反应混合物中过烷基化物的含量采取必要的措施。这种措施例如可以是，若检测到过烷基化物含量为1.4%或以上，则加入氢氯酸以终止反应，或者，如果在反应22小时后测得过烷基化物含量超过0.7%，则加入少量氢氯酸以降低pH。该实施例所评论的计算结果说明，

10 联机NIR分析能够取代HPCL分析测定过烷基化物含量，对在适当时间以最小延迟确定采取适当措施来说是足够精确的。

## 实施例 2

### 来自用于制备碘化 X 射线造影剂的工艺设备的冲洗用水和洗脱液的监测

制备浓度为 0.00(蒸馏水)、0.25、0.45、0.9、1.80 和 18.0 mg 碘/mL 的碘苯六醇溶液。在 Labram 拉曼分光计(Dilor, France)上记录样本的拉曼光谱, 采集时间为 300 秒, 激光强度为 40mW(Ar 激光, 514.5nm 波长)。光谱数据包含一个非常强的拉曼谱带, 位于约  $170\text{cm}^{-1}$  处, 它是三碘化芳环的特征谱带, 将该光谱数据输入多元校准软件, 由预测对已知浓度值的图确定的预测标准误差来判断碘苯六醇在水中的检出限(DL)。所得预测的标准误差为 0.45mg I/mL, 由此得出的 DL 约为 1mg I/mL, 相当于大约 2mg 碘苯六醇/mL(ppm)。

这说明, 拉曼光谱测定法能够测出较低 ppm 水平的碘化 X 射线介质在水中的浓度, 并可用于联机监测在工艺周期终止后清洗设备的水和洗脱液。

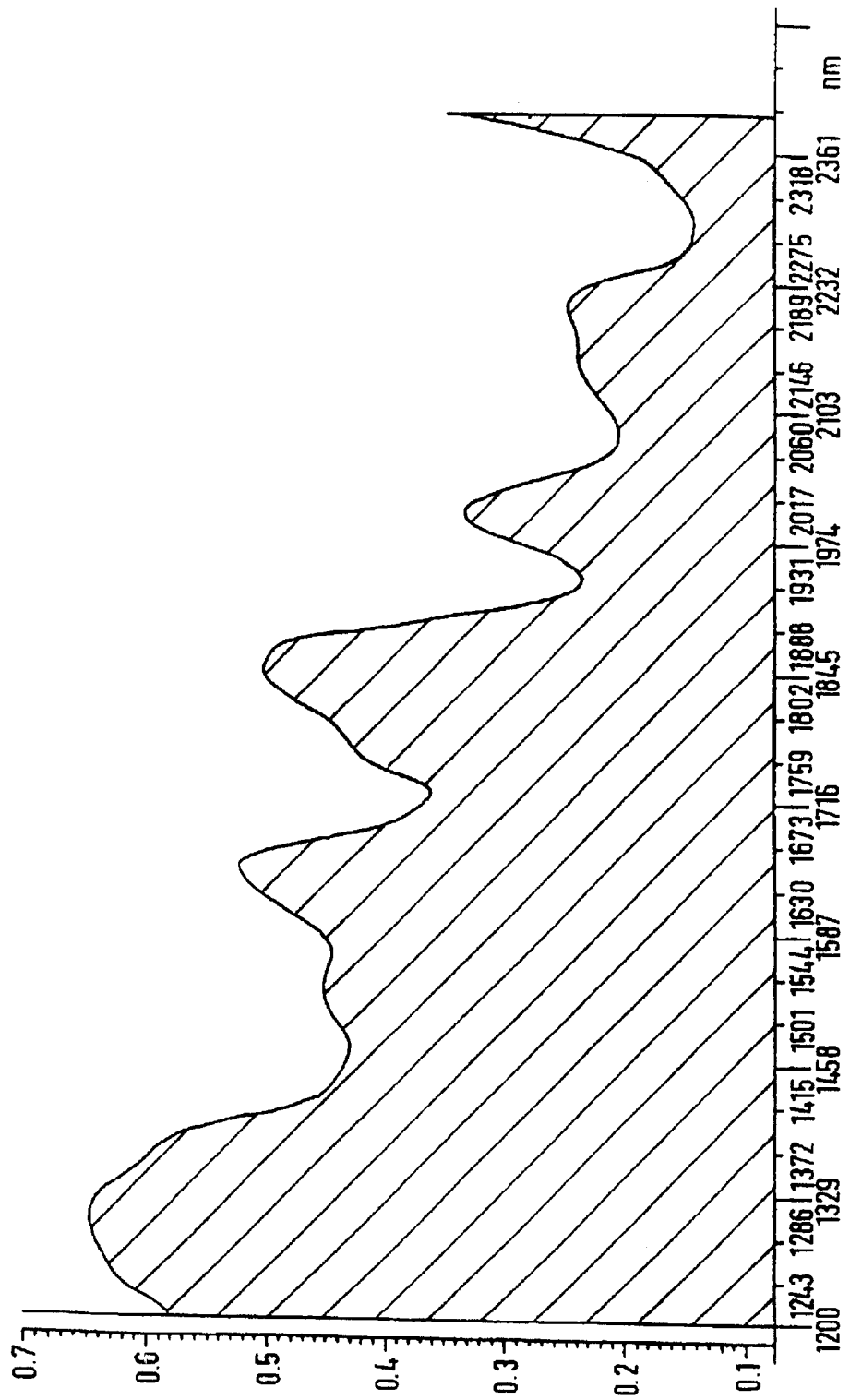


图 1

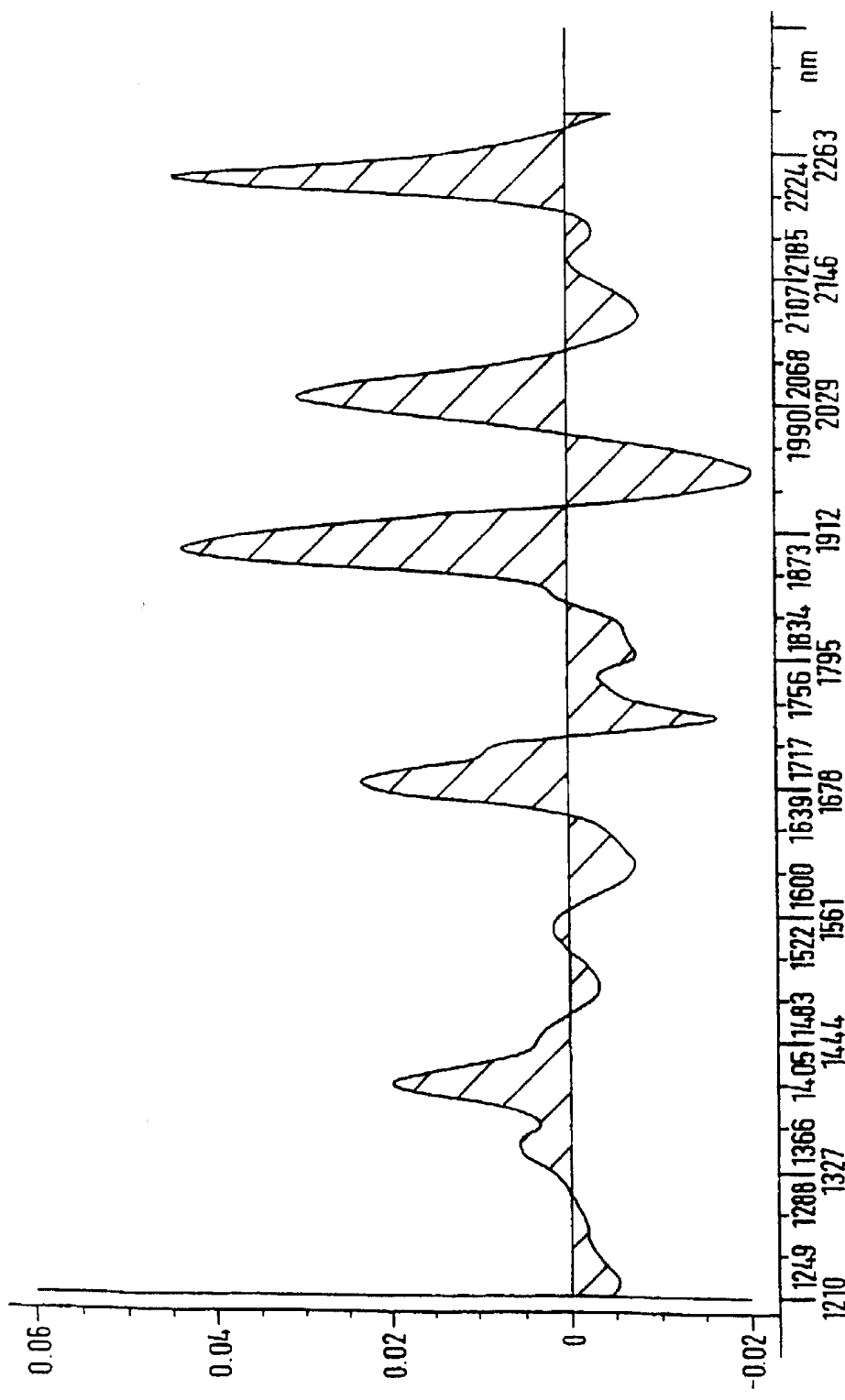


图 2

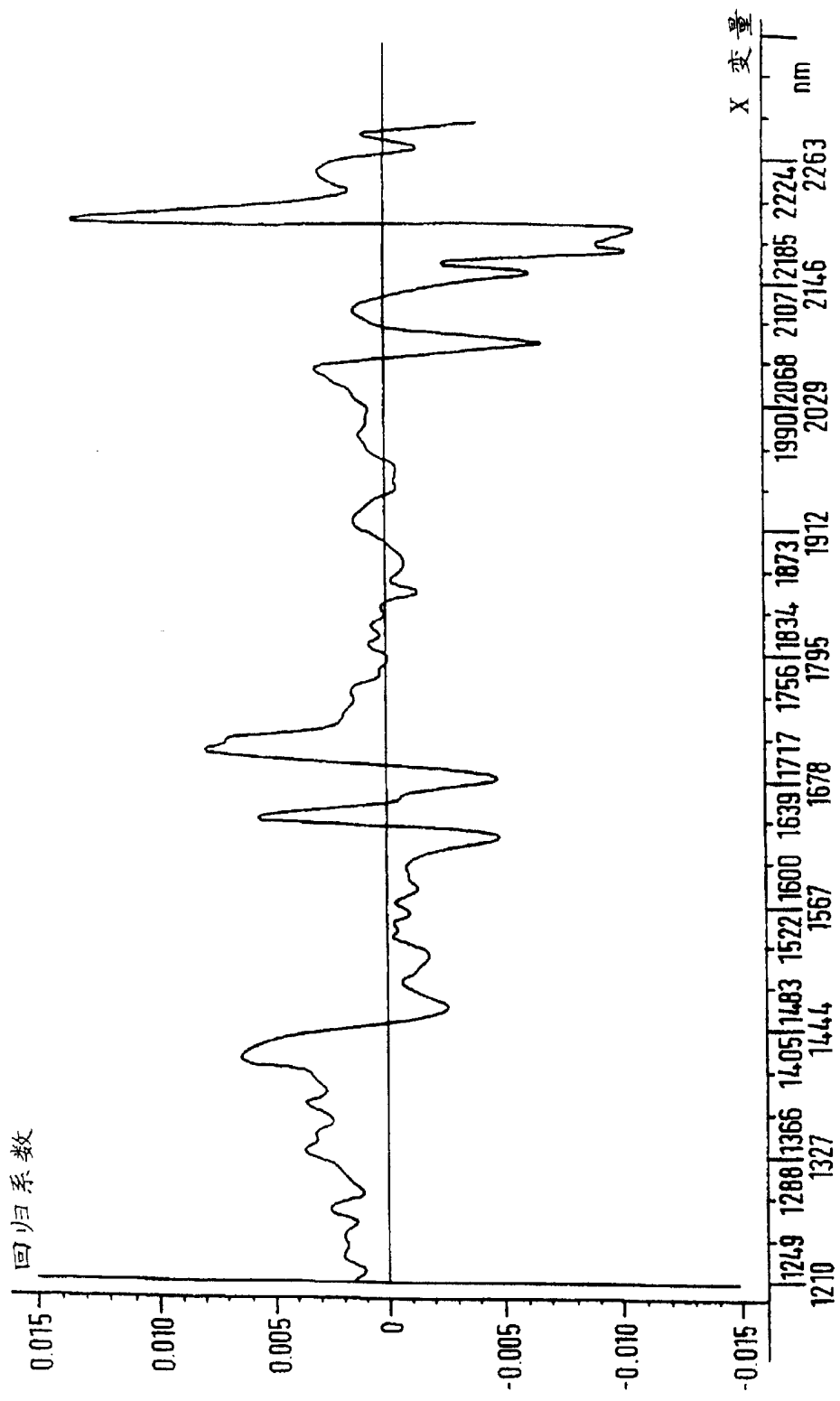


图 3

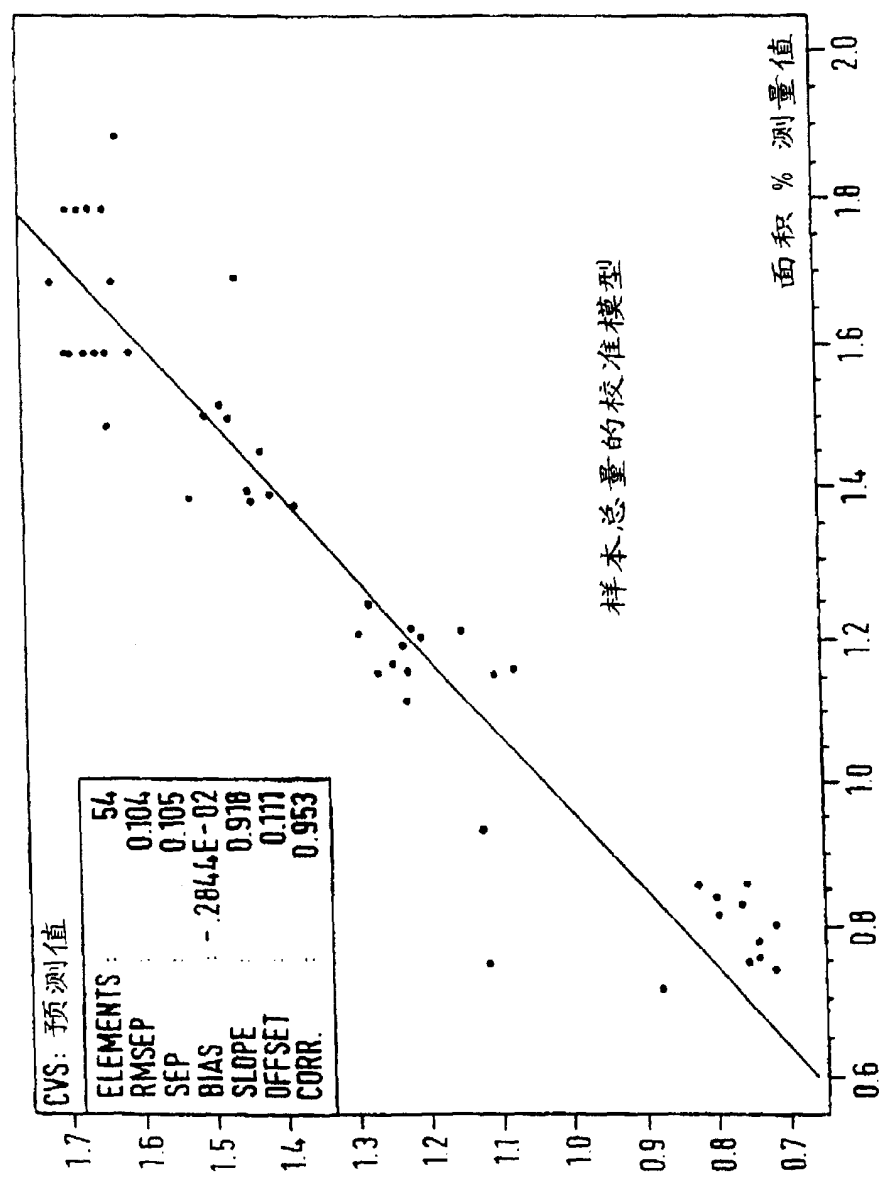


图 4

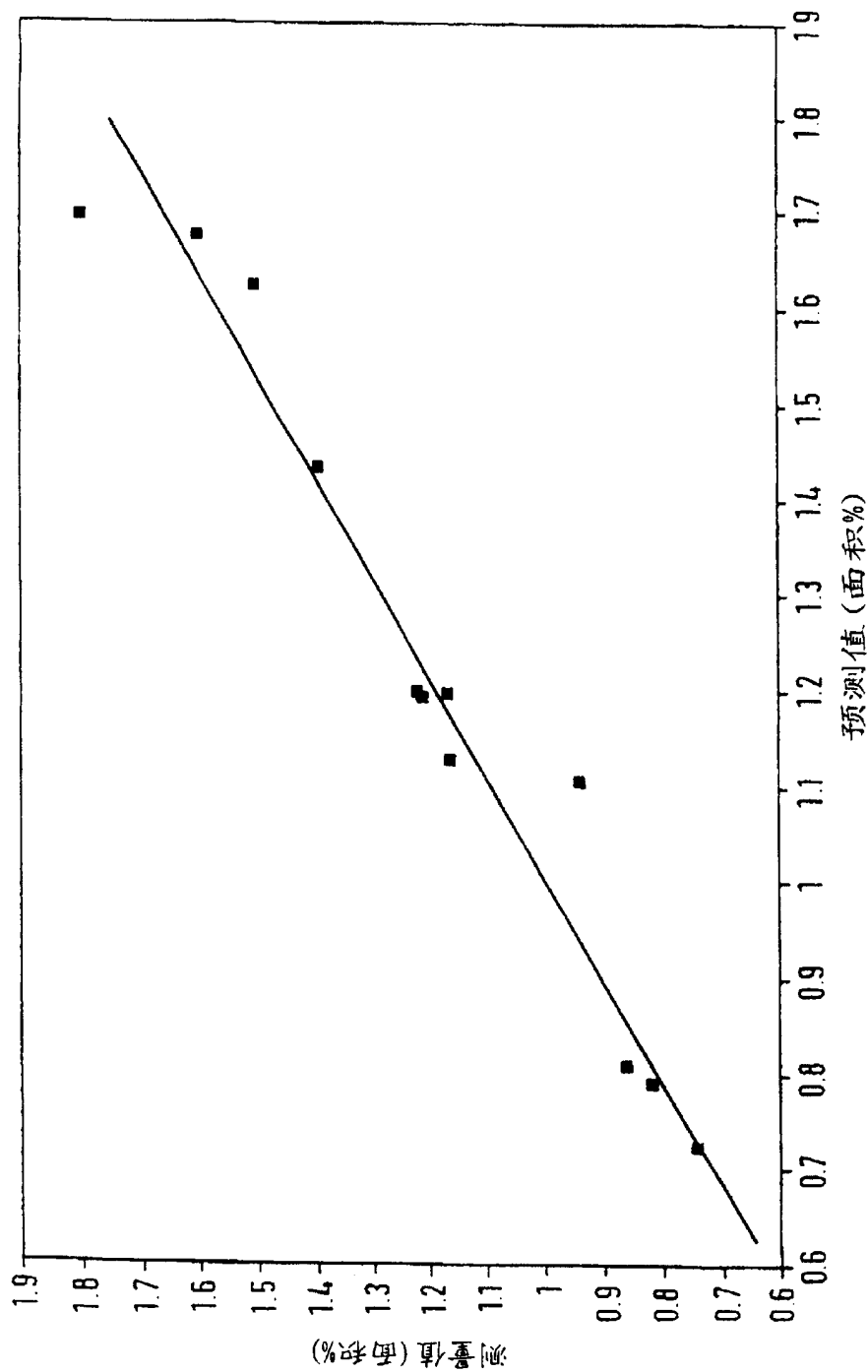


图 5