

19



Octroiraad
Nederland

11 194272

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 9401229

22 Ingediend: 26.07.1994

51 Int.Cl.7
C07C237/46, C07C231/24

30 Voorrang:
30.07.1993 IT MI93A01720
20.04.1994 IT MI94A00760

43 Ter inzage gelegd:
16.02.1995 I.E. 1995/04

44 Openbaargemaakt:
02.07.2001 I.E. 2001/07

47 Dagtekening:
05.11.2001

45 Uitgegeven:
02.01.2002 I.E. 2002/01

73 Octrooihouder(s):
Bracco International B.V. te Amsterdam.

72 Uitvinder(s):
Marco Villa te Milaan (IT)
Maurizio Palocchi te Milaan (IT)

74 Gemachtigde:
Mr. Ir. A.W. Prins c.s. te 2508 DH Den Haag.

54 Werkwijze voor de kristallisatie van iopamidol.

Werkwijze voor de kristallisatie van iopamidol

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de kristallisatie van iopamidol, welke de behandeling van een oplossing van iopamidol met een alcohol omvat.

- 5 Een dergelijke werkwijze is bekend uit GB-A-1.472.050. Dit geschrift beschrijft de synthese van iopamidol. Het product wordt volgens deze publicatie geïsoleerd door verdamping uit de waterige oplossing en de opwerking geschiedt door middel van herkristallisatie uit water of ethanol.

- Het product dat gekristalliseerd wordt uit ethanol bevat een hoeveelheid ethanol die overeenkomt met 4000–8000 ppm, die niet verwijderd kan worden, noch door verhitting bij hoge temperaturen noch onder
10 vacuüm. Het resulterende product is dan ook niet geschikt omdat het ethanolgehalte te hoog is. In feite vereisen de Amerikaanse Farmacopees dat geen enkele onzuiverheid aanwezig is in hoeveelheden groter dan 5000 ppm. Een dergelijke zuiverheid is alleen te verkrijgen door het uitvoeren van aanvullende zuiveringsstappen, bijvoorbeeld gebruikmakend van ionenwisselingsharsen.

- Op dezelfde wijze is iopamidol gekristalliseerd uit water niet geschikt, ten gevolge van het kristallisatie-
15 water dat een lange verhitting bij temperaturen die hoger zijn dan 100°C nodig heeft om verwijderd te worden.

Verder is de opbrengst van de kristallisatie uit water zeer laag en het proces is dan ook eveneens niet geschikt uit economisch oogpunt.

- De onderhavige uitvinding beoogt een werkwijze te verschaffen welke bovengenoemde nadelen niet
20 heeft en waarmee hoge opbrengsten iopamidol kan worden verkregen met geschikte karakteristieken volgens de vereisten van de Farmacopees.

- Gevonden is dat het niet noodzakelijk is om uit te gaan van vast ruw iopamidol, maar dat het mogelijk is om het gewenste product te verkrijgen door direct een waterige oplossing van het product te behandelen met een butanol. Derhalve betreft de onderhavige uitvinding een werkwijze van het in de aanhef genoemde
25 type, gekenmerkt doordat de alcohol een butanol is, gekozen uit n-butanol, sec-butanol, isobutanol, t-butanol of mengsels daarvan, en dat de oplossing van iopamidol een waterige oplossing, afkomstig uit voorafgaande stappen van de synthese of van de zuivering van het iopamidol is.

- Overigens is bekend uit de WO 88/09328 dat het ruwe iopamidol, dat verkregen wordt door afdamping uit de waterige oplossing en vervolgens gekristalliseerd wordt uit absolute ethanol, een HPLC zuiverheid
30 heeft van 99,4%.

Verder beschrijft de monografie over iopamidol, gepubliceerd in "Analytical Profiles of Drugs Stanstances", vol. 17, blz. 115–154, Academic Press, San Diego, (1988), dat iopamidol gekristalliseerd kan worden uit water, met een zeer langzame kinetiek, waarbij een monohydraat of pentahydraat kristallijnproduct wordt verkregen.

- Met als doel om iopamidol te bereiden met een kristallijne vorm met de karakteristieken die overeenkomen met de vereisten van de Farmacopees, bijvoorbeeld US Pharmacopoeia XXII, blz. 712, hebben de onderhavige uitvinders geprobeerd om iopamidol uit ethanol of water te kristalliseren volgens de literatuur. Hieruit blijkt dat ethanol en water niet geschikt zijn.

- De literatuurgegevens met betrekking tot de oplosbaarheid van iopamidol spreken elkaar nogal tegen en
40 suggereren dan ook geen praktische oplossingen om het kristallisatieprobleem van het product op te lossen.

In het hierboven genoemde Britse octrooischrift wordt bijvoorbeeld vermeld dat iopamidol zeer gemakkelijk oplost in water, met een vrijwel onbegrensde oplosbaarheid in methanol en dat de oplosbaarheid ongeveer 10% is in ethanol bij kamertemperatuur.

- Eén van de uitvinders (E. Felder) van dat patent, beschrijft echter in Bull. Chlm. Farm., 120, blz. 639–648
45 (1981), dat iopamidol zeer goed oplosbaar is in water maar slechts weinig oplosbaar is in methanol en vrijwel onoplosbaar in ethanol, diëthylester, benzeen en chloroform.

Opgemerkt wordt dat in NL-C 175814 butanol is toegepast als oplosmiddel bij kristallisatie van aan iopamidol verwante vaste 2,4,6-trijoodisofthaalamide derivaten.

- De term iopamidol is de internationale niet-merken rechtelijke naam (INN) van de verbinding L-5- α -
50 hydropropionylamino-2,4,6-trijoodisofthaalzuur-bis-(1,3-dihydroxyisopropylamide).

De termen n.butanol, sec.butanol, isobutanol en t.butanol zijn de gewone namen die worden toegepast voor het aangeven van de vier isomeren van butanol met de formule $C_4H_{10}O$ voor 1-hydroxybutaan, 2-hydroxybutaan, 1-hydroxy-2-methylpropaan respectievelijk 1,1-dimethyl-1-hydroxyethaan.

- Hierna zal uit oogpunt van eenvoud de term butanol gebruikt worden om willekeurig n.butanol, sec.butanol, isobutanol of t.butanol aan te duiden, indien niet anders wordt aangegeven.
55

In de werkwijze die onderwerp is van de onderhavige uitvinding, wordt bij voorkeur een gedeelte van het water verwijderd door destillatie totdat iopamidol begint te kristalliseren.

Een hoeveelheid residueel water in het kristallisatiemengsel, bijvoorbeeld zelfs in hoeveelheid water die overeenkomt met het gewicht van iopamidol, levert geen probleem op voor de kwaliteit en opbrengst van het product zelf.

5 De hoeveelheid butanol die toegepast kan worden is 3 tot 20 keer (volume/gewicht) met betrekking tot de hoeveelheid iopamidol die aanwezig is in een waterige oplossing.

Bij voorkeur is de hoeveelheid butanol 3 tot 12 keer (volume/gewicht) met betrekking tot de hoeveelheid iopamidol.

Met meer voorkeur, is de hoeveelheid butanol 3 tot 10 keer (volume/gewicht) met betrekking tot de hoeveelheid iopamidol.

10 Het is duidelijk dat indien het azeotrope mengsel, dat verkregen wordt door destillatie, in zijn componenten scheidt, de butanol herwonnen en opnieuw gebruikt kan worden. In dit geval kunnen lagere hoeveelheden butanol toegepast worden.

15 Anderszins is het eveneens mogelijk om aan het mengsel van water, iopamidol en butanol, een kleine hoeveelheid van eenderde oplosmiddel toe te voegen, bijvoorbeeld toluen, dat in staat is om een ternair azeotroop te vormen met water.

Uit praktisch oogpunt, verdient de directe toepassing van een waterige oplossing van iopamidol de voorkeur, omdat het praktisch en economisch gezien meer voordelen vertoont om niet al het water te verwijderen en omdat het resulterende product betere karakteristieken vertoont met een zeer laag gehalte van residueel oplosmiddel.

20 In een praktische uitvoeringsvorm, die in het bijzonder voordelig is uit industrieel oogpunt, wordt butanol toegevoegd aan een waterige oplossing van iopamidol, waarbij het butanol aanwezig is in een hoeveelheid die 3 tot 20 keer zo groot is (volume/gewicht) dan dat van iopamidol. Het reactiemengsel wordt verhit tot kooktemperatuur om azeotropisch een gedeelte van het water te verwijderen. Iopamidol slaat dan neer.

25 De destillatie wordt voortgezet totdat het water wordt verminderd tot een hoeveelheid die qua gewicht gelijk is aan of lager is dan dat van iopamidol.

Daarna wordt het verhitten gestopt en de temperatuur gebracht tot 10–30°C, bij voorkeur ongeveer 25°C, en iopamidol wordt afgescheiden door filtratie.

30 In een andere praktische uitvoeringsvorm, wordt aan het uitgangsmengsel water, iopamidol en butanol eenderde oplosmiddel toegevoegd, dat in staat is om een azeotroop te vormen met water, bijvoorbeeld toluen.

Ook in dit geval begint een neerslag van iopamidol zich te vormen gedurende de destillatiestap.

35 De karakteristieken van het product dat verkregen wordt met de werkwijze volgens de onderhavige uitvinding, voldoet aan de eisen uit de farmacopees omdat de hoeveelheid butanol die achterblijft in het product lager is dan de grenzen die gesteld worden door de farmacopoeer aan het achterblijvende oplosmiddel, wanneer het product direct verkregen wordt uit de waterige oplossing, is zelfs gelijk aan of lager dan 200 ppm.

Het resulterende product heeft een zeer hoge chromatografische zuiverheid, hoger dan dat van het uitgangproduct in de waterige fase.

40 Op deze wijze is het iopamidol, dat verkregen wordt door het zuiveringsproces volgens de onderhavige uitvinding, in het bijzonder geschikt voor de bereiding van niet-ionogene contrastmedia volgens de gebruikelijke technieken.

Verder zijn de kristallisatie-opbrengsten zeer hoog, ten minste hoger dan 80% en in de meeste gevallen ook hoger van 95%.

45 Voorzover het de onderhavige werkwijze betreft, blijken mengsels van butanolen zich op hoofdzakelijk dezelfde wijze te gedragen als de enkele verbindingen en mengsels van butanolen vallen dan ook onder het idee van de uitvinding.

Om de onderhavige uitvinding verder toe te lichten worden de volgende voorbeelden nu gegeven.

50 Het watergehalte met azeotroop en in het uiteindelijke product werd vastgesteld door middel van Karl-Fisher methode, terwijl het gehalte butanol in het uiteindelijke product bepaald werd door middel van gaschromatografie.

Voorbeeld I

Sec.butanol (1600 ml) werd onder roeren toegevoegd aan een oplossing van iopamidol (200 g; 0,257 mol) in water (200 ml), terwijl de temperatuur op 85°C werd gehouden.

55 De oplossing werd verhit tot refluxtemperatuur, terwijl bij normale druk het mengsel sec.butanol/water met een snelheid van 10 ml/minuut werd gedestilleerd. Gedurende de destillatie begint iopamidol neer te slaan.

Uiteindelijk werden 853 g van sec.butanol/watermengsel (water = 23,1%) afgedestilleerd.

De suspensie werd in 1 uur tot 25°C afgekoeld, gehouden gedurende een verder uur bij 25°C en het precipitaat werd afgefiltreerd en gewassen met sec.butanol (2 x 100 ml).

- Na drogen onder vacuüm bij 60°C tot constant gewicht, werd iopamidol (192 g; 0,247 mol; 96% opbrengst) verkregen; watergehalte = 0,15% en residueel oplosmiddel sec.butanol 200 ppm.

Voorbeeld II

Sec.butanol (1800 ml) werd onder roeren toegevoegd aan een oplossing van iopamidol (200 g; 0,257 mol) in water (270 ml), terwijl de temperatuur op 80°C±2°C werd gehouden.

- 10 De oplossing werd verhit tot refluxtemperatuur, terwijl bij normale temperatuur het mengsel sec.butanol/water met een snelheid van 10 ml/minuut werd gedestilleerd. Gedurende de destillatie begint iopamidol neer te slaan.

Uiteindelijk werden 700 g sec.butanol/watermengsel (water = 22%) afgedestilleerd. Ongeveer 116 g water was nog aanwezig.

- 15 De suspensie werd in 1 uur tot 25°C afgekoeld, gedurende een verder uur bij 25°C gehouden en het neerslag werd afgefiltreerd en gewassen met sec.butanol (2 x 100 ml).

Na drogen onder vacuüm bij 60°C tot constant gewicht, werd iopamidol (190 g; 0,244 mol; 95% opbrengst) verkregen; watergehalte = 0,2%, residueel oplosmiddel sec.butanol 180 ppm.

20 Voorbeeld III

Sec.butanol (150 ml) en toluen (20 ml) werden onder roeren toegevoegd aan een oplossing van iopamidol (20 g; 0,257 mol) in water (30 ml), terwijl de temperatuur op 80–85°C werd gehouden.

Het mengsel werd gebracht tot reflux en een gedeelte van het water werd azotropisch verwijderd. Gedurende de destillatie begint iopamidol te precipiteren.

- 25 Uiteindelijk werd 12 ml water afgedestilleerd.

De suspensie werd afgekoeld in 1 uur tot 25°C, gedurende een verder uur gehouden op 25°C en het precipitaat werd afgefiltreerd en gewassen met sec.butanol (2 x 10 ml).

Na drogen onder vacuüm bij 60°C tot constant gewicht, werd iopamidol (19,2 g; 0,247 mol; 96% opbrengst) verkregen; watergehalte = 0,2%, residueel oplosmiddel sec.butanol 100 ppm en toluen 2 ppm.

30

Voorbeeld IV

n-Butanol (200 ml) werd onder roeren toegevoegd aan een oplossing van iopamidol (20 g; 0,0257 mol) in water, (20 ml), terwijl de temperatuur op 80°C±2°C werd gehouden.

- 35 De oplossing werd verhit tot een refluxtemperatuur, terwijl water (8,5 g) werd gedestilleerd met een florentijnse fles. Gedurende de destillatie begint iopamidol neer te slaan.

De destillatie werd vervolledigd door aansluitend 54 g n.butanol/watermengsel (water = 21%) te destilleren.

De suspensie werd afgekoeld tot 25°C en het neerslag werd afgefiltreerd en gewassen met n.butanol (2 x 10 ml).

- 40 Na drogen onder vacuüm bij 60°C tot constant gewicht, werd iopamidol (19,4 g; 0,025 mol; 97% opbrengst) verkregen; watergehalte = 0,2%, residueel oplosmiddel n.butanol 70 ppm.

Voorbeeld V

- 45 n-Butanol (200 ml) werd onder roeren toegevoegd aan een oplossing van iopamidol (20 g; 0,0257 mol) in water, (80 ml), terwijl de temperatuur op 80°C±2°C werd gehouden.

De oplossing werd verhit tot koken, terwijl water werd gedestilleerd (72 g) met een florentijnse fles. Gedurende de destillatie begint iopamidol neer te slaan.

De destillatie werd vervolledigd door aansluitend 50 g n.butanol/watermengsel (water = 21%) te destilleren.

- 50 De suspensie werd afgekoeld tot 25°C en het precipitaat werd afgefiltreerd en gewassen met n.butanol (2 x 10 ml).

Na drogen onder vacuüm bij 60°C tot constant gewicht, werd iopamidol (19,3 g; 0,048 mol; 96,5% opbrengst) verkregen; watergehalte = 0,2%, residueel oplosmiddel n.butanol 80 ppm.

55 Voorbeeld VI

Een oplossing van iopamidol (20 g; 0,0257 mol) in water (20 ml) werd tot residu gebracht onder vacuüm (70°C – 30 mmHg).

Sec.butanol (150 ml) werd toegevoegd aan het residu dat water bevatte (2,3%) en het heterogene mengsel, gehouden onder roeren, werd gebracht tot refluxen en gehouden op refluxtemperatuur gedurende 30 minuten.

De suspensie werd afgekoeld tot 25°C en het precipitaat werd afgefilterd en gewassen met sec.butanol 5 (2 x 10 ml).

Na drogen onder vacuüm bij 70°C tot constant gewicht, werd iopamidol (19,4 g; 0,025 mol, 97% opbrengst) verkregen; watergehalte = 0,2%, residueel oplosmiddel n.butanol 1300 ppm.

Voorbeeld VII

10 Een mengsel van iopamidol (20 g; 0,0257 mol), water (20 ml) en isobutanol (150 ml) werd verhit tot reflux terwijl water werd gedestilleerd (9 ml).

Gedurende de destillatie begint iopamidol neer te slaan.

Totaal werd 47 g isobutanol/watermengsel (water = 18,3%) afgedestilleerd.

De suspensie wordt afgekoeld tot 25°C en het precipitaat werd afgefilterd en gewassen met isobutanol 15 (2 x 10 ml).

Na drogen onder vacuüm bij 60°C tot constant gewicht, werd iopamidol (19,7 g; 0,0254 mol, 98,5% opbrengst) verkregen; watergehalte = 0,17%, residueel oplosmiddel isobutanol 100 ppm.

Voorbeeld VIII

20 t-Butanol (150 ml) werd onder roeren toegevoegd aan een oplossing van iopamidol (20 g; 0,0257 mol) in water (20 ml), terwijl de temperatuur op 70°C werd gehouden.

De suspensie werd verhit tot refluxtemperatuur, terwijl 57 g van het mengsel t.butanol/water (water = 13,3%) werd gedestilleerd bij normale druk. Gedurende de destillatie begint iopamidol neer te slaan.

De suspensie werd afgekoeld tot 25°C in het precipitaat werd afgefilterd en gewassen met t.butanol (25 x 10 ml).

Na drogen onder vacuüm bij 60°C tot constant gewicht, werd iopamidol (16 g; 0,0206 mol; 80% opbrengst) verkregen; watergehalte = 0,25%, residueel oplosmiddel t.butanol 150 ppm.

Voorbeeld IX

30 Houtskool (8 kg) werd toegevoegd aan een waterige oplossing (2500 l) van iopamidol (ongeveer 290 kg).

Na gedurende 30 minuten roeren en affiltreren van de steenkool, werd de resulterende oplossing geconcentreerd onder vacuüm tot een uiteindelijke concentratie van 70–75 gew.%.
De geconcentreerde oplossing werd verhit tot 85°C, en terwijl de temperatuur werd gehouden tussen 80 en 85°C, werd sec.butanol (1300 kg) toegevoegd.

35 Aan het eind van de toevoeging, werd de resulterende oplossing gehouden op 80–85°C gedurende 30 minuten, en daarna afgekoeld tot 25°C.

Na roeren bij 25°C gedurende 2 uur en filtratie, werd het vaste residu gewassen met sec.butanol (190 kg) en bij 50–55°C onder vacuüm gedroogd.

40 Puur iopamidol (275 kg) werd verkregen.

Conclusies

45 1. Werkwijze voor de kristallisatie van iopamidol, welke de behandeling van een oplossing van iopamidol met een alcohol omvat, met het kenmerk, dat als alcohol n-butanol, sec-butanol, isobutanol, t-butanol of mengsels daarvan toegepast wordt, en dat de oplossing van iopamidol een waterige oplossing is, afkomstig uit voorafgaande stappen van de synthese of van de zuivering van het iopamidol.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de hoeveelheid butanol 3 tot 20 keer de hoeveelheid iopamidol aanwezig in de waterige oplossing is, uitgedrukt als volume/gewicht.

50 3. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat het mengsel water, iopamidol en butanol wordt verhit tot koken om het aanwezige water geheel of gedeeltelijk te verwijderen.

4. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat een oplosmiddel dat in staat is om een ternaire azeotroop te vormen, wordt toegevoegd aan het mengsel van water, iopamidol en butanol.