



(51) МПК  
*C07C 231/02* (2006.01)  
*C07C 231/24* (2006.01)  
*C07C 233/69* (2006.01)  
*C07C 235/68* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2011127392/04, 12.10.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 12.10.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 05.12.2008 KR 10-2008-0123138  
 09.09.2009 KR 10-2009-0085014

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2013 Бюл. № 1

(45) Опубликовано: 10.05.2013 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: RU 2010148589 А, 27.05.2012. US 7723544  
 В2, 25.05.2010. WO 2010/064785 А2, 10.06.2010.  
 WO 2010/057765 А1, 27.05.2010. WO  
 2007/065534 А1, 14.06.2007.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: 05.07.2011

(86) Заявка РСТ:  
 KR 2009/005827 (12.10.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2010/064785 (10.06.2010)

Адрес для переписки:  
 129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,  
 ООО "Юридическая фирма Городисский и  
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

**ЧОЙ Соо-Дзин (KR),  
 ЛИ Биунг-Гоо (KR),  
 ЛИ Хан-Кук (KR),  
 ЛИМ Йоунг-Моок (KR),  
 КИМ Вол-Йоунг (KR),  
 ЛИ Дзоон-Хван (KR)**

(73) Патентообладатель(и):

**ДАЕВУНГ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,  
 ЛТД. (KR)**

**(54) СПОСОБ СЕЛЕКТИВНОЙ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ Z-ИЗОМЕРА ИОПРОМИДА**

(57) Реферат:

Предложен способ селективной кристаллизации Z-изомера иодсодержащего рентгеноконтрастного средства - иопромида формулы (1), включающий а) растворение неочищенного иопромида или концентрата иопромида, содержащих E- и Z-формы изомеров в спирте; и б) нагревание полученного спиртового раствора при 100-150°C, чтобы получить кристаллический Z-изомер иопромида. Также заявлен способ получения композиции, включающей Z-изомер

иопромида формулы (1), заключающийся в i) селективной кристаллизации Z-изомера иопромида по п.1 из неочищенного иопромида, включающего смесь E- и Z-изомеров иопромида или концентрата иопромида, чтобы получить кристаллический Z-изомер иопромида; и ii) растворении полученного кристаллического Z-изомера иопромида вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом. Технический результат заключается в возможности получения иопромида с высоким содержанием Z-изомера. 2 н. и 13 з.п. ф-лы, 7

R U 2 4 8 1 3 2 5 C 2

R U 2 4 8 1 3 2 5 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07C 231/02* (2006.01)  
*C07C 231/24* (2006.01)  
*C07C 233/69* (2006.01)  
*C07C 235/68* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2011127392/04, 12.10.2009**

(24) Effective date for property rights:  
**12.10.2009**

Priority:

(30) Convention priority:  
**05.12.2008 KR 10-2008-0123138**  
**09.09.2009 KR 10-2009-0085014**

(43) Application published: **10.01.2013 Bull. 1**

(45) Date of publication: **10.05.2013 Bull. 13**

(85) Commencement of national phase: **05.07.2011**

(86) PCT application:  
**KR 2009/005827 (12.10.2009)**

(87) PCT publication:  
**WO 2010/064785 (10.06.2010)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO**  
**"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**ChOJ Soo-Dzin (KR),**  
**LI Biung-Goo (KR),**  
**LI Khan-Kuk (KR),**  
**LIM Joung-Mook (KR),**  
**KIM Vol-Joung (KR),**  
**LI Dزون-Khvan (KR)**

(73) Proprietor(s):

**DAEVUNG FARMAS'JuTIKAL KO., LTD. (KR)**

**(54) METHOD FOR SELECTIVE CRYSTALLISATION OF Z-ISOMER OF IOPROMIDE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.  
SUBSTANCE: disclosed is a method for selective crystallisation of the Z-isomer of an iodine-containing radiocontrast agent - iopromide of formula (1), involving a) dissolving crude iopromide or iopromide concentrate which contains E and Z forms of isomers in an alcohol; and b) heating the obtained alcohol solution at 100-150°C to obtain a crystalline Z-isomer of iopromide. Also disclosed is a method of producing a composition which contains a Z-isomer of iopromide of formula (1), involving i)

selective crystallisation of the Z-isomer of iopromide according to claim 1 from crude iopromide which contains a mixture of E- and Z-isomers of iopromide or iopromide concentrate to obtain a crystalline Z-isomer of iopromide; and ii) dissolving the obtained crystalline Z-isomer of iopromide together with a pharmaceutically acceptable excipient.

EFFECT: enabling production of iopromide with high content of the Z-isomer.

15 cl, 7 ex, 2 tbl, 2 dwg

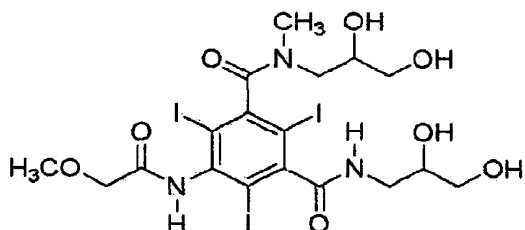
**Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к способу селективной кристаллизации Z-формы изомера иопромида из неочищенного кристаллического иопромида, содержащего смесь E- и Z-изомеров иопромида, и к композиции, включающей Z-изомер иопромида, полученный указанным способом.

**Уровень техники**

Иопромид 5-метоксиацетиламино-2,4,6-трийодизофталевой кислоты [(2,3-дигидрокси-N-метил-пропил)-(2,3-дигидроксипропил)]диамид формулы (I) является иодсодержащим рентгеноконтрастным средством, которое имеет 3 объемных атома йода в положениях 2, 4 и 6 фенильной группы, которые пространственно препятствуют свободному вращению дигидроксипропил-N-метиламиногруппы, так что имеют место два атропизомера (M. Oki, Topics in Stereochemistry, v. 14, 1983, pp. 1-81; и H. Staab et al., Tetrahedron Letters, no. 38, 1966, pp. 4593-4598).

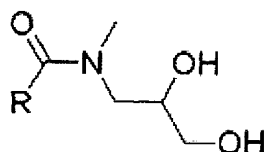
(Формула 1)



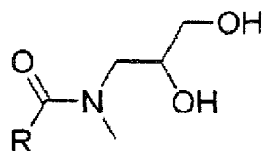
Помимо двух атропизомеров иопромида также существуют E- и Z-изомеры, образующиеся из-за пространственного затруднения свободного вращения вдоль связи между атомом углерода и атомом азота амидных связей. Соответственно, иопромид состоит из смеси четырех изомеров - E1, E2, Z1 и Z2. В одном из атропизомеров замещенный атом азота находится выше плоскости бензольного ядра иопромида, в то время как в другом атом азота лежит ниже плоскости бензольного ядра.

Как показано в формулах 2A и 2B, формы E и Z могут отличаться расположением заместителей вокруг связи C-N дигидрокси-N-метилпропил амидной группы.

(Формула 2A)



(Формула 2B)



где R представляет собой фенильную группу иопромида.

Эти изомеры имеют различные физические свойства и относительное количество единственного изомера, так же как относительное содержание изомеров отрегулировано в фармацевтическом составе. Согласно фармакопее США (the United States Pharmacopoeia, 31<sup>st</sup> Edition, 2008, pp. 2433-2435), фармацевтический сырьевой материал должен содержать 40-50% формы 1 изомера и 49-60% формы 2 изомера, и лекарственный продукт должен содержать от 8,0 до 12,0% изомера E1, от 9,0 до 14,0% изомера E2, от 32,0 до 40,0% изомера Z1 и от 38,0 до 46,0% изомера Z2.

С другой стороны, отсутствует эффективный способ кристаллизации иопромида в

настоящее время. Патент США 4364921 раскрывает способ получения иопромида, но способ не использует заключительную стадию кристаллизации. Несмотря на то, что в европейском патенте EP 1 025 067 и английском патенте GB 2 280 436 описан способ промывки и кристаллизации иопамидола и иодиксанола, в них не раскрыта никакая-либо процедура кристаллизации иопромида или изомеров иопромида.

Инъекционный состав иопромида может быть получен растворением фармацевтического сырьевого материала в воде, добавлением фармацевтически приемлемых эксципиентов к раствору, и стерилизацией его, но когда используют обычный сырьевой материал иопромида, содержащий E- и Z-изомеры, для получения фармацевтического продукта, относительное содержание изомеров в продукте часто не соответствует указанным правилам.

В международной публикации WO 2007/065534 описан способ регенерации иопромида, пригодного для фармацевтических целей, из раствора иопромида. Однако в ней просто описано выделение изомеров форм 1 и 2 и поэтому трудно выборочно получить Z-изомер иопромида.

Авторы настоящей заявки нашли способ селективного растворения и кристаллизации Z-изомера иопромида из кристаллического иопромида или концентрата иопромида, содержащего E- и Z-изомеры.

### **Сущность изобретения**

Соответственно, целью настоящего изобретения является предоставление высокопродуктивного способа селективной кристаллизации Z-изомера иопромида из неочищенного иопромида или концентрата иопромида, содержащего смесь E- и Z-изомеров.

Другой целью настоящего изобретения является предоставление способа получения состава, включающего Z-изомер иопромида, полученного вышеупомянутым способом кристаллизации.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения описан способ селективной кристаллизации Z-изомера иопромида, включающий а) растворение неочищенного иопромида или концентрата иопромида, содержащего E- и Z-изомеры в спирте; и б) нагревание образующегося спиртового раствора, чтобы селективно получить кристаллический Z-изомер иопромида.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения обеспечивают способ получения состава, включающего Z-изомер иопромида, включающий i) селективную кристаллизацию Z-изомера иопромида из неочищенных кристаллов, содержащих смесь E- и Z-изомеров иопромида, или концентрата иопромида, чтобы получить кристаллический Z-изомер иопромида; и ii) растворение кристаллического Z-изомера иопромида совместно с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

### **Краткое описание чертежей**

Вышеупомянутые и другие цели и особенности настоящего изобретения будут становиться очевидными из следующего описания изобретения, при взятии вместе с сопровождающими рисунками, на которых, соответственно, показаны:

Фиг. 1 - хроматограмма кристалла иопромида по изобретению, содержащего Z-изомер, полученный в Примере 1; и

Фиг. 2 - хроматограмма кристалла неочищенного иопромида, содержащего E- и Z-изомеры.

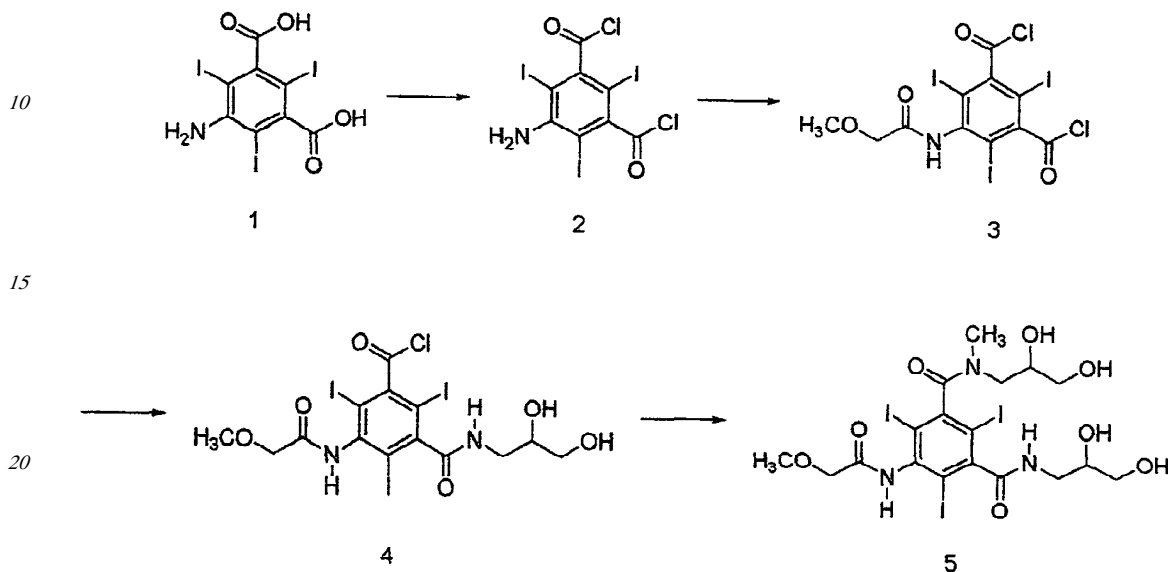
### **Подробное описание изобретения**

В настоящем изобретении описан способ селективной кристаллизации Z-изомера иопромида, включающий а) растворение неочищенного иопромида, содержащего

смесь E- и Z-изомеров, или концентрата иопромида в спирте; и b), нагревание спиртового раствора, чтобы селективно получить кристаллический Z-изомер иопромида.

Как показано в Схеме 1, неочищенный иопромид может быть получен способом, раскрытым в патенте США 4364921:

<Схема 1>



Неочищенный иопромид или концентрат иопромида могут содержать изомеры в отношении E-изомер: Z-изомер от 1:0,5 до 1:10, и от 0 до 15 вес.% влаги.

В стадии а) настоящего изобретения объем (мл) спирта, который будет использоваться для растворения неочищенных кристаллов иопромида или концентрата иопромида, является соответственно 0,1-10-кратным, предпочтительно 1-3-кратным весу (г) кристаллов неочищенного иопромида или концентрата иопромида. Предпочтительным спиртом, используемым здесь является нормальный или разветвленный алифатический C<sub>1-10</sub> спирт, предпочтительно, метанол, этанол, изопропанол, n-бутанол, втор-бутанол, пентанол, октанол, деканол или их смесь.

В стадии b) настоящего изобретения термическая обработка может быть достигнута различными методами, известными в технологии, предпочтительно нагреванием с обратным холодильником. Z-Изомер может быть селективно кристаллизован нагреванием с обратным холодильником в течение 1-48 часов, при поддержке внешней температуры сосуда от 50 до 200°C, предпочтительно, от 80 до 180°C, более предпочтительно, от 100 до 150°C, при нормальном атмосферном давлении. Время нагревания с обратным холодильником может быть изменено в зависимости от масштаба эксперимента, то есть масса неочищенного иопромида и вышеупомянутый интервал времени предназначены иллюстрировать настоящее изобретение, не ограничивая его объем.

Содержание Z-изомера в кристаллах иопромида, полученных вышеупомянутым способом, составляет предпочтительно 85-100%, или кристаллы иопромида могут состоять из 100% Z-формы изомера или содержать 5% или меньше E-формы изомера.

Когда кристаллизацию проводят способом по настоящему изобретению, время нагревания с обратным холодильником может быть сокращено и поэтому количество продуктов разложения из-за воздействия высокой температуры в течение долгого времени может быть снижено.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения обеспечивают способ

получения состава, включающего Z-изомер иопромида, включающий i) селективную кристаллизацию Z-изомера иопромида из неочищенного иопромида, включающего смесь E- и Z-изомеров иопромида или концентрата иопромида, чтобы получить кристаллический Z-изомер иопромида; и ii) растворение кристаллического Z-изомера иопромида, и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Стадия i) кристаллизации в вышеуказанном способе получения состава характеризуется включением 1) растворения неочищенного иопромида или концентрата иопромида, содержащего E- и Z-изомеры в спирте; и 2) нагревание образующегося спиртового раствора, чтобы получить кристаллический Z-изомер иопромида, и детали способа получения являются теми же самыми, что и детали вышеупомянутого способа кристаллизации Z-изомера иопромида.

Средство регуляции pH, такое как NaOH, и стабилизатор, такой как кальцийдинатриевая соль ЭДТУК (этилендиаминтетрауксусной кислоты), могут использоваться в способе получения Z-изомер-содержащего состава (смотри патент США 4634921), а водным растворителем, как используется здесь, может быть вода.

Состав, включающий Z-изомер иопромида, полученный вышеупомянутым способом, может стерилизоваться и быть составлен в форме состава для инъекций, и бесцветный и прозрачный жидкий состав предпочтителен.

С Z-изомером иопромид-содержащего состава, полученным способом по настоящему изобретению, фармацевтическое сырье делает отношения E1, -E2, -Z1- и Z2-изомеров такими, чтобы удовлетворять стандартам, подходящим для фармацевтического состава, такого, как описан в Фармакопее Соединенных Штатов (USP). Отношение форма 1 изомера:форма 2 изомера могут рассматриваться как отношение Z1-изомер : Z2-изомер, так как отношение форма 1 изомера:форма 2 изомера обычно относится к (E1+Z1):(E2+Z2), а отношения относительных количеств E1 к Z1 и E2 к Z2 не регулируются. В этой связи, при регулировке относительные количества изомеров иопромида в неочищенном фармацевтическом материале на основе Z1 и Z2 будут намного лучше (воспроизводимо) удовлетворять указанному стандарту.

Настоящее изобретение будет описано далее подробно в отношении следующих Примеров. Однако следует понимать, что существующее изобретение не ограничивается определенными Примерами.

### **Пример 1**

#### **Кристаллизация Z-изомера с применением этанола**

10 г 5-метоксиацетиламино-2,4,6-трийодизофталевой кислоты [(N-метил-2,3-дигидроксипропил)-(2,3-дигидроксипропил)]диамида, содержащего 0,5 вес.% влаги (12,64 ммоль), синтезировали способом, раскрытым в патенте США 4364921. Далее, неочищенные кристаллы, полученные указанным способом, растворяли в 10 мл безводного этанола, и раствор кипятили с обратным холодильником, поддерживая внешнюю температуру сосуда при 120°C. Затем кристаллы Z-изомера иопромида, полученные кипячением с обратным холодильником в течение 6 часов и охлаждением до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа и фильтровали. Выделенные твердые кристаллы промывали безводным этанолом, охлажденным до 0-5°C, и сушили при 80°C при пониженном давлении, чтобы получить 9,5 г соединения (выход 96%) в форме белого твердого вещества.

Содержание изомера в полученных кристаллах определяли жидкостной хроматографией, используя колонку 4,6 мм × 25 см (5 мкм набивка L1) согласно способу, описанному в Фармакопее Соединенных Штатов (USP), а результаты на

Фиг. 2 показали, что кристаллы состояли из 46,4% Z1 и 53,6% Z2 (содержание Z-изомера 100%).

Далее, неочищенные кристаллы иопронида, полученные способом, раскрытым в патенте США 4364921, анализировали так же, как показано выше, и результаты показаны на Фиг. 1.

### **Пример 2**

#### **Кристаллизация Z-изомера с применением этанола**

10 г 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триидизофталевой кислоты [(N-метил-2,3-дигидроксипропил)-(2,3-дигидроксипропил)]диамида, содержащего 3,0 вес.% влаги (12,64 ммоль), синтезировали способом, раскрытым в патенте США 4364921. Далее, неочищенные кристаллы, полученные указанным способом, растворяли в 10 мл безводного этанола и раствор кипятили с обратным холодильником, поддерживая внешнюю температуру сосуда при 120°C. Затем кристаллы Z-изомера иопронида, полученные кипячением с обратным холодильником в течение 6 часов и охлаждением до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа и фильтровали. Выделенные твердые кристаллы промывали безводным этанолом, охлаждали до 0-5°C и сушили при 80°C при пониженном давлении, чтобы получить 9,5 г соединения (выход 90%) в форме белого твердого вещества.

Содержание изомеров в полученных кристаллах определяли так же, как в вышеупомянутом Примере 1.

Содержание изомеров в полученных кристаллах: 46,8% Z1, 53,2% Z2 (содержание Z-изомера: 100 %).

### **Пример 3**

#### **Кристаллизация Z-изомера с применением изопропанола**

10 г 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триидизофталевой кислоты [(N-метил-2,3-дигидроксипропил)-(2,3-дигидроксипропил)]диамида, содержащего 3,0 вес.% влаги (12,64 ммоль), синтезировали способом, раскрытым в патенте США 4364921. Далее, неочищенные кристаллы, полученные указанным способом, растворяли в 10 мл изопропанола, и раствор кипятили с обратным холодильником, поддерживая внешнюю температуру сосуда при 120°C. Затем кристаллы Z-изомера иопронида, полученные кипячением с обратным холодильником в течение 6 часов и охлаждением до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа и фильтровали. Выделенные твердые кристаллы промывали изопропанолом, охлаждали до 0-5°C, и сушили при 80°C при пониженном давлении, чтобы получить 9,5 г соединения (выход: 95%) в форме белого твердого вещества.

Содержание изомеров в полученных кристаллах определяли так же, как в вышеупомянутом Примере 1.

Содержание изомеров в полученных кристаллах: 45,5% Z1, 54,5% Z2 (содержание Z-изомера 100 %).

### **Пример 4**

#### **Кристаллизация Z-изомера с применением метанола**

10 г 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триидизофталевой кислоты [(N-метил-2,3-дигидроксипропил)-(2,3-дигидроксипропил)]диамида, содержащего 3,0 вес.% влаги (12,64 ммоль), синтезировали способом, раскрытым в патенте США 4364921. Далее, неочищенные кристаллы, полученные указанным способом, растворяли в 5 мл изопропанола, и раствор кипятили с обратным холодильником, поддерживая внешнюю температуру сосуда при 120°C. Затем кристаллы Z-изомера иопронида, полученные кипячением с обратным холодильником в течение 12 часов и



охлаждением до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа и фильтровали. Выделенные твердые кристаллы промывали изопропанолом, охлаждали до 0-5°C, и сушили при 80°C при пониженном давлении, чтобы получить 8,5 г соединения (выход 85%) в форме белого твердого вещества.

5 Содержание изомеров в полученных кристаллах определяли так же, как в вышеупомянутом Примере 1.

Содержание изомеров в полученных кристаллах: 47,6% Z1, 52,4% Z2 (содержание Z-изомера 100 %).

#### 10 **Пример 5**

##### **Кристаллизация Z-изомера с применением н-бутанола**

10 г 5-метоксиацетиламино-2,4,6-триидоизофталевой кислоты [(N-метил-2,3-дигидроксипропил)-(2,3-дигидроксипропил)]диамида, содержащего 3,0 вес.%

15 влаги (12,64 ммоль), синтезировали способом, раскрытым в патенте США 4364921. Далее, неочищенные кристаллы, полученные указанным способом, растворяли в 10 мл бутанола, и раствор кипятили с обратным холодильником, поддерживая внешнюю температуру сосуда при 120°C. Затем кристаллы Z-изомера иопронида, полученные кипячением с обратным холодильником в течение 6 часов и охлаждением до

20 комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа и фильтровали. Выделенные твердые кристаллы промывали н-бутанолом, охлаждали до 0-5°C, и сушили при 80°C при пониженном давлении, чтобы получить 9,5 г соединения (выход 95%) в форме белого твердого вещества.

25 Содержание изомеров в полученных кристаллах определяли так же, как в вышеупомянутом Примере 1.

Содержание изомеров в полученных кристаллах: 48,3% Z1, 51,7% Z2 (содержание Z-изомера 100%).

30 Количество свободного йодида и остаточного растворителя в каждом кристаллах иопронида, полученных в Примерах 1-5, определяли согласно методу, описанному в Фармакопее Соединенных Штатов, 31-е издание, с использованием потенциометрического титратора и газовой хроматографии, так как их сравнивали со стандартными пределами концентрата, описанными в Фармакопее Соединенных Штатов (Фармакопея) и указаниях Международной конференции по вопросам

35 гармонизации для регистрации лекарственных препаратов для использования человеком (Конференция). Результаты показаны в Таблице 1. Стандартные пределы концентрата остаточных растворителей для метанола (MeOH), изопропанола (ИП) и н-бутанола (н-BuOH) были вычислены на основании Допустимого Ежедневного Воздействия (ДЕВ), описанного в указаниях Конференции, а стандартный предел концентрата остаточного этанола (EtOH) был вычислен на основании ДЕВ,

40 описанного в Фармакопее.

Методы вычисления стандартных пределов концентрата остаточных растворителей с ДЕВ следующие:

45 1) максимальная суточная доза иопронида (Ultravist™ 370, на основании стандарта Департамента по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (Департамент): (769 мг/мл) предоставление 225 мл=173,025 г/день;

50 2) справочные пределы концентрата остаточного растворителя (частей на миллион)=(1000 предоставление ДЕВ)/суточная доза,

i) MeOH (частей на миллион)=(1000×30 мг/день)/(173,025 г/день)=173,38 частей на миллион.

ii) ИП (частей на миллион)=(1000×50 мг/день)/(173,025 г/день)=288,976 частей на миллион;

iii) n-BuOH (частей на миллион)=(1000×50 мг/день)/(173,025 г/день)=288,976 частей на миллион.

5

Пример	Количество свободного иода (Стандартное количество: 0,002%; Фармакопея США)	Остаточные растворители	
		Стандартная величина	Измеренная величина
1	0,000099%	EtOH 4000 частей на миллион (Фармакопея США)	EtOH 35 частей на миллион
2	0,0001765%	EtOH 4000 частей на миллион (Фармакопея США)	EtOH 51 частей на миллион
3	0,0004524%	ИП 288,98 частей на миллион (ДЕВ 50 мг/день)	ИП 55 частей на миллион
4	0,0003476%	MeOH 173,38 частей на миллион (ДЕВ 30 мг/день)	MeOH 63 частей на миллион
5	0,000241%	n-BuOH 288,98 частей на миллион (ДЕВ 50 мг/день)	n-BuOH 44 частей на миллион

10

15

Как может быть видно из вышеуказанной Таблицы 1, кристаллы иопромида, полученные способом по настоящему изобретению, удовлетворяют стандартам, описанным в Фармакопее США и указаниях Конференции, а способ по настоящему изобретению имеет эффективность, превосходящую эффективность обычных способов с точки зрения снижения времени кипячения с обратным холодильником и снижения количества продуктов разложения.

25

#### **Испытательный Пример 1**

##### **Получение фармацевтического состава и отношения изомеров в составе**

62,34 г кристаллов иопромида, содержащих только Z-изомер, полученный в Примере 1 (46,4% Z1-изомера и 53,6% Z2-изомера) растворяли в 0,01 г этилендиаминтетрауксуснокислого кальция и 100 мл вторичной дистиллированной воды, и затем pH 7,2 раствора устанавливали с помощью 0,1N NaOH. Раствор выливали в емкость и стерилизовали в течение 20 минут при 120°C, чтобы получить фармацевтический состав. Как показано в Таблице 2, относительное количество изомеров иопромида в составе удовлетворяло стандартам, описанным в Фармакопее США.

35

#### **Сравнительный Пример**

Фармацевтический состав получали из 62,34 г кристаллов иопромида (8,76% E1-изомера, 10,60% E2-изомера, 39,68% Z1-изомера и 40,97% Z2-изомера) так же как в вышеуказанном Испытательном Примере 1. Затем анализировали отношения изомеров иопромида в составе. Как показано в Таблице 2, относительное количество изомеров иопромида в составе не удовлетворяло стандартам, описанным в Фармакопее США.

40

45

	E1	E2	Z1	Z2
Стандартный количественный показатель (Фармакопея США)	8,0-12,0%	9,0-14%	32,0-40%	38,0-46,0%
Испытательный Пример 1	9,11%	10,5%	38,64%	41,7%
Сравнительный Пример 1	12,41%	14,42%	35,10%	38,07%

50

В то время как изобретение было описано относительно вышеупомянутых определенных вариантов, следует признать, что различные модификации и изменения могут быть сделаны в изобретении специалистами в технологии, которые также попадают в объем изобретения, как определено приложенной формулой изобретения.

5

### Формула изобретения

1. Способ селективной кристаллизации Z-изомера иопромида, представленного формулой (1), включающий:

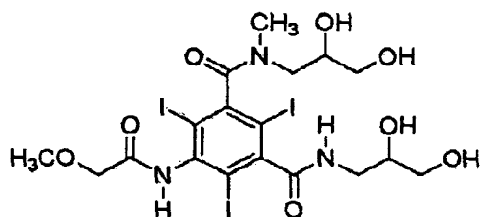
10

а) растворение неочищенного иопромида или концентрата иопромида, содержащих E- и Z-формы изомеров в спирте; и

б) нагревание образующегося спиртового раствора при 100-150°C, чтобы получить кристаллический Z-изомер иопромида:

(Формула 1)

15



20

2. Способ по п.1, в котором содержание Z-изомера в кристаллах иопромида, полученных на стадии б), изменяется от 95 до 100%.

25

3. Способ по п.1, в котором спиртом является неразветвленный или разветвленный алифатический C<sub>1-9</sub> спирт.

4. Способ по п.1, в котором объем (мл) спирта является 0,1-10-кратным весу (г) кристаллов неочищенного иопромида или концентрата иопромида.

30

5. Способ по п.1, в котором стадию б) нагревания проводят кипячением раствора с обратным холодильником, поддерживая внешнюю температуру сосуда от 100 до 150°C.

6. Способ по п.1, в котором отношение E-изомера к Z-изомеру в неочищенном иопромиде или концентрате иопромида изменяется от 1:0,5 до 1:10.

35

7. Способ по п.1, в котором содержание влаги в неочищенном иопромиде или концентрате иопромида изменяется от 0 вес.% до 15 вес.%.

8. Способ получения композиции, включающей Z-изомер иопромида формулы (1), включающий

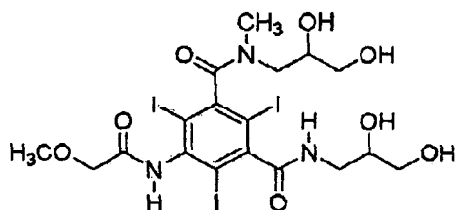
40

i) селективную кристаллизацию Z-изомера иопромида по п.1 из неочищенного иопромида, включающего смесь E- и Z-изомеров иопромида или концентрата иопромида, чтобы получить кристаллический Z-изомер иопромида; и

ii) растворение кристаллического Z-изомера иопромида вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом:

(Формула 1)

45



50

9. Способ по п.8, в котором стадия i) кристаллизации включает а), растворение неочищенных кристаллов, включающих смесь E- и Z- изомеров иопромида или

концентрата иопромида в спирте; и б) нагревание образующегося спиртового раствора при 100-150°C, чтобы получить кристаллический Z-изомер иопромида.

10. Способ по п.8, в котором содержание Z-изомера в кристаллах иопромида изменяется от 95 до 100%.

5 11. Способ по п.9, в котором спиртом является неразветвленный или разветвленный алифатический C<sub>1-10</sub> спирт.

12. Способ по п.9, в котором объем (мл) спирта является 0,1-10-кратным весу (г) кристаллов неочищенного иопромида или концентрата иопромида.

10 13. Способ по п.9, в котором стадию б) нагревания проводят кипячением раствора с обратным холодильником, поддерживая внешнюю температуру сосуда от 100 до 150°C.

14. Способ по п.9, в котором отношение E-изомера к Z-изомеру в неочищенном иопромиде или концентрате иопромида изменяется от 1:0,5 до 1:10.

15 15. Способ по п.9, в котором содержание влаги в неочищенном иопромиде или концентрате иопромида изменяется от 0 вес.% до 15 вес.%.

20

25

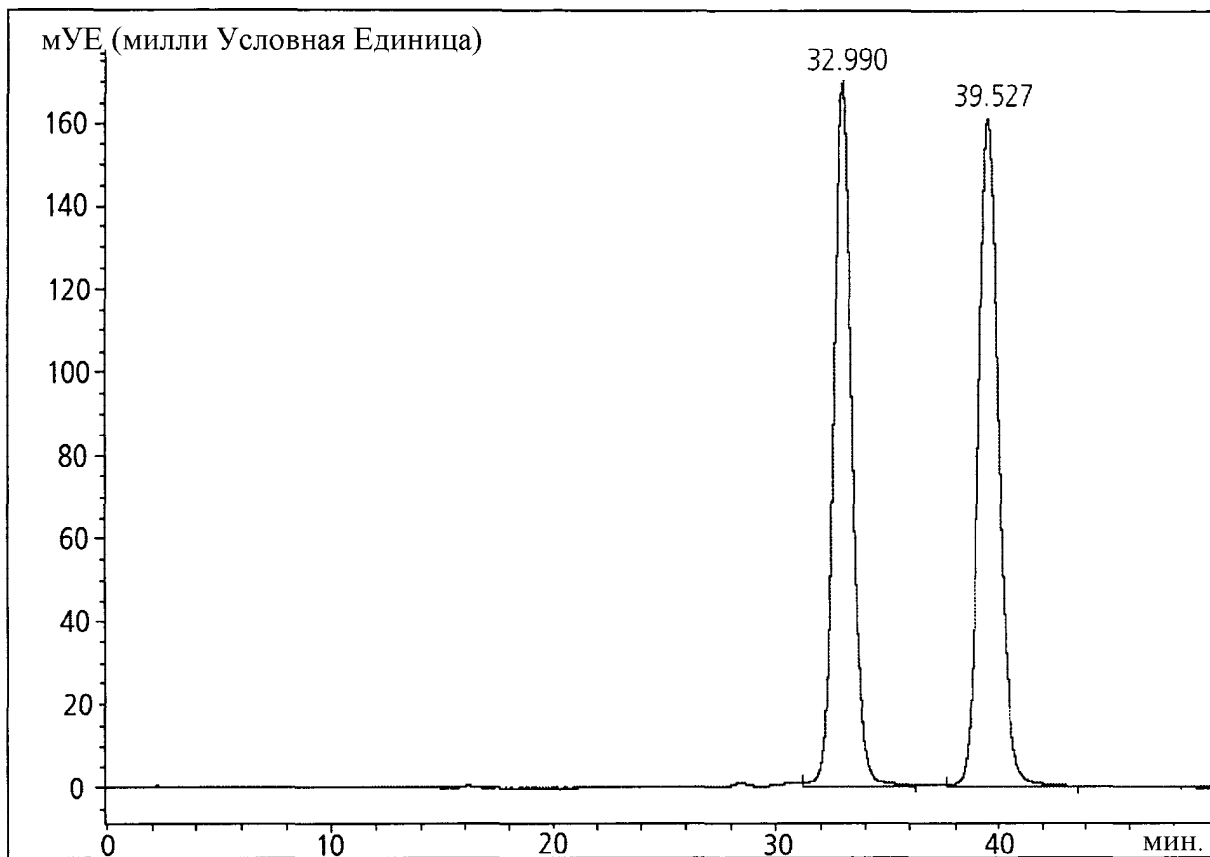
30

35

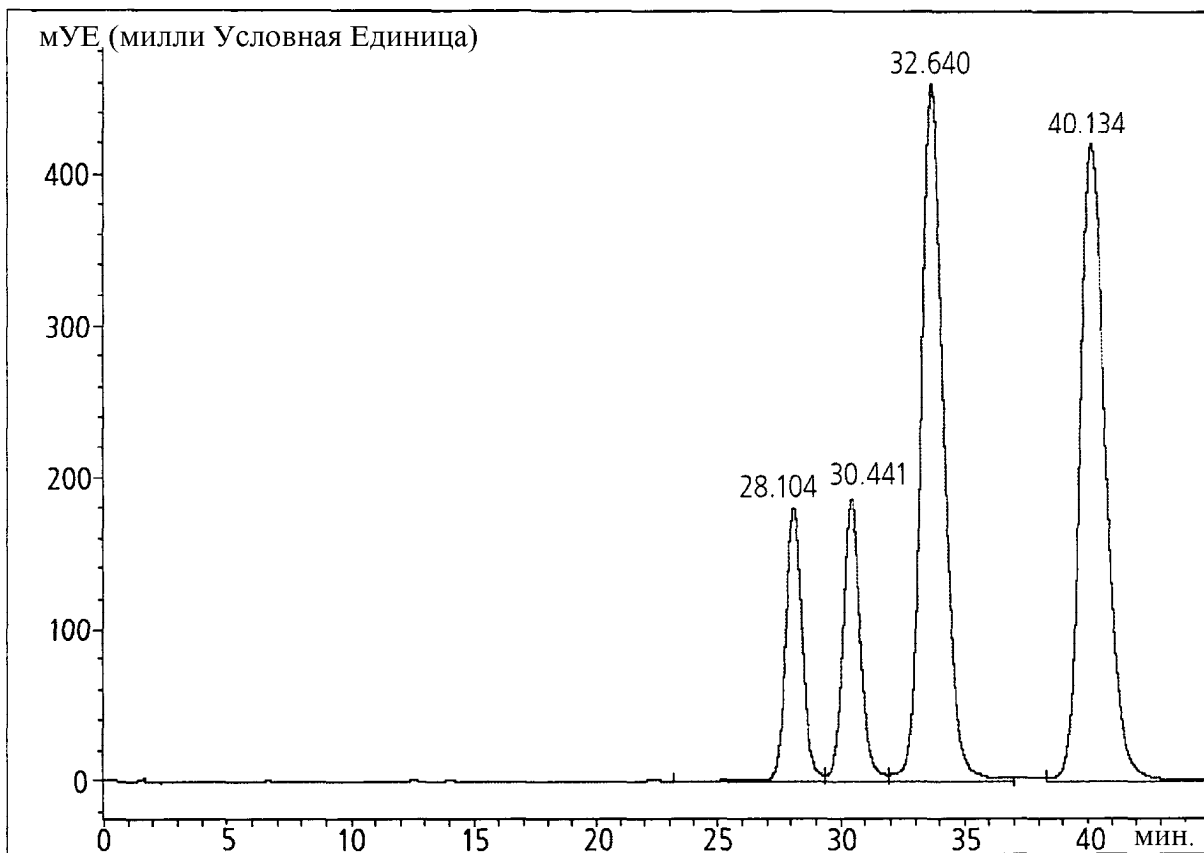
40

45

50



**Фиг. 1**



**Фиг. 2**