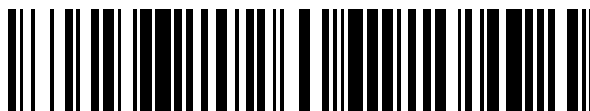


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 598**

51 Int. Cl.:

**B01D 61/02** (2006.01)

**A61K 49/04** (2006.01)

**B01D 15/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2008 PCT/US2008/073796**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2009 WO09029464**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2008 E 08798327 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2185272**

54 Título: **Eliminación de sílice a partir de compuestos hidrosolubles mediante nanofiltración y cromatografía en fase inversa**

30 Prioridad:

**27.08.2007 US 966273 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**23.07.2018**

73 Titular/es:

**LIEBEL-FLARSHEIM COMPANY LLC (100.0%)  
2111 East Galbraith Road  
Cincinnati, OH 45237, US**

72 Inventor/es:

**BAILEY, ALLAN R.;  
WHITE, DAVID H.;  
KASPAR, DERICK L.;  
VANDAS, ROBERT E.;  
GENTILCORE, MICHAEL J.;  
NGUYEN, HUNG V. y  
FUKUNAGA, ANNA K.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 676 598 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Eliminación de sílice a partir de compuestos hidrosolubles mediante nanofiltración y cromatografía en fase inversa

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere generalmente a procesos para la eliminación de ácido monosilícico, sílice polimérica soluble y sílice coloidal de compuestos hidrosolubles.

## 10 Antecedentes de la invención

Las sílices modificadas por vía química se usan ampliamente como soportes de empaquetamiento en separaciones cromatográficas para la purificación de productos hidrosolubles. Generalmente, los empaquetamientos de sílice modificada comprenden sílices derivatizadas a las que se han unido sustituyentes orgánicos, tales como cadenas de alquilo. Estos empaquetamientos se pueden deteriorar y eliminar la sílice como un contaminante en productos purificados como resultado de ataque químico por la fase móvil. Las fases móviles problemáticas incluyen agua, alcoholes de bajo peso molecular, y fases móviles que tienen un pH fuera del intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 7.

20 Hasta la fecha se ha aceptado que la eliminación de sílice en productos purificados es una consecuencia inevitable de la capacidad del empaquetamiento para funcionar de forma adecuada en procesos de purificación por cromatografía. En situaciones en las que el contenido de sílice se debe reducir para satisfacer las especificaciones del producto, tal como para compuestos farmacéuticos, para eliminar la sílice se han usado resinas de intercambio iónico. Véase el documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.204,005 de Doran, *et al.* Sin embargo, la  
25 eliminación de sílice polimérica o coloidal soluble mediante cromatografía de intercambio iónico no es deseable porque las resinas se deben regenerar, se añade una etapa de proceso que genera corrientes de residuo, los costes de operación aumentan, y se requiere un desembolso económico. Además, la cromatografía de intercambio iónico expone el producto deseado a extremos de pH que pueden no ser deseables para medios de contraste para rayos X y está excluida para agentes de MRI. El documento WO97/30735 desvela un proceso de purificación de agentes de  
30 contraste que usa una cromatografía en fase inversa y nanofiltración posterior.

Sigue habiendo la necesidad de procesos para la eliminación eficaz y rentable de sílice de productos hidrosolubles.

## 35 Sumario de la invención

Entre los que los aspectos de la presente invención se encuentra la provisión de un proceso mejorado para la eliminación de ácido monosilícico, sílice polimérica soluble y sílice coloidal de compuestos hidrosolubles.

La presente invención se refiere a un proceso para la purificación de una solución de producto que comprende un  
40 compuesto de producto y sílice polimérica como se define en la reivindicación 1.

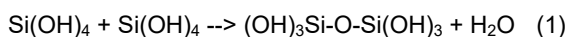
## Descripción de las realizaciones preferentes

45 El proceso de la presente invención es útil para la eliminación de especies de silicio solubles tales como sílice, ácido monosilícico, sílice polimérica y sílice coloidal de compuestos hidrosolubles impuros que tienen un peso molecular en exceso de aproximadamente 400. En una realización, el compuesto hidrosoluble es un agente químico farmacéutico no iónico o iónico, en particular los que se purifican usando cromatografía líquida en fase inversa con sistemas de disolvente de agua y/o alcohol de bajo peso molecular. Un ejemplo de los agentes químicos farmacéuticos de ese tipo son péptidos purificados usando cromatografía líquida en fase inversa. En otra realización,  
50 el agente químico farmacéutico es un compuesto de medio de contraste no iónico radiográfico. En otra realización, el medio de contraste yodado, no iónico radiográfico es un agente de contraste para rayos X. Los ejemplos de agentes de contraste para rayos X de este tipo incluyen, pero no se limitan a, iopamidol, iomeprol, iohexol, iopentol, iopromida, iosimida, ioversol, iotrolán, iotasul, iodixanol, iodecicol, ioglucamida, ioglunida, iogulamida, iosarcol, ioxilán, iopamirón, metrizamida, iobitridol e iosimenol. Los agentes de contraste para rayos X preferentes en la  
55 actualidad incluyen iopamidol, iomeprol, iohexol, ioversol, iodixanol, iotrolán e iosimenol. En otra realización más, el agente químico farmacéutico es un agente de contraste para formación de imágenes por resonancia magnética (MRI), en particular los que contienen un componente lipófilo. Los ejemplos de los agentes de MRI de ese tipo incluyen, pero no se limitan a, gadofosveset trisódico (difenilciclohexil fosfodiéster-Gd-DTPA), gadodetato (Gd-etoxibencil-DTPA), gadomelitol, gadobenato de dimeglumina, y los correspondientes ligandos de los mismos.

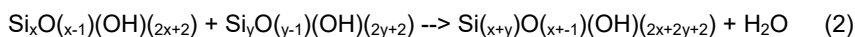
60 Los procesos de síntesis para la preparación de algunos compuestos hidrosolubles a menudo implican una química compleja, múltiples etapas, y numerosos reactivos y productos secundarios. El resultado neto son impurezas que están presentes en los compuestos que son difíciles de eliminar de una forma eficaz y económica. Los métodos cromatográficos tales como cromatografía líquida en fase inversa ("LC") se usan ampliamente para la eliminación de  
65 impurezas estructuralmente relacionadas de compuestos hidrosolubles. En general, las impurezas se eluyen en una o más corrientes de fracción previa de LC y los compuestos hidrosolubles posteriormente se eluyen en una o más

corrientes de fracción de producto purificado de LC. En muchos casos, se usa una fase estacionaria que comprende una estructura principal de sílice derivatizada. Los ejemplos de fases estacionarias a base de sílice incluyen, por ejemplo, alquilsilanos, arilsilanos y haloalquilsilanos. De forma problemática, las fases móviles acusadas, las fases móviles alcohólicas y las fases móviles que tienen un pH fuera del intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 pueden atacar los enlaces de siloxano (Si-O-Si) por vía hidrolítica en la estructura principal de sílice subyacente dando como resultado de ese modo la generación y la liberación de ácido monosilícico (Si(OH)<sub>4</sub>) que se disuelve en corrientes de fracción cromatográfica de producto hidrosoluble. Las fases móviles acuosas incluyen, pero no se limitan a, agua desionizada, agua destilada, soluciones tampón y soluciones acuosas que contienen sales. Las fases móviles alcohólicas generalmente comprenden alcoholes C1-4 y mezclas de los mismos. En realizaciones en las que la pureza del alcohol es inferior a un 100 %, la fase móvil comprende generalmente una mezcla de una fase móvil acuosa y una fase móvil alcohólica.

El Si(OH)<sub>4</sub> disuelto se puede polimerizar en corrientes de fracción de producto en moléculas más grandes que incluyen sílice polimérica soluble, sílice coloidal y partículas de sílice. El Si(OH)<sub>4</sub> es relativamente estable en solución a pH neutro por debajo de su límite de solubilidad, con la solubilidad de la sílice dependiendo de pH, temperatura y composición de la corriente de producto. A concentraciones de Si(OH)<sub>4</sub> más allá del límite de solubilidad, las moléculas de Si(OH)<sub>4</sub> comienzan a formar enlaces de siloxano (Si-O-Si) produciendo oligómeros y polímeros de Si(OH)<sub>4</sub> tales como polímeros de sílice soluble, y soluciones coloidales y/o geles de sílice que son débilmente solubles o insolubles en agua. La polimerización puede continuar dando como resultado la formación de partículas de sílice insolubles. La polimerización generalmente evoluciona de acuerdo con la reacción (1):



De acuerdo con la reacción (2) se pueden formar cadenas de polímero más largas:



Las cinéticas de polimerización de Si(OH)<sub>4</sub> generalmente se ven influidas por la concentración inicial de ácido silícico, temperatura, tiempo, pH y/o la presencia de iones que pueden ejercer una influencia catalítica o pueden aumentar la fuerza iónica de la solución. Sin embargo, por lo general la sílice coloidal no se forma durante escenarios de proceso habituales en los que el pH es aproximadamente neutro, la concentración de ácido silícico no es elevada, por ejemplo no superior aproximadamente 2000 µg de SiO<sub>2</sub> por ml, y los tiempos de procesamiento totales se encuentran en el orden de menos de aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, a un pH de aproximadamente 3, se necesitan aproximadamente 100 horas para aumentar el peso molecular del polímero de sílice de 160 a aproximadamente 1500. LA formación de sílice coloidal por lo general se produce después de un largo tiempo de almacenamiento o durante el procesamiento posterior, tal como durante operaciones de secado.

Los compuestos hidrosolubles de la presente invención por lo general tienen un límite de especificación superior para contenido de sílice, normalmente expresado en una base de peso por peso o porcentaje de peso. En el caso de un límite de especificación inferior para contenido de sílice, los compuestos hidrosolubles de la presente invención por lo general podrían tener un límite de especificación inferior de 0. La concentración de sílice se controla durante el proceso de la invención para mantener la proporción de sílice con respecto a molécula de producto por debajo del límite de especificación superior. Los límites de especificación de sílice pueden variar de forma adecuada de menos de aproximadamente un 0,5 por ciento en peso ("%" en peso), menos de aproximadamente un 0,1 % en peso, menos de aproximadamente un 0,05 % en peso, menos de aproximadamente un 0,01 % en peso a incluso menos de aproximadamente un 0,005 % en peso. En el caso de compuestos farmacéuticos, el límite de especificación por lo general varía basándose en la vía de administración con agentes tópicos que generalmente tienen el límite más elevado, agentes entéricos que tienen un límite inferior y agentes parenterales que tienen el límite más bajo. En el caso de MRI o agentes de contraste para rayos X yodados, el límite puede ser, por ejemplo, inferior o igual a 500 µg de sílice por gramo de compuesto (≤ 0,05 por ciento en peso), inferior o igual a 200 µg de sílice por gramo de compuesto (≤ 0,02 por ciento en peso) a inferior o igual a 50 µg de sílice por gramo de compuesto (≤ 0,005 por ciento en peso).

Para un proceso dado para la purificación de productos hidrosolubles por LC, la composición de la fase móvil, la fase estacionaria, temperatura y fuerza iónica generalmente se fijan dentro de intervalos estrechos que dan como resultado una tasa relativamente coherente de disolución de Si(OH)<sub>4</sub> en la fase móvil (es decir, eluyente) que contiene el producto hidrosoluble. Por lo tanto para un proceso largo, la concentración de Si(OH)<sub>4</sub> eluyente dentro de un intervalo es por lo general coherente y predecible. Por ejemplo, la evidencia experimental hasta la fecha indica que los compuestos hidrosolubles impuros procesados mediante cromatografía líquida usando una fase móvil acuosa a 45 °C que tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 y una fase estacionaria que comprende un empaquetamiento protegido en los dos extremos de C8 que tiene una estructura principal de sílice da como resultado una concentración de sílice de aproximadamente 2000 µg de SiO<sub>2</sub>/ml. Cualquier método cuantitativo convencional conocido por las personas con una experiencia habitual en la materia y se puede usar para medir el contenido de sílice, por ejemplo, dispersión de luz, métodos espectroscópicos (por ejemplo espectroscopía de plasma acoplado inductivamente ("ICP")) y métodos de derivatización, es adecuado para determinar la concentración de sílice.

El Si(OH)<sub>4</sub> disuelto, ciertos polímeros de Si(OH)<sub>4</sub> solubles de cadena corta disueltos, y cierta sílice coloidal de bajo peso molecular se pueden separar de corrientes de fracción de producto cromatográfico usando nanofiltración ("NF"), purificando de ese modo el producto a niveles de sílice en o por debajo de los límites de especificación superiores de la sílice que se han desvelado anteriormente.

En la técnica se conocen métodos de NF adicionales. Véase, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.160.437 de Bosworth, *et al.*, y el documento U.S. 5.447.635 de Viscardi. *et al.* En NF, una fracción de producto cromatográfico que contiene una o más especies de silicio se pone en contacto con una membrana semipermeable a presión elevada. Una parte del Si(OH)<sub>4</sub> disuelto, ciertos polímeros de Si(OH)<sub>4</sub> solubles de cadena corta, y cierta sílice coloidal de bajo peso molecular pasan a través de la membrana con una parte de la fase móvil en una corriente de fracción permeada y de ese modo se concentran en la corriente de permeado. El producto hidrosoluble, los polímeros de Si(OH)<sub>4</sub> solubles de cadena larga y la sílice coloidal que no pasan a través de la membrana (es decir, se "rechazan") se concentran de ese modo en una corriente de fracción retenida. Las corrientes de fracción permeada y de fracción retenida se pueden procesar en modo de diafiltración continua o discontinua a concentrar adicionalmente sus respectivos componentes. En diafiltración continua, la corriente de producto impuro se mantiene a un volumen fijo mientras que se pone en contacto a presión con la membrana de filtración. En diafiltración discontinua, los contaminantes de la sílice se eliminan mediante concentración y dilución repetidas. Es habitual realizar múltiples diafiltraciones para conseguir los resultados deseados, por ejemplo de 3 a 15 diafiltraciones. Es preferente realizar 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o incluso 15 diafiltraciones.

La NF generales que se clasifica basándose en los límites de separación de peso molecular de la membrana. Generalmente, la selección de la membrana depende del peso molecular del compuesto de producto hidrosoluble. Las membranas de NF adecuadas para la presente invención por lo general tienen un límite de separación de peso molecular de aproximadamente 200 a aproximadamente 2000 Daltons. En una realización, las membranas de NF adecuadas para la presente invención tienen un límite de separación de peso molecular de aproximadamente 400 a aproximadamente 1000 Daltons. El diámetro de poro nominal de las membranas de NF habituales es de aproximadamente 10 Å a aproximadamente 100 Å, pero el límite de separación de peso molecular es el criterio de selección de membrana preferente en la actualidad. Generalmente es preferente el tamaño de poro de mayor tamaño que proporción al menos un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, o un 99 % de retención de compuesto de producto. Las membranas de NF habituales rechazan solutos (es decir, compuestos de producto) que tienen un peso molecular en el intervalo en exceso de aproximadamente 300 gramos por mol ("g/mol"). Para maximizar la tasa de rechazo de producto hidrosoluble, y por lo tanto minimizar las pérdidas de producto, se seleccionan membranas que tengan una selectividad de aproximadamente un 50 a un 80 por ciento, o de aproximadamente 60 a un 70 por ciento, del peso molecular del compuesto hidrosoluble objeto. En una realización, los productos hidrosolubles que tienen un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 600 a aproximadamente 900 g/mol, tales como, por ejemplo los agentes de contraste para rayos X ioversol (807 g/mol), iohexol (821 g/mol), metrizamida (789 g/mol), iopentol (835 g/mol), iopromida (791 g/mol) e iotrolán (626 g/mol), se purifican usando filtros de NF que tengan un límite de separación de peso molecular de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 g/mol. En otra realización, los productos hidrosolubles que tienen un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1400 a aproximadamente 1650 g/mol, más particularmente aproximadamente 1500 g/mol, tal como, por ejemplo los agentes para MRI, iodixanol (1550 g/mol), iosimenol (1478 g/mol) e iotrolán (1626 g/mol) se pueden purificar usando filtros de NF que tengan un límite de separación de peso molecular de aproximadamente 1000 g/mol.

Además del tamaño de poro, se debería tener en cuenta el material de membrana de filtración de construcción y configuración. Las membranas deberían ser estables en disolvente y no hincharse en más de aproximadamente un 10 % cuando se sumergen en las fases móviles usadas en relación con la presente invención. El linchamiento de la membrana de dar como resultado un aumento de la caída de presión y consumo de energía, y obstrucción de la membrana prematura. La degradación de la membrana mediada por disolvente puede dar como resultado un fallo de la membrana por desgarro o rotura y/o un aumento del tamaño de poro eficaz dando como resultado una disminución de la tasa de rechazo y un aumento de las pérdidas de producto.

En purificación de producto por NF, la cantidad de sílice rechazada en NF y ese modo concentrada en la corriente de fracción retenida con los compuestos hidrosolubles no debería superar el límite de especificación. De acuerdo con la presente invención, la corriente de producto hidrosoluble impuro se evalúa para calcular la concentración de sílice con el fin de determinar las condiciones de purificación de NF necesarias para purificar el producto impuro lo suficiente como para satisfacer el límite de sílice necesario. A continuación se realiza la eliminación de sílice mediante purificación por NF. La corriente del producto hidrosoluble impuro puede ser una corriente de fracción de producto de LC u otras corrientes de proceso que comprenden un producto hidrosoluble y un contaminante de sílice. En un primer método de evaluación, el contenido de sílice de una corriente de producto impuro se puede calcular a partir de valores históricos o valores determinados por vía experimental para sistemas de fase móvil-fase estacionaria en particular. Basándose en el contenido de sílice calculado y las tasas de rechazo de sílice conocidas para membranas en particular, se puede determinar el número de volúmenes de lavado necesarios para purificar el producto con respecto al contenido de sílice necesario. Por ejemplo, si la tasa de rechazo de NF es de un 50 %, suponiendo una desintegración exponencial, podrían ser necesarios 5 volúmenes de lavado para eliminar de aproximadamente un 95 a aproximadamente un 98 % de la sílice contenida. En un segundo método de evaluación, el contenido de sílice de la corriente de producto impuro se puede medir con cualquier método cuantitativo conocido

en la técnica tal como, por ejemplo, espectroscopía de ICP. Como se ha descrito anteriormente, a partir del nivel de sílice medido y una tasa de rechazo de NF conocida, se puede determinar el número de volúmenes de lavado por NF necesarios para alcanzar el límite de sílice. En un tercer método de evaluación, durante la purificación por NF, la corriente de fracción retenida de producto hidrosoluble se puede medir de forma periódica o de forma continua, por ejemplo, mediante espectroscopía de ICP para determinar cuándo se ha alcanzado el límite de sílice. Al menos aproximadamente un 70 %, 80 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o incluso un 99 % del ácido monosilícico, sílice polimérica y sílice coloidal que tiene un peso molecular menor que el límite de separación de peso molecular de una membrana de NF en particular se puede separar y eliminar por NF.

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que la sílice coloidal y la sílice polimérica de alto peso molecular que por lo general no se puede eliminar mediante purificación por NF se pueden separar de productos hidrosolubles usando LC. Por lo tanto, las especificaciones de la sílice de producto acabado se pueden satisfacer realizando una purificación por LC (i) si la concentración de sílice que permanece en la fracción retenida de NF está por encima del límite de especificación de la sílice o (ii) si después del procesamiento, tal como, por ejemplo, concentrando o secando producto hidrosoluble, se forman especies de sílice que no se podrían eliminar de forma eficaz mediante purificación por NF. Se ha descubierto que las fases estacionarias a base de sílice, como se ha descrito anteriormente, son eficaces para eliminar especies de sílice que incluyen sílice polimérica soluble y sílice coloidal de los productos hidrosolubles de la presente invención. Las especies de sílice eluyente la columna en una fracción previa antes de la elución de los compuestos hidrosolubles. En un aspecto de la presente realización, el producto hidrosoluble impuro se puede volver a desarrollar a través de la misma fase estacionaria usada en la purificación por LC inicial y sin ajuste a la fase móvil. En otras palabras, el producto hidrosoluble impuro se puede reciclar de forma discontinua a través de la columna de LC con el fin de eliminar especies de sílice. En otro aspecto de la presente realización, una fase estacionaria a base de sílice resistente a lixiviación de la sílice se usa para la eliminación de especies de sílice minimizando de ese modo la contaminación de la sílice. Se ha descubierto que LC es eficaz para la eliminación de especies de silicio de productos hidrosolubles que por lo general no se pueden eliminar por NF, tales como polímeros de sílice de peso molecular elevado y sílice coloidal. En la eliminación de sílice por LC, la proporción de peso de la sílice contenida en la suma de las corrientes de fracción previa de LC con respecto a la sílice contenida en la suma de las corrientes de fracción del producto purificado por LC es al menos aproximadamente 2:1, 5:1, 10:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1 o incluso 100:1. indicado de forma diferente, al menos aproximadamente un 70 %, 80 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o incluso un 99 % de las especies de silicio presentes se puede separar y eliminar por LC.

Aunque las especies de silicio se eliminan por LC, el  $\text{Si}(\text{OH})_4$  sin embargo se puede disolver una vez de nuevo en la fase móvil. Con el tiempo, la polimerización de la sílice y la formación de coloide se podrían producir una vez de nuevo. Por lo tanto, incluso si se realiza la eliminación de especies de silicio por LC, es preferente realizar purificación por NF en cuanto sea práctico después de la finalización de LC con el fin de eliminar el ácido silícico monomérico y de ese modo evitar la formación y acumulación significativas de sílice coloidal.

Habiendo descrito la invención con detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención que se define en las reivindicaciones adjuntas.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la etapa de eliminación de las especies de sílice de peso molecular más elevado por cromatografía de fase inversa del proceso de acuerdo con la invención.

#### Ejemplo 1

Una solución que contiene 427 mg/ml de iosimenol y que contiene 3979  $\mu\text{g}$  de  $\text{SiO}_2$  por gramo de iosimenol se pasó a través de empaquetamiento en C8 con doble protección terminal (Mallinckrodt Baker, Inc. BAKERBOND™ Número de Producto 7637 de Medios Cromatografía en Fase Inversa) en una columna de LC a una proporción de carga de 13:1. Se empaquetaron 5500 g del empaquetamiento en C8 en una columna a escala preparativa,  $d = 20,32$  cm y  $h = 31,75$  cm. Se bombeó metanol a través de la columna a 1,2 l/min para humedecer el empaquetamiento. La columna se equilibró con agua bombeando agua a través de la columna a 1,2 l/min. Se bombearon 1000 ml de solución de iosimenol impuro (427 mg/ml) en la columna a 1,2 l/min y el iosimenol se purificó por flujo de agua a través de la columna a 1,2 l/min. Se recogieron cinco fracciones de volumen variable. El eluyente el agua de proceso aproximadamente 45 °C. Las muestras se recogieron durante el equilibrado con agua de la columna y recogida antes y después de la fracción, y se analizaron para concentraciones de sílice e iosimenol. La concentración de iosimenol se determinó usando HPLC y la concentración de sílice se determinó usando absorción atómica por ICP. Los resultados se presentan en las Tablas 1-3.

Tabla 1: Datos de LC para Purificación de losimenol

Fracción	Volumen (l)	losimenol (mg/ml)	losimenol (g)
F1	4	6,8	----
F2	20	13,3	266
F3	20	5,4	107
F4	20	1,5	31
F5	20	0,5	10

Fracción	Pureza Acumulativa	Rendimiento Acumulativo	Volumen Acumulativo (L)
F1	----	----	----
F2	97,1	63	20
F3	97,4	88,4	40
F4	97,3	95,7	60
F5	97,1	98,1	80

Tabla 2: Resultados de Sílice para Purificación de losimenol

Muestra	losimenol (mg/ml)	SiO <sub>2</sub> (µg/g)	losimenol (g)
Alimentación Cromatografía	427	3979	425
Fracciones F2-F5 Combinadas	227	32	250

Muestra	pH	SiO <sub>2</sub> (µg/ml)	Volumen (l)	SiO <sub>2</sub> (mg)
Alimentación Cromatografía	7	1699	1	1700
Fracciones F2-F5 Combinadas	7,6	7	1,1	8

Tabla 3: Equilibrado en Agua y Datos de Sílice en Antes y Después de Recogida de la Fracción

Muestra	SiO <sub>2</sub> (µg/ml)	Volumen (l)	SiO <sub>2</sub> (mg)
Equil. en Agua 1	8	N/D	N/D
Equil. en Agua 1	11	N/D	N/D
Equil. en Agua 1	13	30	390
Previa 1	86	20	1720
Fracción F 1	14	4	56
Después 1	6	22	132

5 Las fracciones F2-F5 se combinaron y se concentraron o NF. Las fracciones F2-F5 se añadieron de forma secuencial al tanque de alimentación de NF y la NF se realizó hasta que el lote combinado estaba en la concentración deseada. La concentración de sílice final para las fracciones combinadas F2-F5 era 32 µg/g de iosimenol que satisfacer la especificación del producto de ≤ 50 µg de sílice/g de iosimenol. La reducción de sílice total era de un 99 %. Los datos en las Tablas 2 y 3 sugieren que sustancialmente toda la sílice se eliminó en la corriente Previa I. En la solución de alimentación había presencia de aproximadamente 1700 mg de sílice (Tabla 2 – alimentación cromatográfica) y aproximadamente 1700 mg de sílice se recogieron en la corriente Previa 1 (Tabla 3).

10 Los resultados del Ejemplo 1 demuestran que el empaquetamiento cromatográfico en fase inversa en C8 de doble protección terminal es eficaz para eliminar la sílice polimérica y coloidal soluble. Las especies de sílice se eliminaron en la fracción previa recogida antes de la elución del producto.

15 Cuando se introducen elementos de la presente invención o la realización o realizaciones preferentes de la misma, los artículos "un", "uno", "el" y "dicho" pretenden hacer referencia a que hay uno o más de los elementos. Las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivas y se refieren a que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para purificar una solución de producto que comprende un compuesto de producto hidrosoluble, y especies de sílice seleccionadas entre al menos uno de ácido monosilícico soluble, sílice polimérica soluble o sílice coloidal, proceso que comprende:
- 10 procesamiento de la solución de producto en un aparato de membrana de nanofiltración para separar la solución de producto en una corriente de fracción permeada que comprende especies de sílice que tienen un peso molecular por debajo del límite de separación de peso molecular de la membrana y una corriente de fracción retenida que comprende el compuesto de producto y especies de sílice que tienen un peso molecular por encima del límite de separación de peso molecular de la membrana: y
- 15 carga de la corriente de fracción retenida en un aparato de cromatografía que contiene una fase estacionaria y separación del compuesto de producto de la especie de sílice que tiene un peso molecular por encima del límite de separación de peso molecular de la membrana para formar una corriente de compuesto de producto cromatográfico y una corriente de sílice cromatográfica que contiene las especies de sílice que tienen un peso molecular por encima del límite de separación de peso molecular de la membrana, y en el que el compuesto de producto se puede purificar con la cromatografía en fase inversa y tiene un peso molecular en exceso de 400 Daltons.
- 20 2. El proceso de la reivindicación 1 en el que la sílice polimérica comprende sílice coloidal.
3. El proceso de las reivindicaciones 1 o 2 en el que la corriente de fracción permeada y la corriente de fracción retenida se procesan en diafiltración continua o discontinua.
- 25 4. El proceso de la reivindicación 3 en el que el número de diafiltraciones es de 3 a 15.
5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el contenido final de sílice del compuesto de producto es inferior a aproximadamente un 0,1 por ciento en peso.
- 30 6. El proceso de la reivindicación 5 en el que el contenido final de sílice del compuesto de producto es inferior a aproximadamente un 0,01 por ciento en peso.
7. El proceso de la reivindicación 6 en el que el contenido final de sílice del compuesto de producto es inferior a aproximadamente un 0,005 por ciento en peso.
- 35 8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que el compuesto de producto es un agente de contraste para rayos X.
- 40 9. El proceso de la reivindicación 8 en el que el agente de contraste para rayos X se selecciona entre iopamidol, iomeprol, iohexol, iopentol, iopromida, iosimida, ioversol, iotrolán, iotasul, iodixanol, iodecimol, iogluconida, ioglutamida, iosarcosil, ioxilán, iopamirón, metrizamida, iobitridol e iosimenol.
- 45 10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que el compuesto de producto es un agente de contraste para formación de imágenes por resonancia magnética.
- 50 11. El proceso de la reivindicación 10 en el que el agente de contraste para formación de imágenes por resonancia magnética se selecciona entre gadofosveset trisódico, gadoxdetato, gadomelitol y gadobenato de dimeglumina.
- 55 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que la fase estacionaria es a base de sílice.
13. El proceso de la reivindicación 1 a 12 en el que la especie de sílice que tiene un peso molecular por encima del límite de separación de peso molecular de la membrana contenida en la corriente de sílice cromatográfica se concentra con referencia a la corriente de compuesto de producto cromatográfico y el compuesto de producto contenido en la corriente de compuesto de producto cromatográfico se concentra con referencia a la corriente de sílice cromatográfica.
- 60 14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en el que la proporción de peso de la sílice contenida en la corriente de sílice cromatográfica con respecto a la sílice contenida en la corriente de compuesto de producto cromatográfico es al menos 2:1.
15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en el que la fracción retenida se concentra o se seca antes de su carga en el aparato de cromatografía en fase inversa.