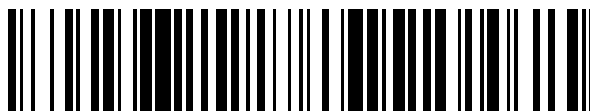


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 330**

51 Int. Cl.:

**C07H 7/027** (2006.01)

**C30B 7/14** (2006.01)

**C30B 29/54** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2015 PCT/JP2015/071475**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16017677**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2015 E 15826323 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3178833**

54 Título: **Cristal de anhidrato de N-acetilneuraminato de metal alcalino, y método para producir el mismo**

30 Prioridad:

**30.07.2014 JP 2014154969**

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

**24.04.2019**

73 Titular/es:

**KYOWA HAKKO BIO CO., LTD. (100.0%)  
1-6-1, Ohtemachi  
Chiyoda-kuTokyo 1008185, JP**

72 Inventor/es:

**FUKUMOTO, KAZUNARI y  
ABE, MASAHIRO**

74 Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

**ES 2 710 330 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**

Cristal de anhídrido de N-acetilneuraminato de metal alcalino, y método para producir el mismo.

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un cristal de un anhídrido de N-acetilneuraminato de metal alcalino, que es útil, por ejemplo, como un producto, una materia prima o un producto intermedio de, por ejemplo, un alimento para la salud, sustancias farmacéuticas y cosméticos, y a un procedimiento de producción del mismo.

10

**Técnica anterior**

El ácido N-acetilneuramínico (denominado en la presente memoria en adelante como NeuAc) es un tipo de aminoazúcar ácido denominado genéricamente ácido siálico, y se usa ampliamente como materia prima de sustancias farmacéuticas, tales como un fármaco contra la gripe, o como un componente de alimentos, cosméticos y medios bacterianos.

15

El NeuAc se puede producir, por ejemplo, mediante un método de fermentación, un método enzimático, un método de extracción a partir de productos naturales, o un método de síntesis química. Como el cristal de NeuAc conocido, se conocen los cristales de un dihidrato (documento 1 no de patente) y un anhídrido (documento 2 no de patente), pero una solución de estos cristales muestra una fuerte acidez, y el grado de su solubilidad es relativamente bajo, de aproximadamente 100 g/l a temperatura normal. Además, existe un problema con la estabilidad durante el almacenamiento, por ejemplo el cristal y su disolución se decoloran gradualmente a pardo oscuro.

20

25

Por otro lado, en cuanto al cristal de una sal neutralizada de NeuAc, se conoce un cristal de trihidrato de sal sódica de NeuAc (documento 1 de patente). Este cristal presenta una elevada estabilidad durante el almacenamiento a temperatura normal, pero presenta un problema con la estabilidad en condiciones de temperatura elevada, debido a su punto de fusión bajo próximo a 100°C.

30

En estas circunstancias, se demanda un cristal de una sal neutralizada de NeuAc, que presente una elevada estabilidad durante el almacenamiento a temperatura normal así como en condiciones de temperatura elevada. Además, el documento 2 de patente se refiere al ácido N-acetilneuramínico y sus sales, que se afirma que resultan aptos para actuar sobre las propiedades reológicas del esputo, y resultan aptos para promover directamente la moción ciliar.

35

**Técnica relacionada**Documento de patente

Documento 1 de patente: solicitud de patente japonesa nº H1-55388 (publicada como JPH 02235897 A; que corresponde a la publicación europea: EP 0 386 721 A1)

Documento 2 de patente: EP 0177 783 A2

40

45

Documento no de patente

Documento 1 no de patente: Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry (1973), 29, p. 1881-1886

Documento 2 no de patente: Chemistry Letters (1984), 6, p. 1003-1006

50

**Sumario de la invención**Problemas que la invención va a resolver

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un cristal de una sal neutralizada de NeuAc, que presenta una elevada estabilidad durante el almacenamiento a temperatura normal así como en condiciones de temperatura elevada, y proporcionar un procedimiento de producción del mismo.

55

60

Medios para resolver los problemas

La presente invención se refiere a los (1) a (13) siguientes.

65

(1) Un cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc.

- (2) El cristal descrito en (1) anterior, en el que la sal de metal alcalino es una sal de sodio o una sal de potasio.
- 5 (3) El cristal descrito en (1) anterior, en el que la sal de metal alcalino es una sal de sodio.
- (4) El cristal descrito en (1) anterior, en el que la sal de metal alcalino es una sal de potasio.
- 10 (5) El cristal descrito en (3) anterior, en el que el cristal presenta picos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de  $11.30\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $14.60\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $19.80\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $21.70\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ , y  $22.02\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ , en la difracción de rayos X de polvo.
- 15 (6) El cristal descrito en (5) anterior, en el que el cristal presenta además picos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de  $11.12\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $19.16\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $24.62\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $25.70\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ , y  $37.04\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ , en la difracción de rayos X de polvo.
- 20 (7) El cristal descrito en (6) anterior, en el que el cristal presenta además picos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de  $19.46\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $24.14\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $25.56\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $31.34\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ , y  $35.86\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ , en la difracción de rayos X de polvo.
- 25 (8) El cristal descrito en (4) anterior, en el que el cristal presenta picos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de  $10.76\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $14.76\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $21.24\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $22.92\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ , y  $25.64\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ , en la difracción de rayos X de polvo.
- 30 (9) El cristal descrito en (8) anterior, en el que el cristal presenta además picos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de  $17.86\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $20.18\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $23.20\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $23.94\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ , y  $28.44\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ , en la difracción de rayos X de polvo.
- 35 (10) El cristal descrito en (9) anterior, en el que el cristal presenta además picos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de  $17.48\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $20.90\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $21.66\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ ,  $35.50\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ , y  $35.60\pm 0.20^\circ$ , preferentemente  $\pm 0.10^\circ$ , en la difracción de rayos X de polvo.
- 40 (11) Un método de producción de un cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc, que comprende añadir, o añadir gota a gota, un disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en alcoholes y cetonas a una disolución acuosa de ácido N-acetilneuramínico que contiene un compuesto que contiene un metal alcalino y que tiene un pH de 3.0 a 9.0, para precipitar un cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc, y recoger el cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc de la disolución acuosa.
- 45 (12) El método de producción descrito en (11) anterior, en el que la sal de metal alcalino es una sal de sodio o una sal de potasio.
- 50 (13) El método de producción descrito en (11) o (12) anterior, en el que el disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en alcoholes y cetonas es un disolvente seleccionado de alcoholes de C1-C6, acetona, metil etil cetona, y dietil cetona.

### Ventaja de la invención

55 Según la presente invención, se proporciona un cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc, que presenta una elevada estabilidad durante el almacenamiento a temperatura normal así como en condiciones de temperatura elevada, y un procedimiento de producción del mismo.

### Breve descripción de los dibujos

60 [Figura 1] Representa los resultados de la difracción de rayos X de polvo del cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc obtenido en el ejemplo 1.

[Figura 2] Representa los resultados de la difracción de rayos X de polvo del cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc obtenido en el ejemplo 2.

65

- 5 [Figura 3] Representa los resultados de la difracción de rayos X de polvo del cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc obtenido en el ejemplo 3.
- [Figura 4] Representa los resultados del análisis espectroscópico de infrarrojos (IR) del cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc obtenido en el ejemplo 2.
- 10 [Figura 5] Representa los grados de solubilidad del cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc obtenido en el Ejemplo 1 y un cristal de dihidrato de NeuAc conocido; el eje vertical indica la concentración (g/l) de NeuAc en términos de un anhídrido, y el eje horizontal indica la temperatura (°C).
- [Figura 6] Representa los resultados de la difracción de rayos X de polvo del cristal de anhídrido potásico de NeuAc obtenido en el ejemplo 4.
- 15 [Figura 7] Representa los resultados de la difracción de rayos X de polvo del cristal de anhídrido potásico de NeuAc obtenido en el ejemplo 5.
- [Figura 8] Representa los resultados de la difracción de rayos X de polvo del cristal de anhídrido potásico de NeuAc obtenido en el ejemplo 6.
- 20 [Figura 9] Representa los resultados del análisis espectroscópico de infrarrojos (IR) del cristal de anhídrido potásico de NeuAc obtenido en el ejemplo 4.
- 25 [Figura 10] Representa los grados de solubilidad del cristal de anhídrido potásico de NeuAc obtenido en el ejemplo 4 y un cristal de dihidrato de NeuAc conocido; el eje vertical indica la concentración (g/l) de NeuAc en términos de un anhídrido, y el eje horizontal indica la temperatura (°C).

### Formas de realización para poner en práctica la invención

#### 1. Cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc de la presente invención

30 El cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc de la presente invención es preferentemente un cristal de anhídrido de sal de sodio o sal de potasio de NeuAc.

35 Si el cristal de NeuAc es un cristal de un anhídrido se puede confirmar a partir del hecho de que el contenido de humedad, según se mide usando el método de Karl-Fisher descrito a continuación en los ejemplos de análisis, es 1.0% en peso o menos, preferentemente 0.95% en peso o menos, más preferentemente 0.9% en peso o menos.

40 Si el cristal de anhídrido de NeuAc es un cristal de una sal de metal alcalino se puede confirmar usando un método de absorción atómica o la espectrometría de emisión ICP, descrito a continuación en los ejemplos de análisis.

45 En cuanto al metal alcalino confirmado mediante un método de absorción atómica o mediante la espectrometría de emisión ICP, el cristal se puede confirmar que es un cristal de una sal de metal monoalcalino de anhídrido de NeuAc midiendo el contenido de metal alcalino en el cristal.

Por ejemplo, se puede confirmar que el cristal de anhídrido de NeuAc es un cristal de una sal monosódica por el hecho de que el contenido de sodio en el cristal es  $6.9 \pm 1.0\%$  en peso, preferentemente  $6.9 \pm 0.5\%$  en peso, más preferentemente  $6.9 \pm 0.3\%$  en peso.

50 Se puede confirmar que el cristal de anhídrido de NeuAc es un cristal de una sal monopotásica por el hecho de que el contenido de potasio en el cristal es  $11.3 \pm 1.0\%$  en peso, preferentemente  $11.3 \pm 0.5\%$  en peso, más preferentemente  $11.3 \pm 0.3\%$  en peso.

55 El cristal de la presente invención incluye un cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc, cuyo patrón de difracción de rayos X de polvo, usando  $\text{CuK}\alpha$  como la fuente de rayos X, se define por los valores mostrados en las figuras 1 a 3 y tablas 1, 4 y 6. En la presente memoria, las figuras 1, 2 y 3 corresponden a los resultados del análisis de cristales de anhídrido de sal de sodio de NeuAc de las tablas 1, 4 y 6, respectivamente.

60 También, el cristal de la presente invención incluye un cristal de anhídrido de sal de potasio de NeuAc, cuyo patrón de difracción de rayos X de polvo, usando  $\text{CuK}\alpha$  como la fuente de rayos X, se define por los valores mostrados en las figuras 6 a 8 y tablas 8, 11 y 13. En la presente memoria, las figuras 6, 7 y 8 corresponden a los resultados del análisis de cristales de anhídrido de sal de potasio de NeuAc de las tablas 8, 11 y 13, respectivamente.

65 Además, el cristal de la presente invención incluye un cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc que muestra el espectro de absorción de infrarrojos ilustrado en la figura 4 cuando se somete al análisis espectroscópico de

infrarrojos (IR) descrito a continuación en los ejemplos de análisis.

También, un cristal que muestra el espectro de absorción de infrarrojos ilustrado en la figura 9, cuando se somete a análisis de IR de la misma manera que anteriormente, se puede definir como el cristal de anhídrido de sal de potasio de NeuAc de la presente invención.

## 2. Procedimiento para producir cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc de la presente invención

El procedimiento para producir el cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc de la presente invención es un procedimiento que comprende añadir, o añadir gota a gota, un disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en alcoholes y cetonas a una disolución acuosa de NeuAc que contiene un compuesto que contiene metal alcalino y que tiene un pH de 3.0 a 9.0, preferentemente de 4.5 a 8.5, más preferentemente de 5.5 a 7.5, para precipitar un cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc, y recoger el cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc de la disolución acuosa.

El NeuAc contenido en la disolución acuosa de NeuAc se puede producir mediante cualquiera de un método de fermentación, un método enzimático, un método de extracción a partir de productos naturales, un método de síntesis química, y otros métodos de producción.

En el caso en el que un material sólido que obstruye la cristalización esté contenido en la disolución acuosa de NeuAc, el material sólido se puede eliminar, por ejemplo, usando separación centrífuga, filtración y un filtro cerámico. En el caso en el que una impureza o sal soluble en agua que obstruye la cristalización esté contenida en la disolución acuosa de NeuAc, la impureza o sal soluble en agua se puede eliminar, por ejemplo, haciendo pasar la disolución acuosa a través de una columna empaquetada con una resina de intercambio iónico.

La concentración de NeuAc en la disolución acuosa es 200 g/l o más, preferentemente 300 g/l o más, más preferentemente 400 g/l o más, todavía más preferentemente 500 g/l o más, incluso más preferentemente 600 g/l o más. Para ajustar la concentración en la disolución acuosa a la concentración anterior, la disolución acuosa se puede concentrar mediante un método de concentración general, tal como un método de concentración por calentamiento o un método de concentración a vacío.

El metal alcalino puede ser preferentemente sodio o potasio.

El compuesto que contiene metal alcalino incluye un compuesto básico, tal como un hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino, y metal alcalino como sustancia simple, y una sal neutra tal como sulfato de metal alcalino, nitrato de metal alcalino y cloruro de metal alcalino.

En el caso en el que el metal alcalino sea sodio, el compuesto básico incluye, por ejemplo, hidróxido sódico, carbonato sódico, y sodio como sustancia simple, y la sal neutra incluye, por ejemplo, sulfato sódico, nitrato sódico, y cloruro sódico.

En el caso en el que el metal alcalino sea potasio, el compuesto básico incluye, por ejemplo, hidróxido potásico, carbonato potásico, y potasio como sustancia simple, y la sal neutra incluye, por ejemplo, sulfato potásico, nitrato potásico, y cloruro potásico.

En el caso de usar un compuesto básico como el compuesto que contiene metal alcalino, una disolución acuosa de NeuAc que contiene un compuesto que contiene metal alcalino y que tiene un pH de 3.0 a 9.0, preferentemente de 4.5 a 8.5, más preferentemente de 5.5 a 7.5, se puede obtener ajustando el pH de la disolución acuosa de NeuAc mediante uso del compuesto básico.

Los alcoholes pueden ser alcoholes de C1-C6, preferentemente alcoholes de C1-C3, más preferentemente alcoholes seleccionados del grupo que consiste en metanol, etanol, n-propanol y alcohol isopropílico, todavía más preferentemente alcoholes seleccionados del grupo que consiste en metanol y etanol.

Las cetonas pueden ser cetonas seleccionadas de acetona, metil etil cetona y dietil cetona, preferentemente acetona.

La temperatura de la disolución acuosa en el momento de añadir, o añadir gota a gota, un disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en alcoholes y cetonas puede ser cualquier temperatura en tanto que NeuAc no se descomponga, pero para incrementar el grado de solubilidad y potenciar de ese modo la velocidad de cristalización del cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc, la temperatura puede ser 80°C o menos, preferentemente 70°C o menos, más preferentemente 60°C o menos, aún más preferentemente 50°C o menos, todavía más preferentemente 40°C o menos.

Una cantidad del disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en alcoholes y cetonas que se deben añadir, o añadir gota a gota, puede ser de 1 a 8 veces, preferentemente de 2 a 6 veces, más preferentemente de

## ES 2 710 330 T3

3 a 5 veces, en términos de la cantidad de la disolución acuosa.

El tiempo durante el cual se añade, o se añade gota a gota, el disolvente seleccionado de entre alcoholes y cetonas puede ser de 1 a 48 horas, preferentemente de 3 a 30 horas, más preferentemente de 5 a 20 horas.

En la etapa de añadir, o añadir gota a gota, el disolvente seleccionado de entre alcoholes y cetonas, antes de la precipitación de un cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc, se puede añadir como cristal de siembra un cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc, de manera que la concentración en la disolución acuosa puede ser de 0.2 a 25 g/l, preferentemente de 0.5 a 10 g/l, más preferentemente de 2 a 5 g/l.

El tiempo en el que se añade el cristal de siembra puede estar dentro de 1 a 5 horas, preferentemente dentro de 1 a 4 horas, más preferentemente dentro de 1 a 3 horas, después de que se comienza la adición gota a gota o la adición del disolvente seleccionado de entre alcoholes y cetonas.

Después de que se hace precipitar como anteriormente un cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc, el cristal precipitado se puede hacer madurar adicionalmente durante 1 a 48 horas, más preferentemente durante 1 a 24 horas, todavía más preferentemente durante 1 a 12 horas.

“Madurar” indica hacer crecer el cristal deteniendo alguna vez la etapa de añadir, o añadir gota a gota, el disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en alcoholes y cetonas.

Después de que se haga madurar el cristal, se puede recomenzar la etapa de añadir, o añadir gota a gota, el disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en alcoholes y cetonas.

El método para recoger el cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc no está particularmente limitado, pero puede incluir, por ejemplo, filtración a presión, filtración por succión y separación centrífuga. Además, a fin de reducir la adhesión del líquido madre y mejorar de ese modo la calidad del cristal, el cristal se puede lavar apropiadamente. La disolución usada para lavar el cristal no está particularmente limitada, pero se puede usar agua, metanol, etanol, acetona, n-propanol, alcohol isopropílico, y una disolución preparada mezclando en una relación arbitraria un tipo o distintos tipos de miembros seleccionados de éstos.

El cristal húmedo así obtenido se seca, con lo que se puede obtener un producto final. En cuanto a las condiciones de secado, se puede usar cualquier método en tanto que se pueda mantener la forma del anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc, y se puede aplicar, por ejemplo, secado a presión reducida, secado en lecho fluidizado, y secado por aire forzado. La temperatura de secado puede ser cualquier temperatura en tanto que se pueda eliminar el agua adherida, pero la temperatura puede ser preferentemente 80°C o menos, más preferentemente 60°C o menos.

Utilizando las condiciones de cristalización descritas anteriormente, se puede obtener un cristal de alta pureza de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc. La pureza del cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc puede ser 97% o más, preferentemente 98% o más, más preferentemente 99% o más, todavía más preferentemente 99.5% o más.

El cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc, que se puede producir mediante el procedimiento de producción anterior, incluye, por ejemplo, un cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc, cuyo patrón de difracción de rayos X de polvo, usando  $\text{CuK}\alpha$  como la fuente de rayos X, se define mediante los valores mostrados en las figuras 1 a 3 y tablas 1, 4 y 6, y un cristal de anhídrido de sal de potasio de NeuAc, definido por los valores mostrados en las figuras 6 a 8 y tablas 8, 11 y 13.

### **[Ejemplos de análisis]**

#### (1) Difracción de rayos X de polvo

La medida se llevó a cabo usando un aparato de difracción de rayos X (XRD) de polvo, Ultima IV (fabricado por Rigaku Corporation), según el manual de instrucciones.

#### (2) Medida del grado de solubilidad

Se añadió un cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc, un cristal de anhídrido de sal de potasio de NeuAc, o un cristal de dihidrato de NeuAc conocido, a agua ajustada a las temperaturas respectivas hasta que se causó que cada cristal permaneciese sin disolver, y tras mantener la disolución durante un tiempo suficiente bajo agitación, el sobrenadante que no contiene cristal se recogió y se midió para determinar la concentración usando las siguientes condiciones de análisis de HPLC.

Columna de guarda: Shodex SUGAR SH-G  $\phi$ 6.0×50 mm  
Columna: SUGAR SH1011  $\phi$ 8.0×300 mm×2 columnas en serie

Temperatura de la columna: 60°C  
 Amortiguador: una disolución acuosa de ácido sulfúrico 0.005 moles/l  
 Caudal: 0.6 ml/min.  
 Detector: detector de UV (longitud de onda: 210 nm)

5

(3) Medida del contenido de humedad del cristal mediante el método de Karl-Fisher

La medida se llevó a cabo usando MKA-510N/MKS-510N (fabricado por Kyoto Electronics Manufacturing Co., Ltd.) según el manual de instrucciones.

10

(4) Medida del contenido de sodio o de potasio

La medida se llevó a cabo usando una espectrometría de emisión ICP, Modelo ICPS-8100 (fabricado por Shimadzu Corporation), según el manual de instrucciones.

15

(5) Medida del punto de fusión

La medida se llevó a cabo usando Melting Point M-565 (fabricado por BUCHI) según el manual de instrucciones.

20

(6) Análisis espectroscópico de infrarrojos (IR)

La medida se llevó a cabo usando Model FTIR-8400 (fabricado por Shimadzu Corporation) según el manual de instrucciones.

25

**[Ejemplo 1 de referencia]**

Adquisición de amorfo no cristalino de sal de sodio de NeuAc:

30

Se disolvió un cristal de anhídrido de NeuAc (1,472.3 g) en agua, y el pH se ajustó a 6.74 usando hidróxido sódico, para obtener 4,400 ml de disolución acuosa que contiene sal de sodio de NeuAc. Parte de esta disolución acuosa se liofilizó para obtener un polvo blanco. Se midió la difracción de rayos X de polvo del polvo, y como resultado no se confirmó ningún pico de difracción de rayos X. Se descubrió por lo tanto que el polvo era un amorfo no cristalino.

35

**[Ejemplo 2 de referencia]**

Adquisición de amorfo no cristalino de sal de potasio de NeuAc:

40

Se disolvió un cristal de dihidrato de NeuAc (89.6 g) en agua, y el pH se ajustó a 6.88 usando hidróxido potásico, para obtener 800 ml de disolución acuosa que contiene sal de potasio de NeuAc. Esta disolución acuosa se liofilizó para obtener un polvo blanco. Se midió la difracción de rayos X de polvo del polvo, y como resultado no se confirmó ningún patrón de difracción de rayos X. Por lo tanto se encontró que el polvo es un amorfo no cristalino.

45

A continuación se describen unos ejemplos, pero la presente invención no está limitada a los ejemplos siguientes.

**Ejemplo 1:**

50

Adquisición de cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc (1)

Se disolvió un cristal de anhídrido de NeuAc (1,472.3 g) en agua, y el pH se ajustó a 6.74 usando hidróxido de sodio, para obtener 4,400 ml. Esta disolución acuosa se concentró a 2.0 l, y para la siguiente etapa se usó una porción de 50 ml del concentrado obtenido.

55

Mientras se mantienen 50 ml de la disolución concentrada a 40°C, se añadieron gota a gota 200 ml (cantidad de 4 veces) de metanol a lo largo de 8 horas, para precipitar un cristal. La suspensión del cristal se enfrió hasta 10°C, y el cristal se recogió entonces mediante filtración, se lavó con una disolución acuosa de metanol al 80%, y se secó a presión reducida a 25°C para obtener 33.6 g de un cristal.

60

En la tabla 1 se muestran los resultados de la difracción de rayos X de polvo del cristal. En la tabla, "2 $\theta$ " indica el ángulo de difracción (2 $\theta$ ), e "intensidad relativa" indica la relación de intensidades relativas (I/I<sub>0</sub>). Se muestran los resultados cuando la relación de intensidades fue 5 o más.

## ES 2 710 330 T3

[Tabla 1]

2θ	Intensidad relativa
11.14	42
11.32	49
13.46	5
14.62	100
17.60	8
19.18	40
19.48	22
19.82	55
21.30	9
21.72	96
22.04	50
22.70	6
24.16	24
24.64	42
25.58	26
25.72	31
26.48	6
27.10	13
27.44	13
27.70	7
29.44	11
29.76	15
30.78	12
31.40	22
32.38	15
32.60	8
33.46	6
34.88	12
35.10	13
35.28	14
35.90	21
37.06	32
38.12	6
38.92	9
39.32	8
40.10	10
40.52	13
41.56	7
41.96	11
43.48	10
43.84	10
44.88	7
45.48	13
46.04	7
46.54	12
47.10	5
49.52	13
50.42	8

- 5 El contenido de sodio del cristal como se midió mediante espectrometría de emisión ICP fue 7.1% en peso, y coincidió sustancialmente con el valor teórico (6.9% en peso) de la sal monosódica. Además, la cantidad de agua contenida en el cristal fue 1.0% en peso o menos.

A partir de estos resultados, se descubrió que el cristal es un cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc.

- 10 En la tabla 2 se muestran diversas propiedades físicas del cristal. En cuanto al pH, se midió una disolución acuosa a 100 g/l en términos de sal de sodio de NeuAc.



[Tabla 2]

Agua	Contenido de sodio	Punto de fusión	pH
%	%	°C	
0.71	7.1	187.5	6.74

5 Los grados de solubilidad en agua del cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc obtenido anteriormente y un cristal de dihidrato de NeuAc se ilustran en la figura 5.

10 Se revela que el cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc presenta un grado elevado de solubilidad en comparación con el grado de solubilidad del cristal de dihidrato de NeuAc conocido, y presenta una excelente solubilidad.

15 Con respecto al cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc y el amorfo no cristalino de sal de sodio de NeuAc adquirido en el ejemplo 1 de referencia, se comparó el cambio de peso en una atmósfera de 25°C y humedad del 66%, y los resultados se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3]

Tiempo transcurrido [h]	0	3	7	24
Cristal de sal de sodio	0.00	-0.04	-0.02	-0.04
Amorfo no cristalino	0.00	9.47	12.2	15.9
(Porcentaje de cambio de peso [%])				

20 El amorfo no cristalino de sal de sodio de NeuAc presenta un notable incremento de peso debido a la absorción de humedad, y sufrió deliquesencia después de transcurrir 24 horas. Por otro lado, en el cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc, no se reconoce ningún incremento de peso, y por lo tanto se revela que la absorción de humedad se puede suprimir mediante la cristalización.

25 Además, el punto de fusión del cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc es 187.5°C, y es mayor que el punto de fusión de aproximadamente 100°C del trihidrato de sal de sodio de NeuAc conocido. Por lo tanto, se revela que el cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc es estable incluso en condiciones de temperatura elevada.

**Ejemplo 2:**

30 Adquisición de cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc (2)

35 Mientras se mantienen 50 ml de la disolución concentrada preparada en el ejemplo 1 a 25°C, se añadieron gota a gota a lo largo de 2 horas 12.5 ml de etanol. Se añadió el cristal adquirido en el ejemplo 1 como un cristal de siembra para precipitar un cristal. Tras madurar el cristal a lo largo de 4 horas, la temperatura se elevó hasta 40°C, y se añadieron gota a gota, durante 13 horas, 137.5 ml (cantidad de adición final: cantidad de 3 veces) de etanol. La suspensión del cristal se enfrió hasta 10°C y se hizo madurar durante 3 horas, y entonces el cristal se recogió mediante filtración, se lavó con una disolución acuosa de etanol al 80%, y se secó a presión reducida a 25°C para obtener 36.0 g de un cristal.

40 En la tabla 4 se presentan los resultados de la difracción de rayos X de polvo del cristal. En la tabla, “2θ” indica el ángulo de difracción (2θ), e “intensidad relativa” indica la relación de intensidades relativas (I/I<sub>0</sub>). Se muestran los resultados cuando la relación de intensidades relativas fue 5 o más.

[Tabla 4]

45

2θ	Intensidad relativa
11.12	46
11.30	53
13.46	5
14.60	100
17.60	8
19.16	33
19.46	22
19.80	55
21.28	9
21.70	95
22.02	52

2θ	Intensidad relativa
22.68	6
24.14	23
24.62	42
25.56	25
25.70	31
26.44	6
27.08	13
27.42	12
27.66	7
29.44	10
29.72	15
30.76	12
31.36	21
32.34	14
32.58	7
33.42	6
34.82	12
35.06	12
35.26	13
35.86	19
37.04	30
38.10	6
38.90	8
39.30	8
40.08	8
40.50	12
41.50	7
41.90	11
43.46	10
43.80	9
44.86	7
45.46	12
46.00	7
46.52	11
47.08	5
49.50	12
50.40	7

El patrón de difracción de rayos X de polvo y las propiedades físicas del cristal fueron sustancialmente las mismas que las del cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc obtenido en el ejemplo 1, y por lo tanto se entiende que el cristal es también un cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc.

5 En la tabla 5 se muestran diversas propiedades físicas del cristal. En cuanto al pH, se midió una disolución acuosa a 100 g/l en términos de sal de sodio de NeuAc.

[Tabla 5]

Agua	Contenido de sodio	Punto de fusión	pH
%	%	°C	
0.82	7.1	188.1	6.8

**Ejemplo 3:**

Adquisición de cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc (3)

15 Mientras se mantienen 50 ml de la disolución concentrada preparada en el ejemplo 1 a 25°C, se añadieron gota a gota 200 ml (cantidad de 4 veces) de metanol a lo largo de 8 horas, para precipitar un cristal. La suspensión del cristal se enfrió hasta 10°C, y el cristal se recogió entonces mediante filtración, se lavó con una disolución acuosa de metanol al 80%, y se secó a presión reducida a 25°C para obtener 32.7 g de un cristal.

20 En la tabla 6 se presentan los resultados de la difracción de rayos X de polvo del cristal. En la tabla, "2θ" indica el ángulo de difracción (2θ), e "intensidad relativa" indica la relación de intensidades relativas (I/I<sub>0</sub>). Se muestran

## ES 2 710 330 T3

los resultados cuando la relación de intensidades relativas fue 5 o más.

[Tabla 6]

2θ	Intensidad relativa
11.02	32
11.28	49
13.44	5
14.58	100
17.58	8
19.16	22
19.42	23
19.76	63
21.24	10
21.68	92
22.00	55
22.66	6
24.12	24
24.60	45
25.54	23
25.68	23
26.44	7
27.06	13
27.40	11
27.66	7
29.42	9
29.68	15
30.72	13
31.34	19
32.30	16
32.58	7
33.38	7
34.80	12
35.28	12
35.84	19
37.02	22
38.08	6
38.82	8
39.32	6
39.62	5
40.06	7
40.58	10
41.50	7
41.92	11
43.40	10
43.86	8
44.80	7
45.42	9
46.00	7
46.50	9
49.50	11
50.42	7

- 5 El patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal fue sustancialmente el mismo que el de los cristales de anhidrato de sal de sodio de NeuAc obtenidos en los ejemplos 1 y 2, y por lo tanto se entiende que el cristal es también un cristal de anhidrato de sal de sodio de NeuAc.
- 10 Con respecto al cristal de anhidrato de sal de sodio de NeuAc y un cristal de dihidrato de NeuAc conocido, se comparó el grado de coloración cuando se almacenaron en un sistema cerrado a 60°C, y los resultados se muestran en la tabla 7. El grado de coloración se expresa mediante la transmitancia  $T \% 430 \text{ nm} = 100 \times 10^{-A}$  ( $A = \text{Abs: } 430 \text{ nm, } 1 \text{ cm}$ ).

[Tabla 7]

Tiempo transcurrido [días]	0	3	6
Cristal de sal de sodio	99.98	100.0	100.0
Cristal de dihidrato	100.1	73.26	50.46
(Transmitancia T % 430 nm)			

5 Se descubre que la coloración del cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc durante el almacenamiento es extremadamente baja en comparación con el cristal de dihidrato de NeuAc conocido.

**Ejemplo 4:**

10 Adquisición de cristal de anhídrido de sal de potasio de NeuAc (1)

Se disuelve un cristal de dihidrato de NeuAc (1,451 g) en agua, y el pH se ajusta a 6.87 usando hidróxido de potasio, para obtener 2.9 l. Esta disolución acuosa se concentra hasta 1.9 l, y se utiliza una porción de 250 ml del concentrado obtenido para la siguiente etapa.

15 Mientras se mantienen 250 ml de la disolución concentrada a 20°C, se añaden gota a gota 750 ml (cantidad de 3 veces) de metanol a lo largo de 1 hora, para precipitar un cristal. El cristal se recoge por filtración, se lava con una disolución acuosa de metanol al 75%, y a continuación se seca a presión reducida a 25°C para obtener 144.7 g de un cristal.

20 En la tabla 8 se presentan los resultados de la difracción de rayos X de polvo del cristal. En la tabla, "2θ" indica el ángulo de difracción (2θ), e "intensidad relativa" indica la relación de intensidades relativas (I/I<sub>0</sub>). Se presentan los resultados cuando la relación de intensidades relativas es 5 o más.

[Tabla 8]

25

2θ	Intensidad relativa
10.08	15
10.76	50
12.08	11
13.78	10
14.78	100
15.26	12
17.48	18
17.88	27
20.18	27
20.92	18
21.26	50
21.68	19
22.34	10
22.94	70
23.20	36
23.54	6
23.94	27
24.26	5
25.66	53
26.24	5
27.12	11
27.66	13
27.90	10
28.46	45
29.18	5
29.72	5
29.96	12
30.44	15
31.94	11
32.38	10
33.74	16
33.96	16
34.36	10

2θ	Intensidad relativa
34.56	11
34.88	7
35.34	14
35.50	25
35.64	23
35.98	14
36.06	9
36.60	10
37.12	5
37.56	13
37.66	11
38.62	8
38.74	7
39.08	7
39.20	6
39.54	16
39.84	15
40.76	13
41.42	11
41.90	7
42.44	8
43.52	10
44.34	12
45.72	7
47.94	7

El contenido de potasio del cristal según se mide mediante la espectrometría de emisión ICP es de 11.5% en peso, y coincide sustancialmente con el valor teórico (11.3% en peso) de la sal monopotásica. Además, la cantidad de agua contenida en el cristal es 1.0% en peso o menos.

5 A partir de estos resultados, se descubre que el cristal es un cristal de anhídrido de sal de potasio de NeuAc.

En la tabla 9 se presentan diversas propiedades físicas del cristal. En cuanto al pH, se midió una disolución acuosa a 100 g/l en términos de sal de potasio de NeuAc.

10 [Tabla 9]

Agua	Contenido de potasio	Punto de fusión	pH
%	%	°C	
0.58	11.5	174.6	6.6

15 En la figura 10 se ilustran los grados de solubilidad en agua del cristal de anhídrido de sal de potasio de NeuAc obtenido anteriormente y un cristal de dihidrato de NeuAc.

20 Se revela que el cristal de anhídrido de sal de potasio de NeuAc presenta un grado elevado de solubilidad en comparación con el grado de solubilidad del cristal de dihidrato de NeuAc conocido, y presenta una excelente solubilidad.

Con respecto al cristal de anhídrido de sal de potasio de NeuAc y el amorfo no cristalino de sal de potasio de NeuAc adquirido en el ejemplo 2 de referencia, se compara el cambio de peso en una atmósfera de 25°C y humedad de 66%, y en la tabla 10 se muestran los resultados.

25 [Tabla 10]

Tiempo transcurrido [h]	0	3	7	24
Cristal de sal de potasio	0.00	0.06	0.00	-0.06
Amorfo no cristalino	0.00	1.49	4.36	7.71
(Porcentaje de cambio de peso [%])				

30 El amorfo no cristalino de sal de potasio de NeuAc presenta un incremento notable de peso debido a la absorción de humedad, y sufre deliquescencia una vez transcurridas 24 horas. Por otro lado, en el cristal de anhídrido de sal de potasio de NeuAc, no se reconoce ningún incremento de peso, y por lo tanto se revela que la absorción de

humedad se puede suprimir mediante la cristalización.

Además, el punto de fusión del cristal de anhidrato de sal de potasio de NeuAc es 174.6°C, y es mayor que el punto de fusión de aproximadamente 100°C del trihidrato de sal de sodio de NeuAc conocido. Por lo tanto, se revela que el cristal de anhidrato de sal de potasio de NeuAc es estable incluso en condiciones de temperatura elevada.

**Ejemplo 5:**

10 Adquisición de cristal de anhidrato de sal de potasio de NeuAc (2)

Se disuelve en agua un cristal de dihidrato de NeuAc (1,145 g), y el pH se ajusta a 6.95 usando hidróxido de potasio. La disolución se concentra hasta 1.5 l, se añaden 20 ml de agua a 40 ml de la disolución concentrada obtenida, y entonces se utiliza una porción de 50 ml de la disolución así obtenida para la siguiente etapa.

15 Mientras se mantienen 50 ml de la disolución a 40°C, se añaden gota a gota 60 ml de etanol a lo largo de 2 horas. El cristal adquirido en el ejemplo 4 se añade como un cristal de siembra, para precipitar un cristal. Tras madurar el cristal a lo largo de 6 horas, se añaden adicionalmente gota a gota 140 ml (cantidad de adición final: cantidad de 4 veces) de etanol a lo largo de 12 horas. La suspensión del cristal se enfría hasta 10°C y se hace  
20 madurar durante 3 horas, y el cristal se recoge entonces mediante filtración, se lava con una disolución acuosa de etanol al 80%, y se seca a presión reducida a 25°C para obtener 25.9 g de un cristal.

En la tabla 11 se presentan los resultados de la difracción de rayos X de polvo del cristal. En la tabla, “2θ” indica el ángulo de difracción (2θ°), e “intensidad relativa” indica la relación de intensidades relativas (I/I<sub>0</sub>). Se presentan los resultados cuando la relación de intensidades relativas fue 5 o más.

[Tabla 11]

2θ	Intensidad relativa
10.06	41
10.76	100
12.06	5
14.76	32
15.24	5
17.46	9
17.86	63
20.18	58
20.90	10
21.24	26
21.56	9
22.92	46
23.20	57
23.54	11
23.94	7
25.64	31
26.22	7
27.12	5
27.60	29
27.88	12
28.42	22
29.94	10
30.44	24
31.94	5
32.38	9
33.74	40
33.84	22
33.96	14
34.40	6
34.86	7
35.34	8
35.50	20
35.60	13
35.98	7

2 $\theta$	Intensidad relativa
36.58	10
37.54	5
38.62	7
39.22	5
39.52	6
39.82	14
40.76	12
41.90	13
41.40	7
42.02	9
42.50	7
43.38	6
43.50	7
43.88	5
44.32	12
45.72	8
47.94	7
48.96	6

El patrón de difracción de rayos X de polvo y las propiedades físicas del cristal son sustancialmente las mismas que las del cristal de anhidrato de sal de potasio de NeuAc obtenido en el ejemplo 4, y por lo tanto se entiende que el cristal es también un cristal de anhidrato de sal de potasio de NeuAc.

5

En la tabla 12 se muestran diversas propiedades físicas del cristal. En cuanto al pH, se mide una disolución acuosa a 100 g/l en términos de sal de potasio de NeuAc.

[Tabla 12]

10

Agua	Contenido de potasio	Punto de fusión	pH
%	%	°C	
0.85	11.3	184.1	6.5

**Ejemplo 6:**Adquisición de cristal de anhidrato de sal de potasio de NeuAc (3)

15

Mientras se mantienen 50 ml de la disolución concentrada preparada en el ejemplo 5 a 50°C, se añaden gota a gota 150 ml de metanol a lo largo de 1 hora. El cristal adquirido en el ejemplo 4 se añade como un cristal de siembra, para precipitar un cristal. Tras hacer madurar el cristal a lo largo de 1 hora, se añaden adicionalmente gota a gota 50 ml (cantidad de adición final: cantidad de 4 veces) de metanol a lo largo de 10 horas. La suspensión del cristal se enfría hasta 10°C y se hace madurar durante 3 horas, y el cristal se recoge entonces mediante filtración, se lava con una disolución acuosa de metanol al 80%, y se seca a presión reducida a 25°C para obtener 34.3 g de un cristal.

20

En la tabla 13 se muestran los resultados de la difracción de rayos X de polvo del cristal. En la tabla, "2 $\theta$ " indica el ángulo de difracción (2 $\theta$ ), e "intensidad relativa" indica la relación de intensidades relativas ( $I/I_0$ ). Se muestran los resultados cuando la relación de intensidades relativas es 5 o más.

25

[Tabla 13]

2 $\theta$	Intensidad relativa
10.06	20
10.76	69
12.06	11
13.76	9
14.76	100
15.26	11
17.48	20
17.86	36
18.24	5
20.18	34
20.90	21

## ES 2 710 330 T3

2 $\theta$	Intensidad relativa
21.24	55
21.66	17
22.34	9
22.92	82
23.20	47
23.54	8
23.92	24
24.22	5
25.64	59
26.22	5
27.10	10
27.58	16
27.88	12
28.44	48
29.18	5
29.70	5
29.96	14
30.44	18
31.94	12
32.36	12
33.72	18
33.96	18
34.38	10
34.52	10
34.88	8
35.34	15
35.50	29
35.60	26
35.96	15
36.58	10
37.12	5
37.52	13
37.62	12
38.62	9
38.72	8
39.06	7
39.18	7
39.50	15
39.80	17
40.76	14
41.40	12
41.88	8
42.46	9
43.24	9
43.34	10
43.50	11
43.82	9
44.30	13
45.22	6
45.70	9
46.48	6
47.26	6
47.92	9
48.96	7
49.52	5
49.80	5

El patrón de difracción de rayos X de polvo del cristal es sustancialmente el mismo que el de los cristales de anhídrido de sal de potasio de NeuAc obtenidos en los ejemplos 4 y 5, y por lo tanto se entiende que el cristal es también un cristal de anhídrido de sal de potasio de NeuAc.



Con respecto al cristal de anhídrido de sal de potasio de NeuAc y un cristal de dihidrato de NeuAc conocido, se compara el grado de coloración cuando se almacenan en un sistema cerrado a 60°C, y los resultados se muestran en la tabla 14. El grado de coloración se expresa mediante la transmitancia  $T \% 430 \text{ nm} = 100 \times 10^{-A}$  ( $A = \text{Abs: } 430 \text{ nm, } 1 \text{ cm}$ ).

5

[Tabla 14]

Tiempo transcurrido [días]	0	3	6
Cristal de sal de potasio	99.90	99.73	99.63
Cristal de dihidrato	100.1	73.26	50.46
(Transmitancia T % 430 nm)			

10 Se descubre que la coloración del cristal de anhídrido de sal de potasio de NeuAc durante el almacenamiento es extremadamente baja en comparación con el cristal de dihidrato de NeuAc conocido.

**Aplicabilidad industrial:**

15 Según la presente invención, se proporciona un cristal de anhídrido de sal de metal alcalino de NeuAc, que es útil, por ejemplo, como un producto, una materia prima o un producto intermedio de un alimento para la salud, sustancias farmacéuticas y cosméticos, y un procedimiento de producción del mismo.

**Descripción de números de referencia y signos**

20 En la figura 5, el diamante negro indica el cristal de anhídrido de sal de sodio de NeuAc, y el diamante blanco indica el cristal de dihidrato de NeuAc.

En la figura 10, el diamante negro indica el cristal de anhídrido de sal de potasio de NeuAc, y el diamante blanco indica el cristal de dihidrato de NeuAc.

25

## REIVINDICACIONES

1. Cristal de un anhidrato de N-acetilneuraminato de metal alcalino.
- 5 2. Cristal según la reivindicación 1, en el que el anhidrato de N-acetilneuraminato de metal alcalino es una sal de sodio o una sal de potasio.
3. Cristal según la reivindicación 1, en el que el anhidrato de N-acetilneuraminato de metal alcalino es una sal de sodio.
- 10 4. Cristal según la reivindicación 1, en el que el anhidrato de N-acetilneuraminato de metal alcalino es una sal de potasio.
5. Cristal según la reivindicación 3, en el que el cristal presenta unos picos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 11.30±0.20°, 14.60±0.20°, 19.80±0.20°, 21.70±0.20°, y 22.02±0.20° en la difracción de rayos X de polvo.
- 15 6. Cristal según la reivindicación 5, en el que el cristal presenta además unos picos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 11.12±0.20°, 19.16±0.20°, 24.62±0.20°, 25.70±0.20°, y 37.04±0.20° en la difracción de rayos X de polvo.
- 20 7. Cristal según la reivindicación 6, en el que el cristal presenta además unos picos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 19.46±0.20°, 24.14±0.20°, 25.56±0.20°, 31.34±0.20°, y 35.86±0.20° en la difracción de rayos X de polvo.
8. Cristal según la reivindicación 4, en el que el cristal presenta unos picos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 10.76±0.20°, 14.76±0.20°, 21.24±0.20°, 22.92±0.20°, y 25.64±0.20° en la difracción de rayos X de polvo.
- 25 9. Cristal según la reivindicación 8, en el que el cristal presenta además unos picos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 17.86±0.20°, 20.18±0.20°, 23.20±0.20°, 23.94±0.20°, y 28.44±0.20° en la difracción de rayos X de polvo.
10. Cristal según la reivindicación 9, en el que el cristal presenta además unos picos a ángulos de difracción ( $2\theta$ ) de 17.48±0.20°, 20.90±0.20°, 21.66±0.20°, 35.50±0.20°, y 35.60±0.20° en la difracción de rayos X de polvo.
- 30 11. Procedimiento para producir un cristal de un anhidrato de N-acetilneuraminato de metal alcalino, que comprende añadir o añadir gota a gota un disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en alcoholes y cetonas a una disolución de ácido N-acetilneuramínico acuosa que contiene un compuesto que contiene metal alcalino y que presenta un pH de 3.0 a 9.0, para precipitar un cristal de un anhidrato de N-acetilneuraminato de metal alcalino, y recoger el cristal de un anhidrato de N-acetilneuraminato de metal alcalino de la disolución acuosa.
- 35 12. Procedimiento de producción según la reivindicación 11, en el que el anhidrato de N-acetilneuraminato de metal alcalino es una sal de sodio o una sal de potasio.
- 40 13. Procedimiento de producción según la reivindicación 11 o 12, en el que el disolvente seleccionado de entre el grupo que consiste en alcoholes y cetonas es un disolvente seleccionado de entre alcoholes de C1-C6, acetona, metil etil cetona, y dietil cetona.
- 45

Fig. 1

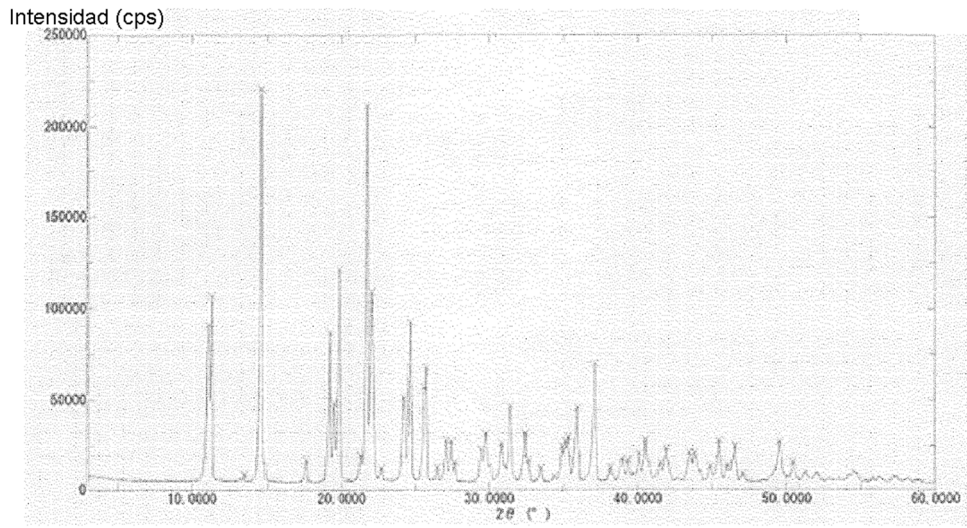


Fig. 2

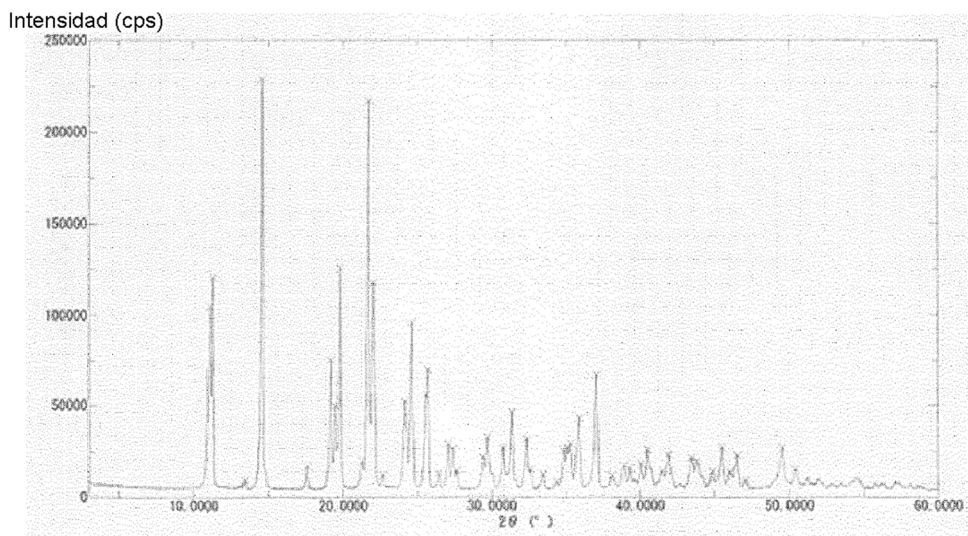


Fig. 3

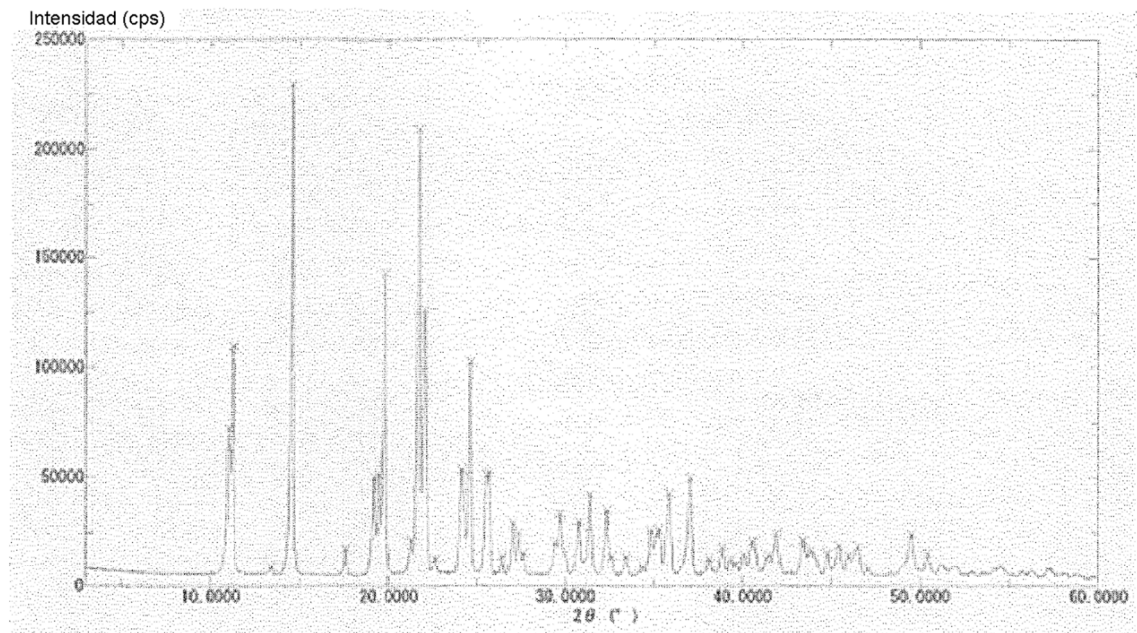


Fig. 4

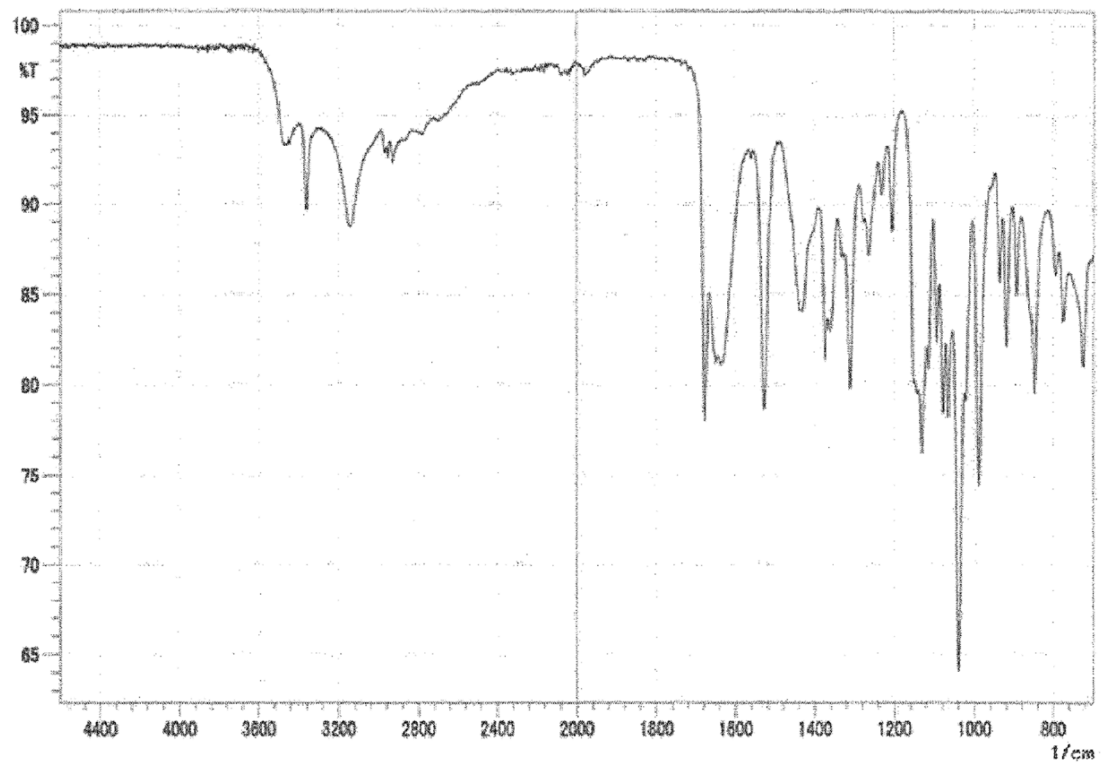


Fig. 5

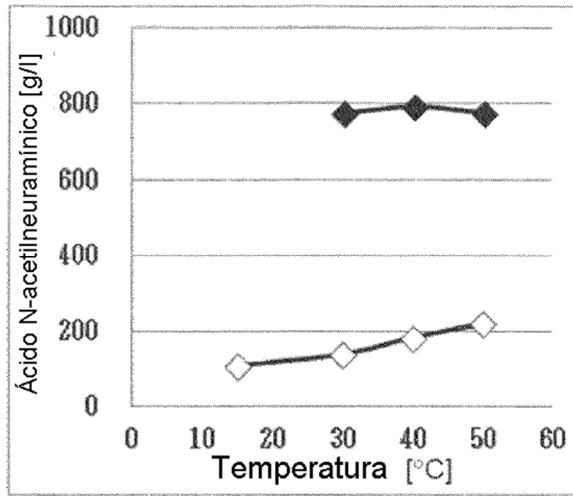


Fig. 6

Intensidad (cps)

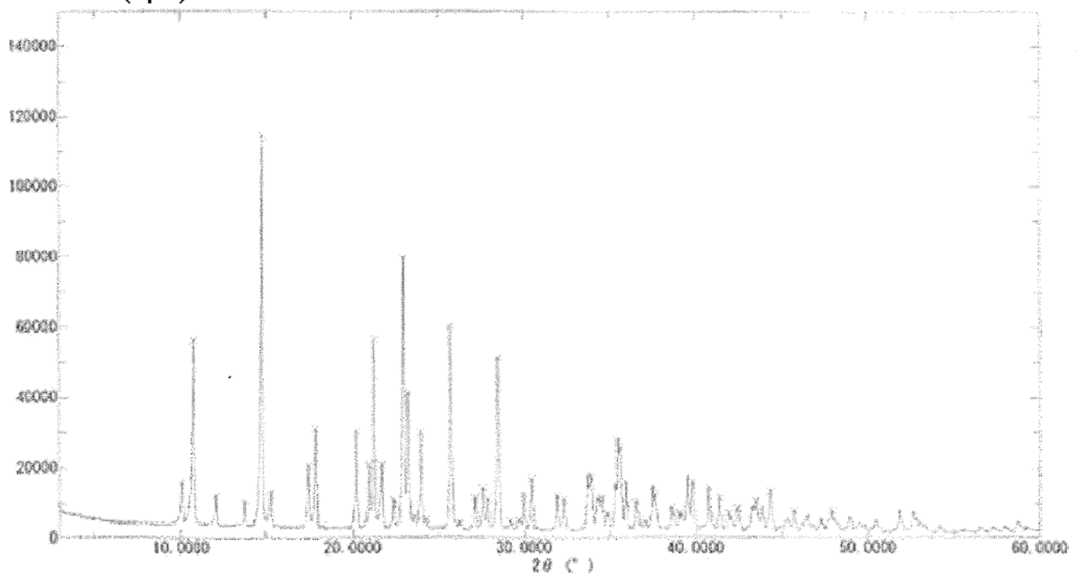


Fig. 7

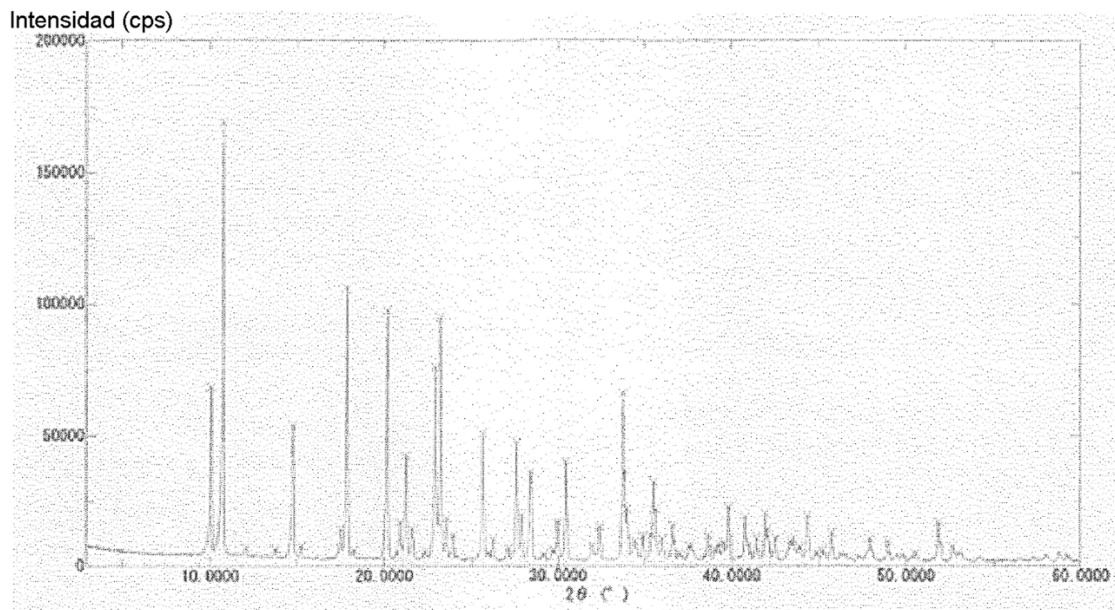


Fig. 8

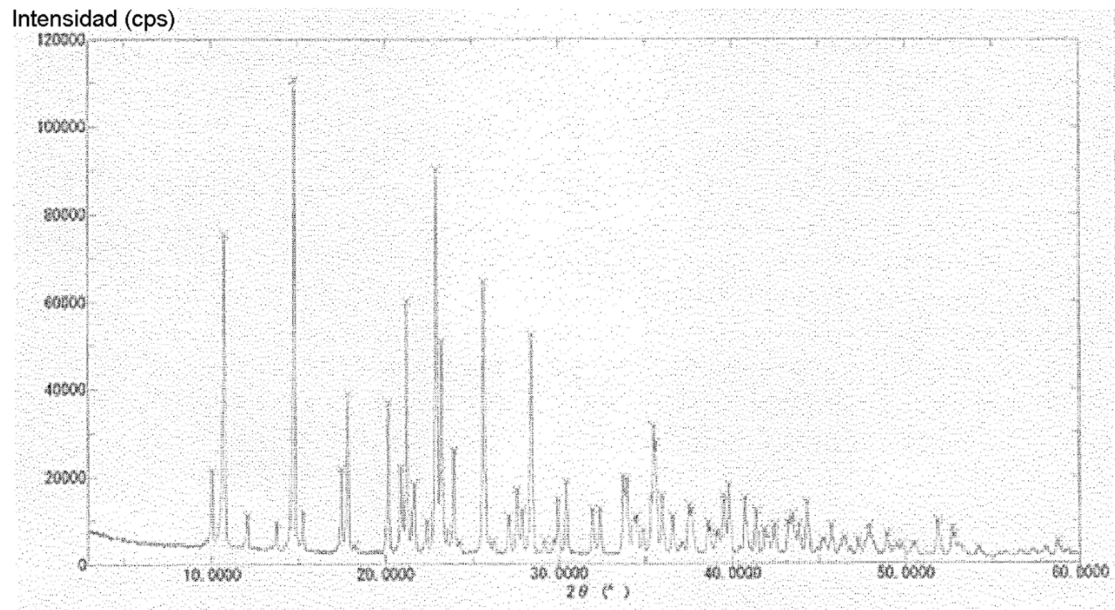


Fig. 9

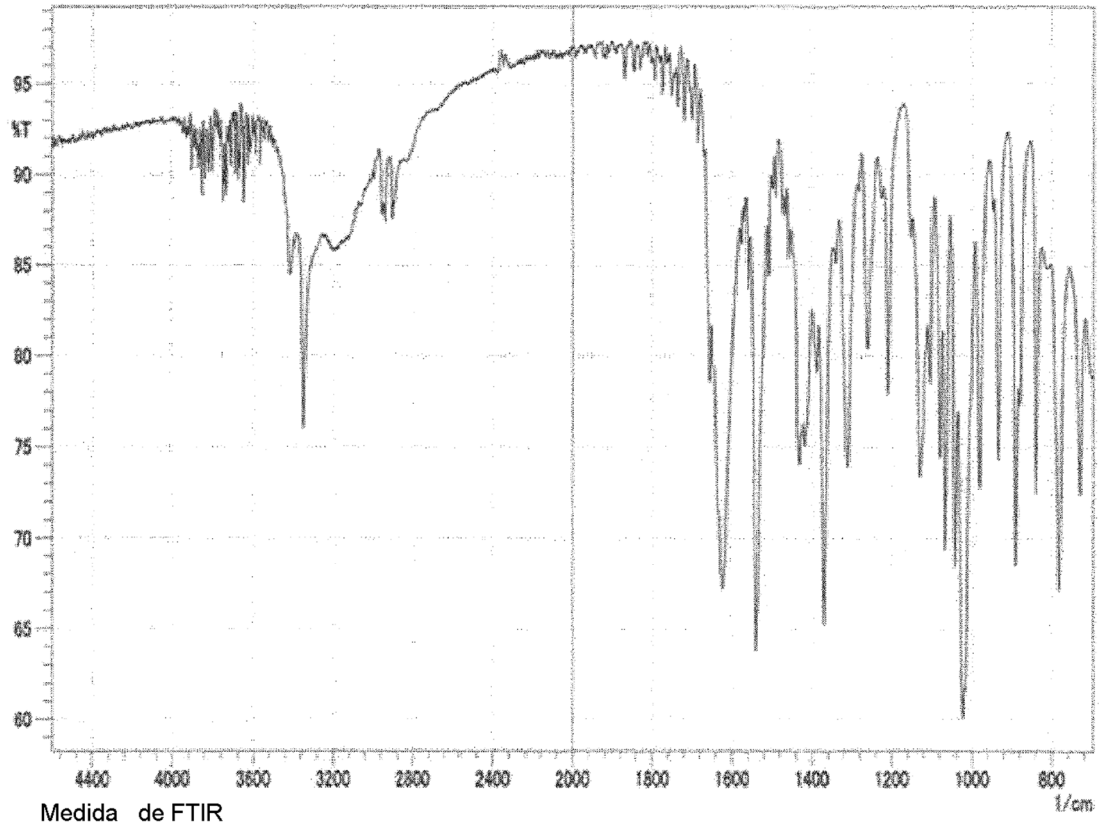


Fig. 10

