

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 734**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 33/04 (2006.01)

C01B 19/00 (2006.01)

B01D 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2011 PCT/EP2011/003099**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2011 WO11160840**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2011 E 11727925 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 2585182**

54 Título: **Método de producción de cristales farmacológicamente puros**

30 Prioridad:

24.06.2010 EP 10006596

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

03.03.2020

73 Titular/es:

**BIOSYN ARZNEIMITTEL GMBH (100.0%)
Schorndorfer Strasse 32
70734 Fellbach, DE**

72 Inventor/es:

**STIEFEL, THOMAS y
KOTTWITZ, ORTWIN**

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 745 734 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

Método de producción de cristales farmacológicamente puros

- 5 La presente invención hace referencia a un medio y métodos de producción de cristales o sustancias cristalinas. En particular, se pueden fabricar cristales o sustancias cristalinas que son útiles como ingredientes farmacéuticos.

Antecedentes

- 10 Convencionalmente, se hace referencia a la cristalización como un proceso de formación de cristales sólidos que precipitan a partir de una disolución o masa fundida o que se depositan raramente de forma directa a partir de un gas. Convencionalmente, el proceso de cristalización consiste en dos episodios principales, concretamente, nucleación y crecimiento cristalino. La nucleación es la etapa donde las moléculas sólidas se dispersan en el disolvente y se comienzan a formar grupos a escala nanométrica. Los grupos estables se denominan "nucleados".
- 15 Siempre que los grupos no sean estables, se re-disuelven. Para que los grupos sean estables, tienen que alcanzar un tamaño crítico. El tamaño crítico depende de las condiciones de operación tales como temperatura, supersaturación, etc. En una etapa de nucleación, el átomo de la sustancia a cristalizar se dispone de manera concreta definiendo la estructura cristalina.

- 20 La expresión "estructura cristalina" hace referencia a la configuración relativa del átomo en lugar de las propiedades macroscópicas del cristal, que a su vez está definida por parámetros tales como tamaño y forma. Las propiedades del cristal son típicamente el resultado de la estructura cristalina (interna).

- Después de la nucleación, tiene lugar el crecimiento cristalino, que es el crecimiento de un nucleado que consigue el tamaño crítico de grupo (*critical cluster size*). La fuerza impulsora del proceso de cristalización que comprende la nucleación y el crecimiento cristalino es la supersaturación. El tamaño de los cristales depende de las condiciones que favorezcan la nucleación o el crecimiento de los núcleos. Una vez que se ha agotado la supersaturación, el sistema sólido líquido alcanza el equilibrio y el proceso de cristalización es completo. Las condiciones de operación se pueden modificar a partir del equilibrio para que tenga lugar de nuevo la supersaturación.
- 25
- 30

- Muchos compuestos tienen la capacidad de cristalizar con diferentes estructuras cristalinas, un fenómeno denominado polimorfismo. Cada polimorfo representa un estado sólido termodinámico diferente y los polimorfos cristalinos del mismo compuesto exhiben propiedades físicas diferentes, por ejemplo, la velocidad de disolución, forma, punto de fusión, etc. El polimorfismo es de importancia principal en la fabricación industrial de productos cristalinos.
- 35

La cristalización se puede usar en la industria para proporcionar productos altamente purificados, con el fin de obtener sales u otros productos finales cristalinos.

- 40 Para que tenga lugar la cristalización o re-cristalización a partir de una disolución, la disolución debe someterse a supersaturación. Esto significa que la disolución tiene que contener más entidades de soluto (moléculas o iones) disueltas de las podría contener en equilibrio, es decir, la disolución saturada. Las condiciones supersaturadas se pueden lograr por medio de diversos métodos tales como enfriamiento de la disolución, adición de disolventes secundarios para reducir la solubilidad del soluto (antisolvente o técnica de ahogamiento), reacción química o cambio de pH. Todos estos métodos se emplean en la práctica industrial. También, se puede usar la evaporación de disolvente.
- 45

- La Figura 1 exhibe una curva de saturación, es decir, un gráfico, que muestra el límite entre la disolución saturada y supersaturada. En la práctica, entre la curva de saturación y la curva de supersaturación, tiene lugar la denominada región meta-estable. Entre la curva de saturación y la curva de supersaturación, tiene lugar una cristalización espontánea en esta región meta estable. Con el fin de penetrar en la región a mano izquierda, es decir, la disolución supersaturada, se puede disminuir rápidamente la temperatura sin modificar la cantidad de sustancia por volumen de disolución (denominado cristalización por enfriamiento), la cantidad de sustancia por volumen de disolvente se puede aumentar rápidamente a una temperatura constante, por ejemplo, mediante vaporización (denominada cristalización por vaporización) o tanto la temperatura como la cantidad de sustancia por volumen de disolvente se modifican de forma rápida y simultánea, es decir, se disminuye la temperatura, al tiempo que la cantidad de sustancia por volumen aumenta (denominada cristalización de vacío). Una vez que se ha obtenido la disolución simple saturada, a continuación se introduce un cristal semilla (*seed crystal*) con el fin de inducir el proceso de cristalización.
- 50
- 55
- 60

El equipo industrial convencional para la cristalización hace uso de cristalización por enfriamiento, cristalización por vaporización y cristalización a vacío.

- Un ejemplo del equipo de cristalización por vaporización es el denominado cristalización evaporador líquido circulante. El líquido circulante se extrae por medio de una bomba de tornillo al interior del lado del tubo del dispositivo de calentamiento de corriente de condensación. El líquido calentado fluye a continuación al interior del
- 65

espacio de vapor donde tiene lugar la evaporación instantánea, lo cual tiene como resultado la supersaturación. El vapor saliente se condensa. El líquido supersaturado fluye en sentido descendente por el tubo de flujo descendente y posteriormente hacia arriba a través del lecho de cristales fluidizados y agitados. El tamaño de los cristales crece. El líquido saturado saliente posteriormente vuelve como corriente de reciclaje al dispositivo de calentamiento donde se junta con el fluido entrante. Los cristales más grandes se asientan y la suspensión de cristales y líquido materno se extraen como producto.

Un ejemplo para la cristalización por enfriamiento se lleva a cabo en cristalizadores de tanque clásicos. Se permite el enfriamiento de las disoluciones saturadas para enfriar los tanques abiertos. Tras un período de tiempo, el líquido materno se drena y los cristales se retiran.

Un ejemplo de cristalizador a vacío es el denominado cristalizador a vacío por magma circulante. Se hace circular una suspensión (magma) de cristales fuera del cuerpo principal del aparato a través de una tubería circulante por medio de una bomba de tornillo. El magma fluye a través de un dispositivo de calentamiento donde se eleva la temperatura. El líquido calentado se mezcla posteriormente con la suspensión corporal y tiene lugar la ebullición en la superficie del líquido. Esto provoca la supersaturación en el líquido arremolinado cerca de la superficie, el cual se deposita en los cristales suspendidos arremolinados hasta que vuelven a salir por medio de la tubería circulante. Los vapores salen por la parte superior. Un extractor de chorro de vapor proporciona vacío.

Aunque estos métodos de cristalización clásicos emplean cristales semilla para el inicio del proceso de cristalización, se han descrito otros métodos, en los cuales la nucleación y el crecimiento cristalino se inician sin necesidad de los cristales semilla. El documento DE 60310923 describe la producción de cristales usando ultrasonidos de alta energía. El método es particularmente útil para la producción de cristales altamente puros en condiciones asépticas. Los productos altamente purificados a producir en condiciones asépticas normalmente carecen de la presencia de cristales semilla ya que tanto la disolución como las superficies del aparato de producción están demasiado limpias para permitir la presencia de cristales semilla.

Los hidratos son sustancias orgánicas e inorgánicas que contienen agua ligada a cristales. Las moléculas de agua se combinan con la molécula en una relación definida como parte integral del cristal. La notación de los compuestos hidratados es " $n\text{H}_2\text{O}$ ", donde n es el número de moléculas de agua por molécula de sal, " n " normalmente es un número entero bajo aunque es posible que existan valores fraccionarios. En un monohidratado n es 1; en un hexahidratado n es 6, etc.

Generalmente, la estabilidad de los hidratos viene determinada por la naturaleza de los compuestos, su temperatura y humedad relativa si están expuestos a un entorno abierto. Los compuestos orgánicos e inorgánicos existen en varios hidratos.

Un ejemplo es selenito de sodio (Na_2SeO_3), que existe en forma no hidratada (sin agua ligada a cristal) como $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ pentahidratado así como ($\text{Na}_2\text{SeO}_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$) octahidratado. La cristalización de especies altamente purificadas no resulta posible usando procesos de cristalización convencionales, en particular cuando se tienen que cumplir normas de alta pureza. Dada la naturaleza lábil de los diversos hidratos, en particular resulta necesario trabajar en condiciones precisas con el fin de obtener una composición homogénea de contenido de agua y cristal precisamente definido, es decir, una composición que no contenga demasiado agua con cristal ligado no sufre la pérdida del agua cristalina.

Selenito de sodio pentahidratado se lista en las monografías de European pharmacopeia (Ph. Eur. 1677) y con el fin de cumplir las normas restrictivas de pharmacopeia, la sustancia activa aprobada como sustancia farmacéutica tiene que cumplir todos los requisitos aportados en la monografía.

Janitzki et al., Über die selenig sauren Salze des Natriums und des Kaliums. Zeitschrift für Anorganische und allgemeine Chemie 205 (1932):49-75 describe que el selenito de sodio pentahidratado es estable entre $-8,7$ °C y $39,5$ °C. Por debajo del intervalo de temperaturas existe la especie octahidratada mientras que por encima de $38,5$ °C, el material anhidro es estable. Convencionalmente, el selenito de sodio pentahidratado para el campo farmacéutico se produjo empleando técnicas de enfriamiento y evaporación.

Desafortunadamente, la producción de selenito de sodio altamente purificado pentahidratado que cumple las normas de pharmacopeia se describe de forma incompleta en la técnica anterior, es apenas reproducible y no cumple las Recomendaciones GMP para la fabricación de Principios Activos Farmacéuticos (*Active Pharmaceutical Ingredients*, API).

El selenito de sodio pentahidratado es un buen ejemplo de que existe demanda en el campo de un nuevo proceso de fabricación de cristales altamente puros y bien definidos, preferentemente útiles en el campo farmacéutico.

El documento US 2010/028440 divulga un dispositivo de preparación de gránulos en un lecho fluidizado.

El documento US 41906212 divulga un método de suministro de fertilizantes tales como urea, fosfatos o nitratos en

una torre de comprimidos.

El documento US 2003/088994 divulga un proceso de granulación por pulverización para la preparación de gránulos de metóxido alcalinos.

5 El documento GB 557914 divulga un método de producción de cristales que implica un dispositivo de pulverización y enfriamiento por aire.

Sumario de la invención

10 Los presentes inventores, abordando el problema del suministro de selenito de sodio pentahidratado que cumpla las normas de farmacopeia, en particular para la aplicación en preparaciones parenterales, han proporcionado un nuevo proceso de producción así como también un dispositivo correspondiente, que son el resultado de un sofisticado programa de investigación, es decir, un proceso altamente laborioso, donde se han tenido que solucionar varias dificultades experimentales inesperadas. Los detalles del programa de investigación se muestran en el Ejemplo 1.

20 De manera sorprendente, el nuevo método y el nuevo aparato correspondiente permite la fabricación de productos cristalinos en un aparato cerrado en condiciones asépticas y ultra-limpias. El nuevo proceso de fabricación así como el nuevo aparato no se limitan por tanto a la producción de selenito de sodio pentahidratado, sino que abren una nueva posibilidad para la fabricación fiable y farmacéutica de cristales de alta pureza ("primera clase").

25 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso de fabricación según la reivindicación 1. Se aplica vacío con el fin de obtener una disolución sobresaturada al tiempo que se regula simultáneamente la temperatura dentro de un intervalo de temperaturas previamente definido donde el producto cristalino resulta estable. Se escogen las condiciones tanto de vacío como de temperatura para que se logre la cristalización por vaporización. Preferentemente, el método no contiene la adición de un cristal semilla.

30 De acuerdo con una realización preferida, la disolución insaturada se pulveriza en un lecho fluidizado creado mecánicamente, donde tiene lugar la cristalización bajo agitación. En estas condiciones, tiene lugar la cristalización inducida mecánicamente, lo cual conduce a una sustancia ultra homogénea de estabilidad reproducible.

35 Una vez que la cantidad de disolución se ha pulverizado en el interior del dispositivo de secado de lecho fluidizado, o preferentemente el lecho fluidizado creado mecánicamente, se regulan la temperatura y el vacío con el fin de poder contar con el producto seco, es decir, el producto que se encuentra dentro de las especificaciones requeridas.

La presente invención también proporciona un dispositivo según la reivindicación 10 para la fabricación de una sustancia cristalina, que comprende

- 40 a) un dispositivo de secado de lecho fluidizado en un recipiente de vacío,
- b) un medio de entrada para transportar una disolución insaturada de la sustancia de materia prima a cristalizar en el recipiente de vacío,
- 45 c) un medio de regulación de la temperatura, que comprende un intercambiador de calor;
- d) un dispositivo de pulverización para introducir la disolución insaturada en el dispositivo de secado de lecho fluidizado;
- 50 e) un medio de salida para transportar el vapor fuera del recipiente de vacío; y
- f) un medio de descarga para retirar la sustancia cristalina fuera del recipiente de vacío,

55 donde el medio de entrada comprende una tubería de alimentación, una bomba de alimentación y un medidor de flujo y donde la disolución insaturada se bombea a través de la tubería de alimentación, se controla por medio del medidor de flujo, se calienta por medio del intercambiador de calor y finalmente se inyecta en el recipiente de vacío por medio de una boquilla de pulverización.

60 En una realización preferida, el dispositivo de la presente invención comprende un recipiente de vacío (6) que puede tener doble pared, con uno o más elementos de mezcla (7, 8), en este caso dos agitadores de paletas, un alojamiento (9) de campana de vapor con un filtro (10) de polvo trasero por pulsos, un suministro de nitrógeno (12), un filtro de aire opcional (no mostrado), una boquilla de pulverización (5), un intercambiador de calor (4), un medidor de flujo (3), una bomba de alimentación (2) y una tubería hasta la unidad (1) de bombeo de vacío.

65 La Figura 2 muestra el presente dispositivo. En el dispositivo, se bombea (2) la disolución insaturada a través de la tubería de alimentación (1) controlada por el medidor de flujo (3), se calienta por medio de intercambiador de calor

(4) y finalmente se inyecta en el recipiente de vacío (6) por medio de una boquilla de pulverización (5). La evaporación del disolvente conduce a la supersaturación de la disolución inyectada. La cristalización tiene lugar de forma espontánea bajo la formación de un lecho fluidizado, creado por medio de agitación empleando elementos de mezcla (7, 8). El vapor se expulsa a través del alojamiento (9) de campana de vapor con el filtro (10) de polvo trasero
 5 construido por pulsos y la tubería de vacío (11). El filtro de polvo trasero por pulsos se opera a intervalos regulares usando nitrógeno filtrado (12) para evitar el bloqueo del filtro. Tras completar el proceso de cristalización y secado, se retiran el producto cristalizado a través de la puerta de descarga (13).

Definiciones

10 En la presente invención, se usan términos técnicos en su significado que se establece en la técnica. Los términos siguientes se definen particularmente como se muestra a continuación.

15 Se forma un "lecho fluidizado" cuando se coloca una cantidad de sustancia sólida en forma de partículas (normalmente presente en un recipiente de alojamiento) en las condiciones apropiadas para provocar que la mezcla de fluido/sólido se comporte como un fluido. Normalmente, esto se logra mediante la introducción de un fluido presurizado a través del medio en forma de partículas. Esto tiene como resultado que el medio tenga muchas propiedades y características de fluido normal; tales como capacidad de flujo libre por gravedad, o que se pueda bombear usando tecnologías de tipo fluido.

20 Un "dispositivo de secado de lecho fluidizado" es un aparato que básicamente comprende un recipiente cilíndrico con una parte inferior diseñada con forma cónica. El lecho fluidizado en este caso se genera por medio del suministro de aire comprimido y facilitando una sustancia de formación de partículas.

25 Mediante la aplicación de técnicas de pulverización superior e inferior, es posible pulverizar una sustancia disuelta sobre el lecho fluidizado en los métodos de la presente invención. El disolvente se retira mediante evaporación por medio del calentamiento del aire comprimido. El filtro de polvo integrado en el flujo de gas de escape evita la descarga del producto. Se pueden controlar y medir los parámetros, por ejemplo la temperatura, el flujo de la disolución de alimentación y el aire comprimido así como también la temperatura del producto.

30 Un "dispositivo de secado de lecho fluidizado creado mecánicamente" es un aparato que básicamente comprende un recipiente para el calentamiento y enfriamiento con elementos integrados de mezcla. Debido a la agitación o mezcla, estos elementos crean *in situ* el lecho fluidizado creado por medios mecánicos.

35 En la presente invención, el lecho fluidizado creado mecánicamente se genera al tiempo que se pulveriza una sustancia disuelta. Preferentemente, el disolvente se retira aplicando vacío para acelerar la evaporación. El vapor se desvía a través de filtro de polvo por pulsos operado con nitrógeno o aire comprimido, respectivamente. Se pueden controlar y medir los parámetros, por ejemplo la temperatura, el flujo de la disolución de alimentación así como también la temperatura del producto y la presión en el recipiente.

40

Figuras

La Figura 1 exhibe una curva de saturación, es decir, un gráfico, que muestra el límite entre la disolución saturada y
 45 supersaturada.

La Figura 2 muestra un dispositivo de una realización preferida de la presente invención. En el dispositivo, se bombea (2) la disolución insaturada a través de la tubería de alimentación (1) controlada por el medidor de flujo (3), se calienta por medio de intercambiador de calor (4) y finalmente se inyecta en el recipiente de vacío (6) por medio
 50 de una boquilla de pulverización (5).

Detalles de la invención

Las realizaciones de la invención son:

55 1. Un proceso de fabricación de una sustancia cristalina que comprende las etapas de

a) proporcionar una disolución insaturada de la sustancia a cristalizar en un dispositivo de secado de lecho fluidizado en condiciones de aplicación de vacío, es decir, la presión está por debajo de 1 bar, y manteniendo un intervalo de temperaturas, con el fin de secar la disolución de una sustancia a cristalizar, para obtener de
 60 este modo una disolución supersaturada, donde tenga lugar la cristalización ("inicio de la formación de cristales", "fase de pulpa cristalina"), donde la disolución insaturada se bombea a través de una tubería de alimentación, controlada por medio de un medidor de flujo, se calienta por medio del intercambiador de calor y finalmente se inyecta en el recipiente de vacío por medio de una boquilla de pulverización.

65 b) aplicar vacío y mantener un intervalo de temperaturas en el dispositivo de secado de lecho fluidizado tras completar la etapa de suministro de la disolución insaturada de la sustancia a cristalizar, en donde el vacío y

la temperatura se regulan con el fin de obtener el producto cristalino deseado en forma de producto homogéneo ("formación de polvo").

2. El proceso de la realización 1, donde el método no contiene una etapa de adición del cristal semilla.

5

Los cristales semillaes de la presente realización se forman in situ.

3. El proceso de la realización 1 o 2, donde en la etapa a) la disolución insaturada se proporciona por medio de pulverización, bombeo o aspersión, preferentemente por medio de pulverización.

10

4. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 3, donde la disolución insaturada de la sustancia a cristalizar se proporciona en un dispositivo de secado de lecho fluidizado, que es un dispositivo de secado de lecho fluidizado creado por vía mecánica, donde tiene lugar la cristalización bajo agitación mecánica.

15

5. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 4, donde la sustancia cristalina obtenida es de alta pureza, preferentemente una pureza y más que un 90 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, un 99 %, un 99,9 %, un 99,99 %, un 99,999 %, 99,9999 %.

20

6. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 5, donde la sustancia cristalina es un producto farmacéutico, preferentemente uno que cumple los requisitos de Pharmacopeia.

25

7. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 6, donde la sustancia cristalina es una sal orgánica o inorgánica, preferentemente una sal de selenio, más preferentemente un hidrato de Na_2SeO_3 , lo más preferentemente $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$.

8. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 7, donde la sustancia cristalina es un hidrato.

30

9. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 8, preferentemente de las realizaciones 7 a 8, donde la humedad se controla en la etapa a) y b).

10. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 9, donde la temperatura y/o el vacío se controlan en la etapa a) y b).

35

11. El proceso de la realización 10, donde la temperatura y/o el vacío se controlan en la etapa a) y b) con el fin de evitar la adherencia de la sustancia seca a la superficie del dispositivo de secado de lecho fluidizado.

12. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 11, que además comprende una o dos etapas de

40

c) añadir una cantidad de disolvente libre al dispositivo de secado de lecho fluidizado y/o

d) regular la presión y la temperatura antes de retirar la sustancia cristalina del dispositivo de secado de lecho fluidizado.

45

13. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 12, donde la temperatura se mantiene en un intervalo entre $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ - $+125 \text{ }^\circ\text{C}$.

Preferentemente, en la etapa a) la temperatura se mantiene en un intervalo de $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ a $+100 \text{ }^\circ\text{C}$, en la etapa b) entre $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ y $+125 \text{ }^\circ\text{C}$ y en la etapa c) entre $0 \text{ }^\circ\text{C}$ y $+125 \text{ }^\circ\text{C}$.

50

Estas condiciones dependen de la naturaleza química de la sustancia a cristalizar.

Para $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ los intervalos son preferentemente como se muestra a continuación: a) $22 \text{ }^\circ\text{C}$ - $26 \text{ }^\circ\text{C}$; b) $20 \text{ }^\circ\text{C}$ - $30 \text{ }^\circ\text{C}$; c) $26 \text{ }^\circ\text{C}$ - $30 \text{ }^\circ\text{C}$.

55

14. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 13, donde se mantiene el vacío en un intervalo entre 2 mbar - 100 mbar.

Preferentemente, en la etapa a) se mantiene el vacío entre 6,5 mbar y 100 mbar, en la etapa b) entre 8 mbar y 100 mbar y en la etapa c) entre 6,5 mbar y 100 mbar.

60

Para $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ los intervalos son preferentemente como se muestra a continuación: a) 6,5 mbar - 9 mbar; b) 10 mbar - 6 mbar; c) 14,5 mbar - 16,5 mbar.

65

15. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 14, donde el contenido de agua se mantiene dentro de un intervalo entre un 80 % y un 0 %, preferentemente entre un 80 % y un 5 %.

ES 2 745 734 T3

Preferentemente, en la etapa a) el contenido de agua se mantiene entre un 80 % y un 0 %, en la etapa b) entre 80 - 0 % y en la etapa c) entre 80 % - 0 %.

5 Para $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ los intervalos son preferentemente como se muestra a continuación: a) 70 % - 40 %; b) 50 % - 32 %; c) 60 % - 40 %.

10 16. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 15, donde la relación entre el volumen de la disolución insaturada de la sustancia a cristalizar y el dispositivo de secado de lecho fluidizado se mantienen dentro de un intervalo de 1:4 - 2:1, más preferentemente 1:1.

El volumen del dispositivo de secado de lecho fluidizado es el volumen del recipiente de vacío, donde se crea el lecho fluidizado.

15 17. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 16, donde la temperatura y el vacío de la etapa a) se ajustan en el dispositivo de secado de lecho fluidizado antes de llevar a cabo la etapa a).

18. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 17, donde la velocidad de suministro se regula dependiendo de la cantidad de sustancia ya suministrada.

20 19. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 18, donde el tiempo en la etapa b) se controla ajustando el vacío dentro de un intervalo de 7,5 - 100 mbar.

25 20. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 18, donde una o más etapas a) a d) se llevan a cabo bajo un gas inerte.

21. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 19, donde se lleva a cabo la etapa a), una etapa de formación de la disolución insaturada, donde la sustancia a cristalizar se disuelve en el disolvente y/o se llevan a cabo una o más etapas de purificación en disolución.

30 22. Uso del proceso de cualquiera de las realizaciones 1 a 20 para producir una sustancia cristalina, preferentemente una sustancia farmacéutica.

23. Un dispositivo de fabricación de una sustancia cristalina, que comprende

35 a. un dispositivo de secado de lecho fluidizado en un recipiente de vacío,

b. un medio de entrada para transportar una disolución insaturada de la sustancia de materia prima a cristalizar en el recipiente de vacío,

40 c. un medio regulación de la temperatura, que comprende un intercambiador de calor

d. un dispositivo para introducir la disolución insaturada en el interior del dispositivo de secado de lecho fluidizado;

45 e. un medio de salida para transportar el vapor fuera del recipiente de vacío; y

f. un medio de descarga para retirar la sustancia cristalina fuera del recipiente de vacío.

50 donde el medio de entrada comprende una tubería de alimentación, una bomba de alimentación y un medidor de flujo y donde la disolución insaturada se bombea a través de la tubería de alimentación, se controla por medio del medidor de flujo, se calienta por medio del intercambiador de calor y finalmente se inyecta en el recipiente de vacío por medio de una boquilla de pulverización.

55 Preferentemente, el medio de introducción de la disolución insaturada en el interior del dispositivo de secado de lecho fluidizado es un dispositivo de pulverización. Otros medios (equivalentes) son dispositivos de pulverización por bombardeo, nebulización o aspersión.

60 24. El dispositivo de la realización 24, donde el dispositivo de secado de lecho fluidizado es un dispositivo de secado de lecho fluidizado inducido mecánicamente, que preferentemente comprende uno o más elementos de mezcla (7, 8), por ejemplo uno o más agitadores de paletas y/o una o más cuchillas múltiples.

25. El dispositivo de la realización 23 o 24, donde el medio de entrada comprende una tubería de alimentación (1), una bomba de alimentación (2) y/o un medidor de flujo (3).

65 26. El dispositivo de la realización 23, 24 o 25, donde el dispositivo de pulverización comprende una o más boquillas (5).

27. El dispositivo de cualquiera de las realizaciones 23 a 26, donde el medio de salida comprende un alojamiento (9) de campana de vapor, un filtro (10) de polvo trasero construido por pulsos, una tubería de vacío a un bomba de vacío (11) y/o un suministro de nitrógeno (12).

5 28. El dispositivo de cualquiera de las realizaciones 23 a 27, donde el medio de descarga es una puerta de descarga (13).

10 29. El dispositivo de cualquiera de las realizaciones 23 a 28, donde el medio de regulación de temperatura comprende un intercambiador de calor (4) y/o un medio de transferencia de calor que es parte del recipiente de vacío de doble pared.

15 30. El dispositivo de cualquiera de las realizaciones 23 a 29 que además comprende medios para medir la temperatura, presión y humedad en el recipiente de vacío.

31. Uso del dispositivo de cualquiera de las realizaciones 23 a 30 para producir una sustancia cristalina, preferentemente una sustancia farmacéutica.

20 En los métodos, los usos y dispositivos de las realizaciones anteriores de la presente invención, se pueden ajustar los siguientes parámetros de cristalización y secado. Estos parámetros se han establecido y se ajustan por medio de los inventores, basándose y/o dependiendo de las propiedades físico-químicas de la sustancia cristalina objeto de producción.

25 Con el fin de minimizar el tiempo de evaporación del disolvente así como también la energía requerida, es preciso ajustar la concentración de la disolución de alimentación (es decir, la disolución insaturada) de la sustancia a cristalizar a un valor tan próximo al punto de saturación como resulte posible. El tiempo de evaporación del disolvente y la retirada del agua residual se determina por medio de la tasa de agotamiento de la unidad de bombeo de vacío y la temperatura presente de la disolución insaturada.

30 Durante la fase de pulverización de la disolución saturada, preferentemente se controla la temperatura de cristalización de la disolución supersaturada por medio del caudal de la disolución de alimentación, la temperatura del intercambiador de calor, la temperatura seleccionada del medio de transferencia de calor del recipiente de vacío de doble pared y las condiciones del vacío aplicado. De este modo, el mecanismo de control complejo permite la generación de las condiciones de cristalización precisas incluso para hidratos muy sensibles a la temperatura.

35 Las velocidades de los elementos de mezcla (agitador de paletas, cuchillas múltiples) se pueden seleccionar y coordinar con el fin de generar el lecho fluidizado creado mecánicamente para la fase de cristalización, seguido del ajuste adicional para aplicar las velocidades requeridas durante las fases de pos-secado con el fin de retirar el agua libre residual. Para la fase inicial de cristalización y durante la inyección de la disolución de alimentación completa, preferentemente se puede ajustar la velocidad del agitador de paletas dentro de un intervalo de 20 rpm - 80 rpm y para las cuchillas múltiples preferentemente dentro de un intervalo de 200 rpm a 400 rpm. Las fases de pos-secado requieren velocidades intermitentes, preferentemente entre 30 rpm - 150 rpm para el agitador de paletas y preferentemente de 300 rpm hasta 3000 rpm para las cuchillas múltiples.

45 Basándose en las condiciones básicas descritas anteriores y los parámetros, se han establecido la cristalización y el proceso de secado para $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$. Una realización preferida de dicho proceso de cristalización se describe a continuación:

50 Se ajusta la disolución de alimentación de Na_2SeO_3 a aproximadamente un 29 - 31 % (g/g) de contenido de sustancia seca. El proceso de secado y cristalización comprende las siguientes etapas de proceso:

1. Fase de cristalización inicial

55 Pulverización de aproximadamente 1 kg de disolución de alimentación de forma intermitente a aproximadamente 130 g/min en un intervalo de presión de 6,5-9,0 mbar. La temperatura de la disolución de alimentación es de aproximadamente 90 °C, la temperatura de la cámara de aproximadamente 24 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 60 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 300 rpm.

2. Fase de cristalización principal

60 Etapa 1: Pulverización de aproximadamente 1,5 kg de disolución de alimentación de forma intermitente a aproximadamente 160 g/min, en un intervalo de presión de 7,5 - 10,0 mbar. La temperatura de la disolución de alimentación es de aproximadamente 75 °C, la temperatura de la cámara de aproximadamente 24 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 60 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 300 rpm.

65

ES 2 745 734 T3

- 5 Etapa 2: Pulverización de aproximadamente 2,5 kg de disolución de alimentación de forma intermitente a aproximadamente 160 g/min, en un intervalo de presión de 8,0 - 11,0 mbar. La temperatura de la disolución de alimentación es de aproximadamente 75 °C, la temperatura de la cámara de aproximadamente 24 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 60 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 300 rpm.
- 10 Etapa 3: Pulverización de aproximadamente 2,5 kg de disolución de alimentación de forma intermitente a aproximadamente 160 g/min, en un intervalo de presión de 9,0 - 12,0 mbar. La temperatura de la disolución de alimentación es de aproximadamente 75 °C, la temperatura de la cámara de aproximadamente 24 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 60 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 300 rpm.
- 15 Etapa 4: Pulverización de aproximadamente 2,5 kg de disolución de alimentación de forma intermitente a aproximadamente 160 g/min, en un intervalo de presión de 9,5 - 12,0 mbar. La temperatura de la disolución de alimentación es de aproximadamente 75 °C, la temperatura de la cámara de aproximadamente 24 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 60 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 300 rpm.
- 20 Etapa 5: Pulverización de aproximadamente 2,5 kg de disolución de alimentación de forma intermitente a aproximadamente 160 g/min, en un intervalo de presión de 10,5 - 12,5 mbar. La temperatura de la disolución de alimentación es de aproximadamente 75 °C, la temperatura de la cámara de aproximadamente 24 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 60 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 300 rpm.
- 25 Etapa 6: Pulverización de aproximadamente 2,5 kg de disolución de alimentación de forma intermitente a aproximadamente 160 g/min, en un intervalo de presión de 11,0 - 13,0 mbar. La temperatura de la disolución de alimentación es de aproximadamente 75 °C, la temperatura de la cámara de aproximadamente 24 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 60 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 300 rpm.
- 30 Etapa 7: Pulverización de aproximadamente 2,5 kg de disolución de alimentación de forma intermitente a aproximadamente 160 g/min, en un intervalo de presión de 12,5 - 14,5 mbar. La temperatura de la disolución de alimentación es de aproximadamente 75 °C, la temperatura de la cámara de aproximadamente 28 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 60 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 300 rpm.
- 35 Etapa 8: Pulverización de aproximadamente 2,5 kg de disolución de alimentación de forma intermitente a aproximadamente 160 g/min, en un intervalo de presión de 13,5 - 15,5 mbar. La temperatura de la disolución de alimentación es de aproximadamente 75 °C, la temperatura de la cámara de aproximadamente 28 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 60 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 300 rpm.
- 40 Etapa 9: Pulverización de aproximadamente 2,5 kg de disolución de alimentación de forma intermitente a aproximadamente 160 g/min, en un intervalo de presión de 14,0 - 16,0 mbar. La temperatura de la disolución de alimentación es de aproximadamente 75 °C, la temperatura de la cámara de aproximadamente 28 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 60 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 300 rpm.
- 45 Etapa 10: Pulverización de aproximadamente 2,5 kg de disolución de alimentación de forma intermitente a aproximadamente 160 g/min, en un intervalo de presión de 14,5 - 16,5 mbar. La temperatura de la disolución de alimentación es de aproximadamente 75 °C, la temperatura de la cámara de aproximadamente 28 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 60 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 300 rpm.
- 50 Etapa 11: Pulverización de aproximadamente 2,5 kg de disolución de alimentación (disolución restante) y lavado con aproximadamente 200 g de disolvente libre de forma intermitente a aproximadamente 160 g/min, en un intervalo de presión de 14,5 - 16,5 mbar. La temperatura de la disolución de alimentación es de aproximadamente 75 °C, la temperatura de la cámara de aproximadamente 28 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 50 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 300 rpm.
- 60

3. Fase de post-secado

- 65 Etapa 1: Se controla la presión a 16,5 - 8,0 mbar. La temperatura de la cámara de aproximadamente 24 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 40 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 300 rpm.

5 Etapa 2: El tiempo controlado es de 5 minutos. La temperatura es de aproximadamente 22 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 90 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 3000 rpm.

10 Etapa 3: El tiempo controlado es de 10 minutos. La temperatura es de aproximadamente 22 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 60 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 1000 rpm.

15 Etapa 4: El tiempo controlado es de 15 minutos. La temperatura es de aproximadamente 22 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 90 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 1500 rpm.

20 Etapa 5: Toma de muestra a presión atmosférica. La temperatura de la cámara de aproximadamente 22 °C. Las velocidades de los elementos de mezcla son: agitador de paletas a aproximadamente 40 rpm; cuchillas múltiples a aproximadamente 300 rpm.

Etapa 6: Opcionalmente repetir la etapa 4, cuando la pérdida de secado es > 34 %.

20 Ejemplos

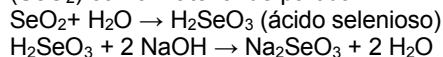
Ejemplo 1: Producción de $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$

25 Este ejemplo muestra los esfuerzos acometidos por los inventores para establecer el proceso de fabricación de selenito de sodio pentahidratado ($\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$) para su uso como ingrediente farmacéutico activo (API) en preparaciones orales y parenterales.

1. Síntesis de selenito de sodio

30 En una primera fase de evaluación, se estableció el diseño conceptual del proceso de producción tomando en consideración las siguientes condiciones básicas: síntesis de selenito de sodio, purificación de contaminantes orgánicos e inorgánicos, formación de agua cristalina durante la cristalización y secado.

35 La síntesis tiene lugar de acuerdo con la reacción química indicada a continuación. Se escogió dióxido de selenio (SeO_2) como material de partida.



40 Debido al tamaño de lote final deseado de aproximadamente 10 kg $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$, se calculó la cantidad requerida de SeO_2 teniendo en cuenta su solubilidad en agua y la concentración final de selenito de sodio (Na_2SeO_3) tras la reacción con hidróxido de sodio (NaOH). De este modo, se determinó que eran necesarios 38 moles de SeO_2 para un lote. La solubilidad de SeO_2 es de 0,384 kg/l H_2O (14 °C). Considerando el contenido de Na_2SeO_3 de aproximadamente un 30 % (m/m) designado para la disolución que se introduce en el proceso de cristalización/secado, la concentración de la disolución de partida para la síntesis se ajustó en 2,5 mol/l (0,281 kg/l),

45 Basándose en el diseño conceptual y los cálculos básicos, se llevó a cabo el desarrollo experimental empleando en paralelo la parte de purificación y los ensayos de cristalización/secado.

2. Parte de purificación 1: Eliminación de impurezas de metales pesados

50 El material de partida SeO_2 puede contener impurezas de metales pesados, que podrían también encontrarse en un determinado nivel de concentración en $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5\text{H}_2\text{O}$ API.

55 Se ha especificado el espectro completo (As, Cd, Fe, Cu, Ni, Te, Hg, Pb y Ag) de impurezas de metales pesados relevantes como contaminantes potenciales originados a partir de SeO_2 en términos de límites para los elementos individuales. Debido a los límites del ajuste de metales pesados para el API, se ha concluido el desarrollo de una etapa de eliminación eficaz.

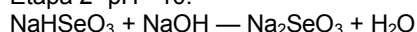
60 La pre-selección de resinas apropiadas de intercambio iónico mostró que su área de trabajo de pH se sitúa entre pH 1,5-9. No obstante, la reacción completa de SeO_2 y NaOH hasta Na_2SeO_3 conduce a valores de pH por encima de 10. Por este motivo, la reducción del metal se debería llevar a cabo empleando una disolución de hidrógeno selenito de sodio (NaHSeO_3) de aproximadamente pH = 6.

65 Basándose en la presente evaluación, la síntesis se tiene que llevar a cabo en dos etapas de acuerdo con las reacciones químicas siguientes:

Etapa 1 - pH =6:



Etapa 2- pH= 10:



5

a) Etapa de síntesis 1: Preparación de disoluciones de partida

Con el fin de determinar los parámetros físico-químicos (densidad, valor de pH), se prepararon lotes a escala de laboratorio (100 ml) de disoluciones de H_2SeO_3 por medio de disolución de SeO_2 cristalino (0,25 moles) en agua (concentración de 2,5 mol/l). Posteriormente, se añadieron microgránulos de NaOH hasta pH 6,0.

10

Se sometieron a ensayo la densidad y pH de disoluciones de H_2SeO_3 con resultados como los siguientes:

valor de pH (H_2SeO_3): pH = 1,3

15

densidad ($\text{H}_2\text{SeO}_3(\text{ac})$): d = 1,22 g/cm³

cantidad de microgránulos de NaOH necesaria para alcanzar pH = 6: m = 10,5 g (n=0,26 mol).

Basándose en los resultados obtenidos, se llevó a cabo el escalado de lotes a escala de laboratorio para la preparación de la disolución de H_2SeO_3 a usar en los ensayos de agotamiento de metales.

20

Preparación de disolución de H_2SeO_3 :

En una primera etapa, se prepararon dos lotes de 15 litros de disolución de H_2SeO_3 . Se calculó el peso final del lote de 18,3 kg por medio de la densidad identificada a partir de los lotes a escala de laboratorio.

25

Siguiendo la política de producción de Biosyn, los materiales desechables se usan durante el desarrollo siempre que resulte posible.

Se llevó a cabo la preparación en una campana de laboratorio. Se estabilizó un revestimiento de tanque de 50 litros mediante el uso de un recipiente de plástico cilíndrico de 25 litros. Se colocó el recipiente en una balanza y se ajustó a cero. Se transfirieron 10 kg de agua purificada al interior del revestimiento del tanque. Se añadieron un total de 4,22 kg de SeO_2 al agua purificada mediante el uso de un vaso de precipitados de plástico. Se añadió SeO_2 en 3 partes, de aproximadamente 1,4 kg cada una. Se disolvió SeO_2 por medio de agitación (aproximadamente 400 rpm). Tras completar la disolución de SeO_2 , se añadió agua purificada para alcanzar un peso final de lote de 18,3 kg (15 litros). Se preparó la disolución dos veces. Se tomó una muestra de cada preparación para el análisis posterior.

30

35

Se filtraron ambos lotes en una bolsa de Flexboy^R de 50 litros usando un pre-filtro Polysep II, Opticap XL2, 1/0,5.tm. Se filtró de forma estéril una parte de la disolución pre-filtrada (aproximadamente 5,2 kg/4,3 litros) bajo flujo laminar en el interior de una bolsa Flexboy de 5 litros. Se tomó una muestra para el análisis. Se mantuvo la disolución de H_2SeO_3 como material de recuperación para los ensayos de reducción de metales. Se tomó la disolución restante para la preparación de la disolución de NaHSeO_3 .

40

Preparación de la disolución de NaHSeO_3 :

Se llevó a cabo la preparación en una campana de laboratorio. Se bombeó la disolución restante de H_2SeO_3 (aproximadamente 31,4 kg; 25,7 litros) en el interior de un revestimiento de tanque nuevo. Se añadieron un total de 2,60 kg de microgránulos de NaOH mediante el uso de un vaso de precipitados de plástico. Se llevó a cabo la adición en partes de aproximadamente 250 g.

45

Se disolvieron los microgránulos de NaOH mediante agitación (aproximadamente 400 rpm). Se añadieron microgránulos de NaOH hasta alcanzar un valor de pH de 6,1. Para la medición de pH, se tomaron las muestras del revestimiento de tanque tras la adición de 2 kg (pH = 3,0), 2,5 kg (pH = 5,2) y 2,60 kg (pH = 6,1) de microgránulos de NaOH. Durante la adición de los microgránulos de NaOH, se controló directamente la temperatura de la disolución mediante el uso de un sensor de temperatura Pt-100. La temperatura alcanzó un máximo de 78 °C. El peso final del lote fue de aproximadamente 34 kg (28 litros, calculado tras la determinación de la densidad).

50

55

Se filtró de forma estéril la disolución caliente bajo flujo laminar en el interior de una bolsa Flexboy nueva de 50 litros (flujo de bomba 1 l/mm). Se tomó una muestra para el análisis.

Se sometieron a ensayo la disolución H_2SeO_3 y la disolución NaHSeO_3 en cuanto a pH, densidad y conductividad, con el fin de establecer el parámetro IPC futuro.

60

Tabla 1 (se midieron todos los parámetros a 20 °C):

Muestra	pH	Densidad (g/cm ³)	Conductividad (mS/cm)
H_2SeO_3 preparación n.º 1	0,8	1.218	47
H_2SeO_3 preparación n.º 2	0,8	1.220	48

Muestra	pH	Densidad (g/cm ³)	Conductividad (mS/cm)
H ₂ SeO ₃ disolución agrupada	0,8	1.220	48
NaHSeO ₃	5,8 ¹⁾	1.282	72

¹⁾ se midió el valor de pH de 6,1 en la disolución caliente. La diferencia fue provocada por la compensación de temperatura arge del medidor de pH.

b) Agotamiento de metales

5 El objetivo de la presente etapa fue el desarrollo de la eliminación de impurezas de metales pesados a partir de una disolución de NaHSeO₃ a pH = 6. La Tabla 2 siguiente muestra la especificación para SeO₂ en comparación con la especificación de Na₂SeO₃ x 5 H₂O API.

10 Basándose en los límites de los metales mostrados en la Tabla 2, se calculó la capacidad de eliminación requerida. La base del cálculo fue que se preparó una disolución de NaHSeO₃ de 2,43 mol/l a partir de una disolución de HSeO₃ de 2,50 mol/l.

15 En la Tabla 3 siguiente, se calcularon los valores máximos de metal permitidos en la disolución de NaHSeO₃ en relación con los límites explicados para NaSeO₃ x 5 H₂O API.

Tabla 2:

Metal	Especificación SeO ₂ (mg/kg)	Especificación Na ₂ SeO ₃ x 5 H ₂ O (mg/kg)
As	≤20	≤20
Cd	≤5	≤5
Fe	≤50	≤10
Cu	≤10	≤5
Ni	≤10	<5
Te	≤500	≤300
Hg	≤5	≤5
Pb	≤50	≤5
Ag	≤10	<5

Tabla 3:

Metal	Valores máximos en NaHSeO ₃ (calculado a partir de la espec. SeO ₂) (mg/kg)	Límites NaHSeO ₃ (calculado a partir de la espec. Na ₂ SeO ₃ x 5 H ₂ O) (mg/kg)	Eliminación requerida (mg/kg)
As	4,20	12,80	0
Cd	1,05	3,20	0
Fe	10,5	6,40	4,10
Cu	2,10	3,20	0
Ni	2,10	3,20	0
Te	105	192	0
Hg	1,05	3,20	0
Pb	10,5	3,20	7,30
Ag	2,10	3,20	0

20 La comparación de los valores máximos permitidos de metales con los valores mínimos permitidos de metal mostraron que únicamente la eliminación de hierro y plomo podría ser necesaria, dependiendo de los límites específicos de impurezas metálicas en SeO₂. No obstante, en términos de robustez de todo el proceso de fabricación y el cambio potencial (posibles aumentos) de los contenidos de metal, una reducción de los otros metales durante el agotamiento de metales resulta beneficiosa para el proceso completo.

25 Se sometieron a ensayo tres tipos diferentes de resinas introducidas en columnas hasta 100 ml, en cuanto a eliminación de metales procedente de una disolución de partida de NaHSeO₃:

- E 33 HC - adsorbente de hidróxido / óxido de hierro
- 30 - P 7121 - intercambio iónico selectivo macro poroso, ácido iminodiacético quelante como grupo funcional
- P 7122 - resina quelante, de metal macro poroso esférica, tiourea como grupo funcional

35 Se adicionaron metales pesados a una disolución de NaHSeO₃ para evaluar la eliminación. Se tomó el límite de especificación superior para cada metal en SeO₂ como medida para la adición de sal metálica, pero el análisis de esta disolución mostró, que en la mayoría de los casos el límite de especificación podría no haberse alcanzado. Esto viene provocado por los límites de solubilidad de las sales. Se llevó a cabo el análisis por medio de ICP-OES (espectro de emisión óptico-plasma acoplado inductivo).

Los resultados de ensayo obtenidos mostraron que la resina P 7121 fue capaz de reducir todos los metales de manera significativa con la excepción de As y Te. La resina E 33 HC fue capaz de reducir todos los metales con la excepción de Fe. La concentración de hierro aumentó después de la columna, debido a las partículas sólidas erosionadas finas del adsorbente de hidróxido/óxido de hierro. La resina selectiva P 7122 reveló que era inapropiada en esta solicitud de eliminación de metales. Finalmente, los resultados y los aspectos relacionados considerados llevaron a la conclusión, de que la resina P 7121 es el material mejor adaptado para la retirada de metales pesados de las disoluciones de NaHSeO_3 .

10 Escalado - cálculo de las dimensiones de la columna

Durante los ensayos, se determinó que el factor de reducción era ≥ 5 para hierro y ≥ 29 para plomo. Dividiendo los valores máximos para hierro y plomo entre estos factores, los valores están dentro de la especificación de $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (véase Tabla 4):

15 **Tabla 4:**

Metal	Valores máximos en NaHSeO_3 (calculado a partir de la espec. SeO_2) (mg/kg)	Dividido entre el factor de reducción	Limites NaHSeO_3 (calculado a partir de la espec. $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$) (mg/kg)
Fe	10,5	/ 5 = 2,10	$\leq 6,40$
Pb	10,5	/ 29 = 0,36	$\leq 3,20$

Se usó una columna rellena con 100 ml de resina y se introdujeron 13 CV (volúmenes de columna) de disolución de NaHSeO_3 para obtener los factores de reducción anteriormente indicados.

20 Teniendo en cuenta el volumen planeado de disolución de NaHSeO_3 (aproximadamente 21 l) para la reducción de metales, se calculó el volumen de resina del intercambiador para la escala del proceso. Finalmente, se seleccionaron 2 l de resina como apropiados para purificar aproximadamente 26 l, incluyendo de este modo un margen de seguridad de aproximadamente 5 litros. Basándose en los resultados obtenidos a partir del desarrollo de escala de laboratorio, se establecieron los siguientes parámetros de manipulación y configuración de columna para la producción de la reducción de metales de incrustación: Dos columnas conectadas en línea rellenas con 11 resinas cada una; altura del lecho 50 cm, diámetro interno 5 cm: caudal lineal 4 CV/h. Se pretendió que la resina fuera de uso individual y se descartó después de cada experimento de producción.

30 Durante la fabricación de los diversos lotes piloto, se estableció finalmente el procedimiento de higienización y enjuague. Para la higienización con una disolución de NaOH de 0,5 M así como también para el enjuague del sistema de cromatografía con agua purificada (AP), se ajustaron los caudales, y los límites de presión y conductividad. El caudal lineal de carga de las columnas con disolución de NaHSeO_3 se modificó ligeramente hasta 4,2 CV/h que correspondía a 70 ml/mm.

35 c) Etapa de síntesis 2: pH > 10

Con el fin de establecer la etapa de síntesis 2, se determinó el punto de equivalencia durante la neutralización de la disolución de NaHSeO_3 , obtenida a partir de la reducción de metales, con NaOH .

40 Se llevó a cabo el experimento usando tres lotes diferentes de SeO_2 para la preparación de tres lotes de disolución de H_2SeO_3 (2,5 mol/l). Se sometieron a valoración las disoluciones con disolución de NaOH (4 mol/l). Se midió el valor de pH tras cada adición de la disolución de NaOH . Se determinó el primer punto de equivalente a aproximadamente pH 5,2 que no resultó relevante para la etapa de síntesis 1 - disolución de NaHSeO_3 , debido a que se requiere un pH 6,0 para llevar a cabo la reducción de metales.

45 Se determinó el segundo punto de equivalente a aproximadamente pH = 10,8. Con respecto a la especificación de Ph. Eur. para una disolución de $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ de 10 % (m/V) de pH = 9,8 -10,8, se ajustó finalmente el intervalo deseado en pH = 10,4-10,8.

50 **3. Parte de purificación 2: purificación de contaminantes orgánicos**

a) Ultrafiltración (UF)

55 Con el fin de retirar las impurezas orgánicas de bajo peso molecular, por ejemplo endotoxinas bacterianas, se introdujo ultrafiltración (valor límite: 10 000 dalton) en el proceso de purificación aguas abajo. La ultrafiltración debería tener lugar tras la reducción de metales y la etapa de síntesis 2 en la etapa de la disolución de Na_2SeO_3 .

b) Filtración Bacteriana (0,5/0,2 μm)

Durante la preparación de las disoluciones de partida para el desarrollo de la etapa de síntesis 1 a pH = 6,0, así

como también para las fracciones eluidas obtenidas y los filtrados procedentes de la reducción de metales, se usaron combinaciones de filtro respectivamente que incluían un pre-filtro (0,5 µm) y un filtro de membrana de 0,2 µm.

5 Ejemplo 2: Cristalización y secado

a) Química básica

10 Durante los estudios de solubilidad con selenito de sodio, J. Janitzki encontró que Na_2SeO_3 existe en tres formas moleculares. Se puede encontrar $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 8 \text{H}_2\text{O}$ a temperaturas extremas de hasta $-8,7 \text{ }^\circ\text{C}$.

La segunda forma es $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ que se puede obtener hasta $35,9 \text{ }^\circ\text{C}$. Por encima de esta temperatura, se obtiene Na_2SeO_3 libre durante la cristalización (véase figura 1).

15 J. Janitzki describió Na_2SeO_3 carente de agua en forma de polvo blanco, $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ en forma de agujas o cristales prismáticos y $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 8 \text{H}_2\text{O}$ también en forma de agujas transparentes. Dejó constancia de que $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ pierde agua cristalina en aire seco, comenzando por la superficie. [J. Janitzki. Über die selenigsauren Salze des Natriums und des Kaliums; Zeitschrift für anorgan. und allg. Chemie; Vol. 205. 1932]

20 A. A. Kudryavtsev describió $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ en forma de cristales blancos, prismáticos o con forma de aguja, que pierden agua de cristalización al aire seco. [A. A. Kudryavtsev: The chemistry & technology of Selenium and Tellurium; Collet/s LTD; 1974]

25 L. F. Nilson describió $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ en forma de agujas o prismas, muy grandes de cuatro lados. También apuntó que los cristales son persistentes al contacto con el aire. Describió Na_2SeO_3 en forma de prismas cuadráticos, de cuatro lados, de color blanco lechoso, que se obtienen, cuando tiene lugar la cristalización a una temperatura elevada de $60 \text{ }^\circ\text{C}$ - $100 \text{ }^\circ\text{C}$. [L. F. Nilson; Researches on the salts of Selenious Acid: Upsala: 1875]

b) Evaluación de la influencia de la temperatura en $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$

30 Se llevó a cabo el ensayo de pérdida tras secado (*Loss on Drying*, LOD) a $105 \text{ }^\circ\text{C}$ hasta alcanzar un peso constante, durante varios ensayos para determinar la identidad de los cristales de $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$. Con respecto a la masa molecular, se calculó que LOD era de un 34 %. Originalmente, la especificación para LOD de $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ se fijó en un 30 - 38 %. Para los siguientes ensayos de cristalización/secado el intervalo objetivo se limitó a un 33,0 % - 35,0 %.

40 En una primera serie de estudios se analizó la influencia de la temperatura sobre la sustancia sólida $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$. Se aplicaron las siguientes condiciones: $20 \text{ }^\circ\text{C}$ / 45 % de humedad relativa, tiempo de almacenamiento aproximado de 89 horas. Los resultados mostraron la pérdida de un 1,8 % de H_2O tras 5 h y un 4,6 % de H_2O tras 89 h. Se determinó que el contenido total de agua cristalina fue de un 34 %. El experimento con la sustancia sólida $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ mostró que ya pierde parte de su agua hidratada cuando se almacena en un recipiente no sellado a $20 \text{ }^\circ\text{C}$, en combinación con una humedad relativa de un 45 %.

45 Se concluyó que $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ tiene que manipularse en recipientes cerrado herméticamente y no se expone a condiciones atmosféricas durante un largo período de tiempo.

c) Experimentos de cristalización inicial

50 Se llevaron a cabo los siguientes estudios de viabilidad de cristalización/secado con disoluciones de Na_2SeO_3 que contenía un 30 % de Na_2SeO_3 y un 70 % de H_2O (m/m). Se determinó que la densidad era aproximadamente de $1,34 \text{ g/cm}^3$ ($20 \text{ }^\circ\text{C}$). Se llevó a cabo el ensayo LOD para la evaluación de la sustancia seca Na_2SeO_3 obtenida.

55 En la primera serie de ensayos se aplicaron diversas condiciones de temperatura (hasta $60 \text{ }^\circ\text{C}$) y humedad (un 25 % y un 45 % de humedad relativa) a disoluciones de Na_2SeO_3 usando una vitrina climática y un desecador con gel de sílice. Se introdujo la disolución de Na_2SeO_3 en diversos tipos de recipientes.

Los resultados obtenidos condujeron a la conclusión, de que este enfoque no resulta apropiado para producir $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ debido al prolongado tiempo de proceso y la evaporación no uniforme del disolvente.

60 Basándose en los resultados obtenidos a partir de los experimentos de cristalización/secado, se decidió continuar los ensayos empleando un dispositivo de secado de lecho fluidizado y un dispositivo de secado de paletas de vacío, de forma alternativa.

d) Dispositivo de secado de lecho fluidizado y dispositivo de secado de lecho fluidizado creado por vía mecánica

65 Durante los siguientes ensayos de cristalización/secado descritos, se llevó a cabo el ensayo de LOD para la

evaluación de la sustancia Na_2SeO_3 obtenida, acerca de su conformidad con la especificación fijada para $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ (33,0 % - 35,0 %). Además, se llevó a cabo LOD usando un equilibrio-IR para la determinación de humedad con la ventaja de proporcionar los resultados en un tiempo muy reducido en comparación con el método Ph. Eur, a 105 °C. Para la determinación del contenido de $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5\text{H}_2\text{O}$, se llevó a cabo una valoración de acuerdo con European Pharmacopoeia (monografía 1677) (análisis por duplicado). El ensayo se especifica como un 98,5 % - 101,5 %.

Se llevaron a cabo los ensayos usando un dispositivo de secado de lecho fluidizado a escala de laboratorio y un dispositivo de secado de paletas de vacío de 10 l. Las disoluciones de Na_2SeO_3 para los ensayos de secado contenían aproximadamente un 30 % de Na_2SeO_3 y un 70 % de H_2O (m/m).

Dispositivo de secado de lecho fluidizado

Se usó una técnica de pulverización inferior durante los ensayos aplicando una tecnología de lecho fluidizado (boquilla de 0,5 mm).

Los ensayos del dispositivo de secado de lecho fluidizado condujeron a tres lotes que cumplían la especificación de Ph. Fur. para el ensayo de $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5\text{H}_2\text{O}$. Se confirmaron los resultados de la determinación de ensayo (valoración) por medio de la determinación de LOD, llevados a cabo usando una vitrina de secado a 105 °C.

Los ensayos mostraron que la producción de $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ era posible aplicando una tecnología de lecho fluidizado. No obstante, los ensayos también mostraron, que la reproducibilidad constituye un reto debido a que es preciso controlar las condiciones de secado de manera muy precisa. Por ejemplo, debería ser posible ajustar la humedad del aire de entrada así como el enfriamiento del aire de entrada en caso de establecer una elevada temperatura ambiental. Los parámetros sensibles se pueden controlar únicamente por medio de un sistema de PLC (control lógico de programa) que incluye un soporte lógico y un soporte físico de ordenador. Además, se tiene que crear un lecho fluidizado antes de que sea posible la pulverización de la disolución de Na_2SeO_3 . Eso significa que para la preparación de cada lote es preciso colocar una determinada cantidad de $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5\text{H}_2\text{O}$ procedente de otro lote en el dispositivo de secado, lo cual conduce a una mezcla de los diferentes lotes.

Dispositivo de secado de paletas a vacío

Durante la fase experimental que emplea el dispositivo de secado de paletas a vacío, se prepararon cuatro lotes diferentes dentro del intervalo de disolución de Na_2SeO_3 de 5-7 litros.

Para cada ensayo, se rellenó la disolución en el dispositivo de secado de paletas a vacío y posteriormente se llevó a cabo el secado en diversas etapas. Aplicación de temperaturas medias del intercambiador de calor entre 25 °C - 40 °C y vacío en el intervalo de 10 - 100 mbar. Además, se modificó la velocidad de rotación y la dirección de rotación de las paletas en agitación durante diversas etapas de secado. Se registraron la temperatura de vacío y de producto.

A partir del primer ensayo con un volumen de llenado de 5 litros de disolución de Na_2SeO_3 se obtuvo sustancia seca con un LOD de un 33,3 %, que estaba dentro del intervalo objetivo de un 33,0 % - 35,0 %. Sin embargo, una cantidad inaceptable de sustancia seca se adhirió sobre la pared, paletas y husillo del dispositivo de secado de paletas. El resultado obtenido a partir del primer ensayo se pudo confirmar por medio de los tres ensayos siguientes, mientras que los tiempos de secado fueron significativamente más prolongados mediante la aplicación de una bomba de vacío con menos velocidad de bombeo.

Los ensayos con el dispositivo de secado de paletas de vacío mostraron que el uso de un dispositivo de secado de paletas, en principio, funciona. No obstante, se adhirió demasiado producto al dispositivo de secado de paletas, especialmente sobre las paletas. Esto no resulta aceptable para la producción rutinaria.

Lecho fluidizado mecánico en dispositivo de secado de paletas a vacío

Basándose en la experiencia y resultados obtenidos durante los ensayos que emplean la tecnología de lecho fluidizado y secado a vacío bajo agitación mecánica, se estableció un nuevo concepto de cristalización/secado. Se diseñó el proceso mejorado para emplear un "lecho fluidizado mecánico" creado en un dispositivo de secado de paletas a vacío construido a medida. Para la prueba del nuevo concepto, se llevó a cabo un ensayo preliminar usando un dispositivo de secado de paletas a vacío modificado. Se llevó a cabo el ensayo por medio de pulverización de la disolución de Na_2SeO_3 en el interior de un dispositivo de secado de paletas vacío bajo agitación mecánica. Durante la fase inicial tuvo lugar la formación de los cristales semillaes y posteriormente se llevó a cabo la cristalización/secado a 0-20 mbar y temperaturas de 20 °C a 30 °C. La sustancia seca obtenida estuvo dentro del intervalo de $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ y conforme con la especificación del contenido de "valoración de acuerdo con European Pharmacopoeia (monografía 1677)". La recuperación del producto mejoró de forma significativa y, de este modo, se encontró dentro de un intervalo aceptable.

Escalado del proceso de fabricación completo

Tras el suministro y cualificación del dispositivo de secado de paletas a vacío construido a medida, se fabricaron diversos lotes piloto a escala completa.

5 El tamaño del lote de la disolución de Na_2SeO_3 de partida se fijó finalmente en 20,5 l con una concentración de 2,5 mol/l. Durante la etapa de síntesis 1 y la etapa de síntesis 2, se introdujo el enfriamiento de la disolución para reducir la temperatura elevada creada por la reacción exotérmica con NaOH. Se establecieron las condiciones de agitación y el caudal de filtración de 1 l/min para la filtración de membrana 0,5/0,2. Se llevó a cabo el escalado de la reducción de metales y el proceso de ultrafiltración, tal y como se describe en las secciones relevantes anteriores. Se estableció el PC para las diversas etapas de proceso y disoluciones intermedias, respectivamente. En esa etapa, se ajustaron los intervalos objetivo para, por ejemplo los ensayos de densidad, pH, conductividad, contenido de sustancia seca, endotoxinas bacterianas, riesgo biológico e integridad de filtro.

15 Se estableció el proceso de cristalización/secado en el dispositivo de secado de paletas a vacío. Finalmente, se definieron las condiciones de proceso, por ejemplo volumen de pulverización de la disolución de Na_2SeO_3 , temperatura del medio de intercambio de calor, intervalo de presión y tiempos de proceso durante el secado inicial, principal y después del secado. Se introdujo la pérdida de IPC para obtener información sobre el transcurso del secado durante las fases posteriores al secado.

20 Finalmente, se sometieron a ensayo muestras procedentes del producto final de acuerdo con los métodos establecidos de control de calidad, con el fin de determinar la conformidad de $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ con la especificación.

Ejemplo 3: Control de calidad

25 En las tablas siguientes, se presentan las especificaciones de selenito de sodio pentahidratado y los resultados de ensayo de selenito de sodio pentahidratado por medio del método de la presente invención.

30 Se establecieron las siguientes especificaciones de pureza de acuerdo con Ph. Eur. requisitos: transparencia, color y valor de pH de disolución de ensayo, pérdida de peso, ensayo límite de cloruro, ensayo límite de sulfato, selenato y ensayo límite de hierro.

35 Se determinan los metales pesados (hierro, níquel, cobre, cadmio, plomo, telurio, arsénico y plata por medio de AAS, mientras que se determina mercurio por medio de ICP-MS.

Se somete a ensayo la seguridad biológica con el ensayo de endotoxinas bacterianas y con ensayo de enumeración microbiana y ensayo específico de microorganismos de acuerdo con Ph. Eur.

40 Se somete a ensayo el contenido de selenito de sodio pentahidratado de acuerdo con monografía Ph. Eur. Para la determinación de sodio y selenio se usa AAS.

Se han llevado a cabo validaciones de métodos analíticos para los métodos que no se han determinado de acuerdo con Ph. Eur.

45 Se evalúan las propiedades generales de selenito de sodio pentahidratado por medio de ensayo visual de aspecto del polvo.

50 Se verifica la identidad de selenito de sodio pentahidratado por medio de dos ensayos de selenito y uno para sodio de acuerdo con los requisitos de Ph. Eur. Adicionalmente, se identifica selenio por medio de una reacción química con difenilhidrazina.

Tabla 5: especificaciones de liberación de selenito pentahidratado:

PARAMETRO	MÉTODO	ESPECIFICACIÓN
Propiedades Generales		
Aspecto	Inspección visual	Blanco o casi blanco, polvo cristalino, higroscópico
Identidad		
Selenito	Ph. Eur. 1677	Formación de un precipitado rojo tras la adición de ácido ascórbico que puede volverse negro
Selenio	Reacción química	Formación de un color violeta tras la adición de difenilhidrazina
Selenito	Ph. Eur. 1677	La disolución de ensayo permanece transparente tras adición de BaCl_2
Sodio	Ph. Eur. 2.3.1 a	Proporciona reacción de sodio
Pureza		

PARÁMETRO	MÉTODO	ESPECIFICACIÓN
Transparencia de disolución de ensayo (10 % de m/V)	Ph. Eur. 2.2.1	La disolución de ensayo es transparente
Color de la disolución de ensayo (10 % de m/V)	Ph. Eur. 2.2.2, método II	La disolución de ensayo es incolora
Valor de pH de la disolución de ensayo (10 % de m/V)	Ph. Eur. 2.2.3	9,8 - 10,8
Pérdida de peso	Ph. Eur. 2.2.32	32 - 36 % (m/m)
Ensayo límite de cloruro	Ph. Eur. 2.4.4	≤ 50 ppm
Ensayo límite de sulfato, selenato	Ph. Eur. 2.4.13	≤ 300 ppm (determinado como sulfato)
Ensayo límite de hierro	Ph. Eur. 1677	≤ 50 ppm
Hierro	AAS	≤ 10 ppm
Níquel	AAS	≤ 5 ppm
Cobre	AAS	≤ 5 ppm
Cadmio	AAS	≤ 5 ppm
Plomo	AAS	≤ 5 ppm
Teluro	AAS	≤ 300 ppm
Arsénico	AAS	≤ 20 ppm
Plata	AAS	≤ 5 ppm
Mercurio	ICP-MS	≤ 5 ppm
Disolventes residuales	Ph. Eur. 5,4	Excluido debido al proceso de fabricación
Contenido		
Selenito de sodio pentahidratado	Ph. Eur. 1677	98,5-101,5 %
Sodio	AAS	25,3 - 27,9 % (referido a sustancia seca)
Selenio	AAS	43,4 - 47,9 % (referido a sustancia seca)
Seguridad biológica		
Endotoxinas bacterianas	Ph. Eur. 2.6.14, método C	≤ 1.000 I.U./g
Bacteria (TAMC)	Ph. Eur. 2.6.12	≤ 1.000 ufc/g
Levadura / moho (TYMC)	Ph. Eur. 2.6.12	≤ 100 ufc/g
Enterobacteria	Ph. Eur. 2.6.13	≤ 1 ufc/g
<i>Escherichia coli</i>	Ph. Eur. 2.6.13	No detectable/g
Salmonella	Ph. Eur. 2.6.13	No detectable/ 10 g
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ph. Eur. 2.6.13	No detectable/g
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ph. Eur. 2.6.13	No detectable/g

La Tabla 6 muestra que las especificaciones de liberación se cumplen por medio de selenito de sodio pentahidratado obtenido por medio del método de la presente invención como se muestra en los Ejemplos 1 y 2 anteriores.

5 **Tabla 6: Esquema sobre los resultados por lotes de tres lotes de producción de sodio**

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN			
N.º de lote		927260	928262	930277
Tamaño de lote		10 kg	10 kg	10 kg
Punto de fabricación		biosyn Arzneimittel GmbH		
Propiedades Generales				
Aspecto	Blanco o casi blanco, polvo cristalino, higroscópico	Blanco, polvo cristalino, higroscópico	Blanco, polvo cristalino, higroscópico	Blanco, polvo cristalino, higroscópico
Identidad				
Selenito	Formación de un precipitado rojo tras la adición de ácido ascórbico que puede volverse negro	Formación de un precipitado rojo tras la adición de ácido ascórbico que se vuelve negro	Formación de un precipitado rojo tras la adición de ácido ascórbico que se vuelve negro	Formación de un precipitado rojo tras la adición de ácido ascórbico que se vuelve negro
Selenio	Formación de un color violeta tras la adición de difenilhidrazina	Formación de un color violeta tras la adición de difenilhidrazina	Formación de un color violeta tras la adición de difenilhidrazina	Formación de un color violeta tras la adición de difenilhidrazina
Selenito	La disolución de ensayo permanece	La disolución de ensayo permanece	La disolución de ensayo permanece	La disolución de ensayo permanece

ES 2 745 734 T3

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN			
N.º de lote		927260	928262	930277
	transparente tras adición de BaCl ₂	transparente tras adición de BaCl ₂	transparente tras adición de BaCl ₂	transparente tras adición de BaCl ₂
Sodio	Proporciona reacción de sodio	Proporciona reacción de sodio	Proporciona reacción de sodio	Proporciona reacción de sodio
Pureza				
Transparencia de la disolución de ensayo (10 % m/V)	La disolución de ensayo es transparente	La disolución de ensayo es transparente	La disolución de ensayo es transparente	La disolución de ensayo es transparente
Color de la disolución de ensayo (10 % de m/V)	La disolución de ensayo es incolora	La disolución de ensayo es incolora	La disolución de ensayo es incolora	La disolución de ensayo es incolora
Valor de pH de la disolución de ensayo (10 % m/V)	9,8-10,8	10,4	10,6	10,6
Pérdida de peso tras secado	32 - 36 % (m/m)	33 % (m/m)	33 % (m/m)	34 % (m/m)
Ensayo límite de cloruro	≤ 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm
Ensayo límite de sulfato, selenato	≤ 300 ppm (determinado como sulfato)	< 300 ppm	< 300 ppm	< 300 ppm
Ensayo límite de hierro	≤ 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm	< 50 ppm
Hierro	≤ 10 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm
Níquel	≤ 5 ppm	< 2,5 ppm	< 2,5 ppm	< 2,5 ppm
Cobre	≤ 5 ppm	< 5 ppm	< 5 ppm	< 5 ppm
Cadmio	≤ 5 ppm	< 2,5 ppm	< 2,5 ppm	< 2,5 ppm
Plomo	≤ 5 ppm	< 5 ppm	< 2,5 ppm	< 2,5 ppm
Teluro	≤ 300 ppm	< 150 ppm	< 150 ppm	< 150 ppm
Arsénico	< 20 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm
Plata	≤ 5 ppm	< 2,5 ppm	< 2,5 ppm	< 2,5 ppm
Mercurio	≤ 5 ppm	< 2,5 ppm	< 2,5 ppm	< 2,5 ppm
Disolventes residuales	Excluido debido al proceso de fabricación	Excluido debido al proceso de fabricación	Excluido debido al proceso de fabricación	Excluido debido al proceso de fabricación
Contenido				
Selenito de sodio pentahidratado	98,5-101,5 %	99,9 %	100,3 %	100,7 %
Sodio	25,3 - 27,9 % (referido a sustancia seca)	26,3 %	26,3 %	26,5 %
Selenio	43,4 - 47,9 % (referido a sustancia seca)	45,5 %	45,0 %	45,0 %
Seguridad biológica				
Endotoxinas bacterianas	≤ 1.000 I.U./g	< 100 I.U./g	< 100 I.U./g	< 100 I.U./g
Bacteria (TAMC)	≤ 1.000 ufc/g	< 1 ufc/g	< 1 ufc/g	< 1 ufc/g
Levadura / moho (TYMC)	≤ 100 ufc/g	< 1 ufc/g	< 1 ufc/g	< 1 ufc/g
Enterobacteria	≤ 1 ufc/g	< 1 ufc/g	< 1 ufc/g	< 1 ufc/g
<i>Escherichia coli</i>	No detectable/g	No detectable/g	No detectable/g	No detectable/g
Salmonella	No detectable/ 10 g	No detectable/ 10 g	No detectable/ 10 g	No detectable/ 10 g
<i>Pseudomonas aeruginosas</i>	No detectable/g	No detectable/g	No detectable/g	No detectable/g
<i>Staphylococcus aureus</i>	No detectable/g	No detectable/g	No detectable/g	No detectable/g

Los datos anteriores muestran que los tres lotes de producción mostrados cumplen con las especificaciones de liberación.

- 5 También se llevaron a cabo estudios de estabilidad de acuerdo con los requisitos de ICH con 3 lotes de producción.

Se someten a ensayo los lotes en condiciones de almacenamiento a largo plazo a 25 °C ± 2 °C y 60 % ± 5 % de

ES 2 745 734 T3

humedad relativa (h.r.) durante un período de 60 meses.

Debido a que el punto de transformación de selenito de sodio pentahidratado en selenito de sodio anhidro es de 36 °C, no es posible someter a ensayo los lotes en condiciones de almacenamiento acelerado de 40 °C ± 2 °C y 75 % ± 5 % de h.r.

Se someten a ensayo 3 lotes de producción adicionalmente en condiciones de almacenamiento intermedias 30 °C ± 2 °C y 65 % ± 5 % de h.r. durante un período de 12 meses.

10 Adicionalmente, se encuentra en curso un estudio de estabilidad con 2 lotes de producción en el material de envasado primario y secundario.

15 Actualmente, se encuentran disponibles datos de estabilidad de 3 meses de un lote del estudio de estabilidad en uso, donde todos los parámetros se encuentran dentro de las especificaciones requeridas de período de caducidad (Tabla 7).

Tabla 7: Datos de estudio de selenito de sodio pentahidratado

Ensayo (Método)	Especificación de período de caducidad	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses
Aspecto (inspección visual)	blanco a casi blanco, cristalino, polvo higroscópico	conforme	conforme	conforme	conforme
Transparencia de disolución de ensayo (10 % de m/V) (Ph. Eur. 2.2.1)	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
Color de la disolución de ensayo (10 % de m/V) (Ph. Eur. 2.2.2, método II)	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Valor de pH de la disolución de ensayo (10 % m/V) (Ph. Eur. 2.2.3)	9,8-10,8	10,4	10,5	10,5	10,5
Pérdida de peso (Ph. Eur. 2.2.32)	32 - 36 %	33,2	33,3	33,1	33,1
Ensayo límite de sulfato, selenato (Ph. Eur. 2.4.13)	<= 300 ppm	<300	<300	<300	<300
Selenito de sodio pentahidratado (Ph. Eur. 1677)	98,5-101,5 %	99,9	100,6	100,6	99,8
Sodio (AAS)	25,3 - 27,9 % (referido a sustancia seca)	26,3	26,0	26,3	27,0
Selenio (AAS)	43,4 - 47,9 % (referido a sustancia seca)	45,5	46,8	46,3	45,0
Endotoxinas bacterianas (Ph. Eur. 2.6.14, método C)	<= 1000 I.U./g	< 100	-	-	-
Bacteria (TAMC, Ph. Eur. 2.6.12)	<= 1000 ufc/g	> 1	-	-	-
Levadura / moho (TYMC, Ph. Eur. 2.6.12)	<= 100 ufc/g	> 1	-	-	-
Enterobacteria (Ph. Eur. 2.6.13)	<= 1 ufc/g	> 1	-	-	-
<i>Escherichia coli</i> (Ph. Eur. 2.6.13)	no detectable/g	conforme	-	-	-
<i>Salmonella</i>	no detectable/ 10 g	conforme	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Ph. Eur. 2.6.13)	no detectable/g	conforme	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i> (Ph. Eur. 2.6.13)	no detectable/g	conforme	-	-	-

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de fabricación de una sustancia cristalina que comprende las etapas de
 - 5 a) proporcionar una disolución insaturada de la sustancia a cristalizar en un dispositivo de secado de lecho fluidizado en condiciones de aplicación de vacío y mantener un intervalo de temperaturas, con el fin de secar la disolución de una sustancia a cristalizar, para obtener de este modo una disolución supersaturada, en la cual tiene lugar la cristalización,
 - 10 donde la disolución insaturada se bombea a través de una tubería de alimentación, controlada por medio de un medidor de flujo, se calienta por medio del intercambiador de calor y finalmente se inyecta en el recipiente de vacío por medio de una boquilla de pulverización,
 - 15 b) aplicar vacío y mantener un intervalo de temperaturas en el dispositivo de secado de lecho fluidizado tras completar la etapa de suministro de la disolución insaturada de la sustancia a cristalizar, donde el vacío y la temperatura se regulan con el fin de obtener el producto cristalino deseado en forma de producto homogéneo.
- 20 2. El proceso de la reivindicación 1, donde el método no contiene una etapa de adición del cristal semilla.
3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, donde en la etapa a) la disolución insaturada se proporciona por medio de pulverización, bombeo o aspersión, preferentemente por medio de pulverización.
- 25 4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la disolución insaturada de la sustancia a cristalizar se proporciona en un dispositivo de secado de lecho fluidizado, que es un dispositivo de secado de lecho fluidizado creado por vía mecánica, donde tiene lugar la cristalización bajo agitación mecánica.
- 30 5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la sustancia cristalina es una sal orgánica o inorgánica, preferentemente una sal de selenio, más preferentemente un hidrato de Na_2SeO_3 , lo más preferentemente $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$.
- 35 6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la temperatura y/o el vacío se controlan en la etapa a) y b).
7. El proceso de la reivindicación 6, donde la temperatura y/o el vacío se controlan en la etapa a) y b) con el fin de evitar la adherencia de la sustancia seca a la superficie del dispositivo de secado de lecho fluidizado.
- 40 8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que además comprende una o dos etapas de
 - a) añadir una cantidad de disolvente libre al dispositivo de secado de lecho fluidizado y/o
 - b) regular la presión y la temperatura antes de retirar la sustancia cristalina del dispositivo de secado de lecho fluidizado.
9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para producir una sustancia farmacéutica.
- 45 10. Un dispositivo de fabricación de una sustancia cristalina, que comprende
 - a) un dispositivo de secado de lecho fluidizado en un recipiente de vacío (6),
 - b) un medio de entrada para transportar una disolución insaturada de la sustancia de materia prima a cristalizar en el recipiente de vacío,
 - 50 c) un medio de regulación de la temperatura, que comprende un intercambiador de calor (4),
 - d) un dispositivo de pulverización (5) para introducir la disolución insaturada en el dispositivo de secado de lecho fluidizado;
 - e) un medio de salida para transportar el vapor fuera del recipiente de vacío que comprende una tubería de vacío a una bomba de vacío (11) y
 - 55 f) un medio de descarga para retirar la sustancia cristalina fuera del recipiente de vacío, caracterizado por que el medio de entrada comprende una tubería de alimentación (1), una bomba de alimentación (2) y un flujo (3) y donde la disolución insaturada ha de bombearse a través de la tubería de alimentación, ha de controlarse por medio del medidor de flujo, ha de calentarse por medio del intercambiador de calor y finalmente ha de inyectarse en el recipiente de vacío por medio de una boquilla de pulverización.
 - 60
11. El dispositivo de la reivindicación 10, donde el dispositivo de secado de lecho fluidizado es un dispositivo de secado de lecho fluidizado inducido mecánicamente, que preferentemente comprende uno o más elementos de mezcla (7, 8).
- 65 12. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, donde el medio de salida comprende un alojamiento

(9) de campana de vapor, un filtro (10) de polvo trasero por pulsos integrado y/o un suministro de nitrógeno (12).

13. El dispositivo de cualquiera de las realizaciones 10 a 12 que además comprende un medio para medir temperatura, presión y humedad en el recipiente de vacío.

5

14. Uso del dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 para producir una sustancia cristalina.

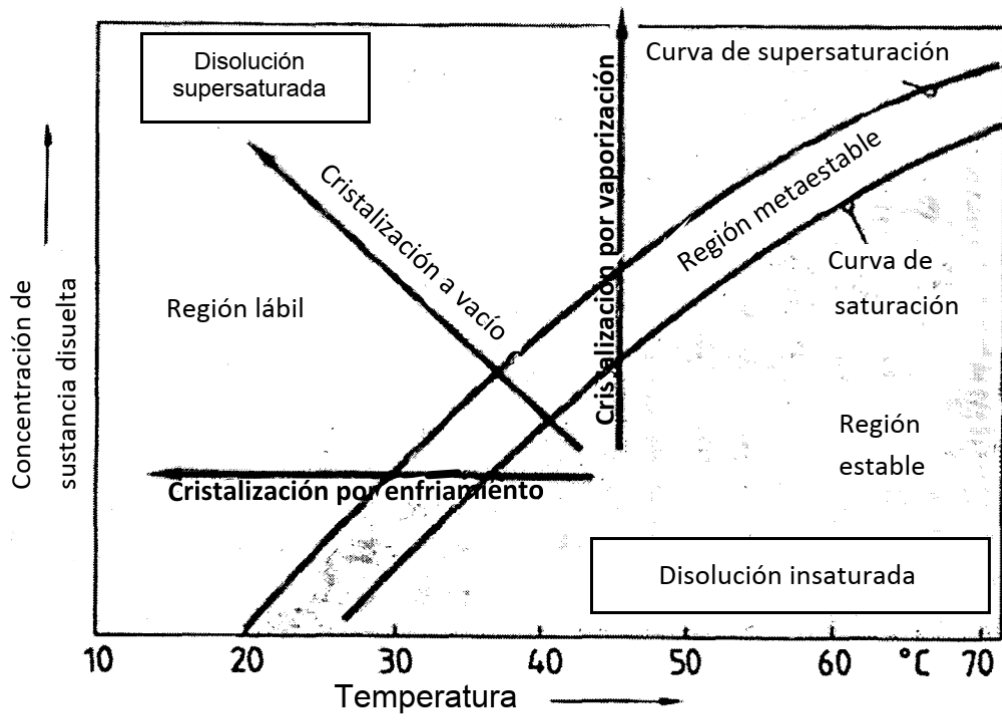


Figura 1

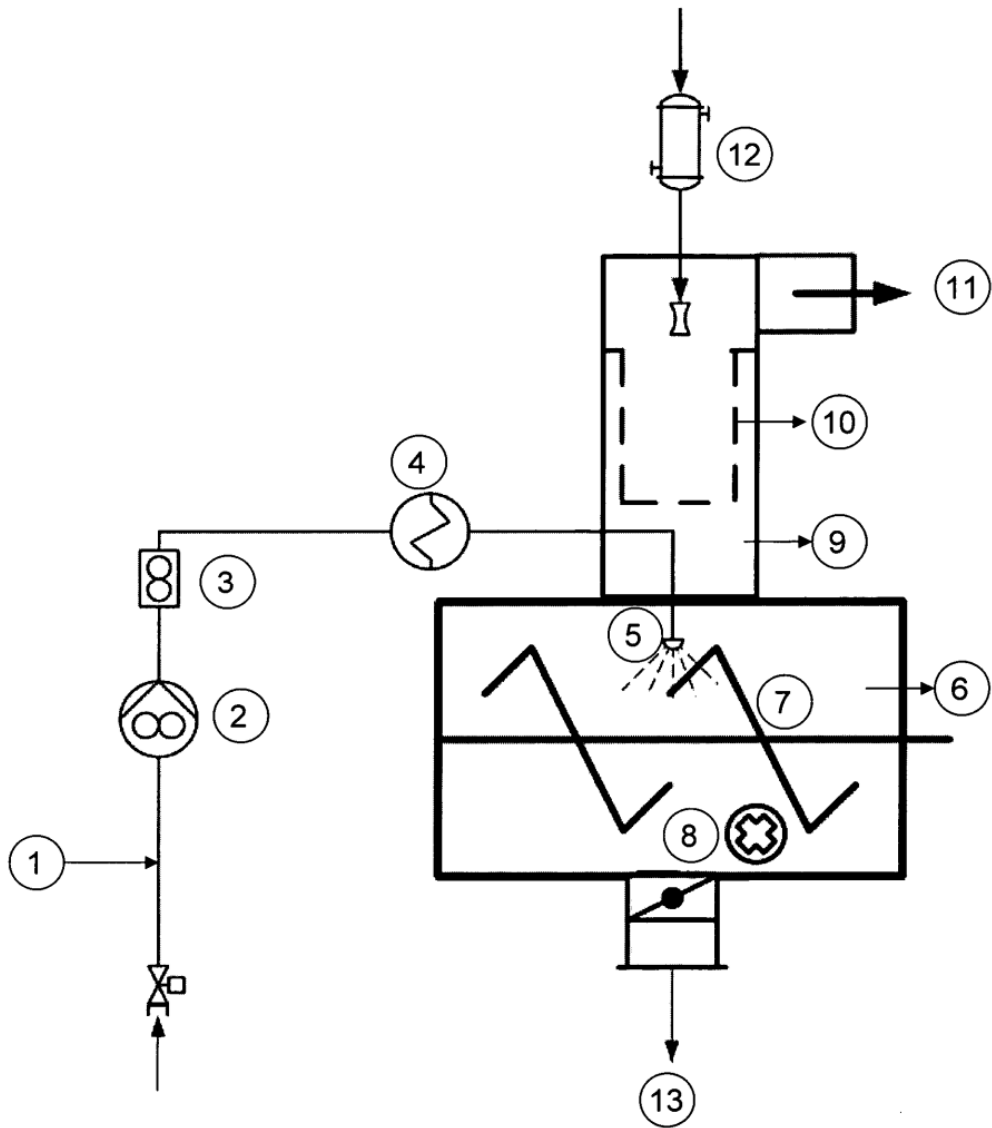


Figura 2