(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 10 794 T2** 2007.05.10

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 436 057 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 10 794.6**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/33307**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 801 781.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/033097**
(86) PCT-Anmeldetag: **17.10.2002**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **24.04.2003**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.07.2004**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **19.04.2006**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.05.2007**

(51) Int Cl.[8]: ***B01D 9/00*** (2006.01)

(30) Unionspriorität:
329641 P **17.10.2001** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE, FR, GB

(73) Patentinhaber:
E.I. DuPont de Nemours and Co., Wilmington, Del., US

(74) Vertreter:
derzeit kein Vertreter bestellt

(72) Erfinder:
CALABRESE, V., Richard, Laurel, MD 20723, US; DALZIEL, Mark, Sean, Wilmington, DE 19809, US; GOMMEREN, Henricus, Erik, Hockessin, DE 19707, US; FRIEDMANNN, Thomas, Hockessin, DE 19707, US

(54) Bezeichnung: **ROTOR-STATOR APPARAT UND VERFAHREN ZUR BILDUNG VON PARTIKELN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Hochleistung-Inline-Rotor-Stator-Vorrichtung zur Erzeugung feinkörniger Teilchen mittels Abscheidung oder Kristallisation.

TECHNISCHER HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die Erzeugung feinkörniger bzw. hochdisperser Teilchen wird in vielen Anwendungen genutzt, wie z. B. bei oralen, transdermalen, injizierten oder inhalierten Arzneimitteln, Biopharmazeutika, Nutrazeutika, Diagnosemitteln, Agrochemikalien, Pigmenten, Nahrungsmittelzutaten, Nahrungsmittelformulierungen, Getränken, Feinchemikalien, Kosmetika, Elektronikmaterialien, anorganischen Mineralen und Metallen. Nur wenige derzeitige Abscheidungs- und Kristallisationsverfahren arbeiten zuverlässig, um feinkörnige Kristalle mit enger Größenverteilung zu erzeugen, und häufig ist Mahlen, Grobzerkleinern oder Feinzerkleinern als Nachbehandlung erforderlich, um die kristallisierten Teilchen auf die gewünschten Größen- und Verteilungsbereiche zu zerkleinern.

[0003] Mahlen, Grobzerkleinern und Feinzerkleinern erlegen jedoch Beschränkungen auf, zu denen Verunreinigung des Produkts durch Zerkleinerungswerkzeuge, Abbau hitzeempfindlicher Materialien bei der Zerkleinerung, mangelnde Sprödigkeit einiger Feststoffe (z. B. der meisten Polymere, Proteine, Polysaccharide usw.), chemischer Abbau infolge Einwirkung der Atmosphäre, lange Verarbeitungszeiten und hoher Energieverbrauch gehören.

[0004] Es wäre daher vorteilhaft, feinkörnige Teilchen (etwa 10 μm oder weniger), besonders im Submikrometer- und Nanometerbereich, mit übereinstimmenden und kontrollierten physikalischen Kriterien herzustellen, zu denen Teilchengröße und -form, Qualität der kristallinen Phase, chemische Reinheit und verbesserte Handhabungs- und Fluidisierungseigenschaften gehören, ohne weiteres Mahlen, Fein- oder Grobzerkleinern zu benötigen. Besonders auf pharmazeutischem Gebiet besteht ein ausgesprochener Bedarf für eine Vorrichtung und/oder ein Verfahren zur Massenproduktion von Teilchen in Submikrometer- und Nanometergröße.

[0005] Auf pharmazeutischem Gebiet sind hohe Bioverfügbarkeit und kurze Auflösungszeit wünschenswerte und oft notwendige Attribute der erzeugten Endprodukte. Ein großer Anteil niedermolekularer Pharmazeutika sind in Wasser oder Magensaft schwerlöslich. Um daher die Auflösungsgeschwindigkeit und Bioverfügbarkeit zu erhöhen, muß ihre Teilchengröße verkleinert werden, um die spezifische Oberfläche zu vergrößern. Wenn herkömmliche diskontinuierliche (oder kontinuierliche) Kristallisationsprozesse modifiziert werden, um ein Milieu mit hoher Übersättigung zu ermöglichen und feinkörnige Kristalle mit großer spezifischer Oberfläche zu erzeugen, führt dies zu einer breiten Größenverteilung und schlechter Kristallbildung. Die herkömmlichen diskontinuierlichen Prozesse liefern keine hochwertigen Kristalle, da derartige Prozesse einfach die Lösung in einem Behälter umwälzen, in dem die Lösung die Zone hoher Scherung durchlaufen kann oder nicht. Infolgedessen weisen die Produkte eine niedrige Reinheit, hohe Zerfallsneigung, verminderte Beständigkeit und unzureichende Bioverfügbarkeit auf, wenn sie nicht weiterbehandelt werden. Um ein Endprodukt mit erhöhter Reinheit und stabilerer Kristallstruktur zu erzeugen, ist ein langsames Kristallisationsverfahren angewandt worden.

[0006] Ein langsamer Kristallisationsprozeß vermindert jedoch die Produktivität der Kristallisationsvorrichtung und erzeugt große Teilchen mit kleiner spezifischer Oberfläche, die anschließend stark vermahlen werden müssen. Gegenwärtig müssen Arzneimittelverbindungen oft nach der Kristallisation gemahlen werden, um die spezifische Oberfläche und damit die Bioverfügbarkeit der Teilchen zu erhöhen. Aus den oben angegebenen Gründen ist das jedoch Mahlen nach der Kristallisation ein unerwünschter Schritt bei der Erzeugung feinkörniger Teilchen. Als Ergebnis ist die Massenproduktion von Endprodukten mit großer spezifischer Oberfläche, hoher chemischer Reinheit und hoher Beständigkeit ohne Mahlen nach der Kristallisation durch die derzeitige Kristallisationstechnologie nicht erreichbar.

[0007] Ein Kristallisationsprozeß erfordert die Verwendung von Prallstrahldüsen, wobei zwei Strahldüsen so positioniert sind, daß zwei von den jeweiligen Düsen ausgestoßene Strahlströme sich in der Mitte zwischen den Strahldüsen schneiden können, von denen sie ausgestoßen werden. Einer der Fluidstrahlströme besteht aus einem Medikament, das in einem Lösungsmittel aufgelöst ist, während der andere Fluidstrahlstrom aus einem Fällungsmittel bzw. Antilösungsmittel besteht. Dieser Kristallisationsprozeß ist so ausgelegt, daß er sehr feinkörnige Teilchen erzeugt (z. B. von etwa 10 μm oder weniger); er bietet jedoch verschiedene Schwierigkei-

ten und Einschränkungen seiner Brauchbarkeit.

[0008] Zunächst wird die Mischungsenergie innerhalb einer Prallstrahlvorrichtung durch die Geschwindigkeit der beiden zusammenstoßenden Fluidströme gesteuert. So hohe Geschwindigkeiten sind praktisch nur bei niedrigen Produktionsgeschwindigkeiten erreichbar, wobei Düsen mit sehr feiner Bohrung verwendet werden. Da die Lineargeschwindigkeit (eindimensional) der beide Fluidströme und ihr Volumendurchsatz (dreidimensional) sich nicht im linearen Maßstab mit zunehmendem Düsendurchmesser verändern, ist eine maßstäbliche Vergrößerung der Prallstrahlvorrichtung gewöhnlich bei Durchsätzen von mehr als einigen Kilogramm Produkt pro Stunde erfolglos. Daher eignen sich Prallstrahldüsen nur für den Ausstoß sehr feiner Fluidströme bei niedrigen Produktionsgeschwindigkeiten. Zweitens ist die Ausrichtung dieser aufeinandertreffenden Fluidstrahlströme und die Aufrechterhaltung dieser Ausrichtung sehr schwierig. Wieder ist bei einer Vergrößerung des Düsendurchmessers, um diese an eine erhöhte Produktionsgeschwindigkeit anzupassen, die Energiedissipation während des Mischens weniger gut steuerbar und führt dazu, daß eine maßstäbliche Vergrößerung kompliziert oder erfolglos wird. Drittens neigen verschiedene Teile der Prallstrahlvorrichtung, die zur Erzeugung der kristallisierten Teilchen verwendet wird, leicht zur Verstopfung sowohl mit kristallisierten Materialien als auch mit Fremdstoffen. Schließlich kann zwar der Prallstrahlkristallisationsprozeß zur Erzeugung feinkörniger medizinischer Substanzen mit Teilchengrößen von etwa 10 µm oder weniger genutzt werden, aber ein derartiger Prozeß erfordert mehrere Einheiten zur Erzeugung von feinkörnigen Teilchen im größeren Maßstab und wird dadurch zu einem kostenaufwendigen Produktionsverfahren. Die Einheiten erfordern zusätzliche Bedienungskräfte und eine erhöhte Komplexität mit Regulierungsbedingungen zu Chargenprotokollen und zur Partiedokumentierung. Daher ist die Prallstrahlkristallisation/-fällung keine praktische Alternative für die Produktion feinkörniger Teilchen in größerem Maßstab. (Siehe zum Beispiel WO 01/14036).

[0009] Die vorliegende Erfindung bietet jedoch eine leistungsfähige, einfache und leicht vergrößerungsfähige Vorrichtung und ein Verfahren zur Produktion feinkörniger Teilchen, wobei eine sehr hohe Mischungsintensität während einer sehr kurzen Verweilzeit erbracht und gesteuert werden kann. Ein Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, daß sie Prozesse mit höherem Durchsatz ermöglicht, um die Vorteile nutzbar zu machen, die dem durch Prallstrahlsysteme erbrachten intensiven Mischen äquivalent sind. Ein weiterer Vorteil ist, daß das Verfahren nicht unter den Beschränkungen der Prallstrahldüsen durch Verstopfung und komplizierte Ausrichtung leidet.

[0010] Die Kristallisation/Fällung durch Fällungsmittel, sonst bezeichnet als Flüssigkeitsentzug oder Entwässerung, ist ein breit diskutierter und industriell eingesetzter Prozeß, um zu bewirken, daß eine Substanz, die in einer Flüssigkeit gelöst ist, aus der Flüssigkeit ausfällt. (Siehe zum Beispiel "Crystallization" von J. W. Mullin, 3. Aufl., Butterworth Hienemann 1992, oder "Perry's Chemical Engineers' Handbook", Hrsg. D. W. Green und J. O. Maloney, 6. Aufl., McGraw-Hill Book Co., NY, 1984.) Das Verfahren erfordert die Zugabe einer zweiten Flüssigkeit, die ein Fällungsmittel aufweist, zu einer ersten Flüssigkeit, die ein Lösungsmittel und eine in dem Lösungsmittel gelöste Substanz aufweist. Die beiden Flüssigkeiten sind mischbar und führen zu einer Verminderung der Löslichkeit des zu kristallisierenden Materials in den vermischten Lösungsmitteln. Als Ergebnis kristallisiert die in der ersten Flüssigkeit gelöste Substanz aus der Flüssigkei aus und kann anschließend, wenn erforderlich, isoliert werden.

[0011] Gegenwärtig werden Rotor-Stator-Mischer gelegentlich als Mahlvorrichtung nach einem regulären Kristallisationsprozeß eingesetzt. Außerdem sind Rotor-Stator-Mischer direkt oder indirekt nach dem Betrieb einer Kristallisationseinheit eingesetzt worden, um zuvor hergestellte Kristalle zu dispergieren, zu zerreiben oder ihre Form zu ändern. Vor der vorliegenden Erfindung sind Rotor-Stator-Mischer nicht als Teil eines Einzelschritt-Kristallisations-/-Fällungsprozesses eingesetzt worden, der feinkörnige (<10 µm) oder ultrafeine Teilchen (in Submikrometer- oder Nanometergröße) erzeugt, die nicht in einem weiteren Mahlschritt nach der Kristallisation/Fällung gemahlen werden müssen.

[0012] Rotor-Stator-Mischer werden in vielen Industriezweigen eingesetzt, einschließlich der Nahrungsmittelindustrie. Mit diesen Vorrichtungen können Nahrungsmittel erzeugt werden, wie z. B. Molkereimischprodukte, Mayonnaise und dergleichen.

[0013] Rotor-Stator-Mischer sind Schnellrührvorrichtungen, in denen der Rotorteil ein Rührflügel und der Statorteil ein Behälter mit Öffnungen ist, durch die Materialien in ein Außengehäuse und dann aus dem System heraus gelangen. Der Stator ist im allgemeinen auf enge Toleranz mit dem Rotorteil bemessen. Die Ausrichtung ist bei Rotor-Stator-Mischern kein Problem, da bewährte Fertigungsverfahren für ihre Herstellung existieren, und die Einlaß-, Auslaß- und Statoröffnungen lassen größere Ströme als diejenigen von Prallstrahldüsen zu. Gegenwärtig verfügbare normale Rotor-Stator-Mischer weisen jedoch nur eine Einlaßöffnung für Fluidströ-

me auf, die in das System eintreten.

[0014] US 4187143 und EP 1065301 offenbaren eine Rotor-Stator-Vorrichtung, in der sowohl der Rotor als auch der Stator ringförmig sind.

[0015] Die hierin bereitgestellte vorliegende Erfindung ist eine Rotor-Stator-Vorrichtung, welche die Einspeisung von mehreren Fluidströmen, die unterschiedliche Fluide enthalten, in die Rotor-Stator-Vorrichtung ermöglicht, so daß verschiedene Fluide sich nicht innig miteinander vermischen, bis sie in die Zone hoher Scherung des Mischers gelangen. Dadurch wird ein Milieu erzeugt, wodurch Keimbildung und Kristall-/Präzipitatwachstum während einer kontrollierten und sehr kurzen Zeitspanne auftreten. Als Ergebnis weisen die Kristalle/Präzipitate, die durch das Verfahren und die Vorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung erzeugt werden, eine kleinere Größe und einen engeren Größenverteilungsbereich auf, als durch Vermischen der beiden Flüssigkeiten in einem herkömmlichen Kristallisator vom Rührbehältertyp erreichbar wäre.

[0016] Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, daß sie wahlweise eingesetzt werden kann, um die Einspeisung eines Stroms zu ermöglichen, der Impfkristalle oder andere Teilchen zur Mitfällung, zum weiteren Wachstum oder zur Beschichtung enthält; ebenso wie bei der Erzeugung von kleinen Teilchen mit großer spezifischer Oberfläche, die als Trägerteilchen für Flüssigkeiten verwendet werden können.

[0017] Folglich stellt die Erfindung ein Kristallisations- oder Fällungsverfahren und eine Vorrichtung bereit, welche die gesteuerte Bildung von feinkörnigen Kristallen/Teilchen ermöglicht. Aufgrund der hierin diskutierten speziellen Parameter sind die Vorrichtung und das Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung auch imstande, die Größe und Form der Kristalle/Teilchen zu steuern, die während des Kristallisations-/Fällungsprozesses gebildet werden. Die vorliegende Erfindung ermöglicht ferner eine Durchlaufanwendung und ermöglicht dadurch die Produktion von Materialien in größerem Maßstab, als bisher verfügbar. Es besteht die Ansicht, daß die Verwendung eines Durchlauf-Rotor-Stator-Mischers in einem Kristallisations-/Fällungsprozeß zum Erzielen einer intensiven Mikromischung neuartig ist.

[0018] Mögliche Anwendungen dieser Technologie sind sehr breit, zum Beispiel gehören zu den Industriezweigen, welche die durch die vorliegende Erfindung erzeugten Teilchen nutzen können, die Herstellung von Pharmazeutika, Nutrazeutika, Diagnosematerialien, Agrochemikalien, Nahrungsmittelzutaten, Nahrungsmittelformulierungen, Getränken, Chemikalien, Kosmetika, Elektronikmaterialien, anorganischen Mineralen und Metallen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0019] Hierin wird eine Rotor-Stator-Vorrichtung gemäß der Definition in Anspruch 1 beansprucht, die mit mindestens zwei Einlaßrohren ausgestattet ist, die mindestens zwei getrennte Fluidströme einleiten können (einschließlich Lösungsmittel, Flüssigkeiten, Aufschlämmungen, Suspensionen und dergleichen), um durch Kristallisation/Fällung Teilchen in Nano- bis Mikrometergröße zu erzeugen.

[0020] Außerdem wird ein Verfahren beansprucht das vorzugsweise die hierin beschriebene Vorrichtung für die Kristallisation/Fällung einer Substanz nutzt, die in einem Lösungsmittel gelöst oder suspendiert ist, wobei die gelöste Substanz dazu gebracht wird, im wesentlichen gleichzeitig und unmittelbar bei der Vermischung mit dem Fällungsmittel in einer Zone hoher Scherung aus der Lösung auszukristallisieren/sich abzuscheiden.

[0021] Die vorliegende Vorrichtung und das vorliegende Verfahren ermöglichen die direkte und unmittelbare Erzeugung von akzeptierbaren Kristallen/Präzipitaten in Nano- bis Mikrometergröße, die eine stark reduzierte Teilchengroße, größere spezifische Oberfläche, gleichmäßigere Form, keine aufgerauhten Oberflächen oder keine Oberflächenladung (die sich oft auf Mahlgut entwickelt), verbesserte Stabilität, Reinheit und Gleichmäßigkeit ausweisen. Die erzeugten Kristalle/Präzipitate in Nano- und Mikrometergröße weisen außerdem eine große spezifische Oberfläche auf die ermöglicht, daß die erzeugten Kristalle/Präzipitate die Bedürfnisse der pharmazeutischen Industrie bezüglich der Bioverfügbarkeit erfüllen, ohne einen Mahlschritt nach der Kristallisation durchlaufen zu müssen. Die vorliegende Erfindung bietet daher eine schnellere, kostengünstigere und effizientere Möglichkeit zur Herstellung von akzeptierbaren Kristallen/Präzipitaten in Nano- und Mikrometergröße für verschiedene Industriezweige, zu denen insbesondere der pharmazeutische Bereich gehört.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0022] Fig. 1 zeigt eine auseinandergezogene Darstellung einer Ausführungsform der vorliegenden Erfin-

dung.

[0023] Fig. 1B zeigt einen Längsschnitt einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, die eine zweite Konfiguration der Einlaßrohre darstellt.

[0024] Fig. 2 zeigt einen Längsschnitt einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

[0025] Fig. 2A zeigt einen von oben gesehenen Querschnitt der vorliegenden Erfindung.

[0026] Fig. 3 zeigt einen Längsschnitt einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung mit abgewinkelten Einlaßrohren.

[0027] Fig. 4 zeigt ein Schema, das ein Zirkulationsbeispiel gemäß der vorliegenden Erfindung darstellt.

[0028] Fig. 5 zeigt eine Seitenansicht, die mehrachsige oder geschachtelte Einlaßrohre darstellt.

[0029] Fig. 5A zeigt eine Draufsicht der mehrachsigen oder geschachtelten Einlaßrohre.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0030] Die vorliegende Erfindung beinhaltet eine Durchlauf-Rotor-Stator-Vorrichtung und ein Kristallisations-/Fällungsverfahren unter Verwendung dieser Vorrichtung, um Kristalle/Präzipitate in Nanometer- oder Mikrometergröße zu gewinnen. Das Material passiert die Vorrichtung kontinuierlich. Das Produkt wird durch Vermischen von zwei oder mehr Fluidströmen, zumindest eines ersten und eines zweiten Fluids, in einer Zone hoher Scherung gebildet. Nach der Bildung werden die erzeugten Kristalle/Präzipitate aufgefangen. Im allgemeinen können Mischer im Labormaßstab bis zu etwa 1 Liter Material pro Minute erzeugen, wobei eine maßstäbliche Vergrößerung zu höheren Durchsätzen (z. B. Vergrößerungsfaktoren bis zu mindestens 100) durchführbar ist.

[0031] Obwohl die vorliegende Erfindung für die Herstellung beliebiger ausgefällter oder kristallisierter Teilchen anwendbar ist, zu denen Pharmazeutika, Biopharmazeutika, Nutrazeutika, Diagnosematerialien, Agrochemikalien, Pigmente, Nahrungsmittelzutaten, Nahrungsmittelformulierungen, Getränke, Feinchemikalien, Kosmetika, Elektronikmaterialien, anorganische Minerale und Metalle gehören, werden zur Erleichterung der Beschreibung hauptsächlich Pharmazeutika konkret angesprochen. Die kristallinen/ausgefällten Teilchen für andere Industriezweige können unter Anwendung der gleichen allgemeinen Verfahren erzeugt werden, die hier beschrieben werden und durch den Fachmann leicht modifizierbar sind.

[0032] Der Begriff "Rotor-Stator-Vorrichtung", wie er hier gebraucht wird, schließt die hier offenbarte bevorzugte Ausführungsform ebenso wie die alternativen Ausführungsformen ein, wie z. B. diejenigen, in denen mehrere Rotoren, Rotoren mit Zähnen, Kolloidmühlenrotoren, mehrere konzentrische Statoren, Statoren mit aufgerauhter Oberfläche, Zähnen oder texturierte Statoren und dergleichen eingesetzt werden.

[0033] Der Begriff "Zone hoher Scherung", wie er hier gebraucht wird, soll alle Bereiche innerhalb der vorliegenden Erfindung einschließen, die der hohen Scherkraft in der Nähe einer stationären Oberfläche ausgesetzt sind, einschließlich des Bereichs zwischen der mindestens einen Rotorblattspitze und dem inneren Abschnitt der Rotorwand (auch bekannt als "Scherungszwischenraum"), der Statorschlitze oder – öffnungen, der aus dem Stator in das Spiralgehäuse und das vom Rotor überstrichene Volumen austretenden Strahlen.

[0034] Der Begriff "Scherkraft", wie er hier gebraucht wird, soll alle in der erfindungsgemäßen Vorrichtung erzeugten mechanischen Mischungs- und Dispersionskräfte umfassen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die nominelle Scherrate in dem Spalt zwischen Rotor und Stator, Dehnungskräfte, Turbulenz, Kavitation und Aufprall auf die Statorschlitzflächen.

[0035] Die Begriffe "Kristallisation" und/oder "Fällung", wie sie hier gebraucht werden, beinhalten jede Methodik zur Erzeugung von Teilchen aus Fluiden; einschließlich, aber nicht beschränkt auf klassische Lösungsmittel/Fällungsmittel-Kristallisation/Fällung; temperaturabhängige Kristallisation/Fällung; Kristallisation/Fällung durch "Aussalzen"; pH-abhängige Reaktionen; "abkühlungsgesteuerte" Kristallisation/Fällung; Kristallisation/Fällung auf der Basis chemischer und/oder physikalischer Reaktionen usw.

[0036] Der Begriff "Biopharmazeutikum" schließt jede therapeutische Verbindung ein, die aus einer biologi-

schen Quelle abgeleitet oder chemisch so synthetisiert wird, daß sie einem Produkt aus einer biologischen Quelle gleichwertig ist, z. B. ein Protein, ein Peptid, ein Impfstoff, eine Nucleinsäure, ein Immunglobulin, ein Polysaccharid, ein Zellprodukt, einen Pflanzenextrakt, einen Tierextrakt, ein rekombinantes Protein, ein Enzym oder Kombinationen davon.

[0037] Die Begriffe "Lösungsmittel" bzw. "Fällungsmittel" bezeichnen diejenigen Fluide, in denen eine Substanz gelöst wird, bzw. ein Fluid, das bewirkt, daß die gewünschte Substanz aus der Lösung kristallisiert/sich abscheidet oder ausfällt. Dementsprechend kann das Fällungsmittel auch ein reagierendes Fluid in der reaktiven Chemie, das zur Fällung führende Fluid in Fällungsprozessen, das zur Fällung führende Fluid in einem Aussalzprozeß und die Kühlflüssigkeitsbedingungen in abkühlungsgesteuerten Prozessen bedeuten.

[0038] Eine bevorzugte Ausführungsform der Vorrichtung (**1**) gemäß der vorliegenden Erfindung weist ein Gehäuse (**2**) auf, das einen ersten Hohlraum (**3**) und vorzugsweise einen zweiten Hohlraum (**4**) aufweist. Im ersten Hohlraum (**3**) können untergebracht werden: ein Stator (**5**); ein Rotor (**6**) mit mindestens einem Flügel (**7**), wobei der Rotor mit einer drehbar montierten Antriebswelle (**8**) verbunden ist; mindestens zwei Einlaßrohre (**9** und **10**), mindestens eine Eintrittsöffnung (**12**) und eine Auslaßöffnung (**11**).

[0039] Die Rotor-Stator-Vorrichtung (**1**) und dementsprechend das Gehäuse (**2**) und die verschiedenen anderen Komponenten können aus irgendeinem im allgemeinen nichtreaktiven Material konstruiert werden, das eine ausreichende Steifigkeit aufweist, um den Drücken und Kräften zu widerstehen, die innerhalb der Vorrichtung (**1**) während ihres Gebrauchs erzeugt werden; diese Materialien schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Edelstahl. Die Größe der Rotor-Stator-Vorrichtung (**1**) wird nur durch gute technische Verfahrensweisen beschränkt.

[0040] Wie weiter oben festgestellt, weist das Gehäuse einen ersten Hohlraum (**3**) und einen zweiten Hohlraum (**4**) auf, wobei der erste Hohlraum (**3**) sowohl die Flüssigkeit als auch die mechanischen Komponenten der vorliegenden Erfindung enthält, und wobei der zweite Hohlraum (**4**) einfach den Durchgang der Antriebswelle (**8**) durch das Gehäuse (**2**) zur Verbindung mit einem Motor ermöglicht. Der erste und der zweite Hohlraum sind voneinander durch eine Dichtung (**21**) getrennt, die verhindert, daß irgendwelche im ersten Hohlraum (**3**) enthaltenen Fluide in den zweiten Hohlraum (**4**) freigesetzt werden.

[0041] Der Stator (**5**) der bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umgibt den Rotor (**6**), weist einen Außenwandabschnitt (**24**) und einen Innenwandabschnitt (**23**) auf und ist typischerweise innerhalb des Gehäuses (**2**) stationär. Der Stator (**5**) kann von beliebiger Form sein, vorausgesetzt, daß die Form des Rotors (**6**) für den notwendigen Abstand zwischen der mindestens einen Rotorblattspitze (**18**) und dem Innenwandabschnitt (**23**) des Stators sorgt. Vorzugsweise ist jedoch der Stator (**5**) zylinderförmig, und um die Beschreibung zu erleichtern, wird diese Form die einzige hierin beschriebene Form sein; der Fachmann wird jedoch erkennen und verstehen, daß Modifikationen am Rotor, zumindest am Rotorblatt, der Antriebswelle und am Stator, vorgenommen werden müssen, falls eine andere Form verwendet wird. Der Stator (**5**) muß groß genug sein, um einen schnelldrehenden Rotor (**6**) aufnehmen zu können, ein Innenvolumen, das als vom Rotor überstrichenes Volumen (**22**) bezeichnet wird, jedoch müssen die mindestens eine Rotorblattspitze (**18**) und der Innenwandabschnitt des Stators (**23**) einander sehr nahe kommen, um die notwendige Scherkraft zu erzeugen, die für das Auftreten einer innigen Vermischung erforderlich ist, eine Distanz, die als "Scherungszwischenraum" bezeichnet wird.

[0042] Alternativ kann die vorliegende Erfindung mehrere Statoren nutzen, wobei die Statoren konzentrische Zylinder sind. Die mehreren Zylinder sind im allgemeinen so konfiguriert, daß einer der Zylinder, vorzugsweise der innere Zylinder, rotiert, während der äußere Zylinder vorzugsweise stationär ist und eine aufgerauhte Oberfläche, ein Profil und/oder eine Textur, Modifikationen oder Zähne aufweist und dadurch eine Erhöhung der Scherkraft im Vergleich zu der Statorkonfiguration mit einem Zylinder bewirkt. Zur leichteren Beschreibung wird nur die bevorzugte Stator-Ausführungsform konkret angesprochen. Die Breite des Scherungszwischenraums und die Scherkraft bleiben bei der hierin gegebenen Offenbarung gleich, und die kristallinen/ausgefällten Teilchen können unter Anwendung der gleichen allgemeinen, hierin beschriebenen Verfahren erzeugt werden, die durch den Fachmann leicht modifiziert werden können.

[0043] Ferner weist der Stator (**5**) zahlreiche Öffnungen (**13**) auf, die auch als Schlitze bezeichnet werden, wodurch der Durchgang der mindestens zwei Fluide durch seine Wand ermöglicht wird. Diese Öffnungen (**13**) können von beliebiger Form und/oder Größe sein, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Schlitze, runde, dreieckige oder quadratische Öffnungen oder Mischungen davon. Die Öffnungen (**13**) sind in Positionen angeordnet, die direkt in einer Linie mit dem mindestens einen Rotorblatt (**7**) liegen. Dadurch wird sichergestellt,

daß die Fluide die Zone hoher Scherung passieren, wodurch sich eine innige Vermischung und kurze Zeitrahmen ergeben, während derer eine Keimbildung auftritt. Die Größe und/oder Form der Öffnungen (**13**) beeinflussen nicht die Größe oder Form der Kristalle, die gemäß der vorliegenden Erfindung erzeugt werden, beeinflussen aber die Erzeugung der Scherkraft wegen ihrer Auswirkung auf das Strömungsbild des Fluids innerhalb der Vorrichtung; die Hauptparameter sind jedoch die Scherungsspaltbreite und die Blattspitzengeschwindigkeit. Die Größe und Form der Kristalle können durch Veränderung der Chemie der Fluidströme, der Rotordrehzahl, der Durchflußmengen der verschiedenen Einlaßströme und ihrer Durchflußgeschwindigkeiten relativ zueinander manipuliert werden.

[0044] Der erfindungsgemäße Rotor (**6**) weist mindestens ein Blatt bzw. einen Flügel auf. Zusätzlich kann die vorliegende Erfindung mehrere Rotoren oder Statoren aufweisen, wobei eine derartige Anordnung dazu dienen würde, die innerhalb der Vorrichtung wirkende Scherkraft weiter zu erhöhen; und derartige Veränderungen des Rotor-Stators sind im Umfang der beanspruchten Erfindung enthalten. Um die Beschreibung zu erleichtern, wird nur die bevorzugte Ausführungsform des Rotors konkret angesprochen. Die Scherungsspaltbreite und die Scherkraft bleiben bei der hierin gegebenen Offenbarung gleich, und kristalline/ausgefällte Teilchen können unter Anwendung der gleichen, hierin beschriebenen allgemeinen Verfahren erzeugt werden, die vom Fachmann leicht modifizierbar sind. Der Rotor weist mindestens ein Blatt (**7**) auf, das sich vorzugsweise in radialer Richtung erstreckt. Der Rotor (**6**) ist mit einer drehbar montierten Antriebswelle (**8**) verbunden. Die Antriebswelle (**8**) ist ihrerseits im allgemeinen mit einem Motor oder einer Antriebskraft verbunden, die imstande ist, den Rotor (**6**) mit Geschwindigkeiten zu drehen, die ausreichen, um die Kristallisation/Fällung zu bewirken. Die Form des mindestens einen Rotorblatts (**7**) ist für die vorliegende Erfindung nicht entscheidend, solange das Blatt (**7**) die notwendige Blattspitzengeschwindigkeit entlang der Statorhöhe bereitstellen kann, wo die Öffnungen angeordnet sind, und solange die mindestens eine Blattspitze den erforderlichen Abstand von dem Innenwandabschnitt (**23**) des Stators einhält.

[0045] Die Umdrehungen pro Minute (U/min) des Rotors variieren mit dem Maßstab der erfundungsgemäßen Vorrichtung. Im allgemeinen nimmt die maximal zulässige Drehzahl (U/min) mit zunehmender Größe der Vorrichtung ab. Daher sind die erfindungsgemäßen Scherkräfte eher von der Blattspitzengeschwindigkeit als von den Drehzahlen (U/min) abhängig. Typischerweise beträgt die Blattspitzengeschwindigkeit bis zu etwa 50 Meter pro Sekunde, vorzugsweise von etwa 0,2 m/s bis etwa 50 m/s, und bleibt im allgemeinen für Vorrichtungen unterschiedlicher Größen in diesem Bereich. Zum Beispiel kann eine 35 mm-Vorrichtung mit etwa 10000 U/min betrieben werden, während eine 330 mm-Vorrichtung mit etwa 1200 U/min laufen kann, jedoch weisen diese Vorrichtungen im wesentlichen äquivalente Blattsspitzengeschwindigkeiten auf, die nach der Formel $2\pi \times$ U/min/60 × Radius berechnet werden.

[0046] Die drehbar montierte Antriebswelle (**8**) kann eine massive Welle sein, oder sie kann umgekehrt hohl sein, um als einfaches oder mehrfaches Einlaßrohr zum Einleiten von mindestens zwei Fluidströmen in das vom Rotor überstrichene Volumen (**22**) zu dienen. Entsprechend kann der Rotor (**6**) selbst gleichfalls hohl sein, wobei die mindestens die mindestens zwei Fluidströme durch den Rotor (**6**) zugeführt und an verschiedenen Stellen entlang des Rotors (**6**) dispergiert werden können, z. B. entlang des mindestens einen Rotorblatts (**7**) und/oder der Blattspitze (**18**).

[0047] Besonders zwei Aspekte der vorliegenden Erfindung sind entscheidend für die Erzeugung der Scherkraft, die für gute Vermischung und Bildung von feinkörnigen Kristallen/Präzipitaten mit enger Größenverteilung: die Bereite des Scherungszwischenraums (**20**), d. h. der Abstand zwischen der mindestens einen Blattspitze und dem Innenabschnitt (**23**) der Statorwand, und die Spitzengeschwindigkeit der mindestens einen Blattspitze. Die Breite des Scherungszwischenraums liegt typischerweise im Bereich zwischen etwa 0,01 mm und etwa 10 mm, in Abhängigkeit von der Größe der verwendeten Vorrichtung, so daß mit zunehmender Größe der Vorrichtung die Breite des Scherungszwischenraums gleichfalls zunimmt. Vorzugsweise beträgt jedoch die Breite des Scherungszwischenraums gemäß der vorliegenden Erfindung etwa 1 mm. Im allgemeinen führen kleinere Breiten des Scherungszwischenraums (**20**) in Verbindung mit höheren Blattspitzengeschwindigkeiten zu feineren Kristallen, jedoch die Größe und/oder die Form der Kristalle/Präzipitate werden sowohl durch die Chemie der eingesetzten Lösung als auch durch die erfindungsgemäße Fluiddynamik beeinflußt. Die Blattspitzengeschwindigkeit ist die Umfangsgeschwindigkeit, mit der die mindestens eine Blattspitze innerhalb des Stators rotiert, wobei die Blattspitzengeschwindigkeit im allgemeinen bis zu etwa 50 m/s, vorzugsweise 0,2 m/s bis etwa 50 m/s beträgt. Die durch die Erfindung erzeugte nominelle Scherrate kann stark variieren, beträgt im allgemeinen bis zu etwa 1000000 s^{-1} und ist von dem Lösungsmittel, dem Fällungsmittel und der gelösten Substanz abhängig, die in dem Verfahren verwendet werden. Der Fachmann wird jedoch erkennen und verstehen, daß in Übereinstimmung mit der Manipulation anderer Variabler die Scherkraft variiert werden kann.

[0048] Die mindestens zwei Einlaßrohre (**9** und **10**) treten an der mindestens einen Eintrittsöffnung (**12**) in die Rotor-Stator-Vorrichtung (**1**) ein. Die mehreren Einlaßrohre können einen beliebigen Durchmesser aufweisen, solange ihre Große die Einleitung der notwendigen Anzahl von Fluidströmen in das vom Rotor überstrichene Volumen (**22**) zuläßt und dabei außerdem die notwendigen Durchflußgeschwindigkeiten aufnimmt. Es wird bevorzugt, ist aber nicht erforderlich, daß die Einlaßrohr äquivalente Querschnitte aufweisen. Die Anzahl der Einlaßrohr wird nur durch den in der Einheit verfügbaren Raum beschränkt.

[0049] Die Einlaßrohr (**9** und **10**) stellen mindestens zwei Fluidströme bereit, wobei in mindestens einem ersten Fluid mindestens eine Substanz gelöst ist und mindestens ein zweites Fluid imstande ist, Kristalle/Präzipitate zu erzeugen, wenn es durch die bei der vorliegenden Erfindung erzeugten Scherkräfte innig vermischt wird. Die mindestens zwei Einlaßrohr (**9** und **10**) können in zahlreichen Konfigurationen verwendet werden, zum Beispiel einschließlich, aber nicht beschränkt auf koaxiale oder ineinandergeschachtelte Einlaßrohr mit unterschiedlichen Durchmessern (d. h. das Einlaßrohr **1** ist ein inneres Rohr, das kleiner als das Einlaßrohr **2** ist und durch dieses eingeführt wird, das ein äußeres äußeres Rohr ist, oder ferner kann ein Einlaßrohr **3** (**26**) axial innerhalb des Einlaßrohrs **2** ausgerichtet sein, das axial innerhalb des Einlaßrohrs **1** ausgerichtet ist), aneinandergrenzende Einlaßrohr, ringförmig angeordnete Einlaßrohr und dergleichen. Zu beachten ist, daß bei Verwendung in der koaxialen Konfiguration zwar im allgemeinen ein inneres Rohr für jedes äußere Rohr vorhanden ist, aber auch mehr als ein inneres Rohr verwendet werden könnte, entweder als Sammelleitung oder auf mehrachsige Weise. Die mindestens zwei Einlaßrohr sollten die mindestens zwei Fluide in das vom Rotor überstrichene Volumen sehr nahe am Rotor einleiten. Die Fluide werden jedoch nicht miteinander vermischt, bevor die in die Zone hoher Scherung eintreten, und die Einlaßrohr (**9** und **10**) bringen die Fluide in das vom Rotor überstrichene Volumen (**22**) ein, das für die Erzeugung sehr feinkörniger Teilchen entscheidend ist. Daher tritt in der Zone hoher Scherung (**17**) eine innige Vermischung der mindestens zwei Fluidströme auf. Die innige Vermischung tritt bei den kleinsten Turbulenzgraden auf; je intensiver die Vermischung, desto kleiner sind die Turbulenzgrade.

[0050] Die mindestens eine Eintrittsöffnung (**12**) und infolgedessen die mindestens zwei Einlaßrohre können irgendwo am Gehäuse (**2**) angeordnet werden, solange die Fluide in das durch den Rotor überstrichene Volumen (**22**) eingespeist werden; z. B. können sie alle auf der gleichen Seite des Gehäuses, auf gegenüberliegenden Seiten des Gehäuses, auf aneinandergrenzenden Seiten des Gehäuses oder in beliebigen Kombinationen davon angeordnet werden. Darüberhinaus können die Einlaßrohre (**9** und **10**) unter einem beliebigen Winkel in die Rotor-Stator-Vorrichtung (**1**) einspeisen, solange die Fluide nicht in wesentlichen Kontakt miteinander kommen, bevor sie in das vom Rotor überstrichene Volumen (**22**) und die Zone hoher Scherung (**17**) eintreten. Die Vorrichtung (**1**) kann koaxiale Einlaßrohre (**9** und **10**) aufweisen, wie oben beschrieben, und dadurch den Eintritt von mehr als einem Einlaßrohr sowie von mehr als einem Fluid durch das gleiche Einlaßrohr ermöglichen, oder sie kann nur ein Einlaßrohr und daher nur ein Fluid aufweisen. Vorzugsweise bringen jedoch die Einlaßrohr (**9** und **10**) die mindestens zwei Fluidströme direkt unterhalb und/oder direkt oberhalb des Rotors (**6**) ein.

[0051] Im allgemeinen funktioniert die Vorrichtung (**1**) so, daß mindestens zwei Fluidströme durch die mindestens eine Eintrittsöffnung (**12**) und die mindestens zwei Einlaßrohre (**9** und **10**) fließen, um die mindestens zwei Fluidströme in die Vorrichtung einzuleiten, wenn diese Einlaßrohre nicht mehrachsig sind. Die Fluidströme werden in das durch den Rotor überstrichene Volumen (**22**) eingebracht und dem Rotor (**6**) zugeführt. Die Fluide werden innerhalb des Stators (**5**) durch die Drehung des Rotors (**6**) mit hoher Geschwindigkeit in schnelle Umdrehung versetzt. Die durch den schnelldrehenden Rotor erzeugte und durch den Scherungszwischenraum unterstützte Zentrifugalkraft transportiert die Fluide in radialer Richtung zur Wand des Stators und schließlich durch die Öffnungen (**13**) in der Statorwand (**15**), die auch als Statorschlitze bezeichnet werden, in das Spiralgehäuse (**14**), d. h. in den ringförmigen Zwischenraum zwischen dem Außenwandabschnitt (**24**) des Stators (**15**) und der Innenwand (**16**) des Gehäuses (**2**). Während sich die Fluide den Öffnungen (**13**) in der Statorwand (**15**) nähern, treten die Fluide in eine Zone hoher Scherung (**17**) ein, in der die Scherkraft durch die hohe Umfangsgeschwindigkeit der mindestens einen Rotorblattspitze (**18**) und die Scherungszwischenraumbreite (**19**) erzeugt wird. An diesem Punkt werden die Fluide aufgrund der Scherkraft innig miteinander vermischt, und es tritt Kristallisation/Fällung auf. Die Fluidströme werden weiter vermischt, da das jetzt einzige Gemisch noch den Scherkräften ausgesetzt ist, während das Gemisch durch die Öffnungen (**13**) in der Statorwand und in das Spiralgehäuse (**14**) gepreßt wird. Nach dem Passieren der Öffnungen (**13**) in der Statorwand (**5**) werden die neugebildeten Kristalle/Präzipitate zum Auffangen, zur weiteren Reaktion oder Isolierung durch das Spiralgehäuse zur Auslaßöffnung (**11**) transportiert.

[0052] Bei dem erfindungsgemäßen Fällungs-/Kristallisationsprozeß spielt das Mittel zum Einleiten der beiden Fluide in die Rotor-Stator-Vorrichtung eine wichtige Rolle bei der Dissipation der Übersättigung. Für her-

kömmliche Kristallisatoren/Abscheider, wie sie gewöhnlich für Großverfahren eingesetzt werden, wird typischerweise ein Rührtank-Kristallisator mit Zugabe von Fällungsmitteln verwendet, wenn die entstehenden Kristalle/Präzipitate groß sein sollen (z. B. eine mittlere Größe von 50 μm oder mehr aufweisen sollen). Dazu wird eine herkömmliche Anlage eingesetzt, zum Beispiel wenn Fällungsmittel durch ein Tauchrohr zugeführt und durch einen großen Schnellrührer vermischt wird, wie etwa einen Schrägblatt-, Schrauben- oder Stromlinienrührer. Dadurch entsteht typischerweise ein Produkt mit breiter Größenverteilung und größeren Kristallen/Präzipitaten. Der Grund für die größeren Kristalle/Präzipitate und die breite Größenverteilung ist, daß in einem Rührtank-Kristallisator eine ständige innere Rückführung aller kristallisierenden Teilchen durch die Mischzone erfolgt. Dies führt dazu, daß zumindest während der gesamten Zeitdauer, in welcher der Fällungsmittelstrom zugesetzt wird (Minuten bis Stunden pro Charge) eine Keimbildung auftritt und die anschließende Rückführung der Kristallkeime dazu führt, daß sie zu größeren Kristallen und zu einer breiten Größenverteilung wachsen (typischerweise im Verlauf von Stunden). Dieser Anlagentyp kann so betrachtet werden, daß er zum Mischen das Rührtank-Reaktormodell benutzt. Im Gegensatz dazu ist die vorliegende Erfindung ein kontinuierlicher stationärer Durchflußprozeß. Daher erhalten bei der vorliegenden Erfindung die durch Keimbildung entstandenen Kristalle nicht die Gelegenheit zum weiteren Wachstum, während das Fällungsmittel zugesetzt (mit Ausnahme ihrer Verweilzeit von einigen Sekunden), da sie kontinuierlich durch diesen Prozeß transportiert werden. In der Praxis ist beobachtet worden, daß die Keimbildungsgeschwindigkeiten und das Kristall/Präzipitat-Wachstum in hohem Maße von der Art und der Zeitsteuerung des Mischens der Fluidströme abhängen, die zusammen durch die Einlaßrohre in die Rotor-Stator-Einheit eingespeist werden. Eine hohe Mischungsintensität, d. h. eine Bewegung der Rotorblätter mit hoher Geschwindigkeit, über eine definierte kurze Zeitspanne, führt zu einer innigeren Vermischung und zu höheren Keimbildungsgeschwindigkeiten. Höhere Keimbildungsgeschwindigkeiten bewirken die Bildung feinkörniger Kristalle/Präzipitate mit einer engeren Größenverteilung als derjenigen der Kristalle/Präzipitate, die durch niedrigere Keimbildungsgeschwindigkeiten gebildet werden. Bis zur Entdeckung der vorliegenden Erfindung konnten jedoch hohe Keimbildungsgeschwindigkeiten über kurze Zeitspannen nur im kleinen Maßstab (meist in der pharmazeutischen Industrie) durch Anwendung des Prallstrahlverfahrens zur Fällungsmittelkristallisation, wie oben diskutiert, industriell nutzbar gemacht werden.

[0053] Das vorliegende Verfahren und die Vorrichtung zur Kristallisation/Fällung ermöglichen die Anwendung hoher Keimbildungsgeschwindigkeiten bei der Großproduktion feinkörniger Kristalle/Präzipitate ohne alle die Probleme, die mit dem Prallstrahlverfahren verbunden sind, oder die Nachteile bei dem Versuch, feinkörnige Kristalle aus herkömmlichen Rührtank-Kristallisatoren zu erzeugen.

[0054] Der erfindungsgemäße Kristallisations-/Fällungsprozeß ermöglicht eine Steuerung des Kristallhabitus durch Manipulation der Zone hoher Scherung. Zum Beispiel schließt der gewöhnliche Kristallhabitus ein, ist aber nicht beschränkt auf kubische, nadelförmige, plattenförmige, prismatische und langgestreckte Prismenformen. Der jeweilige Habitus eines Kristalls hängt zum Teil mit der relativen Übersättigung an der Wachstumsfläche zusammen. Innige Vermischung von Fluidströmen führt zu gleichmäßigeren Übersättigungsverteilungen und entsprechend gleichmäßigeren Flächenwachstumsraten an den Kristallen und einem gleichmäßigeren Kristallhabitus. Außerdem besteht in Abhängigkeit von der Konstruktion und Funktionsweise der Rotor-Stator-Vorrichtung die Möglichkeit des Bruchs von Kristallen im Rotor-Stator-Mischer, die auch zu einem differenzierten Kristallhabitus führt. Insbesondere reduziert ein derartiger Bruch die meisten Habiti auf eine prismenähnliche Form mit annähernd gleichen Kristalldurchmessern, die weniger nadelförmig oder plattenförmig ist. Sowohl die innige Vermischung als auch der Bruch können mit den beobachteten Effekten zusammenhängen.

[0055] Der erfindungsgemäße Fällungs-/Kristallisationsprozeß ermöglicht außerdem die Steuerung der Kristallgröße. Der Größenbereich von Kristallen, die durch den erfindungsgemäßen Prozeß gebildet werden können, beträgt typischerweise 100 nm bis 100 μm. Die bevorzugte Größe der Kristalle ist 100 nm bis 10 μm mit einem engen Verteilungsbereich. Die Größe der Kristalle, die bei dem Verfahren und in der Vorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung erzeugt werden, steht in Beziehung zu den mechanischen Eigenschaften der Vorrichtung und ihren Betriebseinstellungen sowie zu den Löslichkeits-, Wachstums-, Keimbildungs- und Reaktionseigenschaften des verwendeten chemischen Systems.

[0056] Kristallhabitus und Kristallgrößenbildung werden durch die nachstehend dargelegten Beispiele deutlicher demonstriert. Die in den Beispielen dargestellten Habiti und Größen sind für das Materialbeispiel unter den getesteten Bedingungen spezifisch und stellen keine Einschränkungen dar, die irgendwelchen anderen Substanzen aufzuerlegen sind, die kristallisiert oder ausgefällt werden können.

[0057] Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ist die Wahl des Lösungsmittels von der Löslichkeit der aufzulösenden Substanz abhängig. Vorzugsweise erhält man beim Mischen der durch die jeweiligen Einlaßrohre in-

jizierten Fluidströme eine weitgehend gesättigte oder übersättigte Lösung. In Übereinstimmung mit dem Fachmann bekannten Fällungsmittelkristallisations-/-abscheidungsverfahren ist mindestens ein Fluid typischerweise ein Lösungsmittel, das die zu fällende Substanz enthält, und das mindestens eine dazugehörige zweite Fluid ist ein Fällungsmittel. In allen Fällen sollte das Fällungsmittel weitgehend mit dem Lösungsmittel mischbar sein, um ein einziges Flüssigphasen-Lösungsmittelgemisch zu bilden, während die zu fällende Substanz in dem Fällungsmittel schwer löslich sein sollte, so daß bei Kontakt die gelöste Substanz aus dem ersten Fluid ausgefällt wird.

[0058] Das Verfahren und die Vorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung können genutzt werden, um viele verschiedene pharmazeutische Substanzen zu kristallisieren. Die wasserlöslichen und wasserunlöslichen pharmazeutischen Substanzen, die gemäß der vorliegenden Erfindung kristallisiert werden können, schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf: anabale Steroide, Analgetika, Analgetika, Antazida, Antiarrhythmika, Antiasthmatika, Antibiotika, Antikariesmittel, gerinnungshemmende Mittel, Antikolonergika, krampflösende Mittel, Antidepressiva, Antidiabetika, Antidiarrhöika, Antiemetika, Antiepileptika, pilzwidrige Mittel, Wurmmittel, Hämorrhoidenmittel, Antihistamine, Antihormone, blutdrucksenkende Mittel, blutdruckerhöhende Mittel, entzündungshemmende Mittel, Antimuscarinergika, Antimykotika, Antikrebsmittel, Mittel gegen Fettsucht, Mittel gegen Zahnbelag, Antiprotozoenmittel, Antipsychotika, Antiseptika, Antispasmotika, Antithrombotika, Antitussiva, Virostatika, Anxiolytika, blutstillende Mittel, Betarezeptorenblocker, Gallensäuren, Atemerfrischer, Bronchospasmolytika, Bronchodilatatoren, Calciumkanalblocker, herzaktive Glycoside, Kontrazeptiva, Kortikosteroide, abschwellende Mittel, Diagnosemittel, Digestiva, Diuretika, Dopaminergika, Elektrolyte, Emetika, schleimlösende Mittel, blutstillende Mittel, Hormone, Medikamente für Hormonsubstitutionstherapie, Schlafmittel, Mittel gegen Unterzuckerung, Immunsuppressoren, Impotenzmedikamente, Laxative, Lipidregulatoren, schleimlösende Mittel, muskelerschlaffende Mittel, nichtsteroidale entzündungshemmende Mittel, Nutrazeutika, schmerzstillende Mittel, Parasympathikolytika, Parasympathikomimetika, Prostaglandine, Psychostimulantien, Psychopharmaka, Sedative, Sexsteroide, Spasmolytika, Steroide, Stimulantien, Sulfonamide, Sympathikolytika, Sympathikomimetika, Thyromimetika, Thyrostatika, gefäßerweiternde Mittel, Vitamine, Xanthine und Gemische davon.

[0059] Wie weiter oben festgestellt, können das Verfahren und die Vorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung auch zur Kristallisation/Fällung einer großen Vielfalt von anderen industriellen Substanzen genutzt werden, wie z. B. von Nahrungsmitteln und Nahrungsmittelzutaten. Die wasserlöslichen und wasserunlöslichen Nahrungsmittel und Nahrungsmittelzutaten, die kristallisiert oder ausgefällt werden können, schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Kohlenhydrate, Polysaccharide, Oligosaccharide, Disaccharide, Monosaccharide, Proteine, Peptide, Aminosäuren, Lipide, Fettsäuren, Phytochemikalien, Vitamine, Minerale, Salze, Nahrungsmittelfarben, Enzyme, Süßungsmittel, Antiklumpenbildungsmittel, Verdickungsmittel, Emulgatoren, Stabilisatoren, antimikrobielle Wirkstoffe, Antioxidationsmittel und Gemische davon.

[0060] Bei der Fällung eines Sojaproteins wird vorzugsweise eine Säure, wie z. B. Chlorwasserstoffsäure oder Phosphorsäure, oder eine organische Säure, wie z. B. Zitronensäure, Apfelsäure, als Fällungsmittel in die Zone hoher Scherung eingeleitet. Eine weitere bevorzugte Kombination von Fluiden für die Fällung von Sojaprotein erfordert das Einleiten eines Säuregetränks als Fällungsmittel in die Zone hoher Scherung, wodurch ein Fertigprodukt entsteht, welches das ausgefällte Protein enthält.

[0061] Beim Ausfällen eines Milchproteins wird vorzugsweise ein Säuregetränk als Fällungsmittel in die Zone hoher Scherung eingeleitet, wodurch ein Fertigprodukt entsteht, welches das ausgefällte Protein enthält.

[0062] Beim Fällen eines Vitamins, Minerals oder eines anderen Anreicherungsmittels wird vorzugsweise ein Nahrungsmittel, Nahrungsmittelbestandteil oder Getränk (rein oder gelöst) als Fällungsmittel in die Zone hoher Scherung eingeleitet, wodurch ein Fertigprodukt entsteht, das die ausgefällte Substanz enthält.

[0063] Weitere Substanzen, die in dem Verfahren und der Vorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung kristallisiert/ausgefällt werden können, schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Biopharmazeutika gemäß der obigen Definition, schlecht wasserlösliche Medikamentenverbindungen wie z. B. Pharmazeutika der Klasse 2 oder der Klasse 4. Die vorliegende Erfindung bietet die Fähigkeit, Medikamentenkistalle zu erzeugen, die feinkörniger sind als diejenigen, die typischerweise durch Volumenkristallisation (etwa 50 μm) oder durch Volumenkristallisation, gefolgt von verschiedenen, gewöhnlich angewandten pharmazeutischen Mahlverfahren (gewöhnlich etwa 10 μm) erzeugt werden, und daher ermöglicht das erfindungsgemäße Verfahren wasserlösliche Medikamente mit einer höheren Auflösungsgeschwindigkeit ohne die mit Mahlverfahren verbundenen Notwendigkeiten/Kosten/Verunreinigung bzw. ohne die Notwendigkeit, löslichkeitsverbessernde Mittel einzubringen, wie z. B. Cyclodextrine oder Tenside.

[0064] Die pharmazeutischen oder biopharmazeutischen Substanzen können über einen pulmonalen Abgabemechanismus, einen parenteralen Abgabemechanismus, einen transdermalen Abgabemechanismus, einen oralen Abgabemechanismus, einen okularen Abgabemechanismus, einen Zäpfchen- oder vaginalen Abgabemechanismus, einen auralen Abgabemechanismus, einen nasalen Abgabemechanismus und einen implantierten Abgabemechanismus zugeführt werden.

[0065] Weitere Substanzen sind unter anderem Metallteilchen, wie z. B. Silber, Gold, Platin, Kupfer, Zinn, Eisen, Blei, Magnesium, Titan, Gemische davon und dergleichen.

[0066] Außerdem kann die vorliegende Erfindung für die Erzeugung verschiedener kleiner Teilchen mit großer spezifischer Oberfläche genutzt werden, die als Trägerteilchen für Flüssigkeiten oder als Impfkristalle für die Kristallisation oder Abscheidung verwendet werden können. Die durch das erfindungsgemäße Verfahren gebildeten Kristalle/Präzipitate können in vielen Fällen auch gleichzeitig oder anschließend mit Feuchigkeitssperren, geschmacksmaskierenden Mitteln oder anderen Zusatzstoffen beschichtet werden, welche die Eigenschaften der kristallisierten Pharmazeutika verbessern. Ebenso können die Wirkstoffkristalle/-teilchen zusammen mit anderen Mitteln formuliert werden (wie z. B. Füllstoffen, Tensiden, Polymeren), um die Substanz in einer geeigneten Dosierungsform (z. B. Tabletten, Kapseln usw.) bereitzustellen. So kann bei dem erfindungsgemäßen Verfahren außer der Substanz ein Tensid, Emulgator, Stabilisator als dritter Strom in die Zone hoher Scherung eingeleitet werden, was zur Stabilisierung der ausgefällten Dispersion führt.

[0067] Bei der Lösungsmittel/Fällungsmittel-Methodik kann die Auswahl eines bestimmten Lösungsmittels oder Fällungsmittels (oder Reaktanten/Fällungsmittels/Kühlflüssigkeit oder -lösung) durch einen Fachmann unter Berücksichtigung der Löslichkeitseigenschaften der zu fällenden Verbindung getroffen werden. Zum Beispiel kann ein Fällungsmittel eine wasserlösliche Substanz sein, die z. B. in Wasser gelöst ist, und wird durch Verwendung eines geeigneten wassermischbaren Fällungsmittels (z. B. Aceton, Isopropanol, Dimethylsulfoxid usw. oder Gemischen davon), beispielsweise 20 Gew.-% Methanol mit 80 Gew.-% Ethanol, ausgefällt. Ein weiteres Beispiel eines Fällungsmittels könnte eine weniger wasserlösliche Substanz aufweisen, die z. B. in einem organischen Lösungsmittel gelöst werden kann, beispielsweise in Petrolether oder Ethylacetat, und zum Beispiel mit Diethylether oder Cyclohexan abgeschieden werden kann.

[0068] Ein Beispiel für reaktive Fällung/Kristallisation könnte eine Substanz aufweisen, die in Wasser bei hohem pH-Wert gelöst und mit angesäuertem Wasser bei einem niedrigeren pH-Wert ausgefällt wird. Ein weiteres reaktives Beispiel könnte eine schnelle Reaktion zwischen zwei anorganischen Ionen beinhalten, die zunächst in getrennten wäßrigen Lösungen gelöst werden. Ein Beispiel einer solchen reaktiven Fällung oder Kristallisation könnte viele Formen annehmen, wie z. B. die Bildung eines Mineralsalzes (z. B. $Al(OH)_3$ oder $Ca_5(PO_4)_3OH$, oder eines Photonischen Materials, wie z. B. CaF_2) oder die Kristallisation/Fällung einer Verbindung, die eine Feststoffphase bildet, wenn sie einer pH-Änderung ausgesetzt wird (z. B. Einstellung des pH-Werts einer Proteinlösung mit einer Säure oder Base auf den isoelektrischen Punkt des Proteins, die zur Abscheidung führt; ein weiteres Beispiel könnte eine carbonsäurehaltige Verbindung sein, wie z. B. Ibuprofen, die bei niedrigem pH-Wert schwer wasserlöslich, aber bei höherem pH-Wert erheblich leichter wasserlöslich ist).

[0069] Ein Beispiel einer Fällung/Kristallisation durch Aussalzen könnte eine Substanz wie z.B. ein Protein oder Peptid aufweisen, das in einer gepufferten wäßrigen Lösung gelöst ist und durch innige Vermischung mit einer Lösung eines Salzes beispielsweise in Wasser (wie z. B. Natriumchlorid oder Ammoniumsulfat) ausgefällt oder kristallisiert wird.

[0070] Ein Beispiel einer abkühlungsgesteuerten Kristallisation/Fällung könnte eine Substanz aufweisen, die in einem Lösungsmittel gelöst ist und durch Schockabkühlung kristallisiert/gefällt wird, wobei der zweite Fluidstrom ein gekühltes Lösungsmittel sein könnte, wie z. B. Wasser, Ethylenglycol oder Ammoniak.

[0071] Die Betriebstemperatur ist ein Parameter, der die Löslichkeit von Substanzen und daher die Ausbeute des Prozesses beeinflussen kann. Für viele Materialien kann die Ausbeute durch Betrieb bei niedrige Temperaturen maximiert werden. Die sorgfältige Auswahl von Fällungsmitteln ermöglicht jedoch erhöhte Ausbeuten beim Betrieb des Verfahrens bei Raumtemperatur. Die Ausbeutemaximierung dieses Verfahrens ist jedoch kein wesentlicher Aspekt des erfindungsgemäßen Verfahrens. Das erfindungsgemäße Verfahren erfordert einfach, daß die Temperatur angemessen ist, so daß sich eine Kristallisation ergibt. Die Temperatur bei der Kristallisation entsteht, wird aus Löslichkeitsdaten ermittelt; in einigen Fällen sind Löslichkeitsdaten in Tabellen verfügbar, die z. B. im Handbook of Chemistry and Physics, 73. Aufl., CRC Press of Scientific Literature, zu finden sind.

[0072] Die Zugabegeschwindigkeit des (der) Lösungsmittel und Fällungsmittel durch die mindestens zwei Einlaßrohre kann durch irgendein bekanntes Verfahren gesteuert werden, wobei ein nicht einschränkendes Beispiel eine Pumpe ist. Die Pumpe kann eine peristaltische Pumpe sein. Im allgemeinen wird der Fachmann diejenigen Verfahren erkennen und verstehen, mit denen Durchflußmengen zu typischen Rotor-Stator-Vorrichtungen eingeschränkt werden können, die z. B. die Verwendung von Dosierventilen einschließen, aber nicht darauf beschränkt sind. So sind die gleichen Verfahren auf die vorliegende Erfindung anwendbar. Die Zugabegeschwindigkeiten des Lösungsmittels und des Fällungsmittels werden nur durch das Gerät beschränkt, das zu ihrer Steuerung eingesetzt wird. Die Fluide werden mit einer Geschwindigkeit zugegeben, die der Abflußmenge äquivalent ist, d. h. der Summe der Zuflußgeschwindigkeiten für das (die) Lösungsmittel und Fällungsmittel ist gleich der Geschwindigkeit der aus dem Prozeß austretenden Aufschlämmung. Daher wird das System im allgemeinen als kontinuierlich und "stationär" hinsichtlich der Durchflußmengen betrachtet. Das Verhältnis der zwei oder mehreren Einlaßströme kann irgendein durch die Phasendiagramme der Materialien bestimmter Wert sein, wie dem Fachmann bekannt ist. Die Geschwindigkeit der Kristall-/Präzipitatbildung ist im allgemeinen vom Mischungsgrad abhängig. Wenn ein oder mehrere von den Fluiden eine Aufschlämmung/Suspension ist, kann eine Impfung der Kristalle/Präzipitate resultieren, wobei die gemäß dem Verfahren gebildeten Kristalle/Präzipitate veranlaßt werden, entweder auf der gleichen kristallisierten/abgeschiedenen Substanz zu kristallisieren/sich abzuscheiden, oder auf einer anderen Substanz, die z. B. in mindestens einem der Fluidströme suspendiert ist, die in den Rotor-Stator-Mischer eingespeist werden.

[0073] Nach dem Austritt aus der erfindungsgemäßen Vorrichtung können die gefällten, kristallisierten Teilchen aus dem Fluidgemisch entfernt werden. Wahlweise kann die gefällte Verbindung durch herkömmliche, dem Fachmann im allgemeinen bekannte Verfahren getrocknet werden. Beispiele solcher Verfahren schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Sprühtrocknung, Ofentrocknung, Entspannungstrocknung und Lufttrocknung. Wahlweise können vor dem Trocknungsschritt die kristallisierten oder gefällten Teilchen durch Anwendung von Fest-Flüssig-Trennverfahren, die dem Fachmann im allgemeinen bekannt sind, aus dem kombinierten Fluidgemisch abgetrennt werden, zum Beispiel durch Filtration, Absetzen, Zentrifugieren und dergleichen. Während der Großteil der Kristalle durch Anwendung des offenbarten Verfahrens aus dem System entfernt wird, können etwaige Substanzen, die sich an den Innenwänden der Vorrichtung oder ihrer Komponenten bilden, während der Routinewartung isoliert und/oder entsorgt werden.

[0074] Durch die vorliegende Erfindung wird auch eine Kreislaufkonfiguration in Betracht gezogen, wobei der Fluß der Kristalle/Präzipitate von der Auslaßöffnung in die erfindungsgemäße Vorrichtung zurückgeführt werden kann. Wie in **Fig. 4** dargestellt, enthalten der Behälter 1 und der Behälter 2 das Einsatzmaterial, während das Produkt im Behälter 3 aufgefangen wird. Eine Leitung ist vom Behälter 3 an einen der Zuflußbehälter oder direkt an den RS-Einlaß angeschlossen. Die Kreislaufkonfiguration einer Fraktion der Produktaufschlämmung kann bei Verfahren von Nutzen sein, wo Impfkristalle/Präzipitate erforderlich sind, um eine schnellere Keimbildung zu ermöglichen oder eine Oberfläche für das Wachstum von Teilchen bereitzustellen. Außerdem kann Rückführung in einer Situation von Nutzen sein, wo die Produktkristalle/-präzipitate zum Ausflocken neigen und es erwünscht ist, sie im dispergierten Zustand zu halten. Schließlich können Situationen auftreten, wo die Teilchen nach dem Austritt aus der erfindungsgemäßen Vorrichtung wachsen und die Rückführung ermöglicht, die Größe dieser wachsenden Kristalle/Präzipitate durch Zerkleinerung klein zu halten.

[0075] Ein zusätzlicher Vorteil dieser Vorrichtung ist ihre leichte Reinigung. Es kann eine Reinigungslösung ausgewählt werden, die eine etwaige innere Krustenbildung löst, und die Scherkraft, die für den laufenden Rotor-Stator charakteristisch ist, ermöglicht eine Selbstreinigung der Vorrichtung, ohne diese auseinandernehmen und die Innenflächen scheuern zu müssen.

[0076] Wie weiter oben diskutiert wurde und für den Fachmann offensichtlich sein wird, kann die Größe der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Kristalle durch Regulieren der Prozeßparameter gesteuert werden. Zum Beispiel führt eine Erhöhung der Drehzahl des Rotor-Stators oft zu feineren Teilchen, und die Einstellung der Zugabegeschwindigkeit und/oder der Rührgeschwindigkeit verändert die Teilchengröße durch Änderung des Übersättigungsgrades und des Mischungsgrades. Um den gewünschten Teilchenhabitus und/oder die gewünschte Teilchengröße zu erhalten, können ein, mehrere oder alle Prozeßparameter reguliert werden. Der Durchschnittsfachmann kann unter Anwendung von Routineversuchen die Parameter ermitteln, die in jeder einzelnen Situation besonders optimal sind.

[0077] Zur Überwachung der Kristallinität der erfindungsgemäßen Teilchen können verschiedene Verfahren angewandt werden. Dem Fachmann bekannte Verfahren sind unter anderem Röntgenbeugung, Differentialscanningkalorimetrie (DSC) und Rasterelektronenmikroskopie (SEM).

BEISPIELE

[0078] Die vorliegende Erfindung wird ferner in den nachstehenden Beispielen definiert, in denen alle Teile und Prozentangaben Gewichtsteile bzw. Gewichtsprozent sind. Es versteht sich, daß diese Beispiele zwar bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung angeben, aber nur zur Erläuterung angeführt werden. Aus der obigen Diskussion und diesen Beispielen kann der Fachmann die wesentlichen Eigenschaften der vorliegenden Erfindung feststellen und verschiedene Änderungen und Modifikationen der Erfindung vornehmen, um sie an verschiedene Gepflogenheiten und Bedingungen anzupassen, ohne vom Grundgedanken und vom Umfang der Erfindung abzuweichen.

[0079] Wenn nicht anders angegeben, wurden alle Chemikalien und Reagenzien so eingesetzt, wie sie von Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI, empfangen wurden.

[0080] Alle in der vorliegenden Offenbarung zitierten Literaturstellen werden hiermit insgesamt durch Verweis speziell einbezogen.

BEISPIEL 1 – GLYCIN

[0081] Glycin wurde in Wasser aufgelöst, um 1 Liter wäßrige Lösung mit einer Konzentration von 5 Gew.-% herzustellen. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur ±10°C gehalten. Diese Lösung wurde mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 190 ml/min in eine Silverson-Rotor-Stator-Inlinemischeinrichtung, Modell L4RT-A (Silverson Machines, Inc., East Longmeadow, MA, USA) eingespeist. Gleichzeitig, würde auch bei 190 ml/min wasserfreies Ethanol (>99%) in diesen Rotor-Stator miteingeführt. Der Rotor-Stator wurde mit 10000 U/min betrieben. Der Austrittsstrom des Rotor-Stators enthielt Mutterlauge und Glycinkristalle mit einem langgestreckten blockähnlichen Habitus, die unter einem Videomikroskop mit Vergrößerungen bis zu 1000X beobachtet wurden. Die mittlere Größe dieser Kristalle wurde mit 25 µm gemessen. Eine Abschrecklösung aus 50% Wasser, 50% Ethanol (gesättigt mit gelöstem Glycin) wurde zur Verteilung der Restübersättigung des Austrittsstroms aus dem Rotor-Stator verwendet.

BEISPIEL 2 – GLYCIN

[0082] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 angewandt, wobei aber die Abschrecklösung 100% Ethanol enthielt (gesättigt mit Glycin). Es wurden Kristalle mit Größen im Bereich von 25 µm bis 60 µm und einander durchdringendem (kreuzförmigem) Zwillingshabitus gebildet.

BEISPIEL 3 – GLYCIN

[0083] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 angewandt, wobei aber die Rotor-Stator-Drehzahl 5000 U/min betrug. Es wurden blockähnliche Kristalle mit einer mittleren Größe von 40 µm gebildet.

BEISPIEL 4 – GLYCIN

[0084] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 angewandt, wobei aber die wäßrige Glycinlösung mit einer Konzentration von 15 Gew.-% hergestellt wurde. Es wurden langgestrechte blockähnliche Kristalle mit einer mittleren Größe von 40 µm gebildet.

BEISPIEL 5 – GLYCIN

[0085] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 angewandt, wobei aber die wäßrige Lösung mit einer Konzentration von 15 Gew.-% hergestellt wurde und die Rotor-Stator-Drehzahl 5000 U/min betrug. Es wurden langgestreckte blockähnliche Kristalle mit einer mittleren Größe von 70 µm gebildet.

BEISPIEL 6 – GLYCIN

[0086] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 angewandt, wobei aber die wäßrige Glycinlösung mit einer Konzentration von 15 Gew.-% hergestellt wurde und die Rotor-Stator-Drehzahl 0 U/min betrug. Es wurden nadelähnliche Kristalle mit einer mittleren Länge von 300 µm gebildet.

BEISPIEL 7 – GLYCIN

[0087] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 angewandt, wobei aber die wäßrige Glycinlösung mit einer Konzentration von 15 Gew.-% hergestellt wurde, die Durchflußgeschwindigkeit der wäßrigen Glycinlösung zum Rotor-Stator 21 ml/min betrug und die Durchflußgeschwindigkeit des wasserfreien Ethanols zum Rotor-Stator 190 ml/min betrug. Es wurden feinkörnige, abgerundete Kristalle mit einer engen Größenverteilung erzeugt, wobei die mittlere Größe 6 µm betrug.

BEISPIEL 8 – GLYCIN

[0088] Es wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 7 angewandt, wobei aber die Zuflußgeschwindigkeit der wäßrigen Glycinlösung mit einer Konzentration von 15 Gew.-% 14 ml/min und die Zuflußgeschwindigkeit des wasserfreien Ethanol-Fällungsmittels 190 ml/min betrug. Es wurde eine Abschrecklösung aus wasserfreiem Ethanol (>99%) verwendet. Erzeugt wurden feinkörnige, abgerundete Kristalle mit einer engen Größenverteilung, wobei die mittlere Größe der Primärkristalle durch Bildanalyse zu 4,4 µm bestimmt wurde.

BEISPIEL 9 – ASPIRIN

[0089] Salicylsäure (Aspirin) wurde in wasserfreiem Ethanol (>99%) in einer Konzentration von 24,8 Gew.-% gelöst. Diese Lösung wurde der gleichen Vorrichtung in der Konfiguration gemäß Beispiel 1 zugeführt. Gleichzeitig wurde Wasser als Fällungsmittel zugeführt. Bei Vorversuchen ohne Verwendung einer Abschrecklösung wurde eine Empfindlichkeit der Wachstumskinetik der Aspirinkristalle und der kristallisierbaren Masse festgestellt, die unter bestimmten Umständen dazu führte, daß Kristalle nach dem Austritt aus der Zone hoher Scherung bis auf 78,6 µm weiter wuchsen. Es wurden Bedingungen ermittelt, bei denen dieser Effekt ohne Verwendung einer Abschrecklösung minimiert wurde. Zum Beispiel wurde die Vorrichtung bei 10000 U/min mit einer Zuflußgeschwindigkeit der ethanolischen Aspirinlösung von 133 ml/min und einer gleichzeitigen Zuflußgeschwindigkeit von Wasser als Fällungsmittel von 9 ml/min betrieben. Es zeigte sich, daß die Produktkristalle eine mit dem Malvern Mastersizer 2000 (Version 2.00) bestimmte mittlere Größe von 3,3 µm und eine durch Bildanalyse ermittelte Primärteilchengröße von 2,7 µm aufweisen.

BEISPIEL 10 – SILBER

[0090] Silberteilchen wurden unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Vorrichtung hergestellt. Es wurden zwei Lösungen zugeführt: eine silberhaltige Lösung und eine reduzierende Lösung. Für die Experimente 10A bis 10E bestand die silberhaltige Lösung aus 105 g Silbernitrat, 88 ml Monoethanolamin und 1 Liter Wasser. Die reduzierende Lösung bestand aus 17 g Hydrochinon, 300 ml Monoethanolamin und 1 Liter Wasser. Für das Experiment 10F wurden die obigen Lösungen 10-fach verdünnt (silberhaltige Lösung: 10,5 g Silbernitrat und 8,8 ml Monoethanolamin sowie 1 Liter Wasser, reduzierende Lösung: 1,7 g Hydrochinon und 30 ml Monoethanolamin in 1 Liter Wasser). Für das Experiment 10G wurden die Lösungen 100-fach verdünnt (silberhaltige Lösung: 1,05 g Silbernitrat und 0,88 ml Monoethanolamin sowie 1 Liter Wasser; reduzierende Lösung: 0,17 g Hydrochinon und 3 ml Monoethanolamin in 1 Liter Wasser).

[0091] Die silberhaltige und die reduzierende Lösung wurden der Vorrichtung zusammen mit gleichen Durchflußgeschwindigkeiten zugeführt. In der untenstehenden Tabelle sind die Durchflußgeschwindigkeiten, die Drehzahl des Rotor-Stator-Mischers und die mittlere Teilchengröße, bestimmt mit dem Malvern Mastersizer 2000 (Version 2.00) angegeben. Die Größe für das Produkt des Experiments 10G wird als Primärgröße angegeben. In der Verteilung waren größere Teilchen vorhanden, die aber als Aggregate der Primärteilchen von 0,4 µm angesehen wurden.

Experiment	Lösungsdurchsatz (ml/min)	Rotordrehzahl (U/min)	mittlere Teilchengröße (µm)
10A	20	5000	2,4
10B	20	7500	2,3
10C	20	9500	2,2
10D	50	9500	3,4
10E	150	9500	4,5
10F	50	9500	1,7
10G	50	9500	Primärteilchengröße: 0,4 µm

BEISPIEL 11 – SOJAPROTEIN

[0092] Lösliche Sojaproteine wurden aus 193,8 g entfetteten weißen Sojaflocken (geliefert von DuPont Protein Technologies, St. Louis, Missouri) mit 1500 g entionisiertem Wasser bei einem pH-Wert von 6,6 extrahiert. Nach leichtem Rühren im Verlauf von 20 Minuten wurde die Aufschlämmung 10 Minuten bei 9000 U/min in einer Sorval RC26Plus-Zentrifuge mit GS-3-Rotor zentrifugiert. Der Überstand war von hellbrauner Farbe und weitgehend frei von Teilchen oder sichtbaren Dispersionen. Der Überstand, der lösliche Sojaproteine enthielt, wurde der gleichen Rotor-Stator-Mischvorrichtung wie in Beispiel 1 zugeführt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur ±10°C gehalten. Diese Lösung wurde mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 115 ml/min in die Vorrichtung gemäß Beispiel 1 eingespeist. Gleichzeitig wurde verdünnte Chlorwasserstoffsäure (0,015 M) mit 115 ml/min in diesen Rotor-Stator eingespeist. Der Rotor-Stator wurde mit 11000 U/min betrieben. Der Austrittsstrom des Rotor-Stators enthielt eine Aufschlämmung von gefällten Sojaproteinteilchen mit einem pH-Wert von 5,5. Die Sojaproteinteilchen wurden unter einem Mikroskop beobachtet, und es wurde festgestellt, daß sie eine sehr kleine Größe hatten und typischerweise kugelförmig waren. Im Lauf der Zeit neigten die primären Sojaproteinteilchen zum Ausflocken. Daher wurde ihre Primärteilchengröße durch Lichtstreuung in einem Malvern Mastersizer 2000 (Version 2.00) unter Beschallung bestimmt, um die Flocken während der Größenanalyse zu dispergieren. Die volumengemittelte Teilchengröße betrug 2,6 µm, jedoch war die Größenverteilung bemerkenswerterweise zweigipflig. Der kleinste Gipfel zeigt dabei die mittlere Primärteilchengröße an, und der zweite Gipfel zeigt die mittlere Flockengröße während der Größenanalyse an. Daher wurde die mittlere Primärteilchengröße von Sojaprotein zu 1,5 µm bestimmt, und die mittlere Flockengröße wurde zu 4,0 µm bestimmt.

BEISPIEL 12 – SOJAPROTEIN

[0093] Es wurden das gleiche Verfahren und die gleichen Materialien wie in Beispiel 11 verwendet, wobei aber die Zuflußgeschwindigkeit von Sojaproteinextrakt 115 ml/min betrug und die 0,015M Chlorwasserstoffsäurelösung gleichzeitig mit einer Geschwindigkeit von 87 ml/min zugeführt wurde. Der Austrittsstrom des Rotor-Stators enthielt eine Aufschlämmung von gefällten Sojaproteinteilchen mit einem pH-Wert von 5,6. Die Drehzahl des Rotor-Stator-Mischers betrug 500 U/min. Die Teilchengröße wurde nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 11 gemessen. Die volumengemittelte Teilchengröße betrug 0,84 µm, die mittlere Teilchengröße der Primärteilchen wurde zu 0,2 µm bestimmt, und die mittlere Flockengröße wurde zu 1,5 µm bestimmt.

Patentansprüche

1. Kristallisations-/Abscheidungsvorrichtung (**1**), die aufweist:
ein Gehäuse (**2**) mit mindestens einem ersten Hohlraum (**3**), einen Stator (**5**) mit mehreren Öffnungen (**13**), einem Innenwandabschnitt (**23**) und einem Außenwandabschnitt (**24**), wobei der Stator innerhalb des ersten Hohlraums (**3**) angeordnet ist; einen Rotor (**6**), wobei der Rotor mit einer drehbar montierten Antriebswelle (**8**) verbunden und in einem Rotordurchlaufvolumen (**22**) enthalten ist; mindestens zwei Einlassrohre (**9**, **10**), wobei die mindestens zwei Einlassrohre mindestens zwei Fluidströme in das Rotordurchlaufvolumen einleiten; mindestens eine Eintrittsöffnung (**12**); und eine Auslassöffnung (**11**); wobei die Vorrichtung **dadurch gekennzeichnet** ist, daß der Rotor ferner mindestens ein radial von der drehbar montierten Antriebswelle ausgehendes Rotorblatt (**7**) und mindestens eine Rotorblattspitze (**18**) aufweist, wobei die mindestens eine Rotorblattspitze von dem Innenwandabschnitt des Stators durch einen Scherungszwischenraum (**17**) getrennt ist.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei der Stator zylinderförmig ist.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei der zwischen mindestens einer Blattspitze und einem Innenwandabschnitt vorhandene Scherungszwischenraum im Bereich von 0,01 mm bis 10 mm liegt.

4. Vorrichtung nach Anspruch 3, wobei der zwischen mindestens einer Blattspitze und dem Innenwandabschnitt des Stators vorhandene Scherungszwischenraum 1 mm beträgt.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die drehbar montierte Antriebswelle hohl ist.

6. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei der Rotor hohl ist.

7. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das mindestens eine Rotorblatt hohl ist.

8. Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei der zylinderförmige Stator Öffnungen oder Zähne aufweist.

9. Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei der zylinderförmige Stator Oberflächenmodifikationen aufweist.

10. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das Gehäuse ein Edelstahlgehäuse mit einem ersten Hohlraum und einem zweiten Hohlraum ist;
wobei der Stator ein zylinderförmiger Edelstahlstator ist;
wobei der Rotor ein Edelstahlrotor ist;
wobei die Blattspitze durch einen Scherungszwischenraum von 1 mm vom Innenwandabschnitt des Stators getrennt ist; und
wobei die mindestens zwei Einlassrohre mindestens zwei mehrachsige Einlassrohre sind; und
wobei sich die drehbar montierte Antriebswelle durch den zweiten Hohlraum erstreckt.

11. Verfahren zur Kristallisation/Ausfällung von Teilchen mit den folgenden Schritten: Einspeisen von mindestens zwei Fluiden in die Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei mindestens ein erstes Fluid ein Lösungsmittel ist, das mindestens eine gelöste Substanz aufweist, die zu Teilchen kristallisiert/ausgefällt werden soll, und wobei mindestens ein zweites Fluid ein Antilösungsmittel bzw. Fällungsmittel aufweist, wobei das Lösungsmittel und das Antilösungsmittel mischbar sind; Vermischen der ersten und zweiten Fluide unter Anwendung einer Scherkraft in einer Zone hoher Scherung, wobei die mindestens eine gelöste Substanz aus der ersten Lösung beim Vermischen mit dem zweiten Fluid in der Zone hoher Scherung zu Teilchen kristallisiert/ausgefällt wird, und Veranlassen, daß die vermischten ersten und zweiten Fluide und die Teilchen aus der Vorrichtung gemäß Anspruch 1 austreten.

12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die Teilchen eine Teilchengröße im Bereich von 100 nm bis 100 µm aufweisen.

13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die Teilchen eine Teilchengröße im Bereich von 100 nm bis 10 µm aufweisen.

14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei die Teilchen eine Teilchengröße im Bereich von 10 nm bis 10 µm aufweisen.

15. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die Nennscherrate bis zu etwa 1 000 000 s^{-1} beträgt.

16. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die Substanz ein Nahrungsmittel oder Nahrungsmittelzusatzstoff ist.

17. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die Substanz aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Kohlehydraten, Polysacchariden, Oligosacchariden, Disacchariden, Monosacchariden, Proteinen, Peptiden, Aminosäuren, Lipiden, Vitaminen, Mineralstoffen, Salzen, Lebensmittelfarbstoffen, Enzymen, Süßungsmitteln, Antibackmitteln, Verdickungsmitteln, Emulgatoren, Stabilisatoren, antimikrobiellen Wirkstoffen, Antioxidantien und deren Gemischen besteht.

18. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die Substanz ein Metallteilchen ist.

19. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die Substanz ein photonisches Material ist.

20. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die Substanz ein Pharmazeutikum oder Biopharmazeutikum ist

21. Verfahren nach Anspruch 20, wobei die Substanz eine schlecht wasserlösliche Arzneimittelverbindung ist.

22. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die Teilchen eine pharmazeutische oder biopharmazeutische Verbindung sind.

23. Verfahren nach Anspruch 18, wobei das Metallteilchen aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Silber, Gold, Platin, Kupfer, Zinn, Eisen, Blei, Magnesium, Titan und Gemischen daraus besteht.

24. Verfahren zur Kristallisation/Ausfällung eines Sojaproteins mit den folgenden Schritten: Einspeisen eines ersten Lösungsmittelfluids, das entionisiertes Wasser mit darin gelösten Sojaproteinen aufweist, und eines zweiten Fluids mit verdünnter Säure in die Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei das erste Lösungsmittelfluid ein Lösungsmittel ist, das Sojaproteine aufweist, die zu Teilchen ausgefällt werden sollen, und wobei das zweite Fluid ein Antilösungsmittel aufweist, wobei das Lösungsmittel und das Antilösungsmittel mischbar sind; Vermischen der ersten und zweiten Fluide in einer Zone hoher Scherung, wobei die Sojaproteine aus der ersten Lösung beim Vermischen mit dem zweiten Fluid in der Zone hoher Scherung zu Teilchen kristallisiert/ausgefällt werden; und Veranlassen, daß die vermischten ersten und zweiten Fluide und die Sojaproteinteilchen aus der Vorrichtung gemäß Anspruch 1 austreten.

25. Verfahren zur Kristallisation/Ausfällung von Teilchen, mit den folgenden Schritten: Einspeisen von mindestens zwei Fluiden in eine Rotor-Stator-Vorrichtung gemäß Anspruch 1, wobei mindestens ein erstes Fluid ein Lösungsmittel mit mindestens einer darin gelösten Substanz ist, die zu Teilchen auszufällen ist, und mindestens ein zweites Fluid ein Antilösungsmittel aufweist, wobei das Lösungsmittel und das Antilösungsmittel mischbar sind; Vermischen der ersten und zweiten Fluide unter Anwendung einer Scherkraft in einer Zone hoher Scherung, wobei die mindestens eine gelöste Substanz aus der ersten Lösung beim Vermischen mit dem zweiten Fluid in der Zone hoher Scherung kristallisiert/ausgefällt wird; und Veranlassen, daß die ersten und zweiten Fluide und die Teilchen aus der Rotor-Stator-Vorrichtung gemäß Anspruch 1 austreten.

26. Verfahren nach Anspruch 25, wobei die Teilchen eine Teilchengröße im Bereich von 100 nm bis 100 µm aufweisen.

27. Verfahren nach Anspruch 25, wobei die Substanz ein Nahrungsmittel oder Nahrungsmittelzusatzstoff ist.

28. Verfahren nach Anspruch 25, wobei die Substanz aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Kohlehydraten, Polysacchariden, Oligosacchariden, Disacchariden, Monosacchariden, Proteinen, Peptiden, Aminosäuren, Lipiden, Vitaminen, Mineralstoffen, Salzen, Lebensmittelfarbstoffen, Enzymen, Süßungsmitteln, Antibackmitteln, Verdickungsmitteln, Emulgatoren, Stabilisatoren, antimikrobiellen Wirkstoffen, Antioxidantien und deren Gemischen besteht.

29. Verfahren nach Anspruch 25, wobei die Substanz ein Metallteilchen ist.

30. Verfahren nach Anspruch 29, wobei das Metallteilchen aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Silber, Gold, Platin, Kupfer, Zinn, Eisen, Blei, Magnesium, Titan und Gemischen daraus besteht.

31. Verfahren nach Anspruch 25, wobei die Substanz ein photonisches Material ist.

32. Verfahren nach Anspruch 25, wobei die Substanz ein Pharmazeutikum oder Biopharmazeutikum ist.

33. Verfahren nach Anspruch 32, wobei die Substanz eine schlecht wasserlösliche Arzneimittelverbindung ist.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

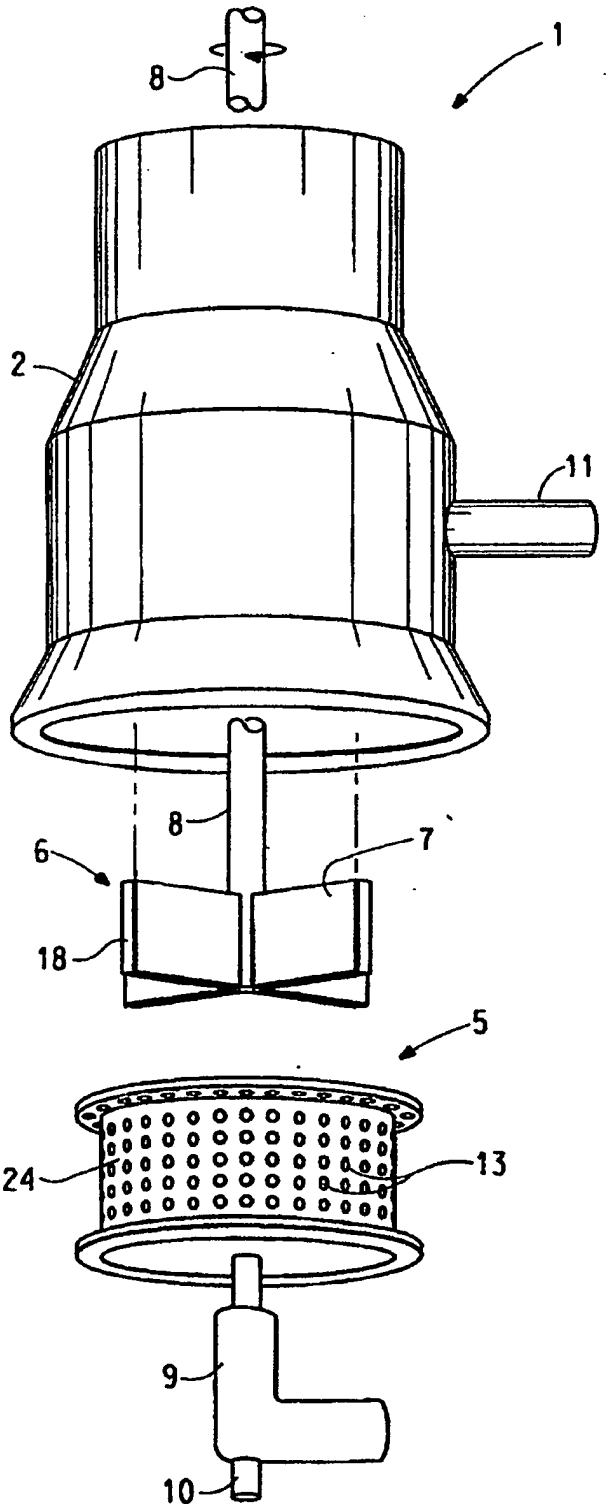


FIG. 1

FIG. 2

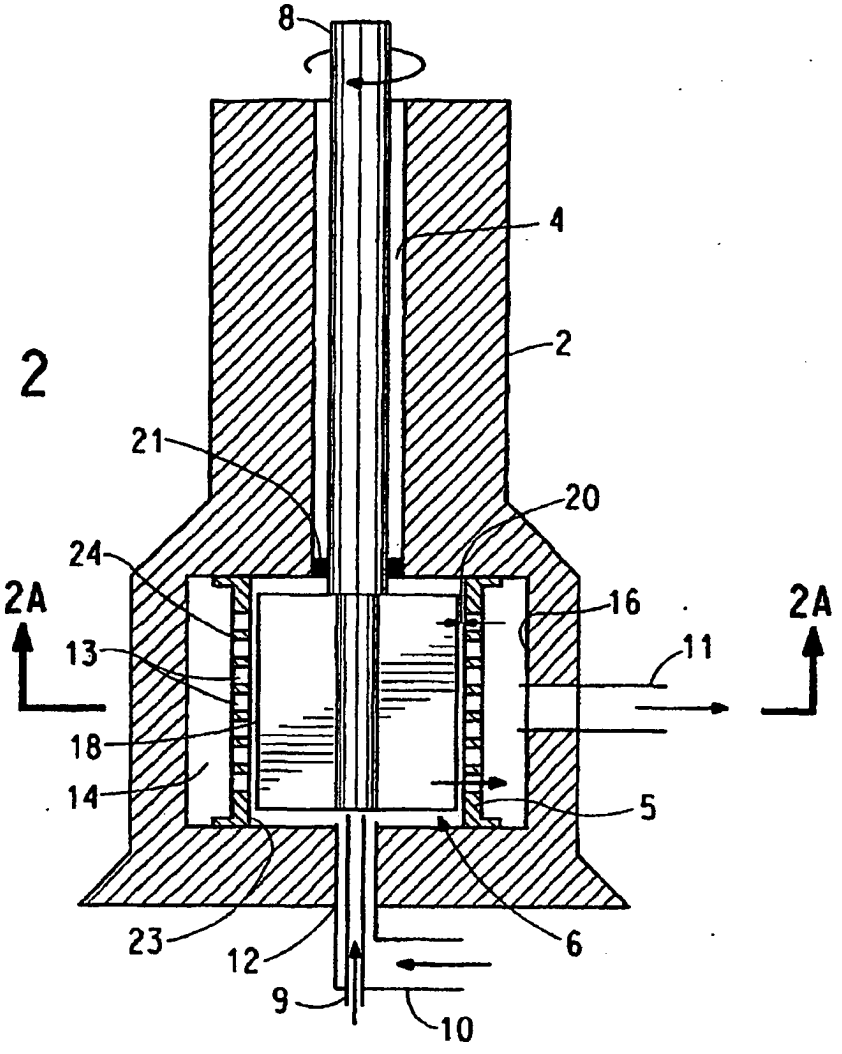

8
4
2
21
20
24
2A
16
2A
13
11
18
14
5
23
12
6
9
10

FIG. 2A

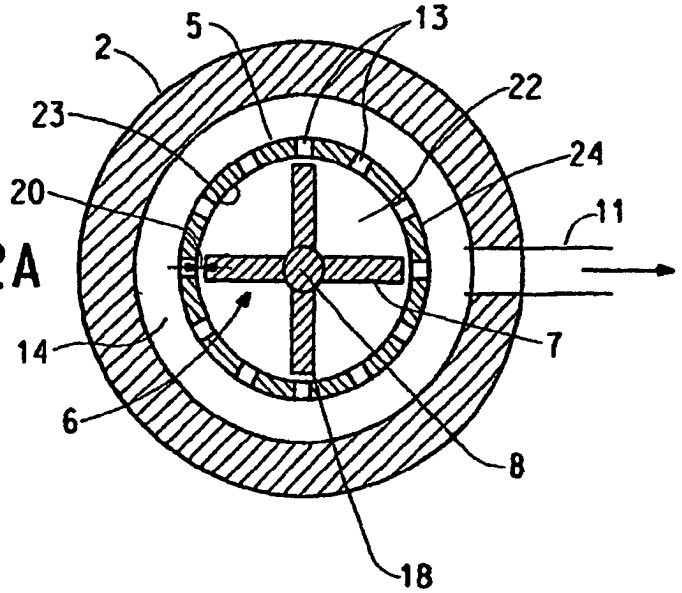
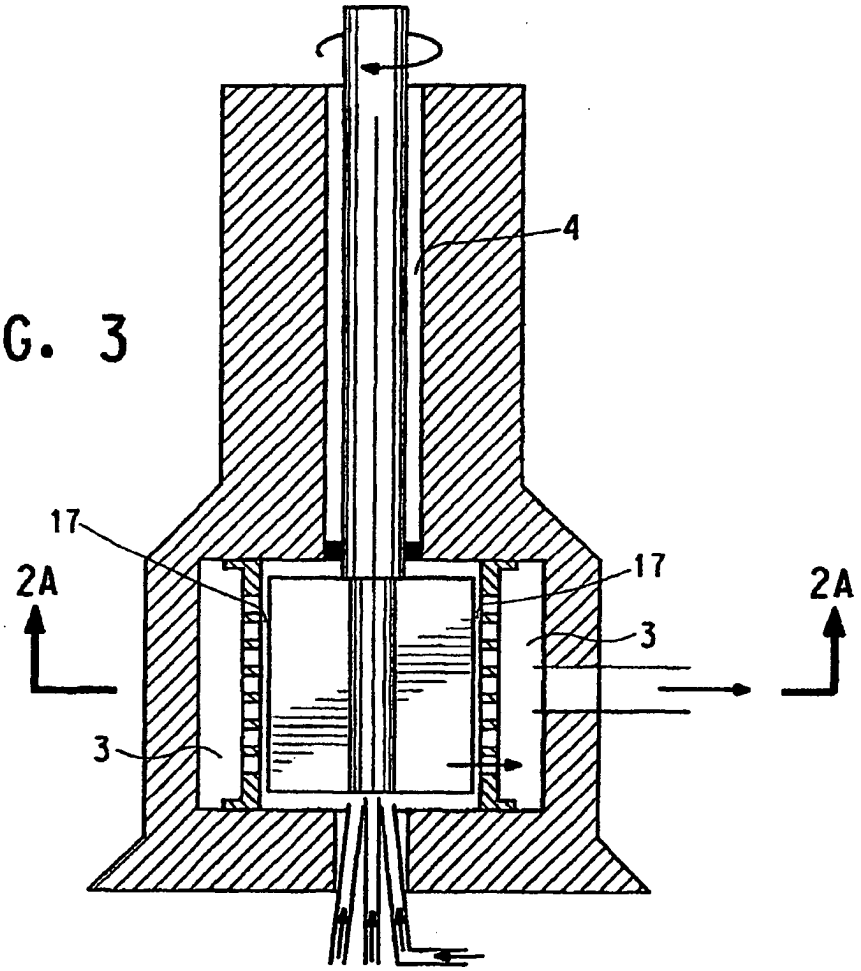

5
13
2
22
23
24
20
11
7
14
6
8
18

FIG. 3



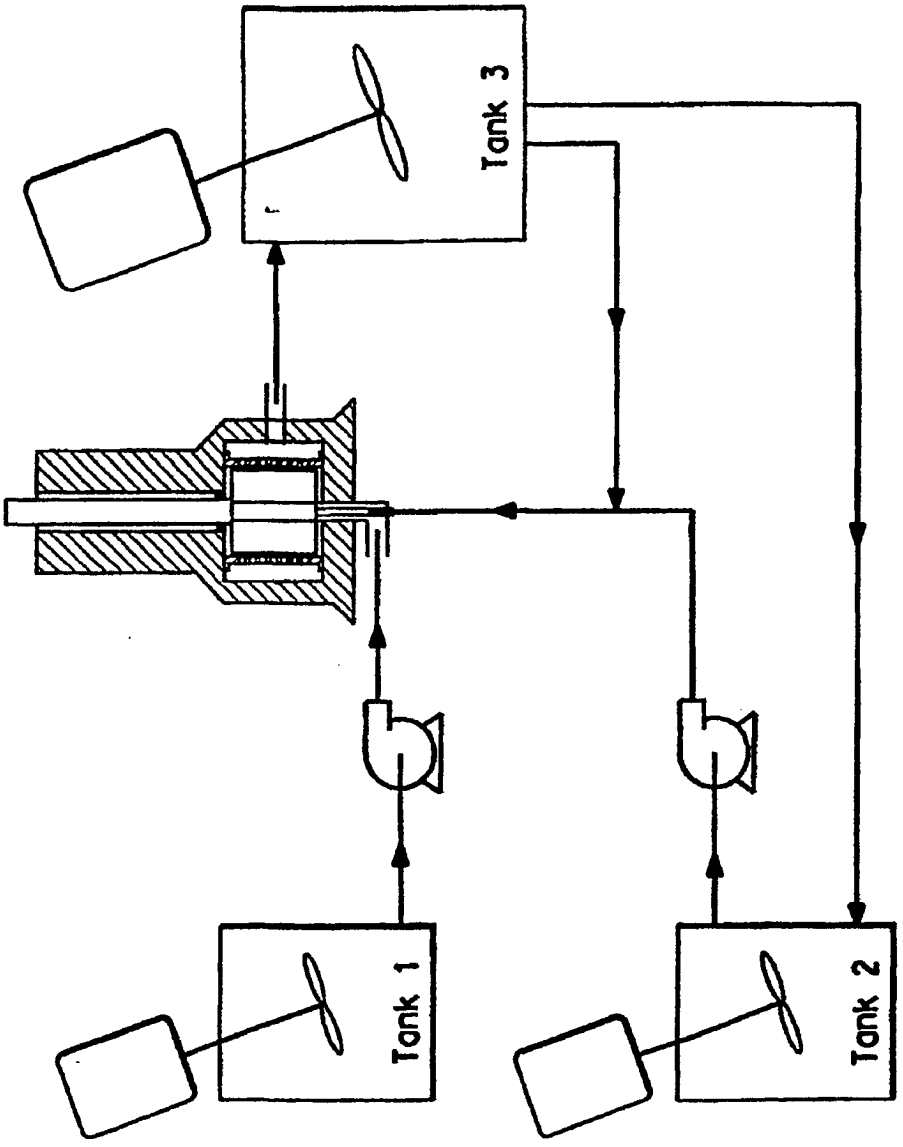


FIG. 4

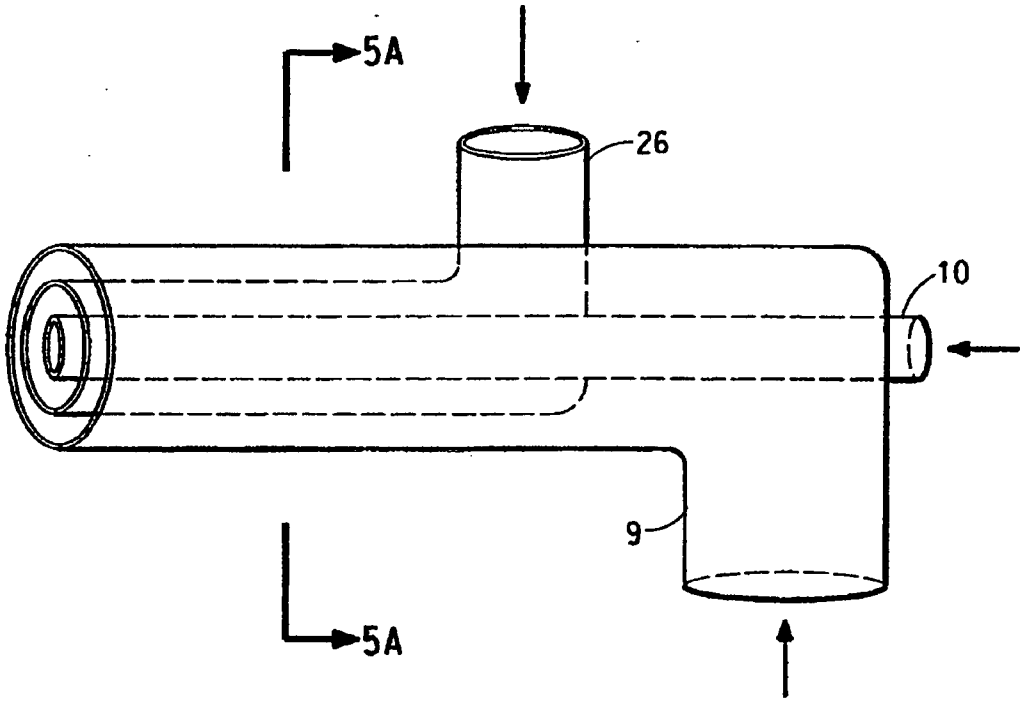


FIG. 5

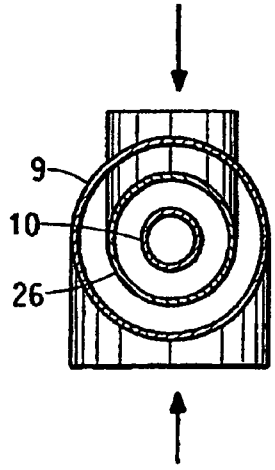


FIG. 5A