



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 919**

51 Int. Cl.:
B01D 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03720684 .4**

96 Fecha de presentación : **08.04.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1499410**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2005**

54 Título: **Preparación de pequeños cristales.**

30 Prioridad: **02.05.2002 PCT/GB02/02006**
24.08.2002 GB 0219815

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.06.2009

73 Titular/es: **Prosonix Limited**
One London Wall
London EC2Y 5AB, GB

72 Inventor/es: **McCausland, Linda Jane y**
Reay, David

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 321 919 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

Preparación de pequeños cristales.

5 Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar cristales secos a partir de una suspensión de cristales en un líquido.

10 El control de la morfología y tamaño de partícula de cristales y precipitados es muy importante en algunas circunstancias, en particular en las industrias farmacéutica y agroquímica en las que la forma del producto final es un polvo fino. El modo en que se comporta un principio activo, ya sea en el cuerpo o sobre la superficie de una hoja por ejemplo, depende de manera crítica del tamaño de partícula del producto y de la forma particular del cristal. Las partículas pequeñas pueden producirse mediante procedimientos tales como molienda, pero dichos procedimientos pueden tener un efecto perjudicial sobre las propiedades del material y pueden producir también una proporción importante de las partículas que son demasiado pequeñas para el uso deseado, de modo que sería deseable la cristalización de cristales en el intervalo de tamaños deseado directamente a partir de una solución.

15 Durante muchos años es conocido cómo provocar la cristalización mezclando un disolvente que contiene un producto que va a cristalizarse con un antidisolvente, de modo que tras el mezclado la solución está sobresaturada y tiene lugar la cristalización. En GB 2 341 120 A se describe un sistema en donde la operación de mezcla utiliza un mezclador vorticial fluídico y en donde la mezcla emergente se suministra directamente al dispositivo para atrapar un precipitado. El término antidisolvente significa un fluido que promueve la precipitación en el disolvente del producto (o de un precursor para el producto). El antidisolvente puede comprender un gas frío, o un fluido que promueve la precipitación por medio de una reacción química, o que disminuye la solubilidad del producto en el disolvente; puede ser el mismo líquido que el disolvente pero a una temperatura diferente, o puede ser un líquido diferente del disolvente. En EP 0 449 454 A (= GB 2 242 376) se describe un sistema para provocar una precipitación en la línea de producción en donde se mezclan a fondo los reactivos líquidos utilizando un mezclador vorticial fluídico, haciéndose pasar entonces la mezcla a través de un recipiente que comprende celdas vorticiales conectadas en donde un flujo pulsado garantiza un tiempo de residencia bien definido, garantizando por tanto la creación de partículas de un tamaño medio seleccionado. También se han reconocido los beneficios de aplicar ultrasonidos intensos durante un procedimiento de cristalización, por ejemplo tal como se describe en un artículo de Chris Price en Pharmaceutical Technology Europe, octubre de 1997, ya que tal insonación puede utilizarse para iniciar la nucleación, superando así los problemas que pueden surgir de la sobresaturación.

20 La WO 02/089942 describe un método para llevar a cabo una cristalización en donde una solución saturada se mezcla con un antidisolvente mediante el paso a través de un mezclador vorticial fluídico, en donde el líquido dentro del mezclador vorticial fluídico es sometido a ultrasonidos de alta intensidad. El mezclador vorticial fluídico comprende una cámara vorticial con dos o más entradas periféricas, al menos una de las cuales es sustancialmente tangencial, y con una salida axial. Dicho dispositivo puede conseguir una mezcla muy rápida y completa en un espacio de tiempo muy corto; por ejemplo, el tiempo de residencia en el mezclador puede ser menor de 0,5 s o incluso menor de 0,1 s, por ejemplo 20 ms o 10 ms, aunque normalmente es de al menos 1 ms. La cámara es sustancialmente cilíndrica y no contiene deflectores que interrumpan el flujo vorticial. Por tanto, dicho mezclador fluídico puede conseguir un grado muy alto de supersaturación, debido al mezclado rápido y muy completo con el antidisolvente. Este procedimiento puede permitir la formación de cristales de un material con un tamaño menor de 10 μm , por ejemplo menor de 5 μm o menor de 1 μm . Dichos cristales pequeños pueden ser de un tamaño adecuado para su uso en inhaladores.

25 Aunque dicho procedimiento permite la formación de cristales pequeños de un tamaño bien definido, no es completo el secado de los cristales para separar todo el líquido asociado con los mismos y preparar así un polvo que fluya libremente. Debe evitarse la aglomeración de los cristales. Además, la fase líquida puede contener otros solutos en solución y los cristales deben ser separados de dichos solutos antes del secado. De manera recíproca, puede ser conveniente añadir otros ingredientes antes de secar los cristales. La filtración o centrifugado, seguido por secado en horno o tambor, lo cual es conocido para su uso en el caso de cristales más grandes, resultan operaciones inadecuadas con dichos cristales pequeños ya que la velocidad de filtración sería muy lenta y los cristales tenderían a formar una torta o aglomerados grandes en el secador. El uso de secado por aspersión para secar los cristales ha sido sugerido, por ejemplo, en EP 1 048 668 (para riboflavina) y también ha sido sugerido en EP 976 750 (para Z-valacyclovir), pero el problema de la prevención de la agregación o aglomeración no ha sido considerado.

30 De acuerdo con la presente invención se proporciona un método para la preparación de cristales secos a partir de una suspensión de cristales en un líquido, siendo los cristales en suspensión de un tamaño bien definido que es del orden de 1 μm a 10 μm , estando caracterizado el método por el secado por aspersión de la suspensión empleando un atomizador adaptado para crear gotitas pequeñas, y por el ajuste del tamaño de las gotitas y la concentración de la suspensión, de manera que cada una de las gotitas no contenga más de un cristal, con lo que los cristales secos resultantes presentan una distribución estrecha de tamaños.

35 El atomizador puede ser, por ejemplo, un atomizador neumático, rotativo o ultrasónico/piezoeléctrico. Si las gotitas son lo suficientemente pequeñas y/o la suspensión está suficientemente diluida, entonces es muy improbable que las gotitas pequeñas contengan más de un cristal, de manera el procedimiento de secado genera cristales individuales no aglomerados. Por tanto, el método puede comprender el tratamiento de la suspensión con el fin de incorporar o separar

ingredientes o diluir la suspensión, antes de la etapa de secado por aspersión. Muchas de las gotitas no contendrán de hecho cristales en absoluto y, por tanto, se evaporarán por completo. Habitualmente, el diámetro de las gotitas debería ser de al menos dos o tres veces el tamaño de los cristales aproximadamente. Si las gotitas son de un tamaño mayor de dos veces aproximadamente el tamaño de los cristales, existe el riesgo de que algunas de las gotitas puedan
 5 contener más de un cristal, pero este riesgo se puede reducir de manera importante diluyendo la suspensión antes del procedimiento de secado, por ejemplo con antidisolvente.

La presente invención también proporciona un método de preparación de cristales secos a partir de una solución saturada, en donde la solución saturada se mezcla con un antidisolvente mediante paso a través de un mezclador
 10 vorticial flúidico, siendo sometido el líquido dentro del mezclador vorticial flúidico a ultrasonidos de alta intensidad para iniciar la cristalización y formar así una suspensión de cristales de un tamaño bien definido que es del orden de $1\ \mu\text{m}$ a $10\ \mu\text{m}$, se trata entonces la suspensión con el fin de incorporar o separar ingredientes o diluir la suspensión, y luego se seca la suspensión por aspersión empleando un atomizador adaptado para crear gotitas pequeñas, de tal manera que cada una de las gotitas no contenga más de un cristal.

15 El secado de la manera antes descrita resuelve el problema de la aglomeración. Por tanto, los cristales resultantes podrán fluir libremente y presentan una distribución estrecha de tamaños.

Antes del secado por aspersión puede ser conveniente añadir otros ingredientes y estos pueden ser cristalinos o
 20 pueden estar en solución. Por tanto, el método puede implicar la etapa de mezclar la suspensión de cristales con tales otros ingredientes antes del secado por aspersión. Un ingrediente añadido como una solución puede ser entonces adsorbido sobre la superficie de los cristales, de modo que los cristales secos resultantes quedan revestidos con dicho ingrediente. Como se ha indicado anteriormente puede ser deseable añadir más líquido a la suspensión para rebajar la concentración y reducir así el riesgo de que estén presentes dos cristales en una gotita.

25 Dicha operación de mezcla se puede llevar a cabo en un tanque mezclador discontinuo o en un mezclador vorticial flúidico.

Además, antes del secado por aspersión puede ser necesario separar otros solutos de la suspensión. Esto sería particularmente el caso si los cristales hubieran sido generados mediante cristalización por reacción. Antes del secado por
 30 aspersión se requiere claramente cierta forma de separación sólido/líquido y de lavado, pero el tamaño muy pequeño de los cristales hace que la separación y lavado en un filtro o centrífuga sea extremadamente lenta. Con preferencia, la suspensión se pasa a través de un tren de dos o más hidrociclones en contracorriente con un líquido de lavado. El líquido de lavado puede ser el antidisolvente u otro líquido en donde los cristales son insolubles. Alternativamente,
 35 la suspensión puede ser diluida con un líquido de lavado y luego sometida a filtración en flujo transversal empleando un microfiltro o un ultrafiltro para separar el líquido en exceso. Si el tamaño de los cristales es mayor de $2\ \mu\text{m}$ aproximadamente, entonces el uso de hidrociclones resulta satisfactorio, pero para tamaños de cristales menores de $2\ \mu\text{m}$ aproximadamente, puede ser necesario el uso de filtración en flujo transversal dado que es difícil operar un hidrociclón con un tamaño de corte suficientemente pequeño.

40 La invención también proporciona un aparato para llevar a cabo dichos métodos.

La invención será descrita ahora adicionalmente y de manera más particular, solo a modo de ejemplo, y con referencia a los dibujos adjuntos, en donde:

45 La figura 1 muestra una vista en sección longitudinal de un aparato de cristalización que incorpora un mezclador flúidico.

La figura 2 muestra una vista en sección transversal por la línea 2-2 de la figura 1.

50 La figura 3 muestra distribuciones del tamaño de partícula para cristales producidos de dos maneras diferentes.

La figura 4a muestra un diagrama de flujos esquemático de un aparato de preparación de cristales que incorpora el
 55 mezclador flúidico de la figura 1, en donde se añaden otros ingredientes o diluyentes.

La figura 4b muestra una alternativa al aparato de la figura 4a.

La figura 5 muestra un diagrama de flujos esquemáticos de otro aparato de preparación de cristales que incorpora
 60 el mezclador flúidico de la figura 1, en donde los cristales se lavan antes de ser secados.

Las figuras 6a y 6b muestran alternativas al aparato de la figura 5.

Con referencia ahora a la figura 1, un aparato de cristalización 10 comprende un mezclador vorticial 12 que incluye una cámara cilíndrica 14 de 15 mm de diámetro con una salida axial 16 en el centro de una pared extrema, y con cuatro
 65 entradas tangenciales 18 (sólo dos de las cuales se muestran en la figura 1) alrededor de su periferia. Se suministra una solución saturada S de una sustancia deseada a dos entradas 18, y se suministra un antidisolvente A a las dos entradas alternas, tal como se indica en la figura 2. Se monta una sonda ultrasónica 20 en el centro de la otra pared extrema y se proyecta en la mitad de la cámara 14, estando conectado su otro extremo a un transductor 22 de 300 kHz. La salida

ES 2 321 919 T3

16 comunica con un recipiente receptor 24 del producto, montándose una serie de transductores ultrasónicos 26 de 20 kHz en el exterior de la pared del recipiente 24.

Por tanto, utilizando el aparato 10, se mezcla rápida y completamente la solución saturada S con el antidisolvente A, siendo el volumen de la cámara 14 y las velocidades de flujo tales que el tiempo de residencia en la cámara 14 es por ejemplo de 10 ms. La energía ultrasónica procedente de la sonda 20 insona todo el volumen de la cámara 14 con intensidad suficiente para provocar la nucleación, ya que la cavitación localizada que se produce a escala microscópica promueve cambios en la presión y temperatura del fluido que inducen la nucleación (y también promueve la formación del polimorfo más estable). Ajustando la potencia de los ultrasonidos, y el tiempo de residencia en la cámara 14, puede controlarse por tanto el grado de nucleación. Los ultrasonidos tienen el beneficio adicional de que cualquier depósito cristalino en el interior de la cámara 14 tiende a eliminarse de las superficies. En el interior del recipiente receptor 24 se completa el proceso de crecimiento cristalino, rompiendo los ultrasonidos procedentes de los transductores 26 cualquier aglomeración cristalina y previniendo la incrustación sobre las superficies.

Se apreciará que el disolvente en la solución S y el antidisolvente A deben seleccionarse como resulten adecuados para una sustancia particular. Preferiblemente son miscibles entre sí. Como ejemplos, en algunos casos el disolvente podría ser acetona, y el antidisolvente podría ser agua; o el disolvente podría ser metanol y el antidisolvente podría ser agua; o el disolvente podría ser dimetilformamida y el antidisolvente podría ser agua. La selección de un disolvente y antidisolventes adecuados debe hacerse según la sustancia a cristalizar.

También podrá apreciarse que el ultrasonido puede ser transmitido al interior de una cámara vorticial fluidica en donde la operación de mezcla se efectúa de una manera diferente, por ejemplo, se puede acoplar un transductor ultrasónico en la pared extrema de la cámara. Esto es particularmente aplicable con una cámara vorticial de un diámetro por encima, por ejemplo, de 20 mm, por ejemplo con una cámara de un diámetro interno de 50 mm. Además, si el procedimiento de crecimiento de los cristales es lento, la salida del recipiente 24 o del mezclador fluidico 14 se puede suministrar a un reactor de flujo pulsado que comprende células vorticiales conectadas en donde un flujo pulsado asegura un tiempo de residencia bien definido, como se describe en GB 2 242 376 B o como se describe en WO 00/29545; como en el recipiente de retención 24, cada celda vorticial en dicho reactor de flujo pulsado puede ser suministrada con transductores dispuestos en la pared para suprimir la aglomeración y evitar incrustaciones. Dichos transductores puede ser activados de forma continua para favorecer la formación de pequeños cristales.

En el aparato de la figura 1, la mezcla de líquidos y cristales generada en el mezclador vorticial fluidico 12 es alimentada al interior de un recipiente receptor 24 en donde se completa el procedimiento de crecimiento de los cristales. Los cristales formados inicialmente en la mezcla son pequeños y presentan una estrecha distribución de tamaños. La maduración de los cristales puede ocurrir en el recipiente receptor 24, presentándose el crecimiento de cristales más grandes a expensas de los cristales más pequeños, los cuales se vuelven a disolver. En el caso de que no sea deseable la maduración de los cristales, puede ser preferible omitir el recipiente receptor 24 y proceder directamente a la formación de gotitas líquidas en el secador por pulverización, como se describe más abajo, pero en muchos casos resulta ventajosa dicha maduración de los cristales.

Con referencia ahora a la figura 3, se muestra la distribución de tamaños (marcada con F) para cristales de un producto farmacéutico extraído de la solución mediante un antidisolvente (ahogando la cristalización), utilizando dicho mezclador vorticial fluidico 12. Con fines comparativos, también se muestra la distribución de tamaños obtenida con un reactor de tanque agitado, marcada con T. En el caso del mezclador fluidico, se atraparon los cristales sobre un papel de filtro utilizando una bomba de vacío de la pulverización que salía del mezclador vorticial 12, para proporcionar una muestra. Se observará que el mezclador vorticial fluidico proporciona una distribución de tamaños muy estrecha (aproximadamente de 3,0-4,5 μm), mientras que el tanque agitado proporciona un espectro de tamaños mucho más amplio (aproximadamente de 3 μm a 30 μm).

Con referencia ahora a la figura 4a, en la misma se muestra un aparato de preparación de cristales 30 que incorpora un mezclador fluidico 12 con un transductor ultrasónico 22 como se ilustra en la figura 1. La salida del mezclador fluidico 12 se alimenta a un tanque mezclador discontinuo 32 provisto de transductores ultrasónicos 34 acoplados a las paredes para suprimir cualquier aglomeración. Se añaden otros ingredientes en el tanque 32 a través de un conducto de entrada 36. Estos podrían ser, por ejemplo, un excipiente, que, en el caso de que sea cristalino por sí mismo, podría haberse producido en un segundo mezclador fluidico 12 con un transductor ultrasónico 22 (no mostrado). Alternativamente, podría ser una solución de un material de revestimiento que se desea absorber sobre las superficies de los cristales antes de ser secados los mismos. La salida del tanque mezclador discontinuo 32 es bombeada por una bomba 38 al interior de un secador por aspersión 40 que utiliza un atomizador neumático adaptado para proporcionar diámetros de gotitas no mayores de tres veces el tamaño de los cristales. Por tanto, las gotitas es improbable que contengan más de un cristal y, en consecuencia, se secarán como un cristal individual no aglomerado. Por tanto, la salida del secador por aspersión 40 es un polvo que fluye libremente y que consiste casi exclusivamente en cristales individuales junto con el material de revestimiento (o el excipiente).

Si la concentración de cristales en el tanque mezclador discontinuo 32 es tan alta que existe una probabilidad importante de que estén presentes dos cristales en una gotita, el atomizador puede ser adaptado para producir gotitas más pequeñas o, alternativamente, se puede añadir más líquido no disolvente a través del conducto 36 para reducir la concentración de cristales.

ES 2 321 919 T3

El atomizador neumático es adaptado mediante el ajuste del tamaño de la boquilla y/o de la relación de aire a líquido alimentados al mismo. Cuanto más grande sea la proporción de aire de atomización, más pequeño será el diámetro medio de las gotitas.

5 Con referencia ahora a la figura 4b, en un aparato alternativo 50 para la preparación de cristales, la salida del mezclador fluídico irradiado ultrasónicamente 12 es suministrada a una entrada de un segundo mezclador vorticial 52 y se suministran el otro u otros ingredientes a otra entrada del mezclador vorticial 52 a través de un conducto 54. La mezcla que sale por la salida del segundo mezclador vorticial 52 es suministrada directamente (o por medio de una bomba) a un secador por aspersión 40. El aparato 50 funciona prácticamente de la misma manera que el aparato 30, pero puede funcionar de forma continua en lugar de hacerlo de forma discontinua.

Con referencia ahora a la figura 5, en la misma se muestra un diagrama de flujos para un aparato de preparación de cristales 60 de utilidad en un contexto en donde el líquido que sale del mezclador fluídico irradiado ultrasónicamente 12 contiene solutos que no son requeridos en el producto seco. La salida del mezclador fluídico 12 se alimenta a una entrada tangencial de un hidrociclón 62. Los cristales salen a través del fondo del hidrociclón 62 (conducto 63) y se alimentan a la entrada tangencial de un segundo hidrociclón 64. Los cristales salen de nuevo por el fondo (conducto 65) y se alimentan entonces al secador por aspersión 40. El licor de lavado 66 fluye a través de los hidrociclones 64 y 62 en contracorriente con los cristales, suministrándose licor nuevo 66 a la entrada tangencial del segundo hidrociclón 64, siendo alimentada la fase líquida que sale por la parte superior del hidrociclón 64 (conducto 67) a la entrada tangencial del primer hidrociclón 62 y saliendo licor de lavado agotado por la parte superior del hidrociclón 62 (conducto 68).

Los hidrociclones 62 y 64 son preferentemente de pequeño diámetro, por ejemplo de un diámetro del orden de 10-25 mm, ya que dichos hidrociclones estrechos pueden operar con diámetros de corte de partículas menores de 4 μm , por ejemplo tan pequeños como de 2 μm . Hidrociclones adecuados son suministrados por Axsia Mozley Ltd., Redruth, Cornwall. Los hidrociclones deben disponerse para que trabajen de manera que su tamaño de corte de partícula sea justo más grande que el tamaño de los cristales, para proporcionar así una buena separación entre los cristales y los líquidos. Podrá apreciarse que en lugar de lo anterior podría existir un número mayor de hidrociclones en serie, por ejemplo 3 o incluso 4. En cada caso, debe suministrarse licor de lavado nuevo a una entrada del último hidrociclón de la serie y el licor de lavado agotado debe ser retirado por la salida superior del primer hidrociclón.

Con referencia ahora a la figura 6a, en la misma se muestra un aparato alternativo 70 para la preparación de cristales, en donde el líquido que sale del mezclador fluídico 12 contiene de nuevo solutos que han de ser separados antes del tratamiento adicional de los cristales. En este caso, el procedimiento trabaja de modo discontinuo. La salida del mezclador fluídico 12 se alimenta a una entrada tangencial de un hidrociclón 62. Los cristales salen por el fondo (conducto 63) y se alimentan a un primer tanque mezclador discontinuo 72 al cual se suministra licor de lavado nuevo a través de un conducto 63, el licor de lavado agotado sale por la parte superior del hidrociclón 62 (conducto 68). En la práctica, el tanque mezclador 72 se puede llenar inicialmente de licor de lavado nuevo y, en la primera etapa, los cristales fluyen gradualmente al interior del primer tanque mezclador 72, a medida que el licor de lavado agotado sale por el conducto 68 (para su distribución). Como una segunda etapa, se detiene el flujo a través del mezclador fluídico 12 (válvula 75) y en su lugar se bombea la suspensión presente en el primer tanque mezclador 72 mediante una bomba 74 a través del hidrociclón 72 y al interior de un segundo tanque mezclador 76 que contiene licor de lavado nuevo. De este modo, durante la segunda etapa, la suspensión de cristales fluye gradualmente al interior del segundo tanque mezclador 76 y el licor de lavado agotado sale por el conducto 68. Como una tercera etapa, la suspensión de cristales puede ser bombeada a través del hidrociclón 62 de nuevo hacia el primer tanque mezclador 72, después del primer relleno del tanque 72 con licor de lavado nuevo. Las etapas dos y tres pueden ser repetidas tantas veces como sea necesario hasta conseguir el grado deseado de lavado.

Cuando los cristales han sido separados adecuadamente de los contaminantes líquidos, se puede añadir cualesquiera ingredientes adicionales deseados a la suspensión de las celdas en cualquiera de los tanques mezcladores 72 o 76 que resulte adecuado. La suspensión puede ser entonces bombeada por la bomba 78 hacia el secador por aspersión 40.

Alternativamente, en lugar de los hidrociclones 62 o 64, el líquido podría separarse de los cristales en el proceso de lavado empleando un filtro de flujo transversal, ya sea un microfiltro o un ultrafiltro. Esto es preferible cuando los cristales son más pequeños de 2 μm aproximadamente y también se puede emplear con cristales más grandes. Con referencia a la figura 6b, en la misma se muestra un aparato alternativo 80 para la preparación de cristales en donde el líquido que sale del mezclador fluídico 12 contiene de nuevo solutos que han de ser separados antes del tratamiento adicional de los cristales. En este caso, el procedimiento trabaja en modo discontinuo. La salida del mezclador fluídico 12 se alimenta mediante una bomba 74 a través de un microfiltro de flujo transversal 82. La suspensión de cristales que sale del microfiltro 82 se alimenta a un tanque mezclador discontinuo 72 al cual se suministra licor de lavado nuevo a través de un conducto 73; el licor de lavado agotado sale como el líquido filtrado a través del conducto 83. En la puesta en práctica, el tanque mezclador 72 se puede llenar inicialmente de licor de lavado nuevo y, en la primera etapa, los cristales fluyen gradualmente al interior del primer tanque mezclador 72, a medida que el licor de lavado agotado sale por el conducto 83 (para su distribución).

Como una segunda etapa, se detiene el flujo a través del mezclador fluídico 12 (válvula 75) y en su lugar la suspensión presente en el tanque mezclador 72 es recirculada por la bomba 74 a través del microfiltro 82 mientras se suministra de forma continua licor de lavado nuevo al interior del tanque mezclador 72 para mantener constante el nivel de líquido. Durante la segunda etapa, la velocidad de suministro de licor de lavado nuevo a través del conducto

73 es igual a la velocidad a la cual sale el líquido permeado (licor de lavado agotado) por el conducto 83. Esto se puede continuar hasta que se consigue el grado requerido de pureza. Se pueden añadir entonces cualesquiera ingredientes adicionales deseados a la suspensión presente en las celdas del tanque mezclador 72, a través del conducto 73. La suspensión puede ser entonces bombeada por la bomba 78 hacia el secador por aspersión 40.

Podrá apreciarse que un aparato de preparación de cristales puede diferir de los descritos anteriormente, siempre y cuando permanezca dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, en el aparato 60 de la figura 5, la suspensión de cristales que sale a través del conducto 65 desde el segundo hidrociclón 64 podría pasarse primeramente al interior de un tanque mezclador discontinuo 32 (como en el aparato 30) o a través de un segundo mezclador vorticial 52 (como en el aparato 50) con el fin de diluir la suspensión, antes del secado por aspersión. Esto reduciría la posibilidad de que se formen aglomerados de cristales en el proceso de secado por aspersión. Además, se pueden añadir ingredientes adicionales (ya sea como cristales pequeños en suspensión o como una solución) a la suspensión de cristales en dicho tanque mezclador discontinuo 32 o mezclador vorticial 52.

También podrá apreciarse que cuando el procedimiento requiera la adición de un ingrediente adicional en forma de pequeños cristales, estos cristales se pueden producir de manera similar a aquellos del material primario. Es decir, se pueden producir mezclando un disolvente y antidisolvente en un mezclador vorticial fluídico irradiado ultrasónicamente 12 y, si es necesario, se pueden someter a una etapa de lavado (por ejemplo, empleando hidrociclones 62 y 64, como en el aparato 60) antes de mezclarse como una suspensión con la suspensión de cristales del material primario. En dicho contexto, cuando las suspensiones de cristales del material primario y del ingrediente adicional que salen de los respectivos mezcladores vorticiales fluídicos irradiados ultrasónicamente 12, ambas necesitan someterse a una etapa de lavado, en lugar de realizar las etapas de lavado en paralelo, las salidas de los dos mezcladores vorticiales fluídicos 12 podrían primeramente mezclarse entre sí y luego someterse a una etapa de lavado común.

Igualmente, podrá apreciarse que un aparato de preparación de cristales de la invención puede ser adecuado para utilizarse en la cristalización de una amplia variedad de diferentes compuestos. Algunos materiales para los cuales podría utilizarse dicho aparato con el fin de proporcionar una distribución estrecha de tamaños de partícula y ayudar así a controlar la bio-disponibilidad, son: analgésicos tal como codeína, agentes antialérgicos tal como cromoglicato sódico; antibióticos tal como penicilina, cefalosporinas, estreptomicinas o sulfonamidas; antihistamínicos, antiinflamatorios, broncodilatadores o proteínas y péptidos con efecto terapéutico. Esta lista no intenta ser limitativa ya que la invención es aplicable prácticamente a cualquier proceso de cristalización. Otros posibles compuestos serían aminoalcoholes, pectinas y azúcares complejos. Otros contextos en los cuales la distribución de tamaños y el tamaño medio de partículas y su morfología son importantes para el uso del material, incluyen colorantes y pigmentos tales como compuestos azoicos y compuestos foto-cromáticos, y en la producción de algunos materiales catalíticos.

Por ejemplo, se puede precipitar penicilina G potásica de una solución en acetato de n-butilo empleando un antidisolvente alcalino tal como solución de hidróxido potásico o acetato potásico. Otra ventaja, en este caso, es que la operación de mezcla intensa en presencia de ultrasonidos inhibe la creación de regiones localizadas de alto pH, en donde puede ocurrir la formación, catalizada por bases, de la impureza ácido peniciloico. En este caso, es deseable la distribución de tamaños más uniforme, así como la supresión de incrustaciones.

Según otro ejemplo, se puede precipitar una variedad de proteínas diferentes. Por ejemplo, se puede precipitar pectinas de una solución acuosa empleando etanol antidisolvente y posiblemente también ajustando el pH. Los azúcares complejos, tal como glucosamina, también pueden ser precipitados. Otros compuestos relacionados con azúcares, tales como d-maltosa, sucrosa y d-celobiosa, pueden ser cristalizados de manera similar: estos compuestos se disuelven en agua caliente, pero no cristalizan fácilmente cuando se enfrían (una solución saturada a 50°C no formará cristales incluso cuando se enfría a 20°C y se deja durante 24 horas), pero forma pequeños cristales en presencia de ultrasonidos.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de cristales secos a partir de una suspensión de cristales en un líquido, siendo los cristales en suspensión de un tamaño bien definido que es del orden de 1 μm a 10 μm , estando **caracterizado** el método porque comprende secar por aspersión la suspensión empleando un atomizador (40) adaptado para crear gotitas pequeñas, y ajustar el tamaño de las gotitas y la concentración de la suspensión, de manera que cada una de las gotitas no contenga más de un cristal, con lo que los cristales secos resultantes presentan una distribución estrecha de tamaños.

2. Un método según la reivindicación 1 que comprende también tratar la suspensión con el fin de incorporar o separar ingredientes o diluir la suspensión, antes de la etapa de secado por aspersión.

3. Un método de preparación de cristales secos a partir de una solución saturada, en donde la solución saturada (S) se mezcla con un antidisolvente (A) mediante paso a través de un mezclador vorticial fluídico (12), siendo sometido el líquido dentro del mezclador vorticial fluídico a ultrasonidos (22) de alta intensidad para iniciar la cristalización y formar así una suspensión de cristales de un tamaño bien definido que es del orden de 1 μm a 10 μm , y se preparan cristales secos a partir de la suspensión mediante un método como el reivindicado en la reivindicación 2.

4. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el atomizador (40) es un atomizador neumático o rotativo.

5. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las gotitas son de dos o tres veces aproximadamente el tamaño de los cristales en suspensión.

6. Un método según la reivindicación 5, en donde las gotitas son de más de dos veces aproximadamente el tamaño de los cristales en suspensión y en donde el método también comprende diluir la suspensión antes de la etapa de secado por aspersión.

7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende la etapa de mezclar la suspensión de cristales con otros ingredientes antes de la etapa de secado por aspersión, en donde la mezcla se efectúa en un tanque mezclador discontinuo (32) o con un mezclador vorticial fluídico (52).

8. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la etapa de separar solubles de la suspensión y también la etapa de mezclar la suspensión de cristales con otros ingredientes, antes de la etapa de secado por aspersión.

9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la etapa de separar solutos de la suspensión, en donde los solutos se separan haciendo que la suspensión fluya en contracorriente con un licor de lavado a través de una serie de dos o más hidrociclones (62, 64).

10. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende la etapa de separar solutos de la suspensión combinando la suspensión con un líquido de lavado y sometiéndola a filtración en flujo transversal (82) empleando un microfiltro o ultrafiltro para separar el líquido en exceso.

Fig.1.

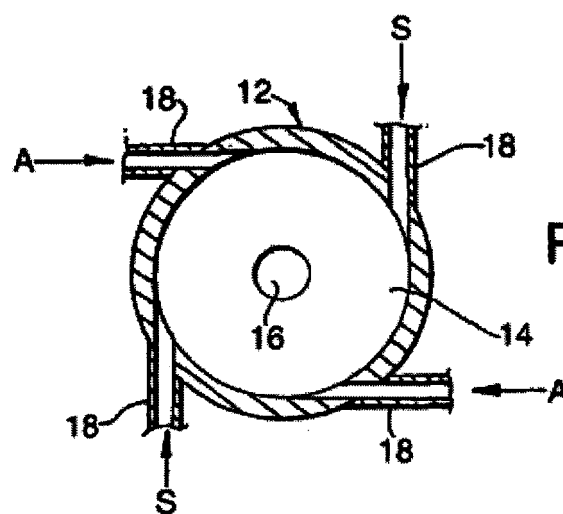
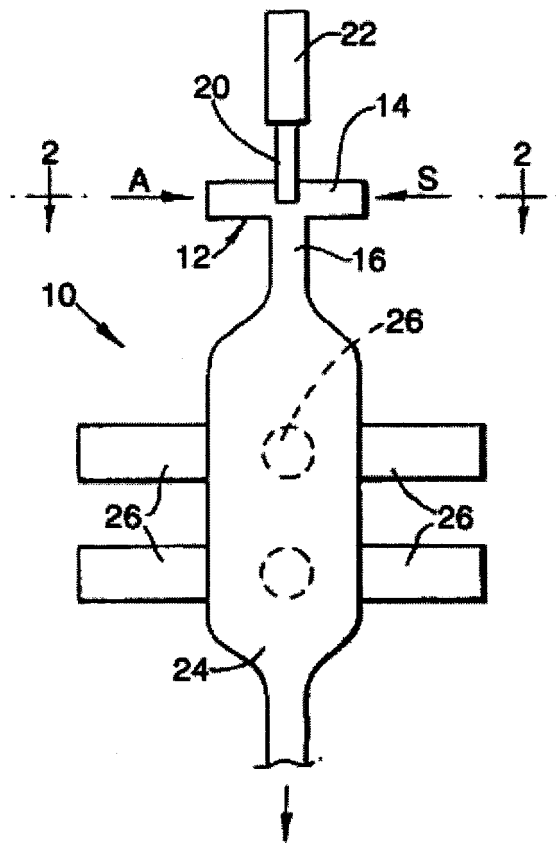


Fig.2.

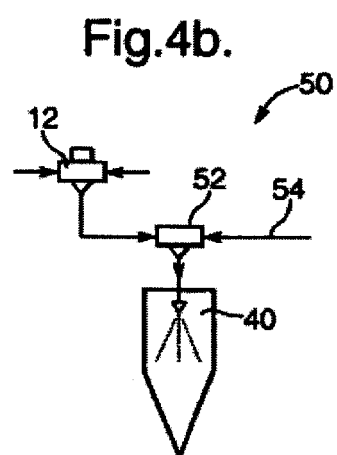
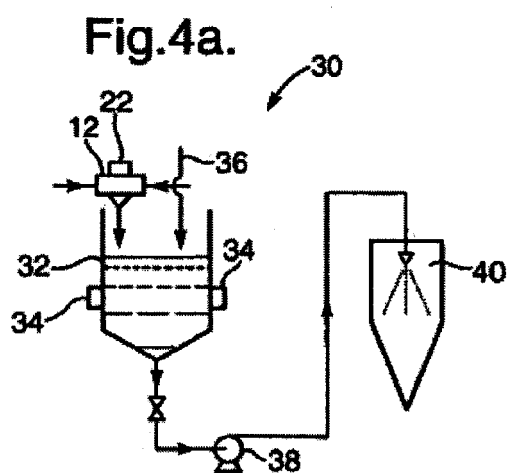
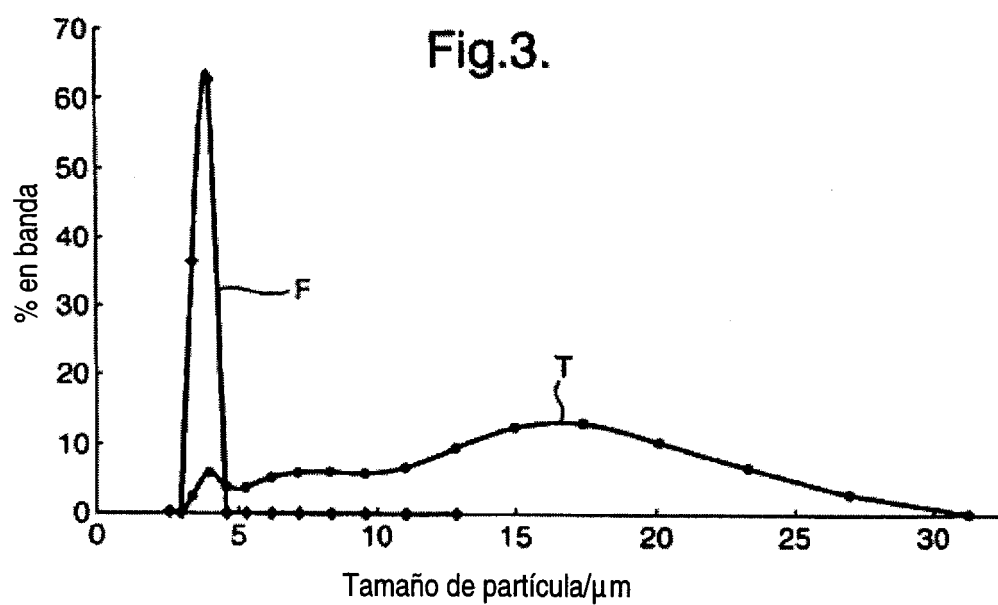


Fig.5.

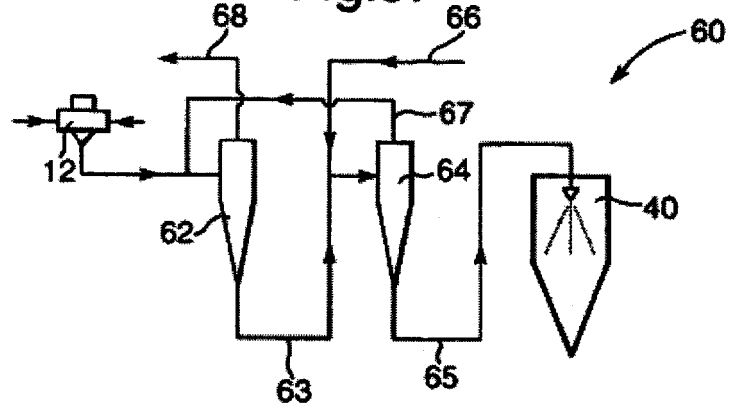


Fig.6a.

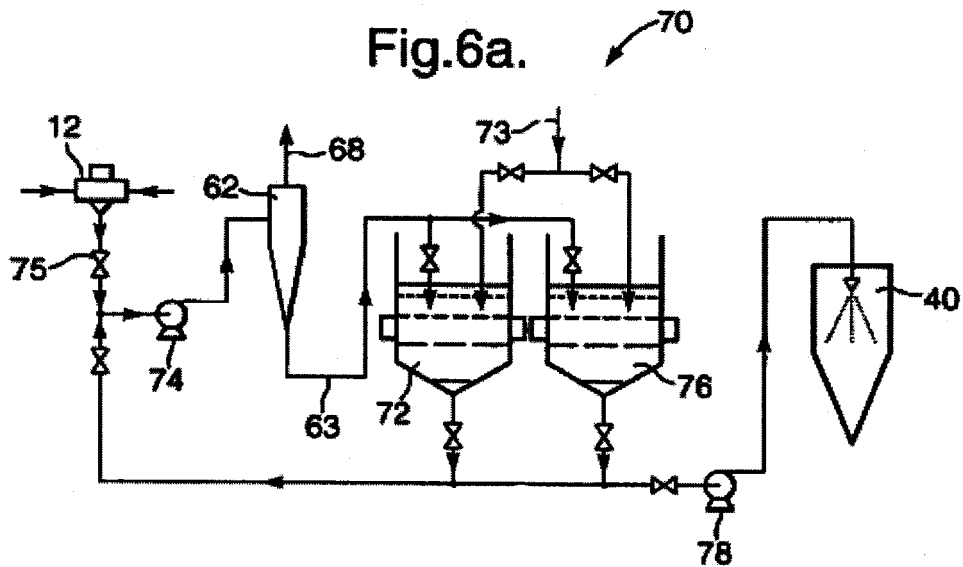


Fig.6b.

