



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 279 109**

⑤1 Int. Cl.:
B01D 9/00 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **03722846 .7**

⑧6 Fecha de presentación : **13.05.2003**

⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1509301**

⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2005**

⑤4 Título: **Producción de materiales cristalinos utilizando un ultrasonido de alta intensidad.**

③0 Prioridad: **31.05.2002 GB 0212626**
05.02.2003 GB 0302555

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

⑦3 Titular/es: **Accentus plc.**
3Rd Floor 11 Strand
London WC2N 5HR, GB

⑦2 Inventor/es: **McCausland, Linda, Jane y**
Perkins, John, Patrick

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

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

Producción de materiales cristalinos utilizando un ultrasonido de alta intensidad.

5 Esta invención relaciona a un método para la cristalización de materiales que pueden ser apropiados para su uso en productos farmacéuticos.

10 El uso de un ultrasonido de alta intensidad para provocar la nucleación en una supersolución saturada, con el fin de que la cristalización ocurra, es conocido, y un aparato para este propósito se describe por ejemplo en GB 2 276 567 A. Los beneficios de provocar la nucleación de este modo son de particular relevancia cuando se deben fabricar productos cristalinos muy puros en un ambiente estéril, como la pureza de la solución y la limpieza de las superficies del recipiente significan que los núcleos de cristalización no están presentes de otra manera. Ciertos compuestos serían deseables para utilizar en los productos farmacéuticos, pero se han encontrado particularmente difíciles de cristalizar; esto relaciona en particular a los disacáridos tales como D-glucosa o D-xilosa. Problemas similares surgen con otros compuestos orgánicos tales como ácido aspártico, y el compuesto metil éster de alfa-L-aspartil-L-fenilalanina (aspartame). Frecuentemente se ha encontrado necesario adicionar modificadores de cristal a una solución saturada de tales compuestos para animar a la formación de los cristales, pues una solución saturada puede tener que ser enfriada considerablemente debajo de la temperatura de saturación antes de que ocurra la cristalización; con algunos materiales orgánicos este sobre-enfriamiento puede ser tanto como 100°C. Es decir, una supersolución saturada puede permanecer en un estado metaestable por un periodo prolongado, que pueden ser muchos meses. El uso de una sonda o de un cuerno ultrasónico para someter una solución saturada a ultrasonido se utiliza comúnmente, pero se ha encontrado que una cierta cavitación ocurre en la superficie del cuerno, esto causa una ligera erosión del cuerno y la generación consecuente de muy pequeñas partículas de metal (digamos cerca de 0.1 mm diámetro); consecuentemente este proceso no sería aceptable para generar el material cristalino para su uso como ingrediente farmacéutico.

25 Por consiguiente la presente invención proporciona un método para la producción del material cristalino, el método comprende la formación de una solución saturada del material, el cambio de la temperatura de la solución así esta llega a ser sobresaturada, y sometimiento de la solución a la irradiación por ultrasonido de alta intensidad, la frecuencia del ultrasonido se escanea sobre un rango de frecuencias.

30 Por ejemplo el ultrasonido se puede generar por transductores activados para generar señales a una frecuencia que varía entre 19.5 y 20.5 kHz, y las señales de diferentes transductores pueden variar independientemente de una a la otra. La frecuencia puede variar de manera sinusoidal (con tiempo) entre dichos límites, o puede variar de un modo en diente de sierra. La frecuencia de esta modulación puede por ejemplo consistir entre 2 y 50 Hz, típicamente entre 5 y 15 Hz. Variando la frecuencia de las ondas ultrasónicas se ha encontrado que mejora el proceso de cristalización.

35 Preferiblemente el ultrasonido se aplica solamente mientras la solución se sobresatura, y se aplica solamente hasta que los cristales se forman, los cristales en la solución entonces se dejan aumentar sin irradiación. Preferiblemente el ultrasonido se aplica por un tiempo no mayor de 10 s, por ejemplo 2 s o 3 s. Más preferiblemente el ultrasonido se aplica por un breve intervalo de digamos menos de 5 s, y entonces la solución se examina para ver si se han formado algunos cristales; si no se han formado los cristales entonces el ultrasonido puede otra vez ser aplicado por un breve intervalo, y la solución se examina otra vez. Esto se puede repetir hasta que aparecen los cristales, después de lo cual el ultrasonido no se aplica más. Además un enfriamiento gradual de la solución, subsiguiente a la aplicación del ultrasonido, conducirá al crecimiento de los cristales formados durante la isonación ultrasónica. Por lo tanto este método permite que grandes cristales aumenten de tamaño.

40 En una estrategia alternativa, tal despliegue de corta duración de ultrasonido se puede aplicar en intervalos durante todo el enfriamiento de la solución; esto es apropiado si los cristales tienden a aglomerarse, dado que el despliegue de corta duración de ultrasonido rompe las aglomeraciones. Como alternativa el ultrasonido se puede aplicar continuamente durante el enfriamiento; Esto tenderá a causar la nucleación y así conducirá a la formación de cristales muy pequeños.

55 El ultrasonido se puede aplicar a la supersolución saturada en un recipiente utilizando una multiplicidad de transductores ultrasónicos unidos a una pared del recipiente en un orden que se extiende tanto circunferencialmente como longitudinalmente, cada transductor se conecta a un generador de señal con el fin de que el transductor irradie no más de 3 W/cm², los transductores están suficientemente cerca los unos a los otros y el número de transductores es suficientemente alto para que la disipación de energía entre el recipiente este entre 25 y 150 W/litro. Los valores de energía dados aquí son aquellos de la energía eléctrica entregada a los transductores, puesto esto es relativamente fácil de determinar. Tal recipiente de irradiación se describe en WO 00/35579. Se ha encontrado asombrosamente que con tal recipiente no hay cavitación en la superficie de la pared, de modo que no hay erosión de la pared y por lo tanto ninguna formación de pequeñas partículas de metal. El material cristalino hecho por este método puede ser muy puro, dado que no se requiere aditivos y el procedimiento de cristalización no introduce contaminantes, de modo que sería apropiado para uso en alimentos y para uso farmacéutico.

60 Es deseable asegurar que la no-localización del ultrasonido ocurra, y esto se puede lograr energizando los grupos de transductores adyacentes en sucesión. Cuando el recipiente es cilíndrico es particularmente preferible evitar

ES 2 279 109 T3

energizar al mismo tiempo los transductores opuestos diamétricamente. La no-localización también se puede lograr energizando los transductores adyacentes, o los grupos de transductores adyacentes, a diferentes frecuencias; y en particular variando la frecuencia a la cual cada transductor o grupo de transductores se energiza sobre un rango limitado, por ejemplo entre 19.5 kHz y 20.5 kHz, de esta manera proporciona este beneficio.

Ahora, la invención adicionalmente y más particularmente será descrita, a modo de ejemplo solamente, y con referencia al dibujo acompañante que muestra una vista seccionada transversalmente de un irradiador de cristalización del lote.

Refiriéndose al dibujo, un irradiador de cristalización de lote 10 incluye un recipiente de acero inoxidable 12 de diámetro interno 0.31 m y un espesor de la pared de 2 mm. En el exterior de la pared se sujetan sesenta módulos de transductor 14 estrechamente empacados en un orden cuadrado. Cada módulo de transductor 14 contiene un transductor piezoeléctrico de 50 W 16 que resuena a 20 kHz, unidos a un bloque de acoplamiento 18 de titanio señalado cónicamente por medio de luces por el cual se conecta con la pared, el terminal ancho de cada bloque que tiene un diámetro de 63 mm. Los módulos del transductor definen cinco anillos circunferenciales cada uno de doce módulos 14, los centros de los bloques de acoplamiento 18 están sobre un paso de perfil cuadrado de 82 mm. El irradiador 10 también incorpora tres generadores de señal 20 (solamente se muestra uno) cada de las cuales maneja los transductores 16 en un par de filas longitudinales adyacentes y otro tal par de filas un tercio de la circunferencia aparte del primer par.

En uso del irradiador 10 el recipiente 12 se relleno con una solución y la temperatura del recipiente gradualmente se redujo (asumiendo que la solubilidad disminuye según disminuye la temperatura) utilizando una chaqueta de enfriamiento 22, y los contenidos del recipiente 12 se agitaron. Por consiguiente la solución se saturará y luego sobresaturará. Cuando la temperatura sea aproximadamente 10°C debajo de la cual la saturación ocurra, los transductores se energizan brevemente, cada generador 20 se energiza por 0.8 s sucesivamente. Cada transductor irradia 50 W sobre un círculo de 63 mm de diámetro, tiene una intensidad de 1.6 W/cm². La energía ultrasónica que se disipa sobre el volumen del recipiente cilíndrico 12, es aproximadamente 31 litros, así si todos los transductores 16 se energizaran simultáneamente la densidad de la energía sería de aproximadamente 100 W/litro. Para evitar la localización, solamente un generador de señal 20 se energiza en cualquier momento, así que la energía de deposición es aproximadamente 33 W/litro. Después de 0.8 s, un diferente generador 20 se energiza, y así sucesivamente. Después de 2.4 s cada transductor se ha energizado, y la aplicación del ultrasonido se termina. Los contenidos del recipiente 12 entonces se examinan, para ver si algunos cristales se han formado. Si no hay cristales se repite este procedimiento de activación. Unos cristales se observan, aplicación de ultrasonido se termina, y la temperatura del recipiente 12 se reduce gradualmente.

Cuando se activan, los generadores de señal 20 generan las señales a una frecuencia que varía entre 19.5 y 20.5 kHz, las señales de diferentes generadores de señal 20 que varían independientemente de una a la otra. La frecuencia de cada generador de señal 20 varía de manera sinusoidal con el tiempo entre aquella frecuencia límite, a una frecuencia de 10 Hz.

Con este irradiador 10 la intensidad de energía es tal que no ocurre la cavitación en la superficie de la pared, así que la erosión del recipiente 12 no ocurre. Sin embargo la densidad de la energía es suficiente para asegurar la nucleación en una solución saturada.

Se ha realizado un experimento para investigar el efecto del ultrasonido sobre la cristalización, como sigue. Se preparó una solución acuosa de D-xilosa que contiene 25 g D-xilosa por 10 ml de agua, la cual sería saturada a 50°C. Esta luego se enfrió a una velocidad de 0.2 K/min. a 20°C, y los productos sólidos resultantes se separaron y aislaron. Como un control, en uno de los casos los transductores 14 no se energizaron; en este caso los cristales no aparecen hasta que la temperatura haya caído a 36°C. Si los transductores 14 fueran energizados por un periodo de 2 minutos, iniciando a 46°C, entonces los cristales aparecerían a 43°C. Si los transductores 14 fueran energizados continuamente, iniciando a 50°C, entonces los cristales resultantes serían muy pequeños, y no se hubiera obtenido la información sobre los tamaños. La Tabla 1 da la temperatura T a la cual apareció el primer sólido y también muestra el efecto sobre la distribución del tamaño del cristal indicando el tamaño del cristal (en micrones) para diferentes percentiles acumulativos (por peso):

TABLA 1

Condiciones	T/°C	10%	50%	90%
sin ultrasonido	36	27	67	149
2 min ultrasonido	43	43	106	211
ultrasonido	46	-	-	-

ES 2 279 109 T3

Puesto que las soluciones se saturaron a 50°C, idealmente la cristalización debe comenzar tan pronto como la temperatura caiga abajo de 50°C. La pequeña aplicación del ultrasonido reduce notablemente la anchura de la zona metaestable a solamente aproximadamente 7 K (con respecto a aproximadamente 14 K en la ausencia de ultrasonido). También da un significativo incremento en el tamaño de los cristales que se forman. La aplicación continua de ultrasonido reduce la anchura de la zona metaestable incluso, a aproximadamente 4 K.

Será apreciado que las condiciones que se aplicaron en este experimento particular no corresponden exactamente al método de la presente invención, pero que los resultados indican que sería apropiado enfriar la solución a aproximadamente 43°C antes de someterla a una irradiación de corta duración.

En la realización de la presente invención, la temperatura a la cual la solución se debe enfriar antes de que la corta aplicación de ultrasonido difiera para las diferentes soluciones, dependiendo del material, el solvente y la concentración, y por consiguiente se debe encontrar mediante un experimento. Se puede verificar por experimentos similares a aquellos descritos arriba. La solución primero se somete a ultrasonido continuo según se enfríe, y se observa la temperatura a la cual se forman los cristales (T, que en el ejemplo de arriba era de 46°C). Luego se realizan, pruebas adicionales, el enfriamiento de la solución a diferentes temperaturas entre algunos grados arriba o abajo de T para encontrar la temperatura más alta a la cual los cristales se forman en la aplicación de un corto pulso de ultrasonido. Esta está típicamente entre 5 K de la temperatura T observada con ultrasonido continuo.

El aspartame es el de éster alfa-dipéptido metil éster de L-aspartil-L-fenilalanina y es un agente edulcorante de bajas calorías sintético importante. Es aproximadamente 200 veces más dulce que el azúcar y no deja un sabor residual amargo, y tanto que se utiliza en un amplio rango de los productos. Es sin embargo difícil cristalizar sin usar modificadores de cristal, particularmente de una solución acuosa. Sorprendentemente, se ha encontrado posible producir cristales satisfactorios de aspartame directamente de una solución acuosa utilizando el presente método. Una solución saturada de aspartame en agua pura caliente se introduce en el recipiente 12. La temperatura de la solución gradualmente se enfría a aproximadamente 10 K debajo de la temperatura a la cual esta podría saturarse, y se somete a irradiación ultrasónica según lo descrito arriba por un corto tiempo, por ejemplo 2.4 s. La solución entonces se examina, y si los cristales se han formado como un resultado de la irradiación ultrasónica, entonces la temperatura del recipiente se enfría gradualmente durante un periodo de algunas horas debajo de la temperatura ambiente.

Se ha encontrado que este proceso produce cristales de aspartame entre 100 y 250 μm de tamaño, que son fáciles de separar del líquido remanente por ejemplo por filtración. Evitando la necesidad de aditivos se asegura la pureza del producto.

La inspección para comprobar si algunos cristales se han formado como un resultado de la irradiación ultrasónica puede ser una inspección mirando, mientras que brilla una luz en la solución, como los destellos de los pequeños cristales.

Será apreciado que el método sea aplicable utilizando diferentes aparatos, y pueda ser aplicado en un continuo más bien en un lote base. Por ejemplo una solución saturada se puede causar al flujo a lo largo de un conducto en el cual su temperatura gradualmente disminuye, el conducto que incorpora un flujo a través de un módulo de irradiación ultrasónica en una posición en la cual la solución ha alcanzado la temperatura apropiada, con el fin de que la solución se irradie brevemente mientras que fluye a través del módulo. En este caso los transductores del módulo de irradiación ultrasónica se puedan activar continuamente o en un modo pulsado.

Como otra aplicación, una solución saturada puede ser sometida a ultrasonido para generar cristales, y luego adicionarse a un volumen más grande de la solución con el fin de que los cristales actúen como cristales semilla para el volumen total. Por ejemplo puede haber 4000 litros de una solución saturada en un tanque de cristalización, el cual se enfría gradualmente o al cual se le adiciona un anti-solvente. Cuando esta suficientemente sobresaturada, una pequeña cantidad (por ejemplo, 40 l) se transfiere a una cámara de irradiación (por ejemplo, aspirada hacia arriba a través de una tubería) a la misma temperatura que el tanque; allí se somete a ultrasonido con el fin de que se formen los cristales; entonces se transfiere de regreso en el tanque. Si no se forman los cristales, se puede repetir esta operación. Por lo tanto el volumen total de la solución se provee con cristales semilla.

REIVINDICACIONES

1. Un método de producción de un material cristalino, el método comprende la formación de una solución saturada del material, el cambio de la temperatura de la solución de tal manera que llegue a ser sobresaturada, y sometimiento de la solución a irradiación mediante un ultrasonido de alta intensidad, la frecuencia del ultrasonido es escaneada sobre un rango de frecuencias.

2. Un método como se reivindica en la reivindicación 1 en donde la frecuencia del ultrasonido se varía de manera sinusoidal sobre dicho rango.

3. Un método como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde la diferencia entre la frecuencia más alta y más baja de dicho rango es menor del 10% de la frecuencia ultrasónica promedio.

4. Un método como se reivindica en cualquiera de las precedentes reivindicaciones en donde el ultrasonido se genera por una pluralidad de transductores energizados por una pluralidad de generadores de señal, y la frecuencia de las señales ultrasónicas de diferentes generadores de señal varía independientemente de una a la otra.

5. Un método como se reivindica en cualquiera de las precedentes reivindicaciones en donde el ultrasonido se aplica solamente mientras la solución se sobresatura, y se aplica solamente hasta que los cristales se forman, los cristales en la solución entonces se dejan aumentar sin irradiación.

6. Un método como se reivindica en la reivindicación 5 en donde la solución se somete a ultrasonido por menos de 10 s.

7. Un método como se reivindica en cualquiera de las precedentes reivindicaciones en donde el ultrasonido se proporciona a las reivindicaciones en donde el ultrasonido se suministra a la supersolución saturada en un recipiente utilizando una multiplicidad de transductores ultrasónicos unidos a una pared del recipiente en un orden que se extiende tanto circunferencialmente como longitudinalmente, cada transductor se conecta a un generador de señal con el fin de que el transductor no irradie más de 3 W/cm^2 , los transductores están suficientemente cerca los unos a los otros y el número de transductores que están suficientemente altos para que la disipación de energía en el interior del recipiente está entre 25 y 150 W/litro.

8. Un método como se reivindica en la reivindicación 7 en donde los grupos de los transductores adyacentes se energizan sucesivamente.

9. Un método como se reivindica en la reivindicación 7 o la reivindicación 8 en donde los transductores adyacentes, o los grupos de transductores adyacentes, se energizan a frecuencias promedio diferentes.

Fig.1.

