

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

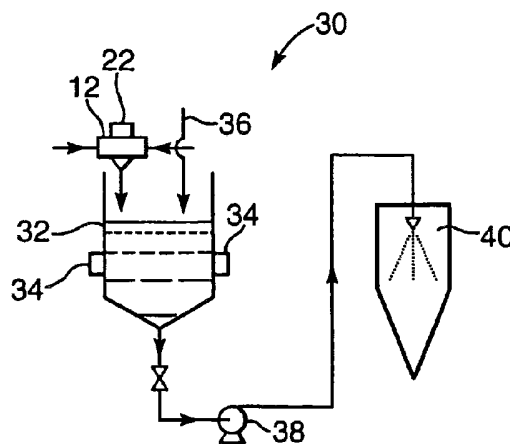
(22) Data de pedido: 2003.04.08	(73) Titular(es): PROSONIX LIMITED ONE LONDON WALL LONDON GB
(30) Prioridade(s): 2002.05.02 WO PCT/GB02/02006 2002.08.24 GB 0219815	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.01.26	(72) Inventor(es): LINDA JANE MCCAUSLAND DAVID REAY GB GB
(45) Data e BPI da concessão: 2009.01.28 069/2009	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PREPARAÇÃO DE CRISTAIS PEQUENOS**

(57) Resumo:

RESUMO**"Preparação de cristais pequenos"**

Os cristais pequenos são feitos pela mistura de uma solução de uma substância desejada com um anti-solvente num misturador de vórtice de fluidos, no qual o tempo de residência é menos do que 1 s, por exemplo, 10 ms. O líquido dentro do misturador de vórtice de fluidos (12) é sujeito a ultra-sons de alta intensidade vindos de um transdutor (20, 22). A solução torna-se muito rapidamente supersaturada e os ultra-sons podem induzir um número muito grande de núcleos para o crescimento de cristais. São formados cristais pequenos, por exemplo, de menos do que 5 μm . A suspensão resultante é tratada, de modo a serem adicionados ou removidos ingredientes, e depois seca por pulverização, utilizando um atomizador afinado de modo a criar pequenas gotículas, de uma maneira tal que cada gotícula não deve conter mais do que um cristal. A aglomeração de cristais é portanto evitada.



DESCRIÇÃO

"Preparação de cristais pequenos"

CAMPO TÉCNICO

Este invento refere-se a um processo para a preparação de cristais secos a partir de uma suspensão de cristais num líquido.

O controlo da dimensão e da morfologia dos cristais e das partículas precipitadas é muito importante em algumas circunstâncias, em particular, nas indústrias farmacêuticas e agroquímicas, nas quais a forma do produto final é um pó fino. A maneira pela qual se comporta um ingrediente activo, quer no corpo quer sobre a superfície de uma folha depende, por exemplo, de modo crítico da dimensão das partículas do produto e da forma particular dos cristais. As pequenas partículas podem ser feitas por processos tais como a trituração, mas tais processos podem ter um efeito prejudicial nas propriedades do material e podem também produzir uma proporção significativa das partículas, as quais são demasiado pequenas para a utilização desejada, de modo que seria desejável a cristalização dos cristais na gama de dimensões desejada directamente a partir de uma solução.

Durante muitos anos tem sido conhecido a realização da cristalização pela mistura de um solvente que contém a produto a ser cristalizado com um anti-solvente, de modo que após a mistura a solução fica supersaturada e ocorre a cristalização. Em GB 2 341 120 A é descrito um sistema, no qual a mistura utiliza um misturador de vórtice de fluidos e no qual a mistura emergente é abastecida directamente para um dispositivo de retenção de precipitado. O termo anti-solvente significa um fluido, o qual promove a precipitação a partir do solvente do produto (ou de um precursor para o produto). O anti-solvente pode compreender um gás frio, ou um fluido, o qual promove a precipitação através de uma reacção química, ou o qual diminui a solubilidade do produto no solvente; pode ser o mesmo líquido que o solvente, mas a uma temperatura diferente, ou pode ser um líquido diferente do solvente. Em EP 0 449 454 A (= GB 2 242 376) é descrito um sistema para

realização da precipitação em tempo real, no qual os reagentes líquidos são cuidadosamente misturados, utilizando um misturador de vórtice de fluidos, sendo a mistura depois passada através de um recipiente, que compreende células de vórtice unidas, nas quais um escoamento por impulsos assegura um tempo de residência bem definido, que assegura portanto que são criadas partículas de uma dimensão média seleccionada. Os benefícios da aplicação de ultra-sons intensos durante um processo de cristalização foram também reconhecidos, por exemplo, como descrito num artigo de Chris Price em "Pharmaceutical Technology Europe", Outubro de 1997, como tal aplicação de ultra-sons pode ser utilizada para iniciar nucleação, ultrapassando, desse modo, os problemas que podem ser originados pela supersaturação.

Em WO 02/089942 é descrito um método de execução da cristalização, no qual uma solução saturada é misturada com um anti-solvente pela passagem através de um misturador de vórtice de fluidos, no qual o líquido dentro do misturador de vórtice de fluidos é sujeito a ultra-sons de alta intensidade. Um misturador de vórtice de fluidos compreende uma câmara de vórtice com duas ou mais entradas periféricas, pelo menos, uma das quais é substancialmente tangencial, e com uma saída axial. Um tal dispositivo pode conseguir uma mistura muito rápida e minuciosa num espaço de tempo muito curto; por exemplo, o tempo de residência no misturador pode ser menos do que 0,5 s, ou mesmo menos do que 0,1 s, por exemplo, 20 ms ou 10 ms, embora seja normalmente, pelo menos, 1 ms. A câmara é substancialmente cilíndrica, e não contém deflectores para interromper o escoamento do vórtice. Um tal misturador de fluidos pode, por conseguinte, conseguir um grau de supersaturação muito elevado, devido à mistura rápida e muito minuciosa com o anti-solvente. Este processo pode permitir que sejam formados cristais de um material, os quais têm menos do que 10 μm de dimensão, por exemplo, menos do que 5 μm , ou menos do que 1 μm . Tais cristais pequenos podem ter uma dimensão adequada para a utilização em inaladores.

Apesar de um tal processo permitir que sejam feitos cristais pequenos de uma dimensão bem definida, a secagem dos cristais para remover todo o líquido associado aos mesmos e, portanto, preparar um pó de escoamento livre não é fácil. A

aglomeração dos cristais deve ser evitada. Para além disso, a fase líquida pode conter outros solutos na solução, e os cristais devem ser separados destes solutos antes da secagem. Pelo contrário, pode ser desejável adicionar outros ingredientes antes da secagem dos cristais. A filtração ou centrifugação, seguida pela secagem em forno ou tambor, o que é conhecido para utilização com cristais maiores, não é apropriada com tais cristais pequenos, uma vez que a velocidade de filtração seria muito lenta e os cristais tenderiam a formar um bolo ou grandes aglomerados no secador. A utilização da secagem por pulverização para secagem dos cristais foi sugerida, por exemplo, em EP 1 048 668 (para riboflavina), e é também sugerida em EP 976 750 (for Z-valaciclovir), mas o problema da prevenção da agregação ou aglomeração não foi considerado.

De acordo com o presente invento é proporcionado um método para a preparação de cristais secos a partir de uma suspensão de cristais num líquido, tendo os cristais em suspensão uma dimensão bem definida, que está na gama 1 μm a 10 μm , sendo o método caracterizado por compreender a secagem por pulverização da suspensão, que utiliza um atomizador afinado de modo a criar pequenas gotículas e o ajustamento da dimensão das gotículas e da concentração da suspensão, de tal modo que cada gotícula não deve conter mais do que um cristal, de modo que os cristais secos resultantes têm uma distribuição dimensional apertada.

O atomizador pode, por exemplo, ser um atomizador pneumático, rotativo ou ultrassónico/piezoeléctrico. Se as gotículas forem suficientemente pequenas e/ou a suspensão suficientemente diluída, então é muito improvável que as pequenas gotículas contenham mais do que um cristal, de modo que o processo de secagem gera cristais simples não aglomerados. Portanto, o método pode compreender o tratamento da suspensão, de modo a adicionar ou remover ingredientes ou diluir a suspensão, antes do passo de secagem por pulverização. Muitas das gotículas não conterão de facto quaisquer cristais e, por conseguinte, serão completamente evaporadas. Tipicamente, o diâmetro das gotículas pode ter cerca de duas ou três vezes a dimensão dos cristais. Se as gotículas forem maiores do que cerca de duas vezes a dimensão

dos cristais, existe um risco de que algumas gotículas possam conter mais do que um cristal, mas este risco pode ser significativamente reduzido pela diluição da suspensão antes do processo de secagem, por exemplo, com o anti-solvente.

O presente invento proporciona também um método de preparação de cristais secos a partir de uma solução saturada, no qual a solução saturada é misturada com um anti-solvente pela passagem através de um misturador de vórtice de fluidos, sendo o líquido dentro do misturador de vórtice de fluidos sujeito a ultra-sons de alta intensidade, para iniciar a cristalização e, de modo, formar uma suspensão de cristais com uma dimensão bem definida, que está na gama 1 μm a 10 μm , o tratamento da suspensão de modo a adicionar ou remover ingredientes ou diluir a suspensão, e depois a secagem por pulverização a suspensão utilizando um atomizador afinado de modo a criar pequenas gotículas, de uma tal maneira que cada gotícula não deve conter mais do que um cristal.

A secagem da maneira descrita acima ultrapassa o problema da aglomeração. Portanto os cristais resultantes terão escoamento livre e uma distribuição dimensional apertada.

Antes da secagem por pulverização pode ser desejável adicionar outros ingredientes e estes podem ser cristalinos ou podem estar em solução. Portanto, o método pode envolver o passo de mistura da suspensão de cristais com os tais outros ingredientes antes da secagem por pulverização. Um ingrediente adicionado como uma solução pode ser então absorvido na superfície dos cristais, de modo que os cristais secos resultantes fiquem revestidos com esse ingrediente. Como indicado acima pode ser também desejável adicionar um líquido adicional à suspensão para baixar a concentração e reduzir, desse modo, o risco de dois cristais estarem presentes numa gotícula.

Tal mistura pode ser realizada num tanque de mistura por lotes ou num misturador de vórtice de fluidos.

Para além disso, antes da secagem por pulverização pode ser necessário remover outros solutos da suspensão. Este seria, em particular, o caso se os cristais fossem gerados pela reacção de cristalização. É requerida claramente alguma forma de separação de sólido-líquido e lavagem antes da secagem por pulverização, mas a dimensão muito pequena dos cristais torna a separação e a lavagem num filtro, ou centrífuga, extremamente lenta. De preferência, a suspensão é feita passar através de um trem de dois ou mais hidrociclones em contracorrente em relação a um líquido de lavagem. O líquido de lavagem pode ser ou anti-solvente, ou um outro líquido, no qual os cristais são insolúveis. Em alternativa, a suspensão pode ser diluída com um líquido de lavagem, e depois sujeita a filtração com escoamento cruzado, que utiliza um microfiltro ou ultrafiltro para remover o líquido em excesso. Se a dimensão dos cristais for maior do que cerca de 2 μm então a utilização de hidrociclones é satisfatória, para dimensões dos cristais menores do que cerca 2 μm a utilização de filtração com escoamento cruzado pode ser necessária uma vez que é difícil operar um hidrociclone com uma dimensão de corte suficientemente pequena.

O invento também proporciona o aparelho para realização dos ditos métodos.

O invento será agora descrito adicionalmente e mais em particular, por meio apenas de exemplo e com referência aos desenhos anexos, nos quais:

a Fig. 1 mostra uma vista em corte longitudinal de um aparelho de cristalização que incorpora um misturador de fluidos;

a Fig. 2 mostra uma vista em corte transversal pela linha 2-2 da Fig. 1;

a Fig. 3 mostra as distribuições dimensionais de partículas para os cristais feitos de duas maneiras diferentes;

a Fig. 4a mostra um trajecto de escoamento em diagrama de um aparelho de preparação de cristais, que incorpora o

misturador de fluidos da Fig. 1, no qual são adicionados outros ingredientes ou diluente;

a Fig. 4b mostra uma alternativa ao aparelho da Fig. 4a;

a Fig. 5 mostra um trajecto de escoamento em diagrama de um outro aparelho de preparação de cristais que incorpora o misturador de fluidos da Fig. 1, no qual os cristais são lavados antes da secagem; e

a Fig. 6a e 6b mostram alternativas ao aparelho da Fig. 5.

Referindo agora a Fig. 1, um aparelho de cristalização 10 compreende um misturador de vórtice 12, que inclui uma câmara cilíndrica 14 de diâmetro 15 mm, com uma saída axial 16 no centro de uma parede de extremidade e com quatro entradas tangenciais 18 (duas das quais estão apenas mostradas na Fig. 1) em torno da sua periferia. Uma solução saturada S de uma substância desejada é abastecida para as duas entradas 18 e um anti-solvente A é abastecido para as duas entradas alternadas, como indicado na Fig. 2. Uma sonda ultrassónica 20 está montada no centro da outra parede de extremidade e projecta-se para o meio da câmara 14, estando a sua outra extremidade ligada a um transdutor de 300 kHz 22. A saída 16 comunica com um recipiente de recepção de produto 24, estando montado um agrupamento de transdutores ultrassónicos de 20 kHz 26 no lado de fora da parede do recipiente 24.

Assim, durante a utilização do aparelho 10, a solução saturada S é cuidadosa e rapidamente misturada com o anti-solvente A, sendo o volume da câmara 14 e os débitos tais que o tempo de residência na câmara 14 é, por exemplo, de 10 ms. A energia ultrassónica vinda da sonda 20 aplica ultra-sons a todo o volume da câmara 14 com intensidade suficiente para provocar a nucleação, uma vez que a cavitação localizada, que ocorre numa escala microscópica, promove alterações na temperatura e pressão do fluido, que induzem a nucleação (e promove também a formação de polimorfo* mais estável). Pelo ajustamento da potência dos ultra-sons e do tempo de residência na câmara 14, o grau da nucleação pode ser, por

consequente, controlado. Os ultra-sons têm o benefício adicional de que quaisquer depósitos de cristais dentro da câmara 14 tendem a ser removidos das superfícies. Dentro do recipiente de recepção 24 é completado o processo de crescimento de cristais, os ultra-sons vindos dos transdutores 26 quebram quaisquer aglomerações de cristais e evitam as incrustações da superfície.

Será apreciado que o solvente na solução S e o anti-solvente A devem ser seleccionados de modo a serem adequados a uma substância particular. De preferência, os mesmos são miscíveis um com o outro. Como exemplos, em alguns casos o solvente pode ser acetona e o anti-solvente ser água; ou o solvente pode ser metanol e o anti-solvente ser água; ou o solvente podia ser dimetilformamida e o anti-solvente ser água. A selecção do solvente apropriado e dos anti-solventes deve ser feita de acordo com a substância a ser cristalizada.

Será também apreciado que os ultra-sons podem ser transmitidos dentro de uma câmara de vórtice de fluidos, na qual está a ocorrer a mistura de uma maneira diferente, por exemplo, um transdutor ultrassónico pode ser acoplado à parede de extremidade da câmara. Isto é, em particular, aplicável a uma câmara de vórtice de diâmetro acima digamos, por exemplo, de 20 mm com uma câmara de diâmetro no intervalo de 50 mm. Para além disso, se processo o crescimento de cristais for lento a saída do recipiente 24 ou do misturador de fluidos 14 pode ser abastecida para um reactor de escoamento por impulsos, que compreende células de vórtice unidas, no qual um escoamento por impulsos assegura um tempo de residência bem definido, como descrito em GB 2 242 376 B ou como descrito em WO 00/29545; como no recipiente de retenção 24, cada célula de vórtice, num tal reactor de escoamento por impulsos, pode ser garnecida com transdutores de montagem na parede para suprimir a aglomeração e evitar as incrustações. Tais transdutores podem ser alimentados continuamente para encorajar a formação de cristais pequenos.

No aparelho da Fig. 1 a mistura dos líquidos e dos cristais, gerada no misturador de vórtice de fluidos 12 é alimentada para dentro de um recipiente de recepção 24, no qual é completado o processo de crescimento dos cristais. Os

cristais formados inicialmente na mistura são pequenos, e têm uma distribuição dimensional apertada. A maturação dos cristais pode ocorrer no recipiente de recepção 24, crescendo os cristais maiores às custas dos cristais mais pequenos, os quais são novamente dissolvidos. Se a maturação dos cristais não for desejável, pode ser preferível omitir o recipiente de recepção 24 e prosseguir directamente para a formação de gotículas de líquido num secador de pulverização, como explicado a seguir, mas em muito casos é vantajosa qualquer* maturação dos cristais.

Referindo agora a Fig. 3, a distribuição das dimensões dos cristais (marcada com F) é mostrada para os cristais de um produto farmacêutico conduzido para fora da solução por um anti-solvente (arrastamento para fora da cristalização), utilizando um tal misturador de vórtice de fluidos 12. Para comparação, é também mostrada a distribuição dimensional obtida com um reactor de tanque com agitação, marcada com T. No caso do misturador de fluidos, os cristais foram retidos num papel de filtro, utilizando uma bomba de vácuo a partir da pulverização que emerge do misturador de vórtice 12, para proporcionar uma amostra. Será observado que o misturador de vórtice de fluidos proporciona uma distribuição dimensional muito apertada (cerca de 3,0 a 4,5 μm), enquanto que o tanque com agitação proporciona um espectro de dimensões de longe mais amplo (cerca de 3 μm a 30 μm).

Referindo agora a Fig. 4a é mostrado um aparelho de preparação de cristais 30, que incorpora um misturador de fluidos 12 com um transdutor ultrassónico 22 como mostrado na Fig. 1. A saída do misturador de fluidos 12 é alimentada para dentro de um tanque de mistura por lotes 32, provido com transdutores ultrassónicos 34, acoplados às paredes para suprimir qualquer aglomeração. São adicionados outros ingredientes dentro do 32 através de uma conduta de entrada 36. Estes podem, por exemplo, ser um excipiente, o qual, se for ele próprio cristalino, pode ter sido produzido num segundo misturador de fluidos 12 com um transdutor ultrassónico 22 (não mostrado). Em alternativa, os mesmos podem ser uma solução de um material de revestimento, o qual é desejado que seja absorvido nas superfícies dos cristais, antes dos mesmos serem secos. A saída do tanque de mistura

por lotes 32 é bombeada por uma bomba 38 para dentro de um secador de pulverização 40, o qual utiliza o atomizador pneumático afinado de modo a proporcionar diâmetros de gotícula de não mais do que três vezes a dimensão dos cristais. As gotículas, por conseguinte, não contêm provavelmente mais do que um cristal e, por conseguinte, secarão como um cristal simples não aglomerado. A saída do secador de pulverização 40 é, por conseguinte, um pó de escoamento livre, que consiste quase exclusivamente em cristais simples em conjunto com o material de revestimento (ou o excipiente).

Se a concentração de cristais no tanque de mistura por lotes 32 for tão alta que existe uma probabilidade significativa de dois cristais estarem presentes numa gotícula, o atomizador pode ser afinado de modo a produzir gotículas mais pequenas ou, em alternativa, o líquido adicional não solvente pode ser adicionado através da conduta 36 para reduzir a concentração dos cristais.

O atomizador pneumático é afinado pelo ajustamento da dimensão do injector e/ou da relação entre ar e o líquido alimentados para o mesmo. Quanto maior for a proporção do ar atomizado, mais pequeno é o diâmetro médio das gotículas.

Referindo agora a Fig. 4b, num aparelho de preparação de cristais alternativo 50, a saída do misturador de fluidos irradiado por ultra-sons 12 é abastecida para uma entrada de um segundo misturador de vórtice 52, e o outro ingrediente ou ingredientes são abastecidos para uma outra entrada do misturador de vórtice 52, através de uma conduta 54. A mistura que emerge da saída do segundo misturador de vórtice 52 é abastecida directamente (ou através de uma bomba) para um secador de pulverização 40. O aparelho 50 opera, substancialmente, da mesma maneira do que o aparelho 30, mas pode operar continuamente em vez do tratamento de um lote.

Referindo agora a Fig. 5, é mostrado na mesma um diagrama de fluxo para um aparelho de preparação de cristais 60, para utilização num contexto, no qual o líquido, que emerge do misturador de fluidos irradiado por ultra-sons 12, contém solutos, os quais não são requeridos no produto seco.

A saída do misturador de fluidos 12 é alimentada para dentro de uma entrada tangencial de um hidrociclone 62. Os cristais emergem através do fundo do hidrociclone 62 (conduta 63), e são alimentados para dentro da entrada tangencial de um segundo hidrociclone 64. Os cristais emergem de novo do fundo (conduta 65), e são então alimentados para dentro do secador de pulverização 40. O banho de lavagem 66 escoá-se através dos hidrociclones 64 e 62 em contracorrente em relação aos cristais, sendo o banho fresco 66 abastecido para a entrada tangencial do segundo hidrociclone 64, emergindo a fase líquida do topo do hidrociclone 64 (conduta 67) para ser alimentada para dentro da entrada tangencial do primeiro hidrociclone 62, e o banho de lavagem gasto emerge do topo do hidrociclone 62 (conduta 68).

Os hidrociclones 62 e 64 são, de preferência, de pequeno diâmetro, por exemplo, de diâmetro na gama de 10 a 25 mm, como tais hidrociclones estreitos podem operar com diâmetros de corte de partículas de menos do que 4 μm , por exemplo, tão baixos como 2 μm . Os hidrociclones adequados estão disponíveis a partir de Axisia Mozley Ltd, Redruth, Cornwall. Os hidrociclones devem ser dispostos para operarem de modo que a sua dimensão de corte de partículas seja pouco maior do que a dimensão dos cristais, para proporcionar boa separação entre os cristais e os líquidos. Será apreciado que pode existir em vez de um grande número de hidrociclones em série, por exemplo, três ou mesmo quatro. Em cada caso, o banho de lavagem fresco deve ser abastecido para uma entrada do último hidrociclone na série, e o banho de lavagem gasto ser removido da saída de topo do primeiro hidrociclone.

Referindo agora a Fig. 6a é mostrado na mesma um aparelho de preparação de cristais alternativo 70, no qual o líquido, que emerge a partir do misturador de fluidos 12, contém de novo solutos, os quais devem ser removidos antes do processamento adicional dos cristais. Neste caso o processo opera num modo por lotes. A saída do misturador de fluidos 12 é alimentada para dentro de uma entrada tangencial de um hidrociclone 62. Os cristais emergem do fundo (conduta 63) e são alimentados para dentro de um primeiro tanque de mistura por lotes 72, para o qual o banho de lavagem fresco é abastecido através de uma conduta 73; o banho de lavagem

gasto emerge do topo do hidrociclone 62 (conduta 68). Em operação o tanque de mistura 72 pode ser inicialmente enchido com o banho de lavagem fresco, e na primeira fase os cristais escoam-se gradualmente para dentro do primeiro tanque de mistura 72, à medida que o banho de lavagem gasto emerge da conduta 68 (para drenagem). Como uma segunda fase, o escoamento através do misturador de fluidos 12 é parado (válvula 75), e em vez disso a suspensão no primeiro tanque de mistura 72 é bombeada por uma bomba 74 através do hidrociclone 62 para dentro de um segundo tanque de mistura 76, que contém o banho de lavagem fresco. Assim, durante a segunda fase a suspensão de cristais escoam-se gradualmente para dentro do segundo tanque de mistura 76, e o banho de lavagem gasto emerge a partir da conduta 68. Como uma terceira fase, a suspensão de cristais pode ser bombeada através do hidrociclone 62 de retorno para o primeiro tanque de mistura 72, após o primeiro reenchimento do tanque 72 com o banho de lavagem fresco. As fases dois e três podem ser repetidas tantas vezes quantas as que forem necessárias para se conseguir o grau desejado de lavagem.

Quando os cristais tiverem sido adequadamente separados a partir dos contaminantes líquidos, quaisquer ingredientes adicionais desejados podem ser adicionados à suspensão de células, seja qual for o tanque de mistura 72 ou 76 apropriado. A suspensão pode ser então bombeada pela bomba 78 para o secador de pulverização 40.

Em alternativa, em vez dos hidrociclones 62 ou 64, o líquido pode ser separado dos cristais no processo de lavagem, utilizando um filtro de escoamento cruzado, quer a microfiltro quer um ultrafiltro. Isto é preferível quando os cristais forem mais pequenos do que cerca de 2 μm , e pode ser também utilizado com cristais maiores. Referindo a Fig. 6b é mostrado um aparelho de preparação de cristais alternativo 80, no qual o líquido que emerge a partir do misturador de fluidos 12 contém de novo solutos, os quais são para ser removidos antes do processamento adicional dos cristais. Neste caso, o processo opera num modo por lotes. A saída a partir do misturador de fluidos 12 é alimentada por uma bomba 74 através de um microfiltro de escoamento cruzado 82. A suspensão de cristais que emerge do microfiltro 82 é

alimentada para dentro de um tanque de mistura por lotes 72, ao qual o banho de lavagem fresco é abastecido através de uma conduta 73; o banho de lavagem gasto emerge como o líquido filtrado através da conduta 83. Em operação, o tanque de mistura 72 pode estar inicialmente cheio de banho de lavagem fresco e na primeira fase os cristais escoam-se gradualmente para dentro do primeiro tanque de mistura 72, à medida que o banho de lavagem gasto emerge da conduta 83 (para drenagem).

Como uma segunda fase, o escoamento através do misturador de fluidos 12 é parado (válvula 75), e em vez disso a suspensão no tanque de mistura 72 é circulada de novo pela bomba 74 através do microfiltro 82, enquanto que abastece continuamente o banho de lavagem fresco para dentro do tanque de mistura 72, para manter o nível de líquido constante. Durante esta segunda fase a velocidade de abastecimento do banho de lavagem fresco através da conduta 73 é igual à velocidade à qual o líquido permeado (banho de lavagem gasto) emerge da conduta 83. Isto pode ser continuado até ser conseguido o grau requerido de pureza. Quaisquer ingredientes adicionais desejados podem ser então adicionados à suspensão de células no tanque de mistura 72, através da conduta 73. A suspensão pode ser então bombeada pela bomba 78 para o secador de pulverização 40.

Será apreciado que um aparelho de preparação de cristais pode diferir dos descritos acima, permanecendo no entanto dentro do âmbito do presente invento. Por exemplo, no aparelho 60 da Fig. 5, a suspensão de cristais que emerge através da conduta 65 do segundo hidrociclone 64 pode, em primeiro lugar, ser feita passar para dentro de um tanque de mistura por lotes 32 (como no aparelho 30) ou através de um segundo misturador de vórtice 52 (como no aparelho 50), a fim de diluir a suspensão, antes da secagem por pulverização. Isto podia reduzir a probabilidade de formação de aglomerados de cristais no processo de secagem por pulverização. Para além disso, os ingredientes adicionais (quer como pequenos cristais em suspensão, quer como uma solução) podem ser adicionados à suspensão de cristais num tal tanque de mistura por lotes 32 ou misturador de vórtice 52.

Será também apreciado que, quando o processo requerer a adição de um ingrediente adicional na forma de cristais pequenos, estes cristais podem ser produzidos de uma maneira semelhante aos do material principal. O mesmo é dizer que os mesmos podem ser produzidos pela mistura de um solvente e anti-solvente num outro misturador de vórtice de fluidos irradiado por ultra-sons 12, e se necessário os mesmos podem ser sujeitos a um passo de lavagem (por exemplo, utilizando os hidrociclones 62 e 64, como no aparelho 60) antes de serem misturados como uma suspensão à suspensão de cristais do material principal. Num tal contexto, quando as suspensões de cristais do material principal e do ingrediente adicional, que emergem dos respectivos misturadores de vórtice de fluidos irradiados por ultra-sons 12, ambas necessitam de ser sujeitas a um passo de lavagem, em vez da operação dos passos de lavagem em paralelo, as saídas dos dois misturadores de vórtice de fluidos 12 podem ser, em primeiro lugar, misturadas em conjunto, e depois serem sujeitas a um passo de lavagem comum.

Será também entendido que um aparelho de preparação de cristais do invento pode ser adequado para utilização na cristalização de uma ampla variedade compostos diferentes. Alguns materiais, para os quais tal aparelho podia ser útil, a fim de proporcionar uma distribuição dimensional de partículas apertada e, portanto, auxiliar o controlo da bio-disponibilidade, são: os analgésicos tais como a codeína; anti-alérgicos tais como o cromoglicato de sódio; antibióticos tais como a penicilina, cefalosporinas, estreptomicinas, ou sulfonamidas; anti-histamínicos; anti-inflamatórios; broncodilatadores; ou proteínas e péptidos terapêuticos. Esta lista não pretende ser exaustiva, uma vez que o invento pode ser substancialmente aplicado a qualquer processo de cristalização. Os outros compostos possíveis seriam os amino-álcoois, as pectinas, e os açúcares complexos. Outro contextos, em que a distribuição dimensional e a dimensão média das partículas e a sua morfologia são importantes para a utilização do material incluem os corantes e os pigmentos tais como os compostos azo e os compostos fotocromáticos, e a produção de alguns materiais catalizadores.

Por exemplo, a penicilina G potássica pode ser precipitada a partir da solução em acetato de n-butilo, utilizando um anti-solvente alcalino, tal como a solução de hidróxido de potássio ou de acetato de potássio. Um benefício adicional neste caso é que a mistura intensa na presença de ultra-sons inibe a criação de regiões localizadas de elevado pH, nas quais pode ocorrer a formação de base catalisada da impureza ácido penicilóico. É desejável neste caso a distribuição dimensional mais uniforme, tal como é a supressão da incrustação.

Como um outro exemplo, pode ser precipitada uma gama de proteínas diferentes. Por exemplo, as pectinas podem ser precipitadas a partir de uma solução aquosa, que utiliza um anti-solvente de etanol e possivelmente também o ajustamento do pH. Os açúcares complexos tais como a glucosamina podem ser também precipitados. Outros compostos relacionados com o açúcar tais como a d-maltose, a sacarose, e d-celobiose podem ser cristalizados de uma maneira semelhante: estes compostos dissolvem-se em água quente, mas não cristalizam rapidamente quando arrefecidos (uma solução saturada a 50°C não formará cristais mesmo quando arrefecida a 20°C e deixada por 24 horas), mas formam cristais pequenos na presença de ultra-sons.

Lisboa, 2009-03-31

REIVINDICAÇÕES

1 - Método para a preparação de cristais secos a partir de uma suspensão de cristais num líquido, tendo os cristais em suspensão uma dimensão bem definida que está na gama de 1 μm a 10 μm , sendo o método caracterizado por compreender a secagem por pulverização da suspensão, utilizando um atomizador (40) afinado de modo a criar pequenas gotículas, e o ajustamento da dimensão das gotículas e da concentração da suspensão, de tal modo que cada gotícula não deve conter mais do que um cristal, de modo que os cristais secos resultantes tenham uma distribuição dimensional apertada.

2 - Método de acordo com a reivindicação 1, que compreende também o tratamento da suspensão de modo a adicionar ou remover ingredientes, ou diluir a suspensão, antes do passo de secagem por pulverização.

3 - Método de preparação de cristais secos a partir de uma solução saturada, na qual a solução saturada (S) é misturada com um anti-solvente (A) pela passagem através de um misturador de vórtice de fluidos (12), sendo o líquido dentro do misturador de vórtice de fluidos sujeito (22) a ultra-sons de alta intensidade para iniciar a cristalização e de modo a formar uma suspensão de cristais de uma dimensão bem definida, que está na gama 1 μm a 10 μm , e a preparação de cristais secos a partir da suspensão por a método de acordo com a reivindicação 2.

4 - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o atomizador (40) é um atomizador pneumático ou rotativo.

5 - Método de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que as gotículas têm cerca de duas a três vezes a dimensão dos cristais em suspensão.

6 - Método de acordo com a reivindicação 5, em que as gotículas têm mais do que cerca de duas vezes a dimensão dos cristais em suspensão e em que o método compreende também a diluição da suspensão antes do passo de secagem por pulverização.

7 - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, que envolve o passo de mistura da suspensão de cristais com outros ingredientes antes do passo de secagem por pulverização, em que a mistura é realizada num tanque de mistura por lotes (32), ou com um misturador de vórtice de fluidos (52).

8 - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores que envolve tanto o passo de remoção de solutos da suspensão como também o passo de mistura da suspensão de cristais com outros ingredientes, antes do passo de secagem por pulverização.

9 - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, que envolve o passo de remoção de solutos a partir da suspensão, em que os solutos são removidos fazendo com que a suspensão se escoie em contra corrente em relação a um banho de lavagem através de uma série de dois ou mais hidrociclones (62, 64).

10 - Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, que envolve o passo de remoção dos solutos da suspensão pela combinação da suspensão com um líquido de lavagem, e sujeição da mesma a filtração com escoamento cruzado (82), utilizando um microfiltro ou ultrafiltro para remover o líquido em excesso.

Lisboa, 2009-03-31

Fig.1.

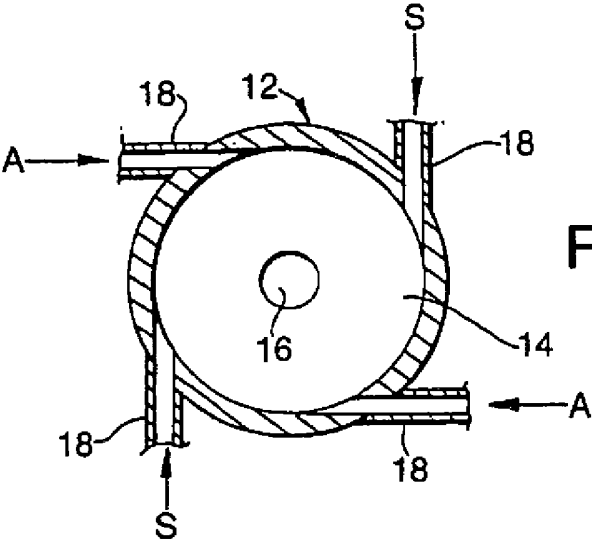
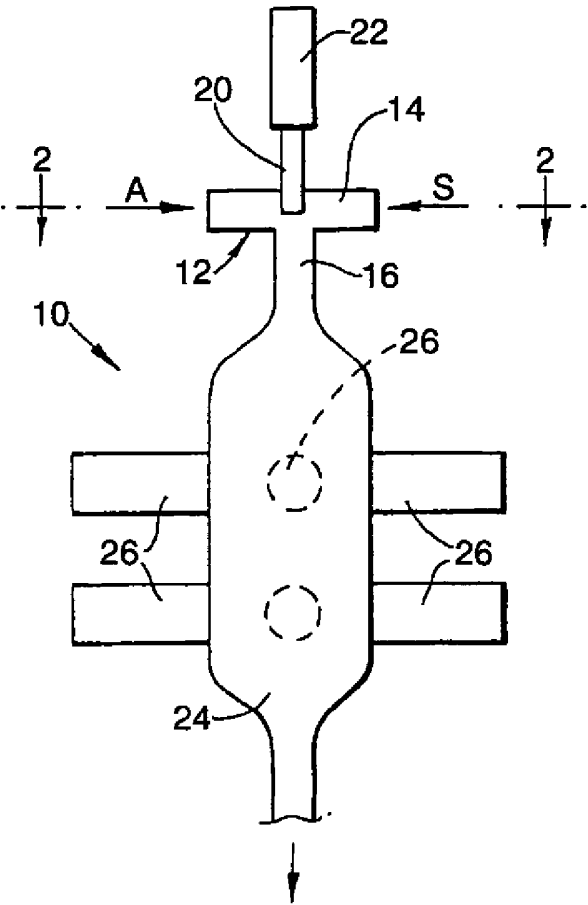


Fig.2.

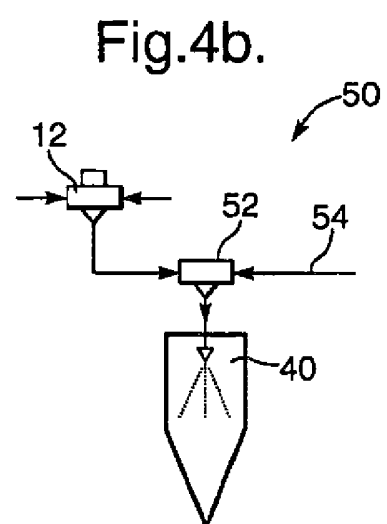
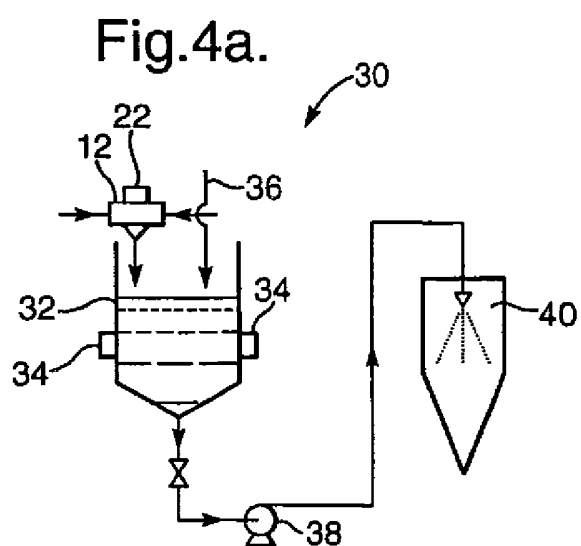
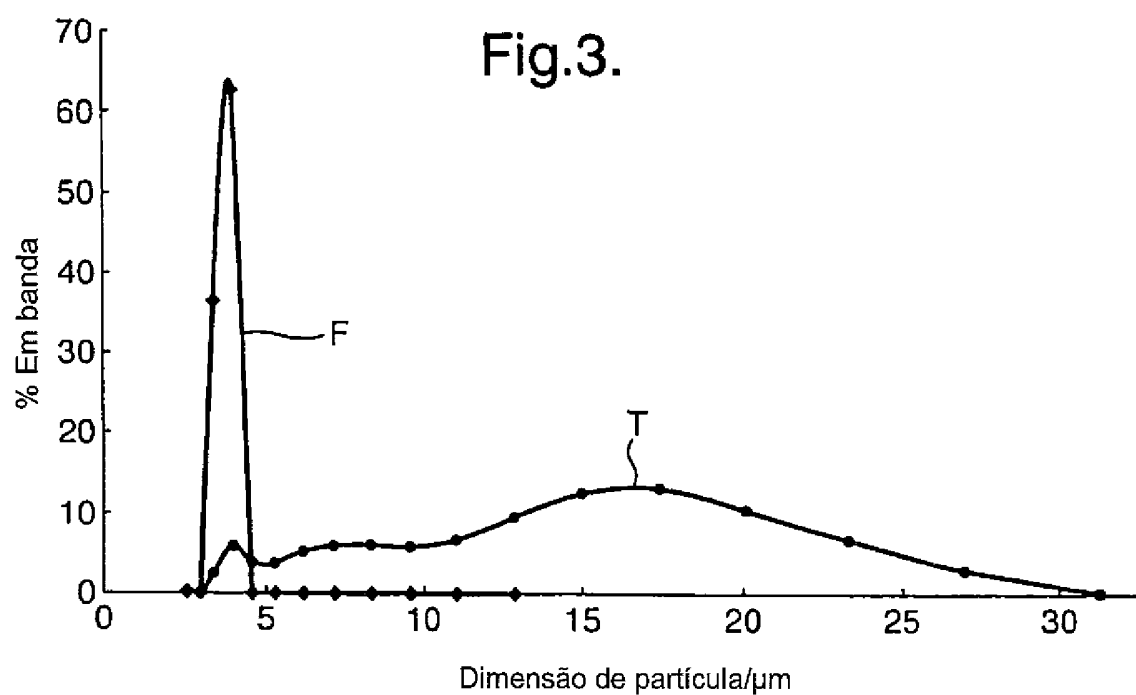


Fig.5.

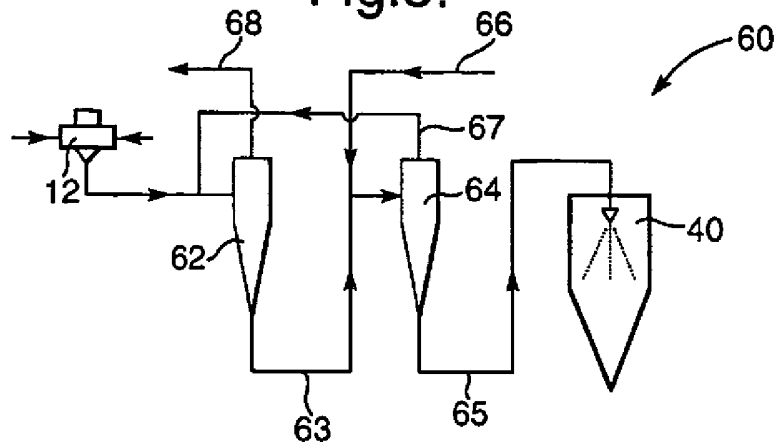


Fig.6a.

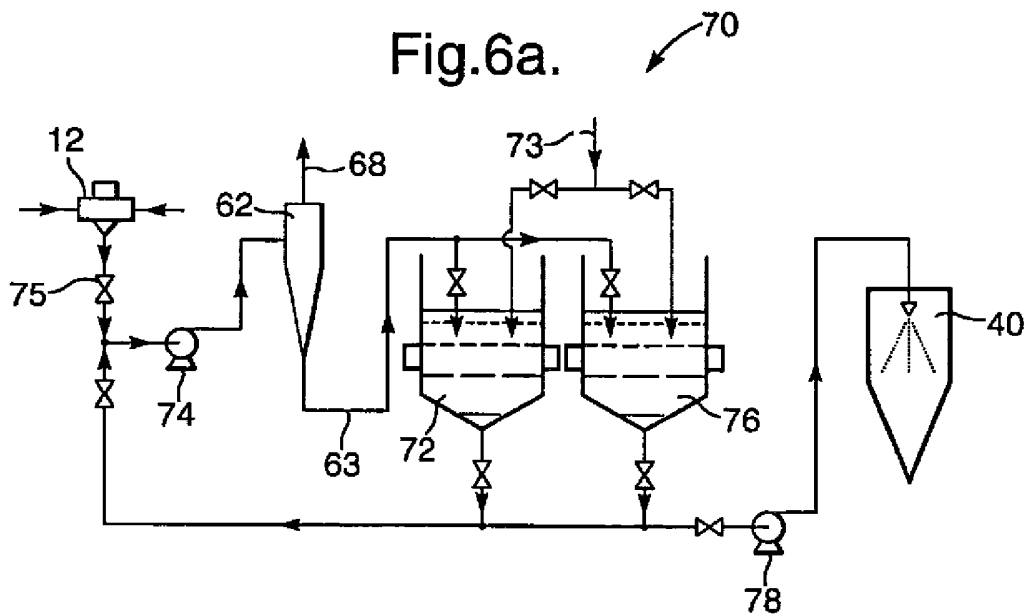


Fig.6b.

