

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 669**

51 Int. Cl.:

**B01D 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09745439 .1**

96 Fecha de presentación: **29.04.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2293856**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2011**

54 Título: **Disposición y procedimiento para la fabricación de cristales de alta pureza**

30 Prioridad:

**14.05.2008 DE 102008023833**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**12.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**12.12.2012**

73 Titular/es:

**HAPILA GMBH (100.0%)  
Otto-Schott-Str. 9  
07552 Gera**

72 Inventor/es:

**GRAWE, DETLEF;  
EILERS, ROBERT y  
GLIESING, SABINE**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 392 669 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**

Disposición y procedimiento para la fabricación de cristales de alta pureza.

5 [0001] La presente invención se refiere a una disposición y un procedimiento para la fabricación de cristales de alta pureza, por ejemplo agentes activos farmacéuticos térmicamente sensibles, en el proceso de cristalización en contracorriente.

10 [0002] Disposiciones genéricas presentan cristalizadores, que se ponen en servicio en el principio de contracorriente columnar, por lo cual se produce un efecto de separación en sustancias contenidas en aguas madres, el cual permite la limpieza de estas sustancias.

15 [0003] La limpieza de sustancias por cristalización se conoce desde hace muchos años. Para la purificación de sustancias particularmente de agentes activos farmacéuticos la cristalización es aún uno de los métodos de limpieza más efectivos. Si son necesarias purezas finales muy altas (> 99.99%), la cristalización convencional alcanza rápidamente sus límites. En la práctica existe a menudo un complejo perfil de impureza con 5 hasta 10 subproductos, que en el producto meta ciertamente en principio se dejan empobrecer por la cristalización, sin embargo muestran características de empobrecimiento muy diferentes. Una pureza final alta no puede entonces ser lograda en una fase de cristalización, sino que debe ser realizada cristalización en varias etapas y fracciones. La pureza se comporta en este caso inversamente proporcional al rendimiento logrado. De tal modo se aumenta el gasto temporal y las pérdidas de rendimiento crecen incluso exponencialmente con el número de etapas. Así por ejemplo después de la quinta recristalización el rendimiento total de 70% por fase ya es sólo 17 %. La mayor parte de la sustancia se encuentra en aguas madres. Sólo a través de un proceso de fraccionamiento laborioso se puede llevar una parte de ello a la pureza final deseada.

25 [0004] En el campo de la destilación y extracción es posible a través de separación y unión continuas de las fases en el proceso en contraflujo, multiplicar los efectos de separación que se basan en los equilibrios de distribución y con esto desarrollar procedimientos de separación muy eficientes. Estos encuentran su aplicación de aparato en las columnas de rectificación o de extracción o instalaciones de Mixer-Settler.

30 [0005] Una idea de este tipo se puede transmitir en principio también sobre la cristalización, porque también aquí se basa el efecto de separación (efecto de limpieza) en la repartición diferente de las impurezas individuales entre las fases de cristalización y agua madre. Sin embargo la transformación tecnológica del efecto de separación multiplicativo analógicamente a la extracción/rectificación es difícil, puesto que en los transiciones de fases se trata de transferencias de sólido-líquido.

35 [0006] Respecto a la dirección del procedimiento continuo clásico en equipamientos columnares existen una serie de publicaciones (DE 32 39 244 A1, EP 0242 18 A1, US 3 154 395, US 2 579 421, US 5 466 266, US 4 279 130). Estos procesos son complejos y propensos a fallos, los aparatos correspondientes complicados y adaptados sobre el problema de cristalización respectivo. A menudo a causa de condiciones de transición de sustancia difíciles tienen sólo un rendimiento de fondo escaso (G. Matz, "Fraktionierte Kristallisation", Chemie-Ingenieur-Technik, 52, (1980), Nr.7, S. 562- 570). En la práctica industrial a diferencia de columnas de rectificación o de extracción no se han podido imponer como procedimiento estándar

45 [0007] La alternativa a la dirección de procedimiento continuo clásico en equipamientos columnares está en un proceso de varias etapas de unidades de cristalización separadas, tecnológicamente similares. También esto puede ser configurado más o menos continuamente.

50 [0008] Se conoce una serie de procedimientos e instalaciones de cristalización fraccionados, polifásicos (véase por ejemplo US 4 787 985, US 5 127 921).

55 [0009] Según estas divulgaciones se reducen las pérdidas de rendimiento con cristalización múltiple con una conducción en contracorriente de agua madre y cristalización. Con una reconducción parcial de cristalización y agua madre sobre cada fase se puede aumentar además el efecto de limpieza para cada vez fase. Esto naturalmente va a expensas del rendimiento.

60 [0010] Una desventaja de los procedimientos e instalaciones conocidos hasta ahora es el alto coste de equipamiento y técnica de procedimientos. Una multitud de operaciones básicas técnicas de procedimiento, que se ponen en funcionamiento separadas cada una por sí sola, están interconectadas según el estado de la técnica conocido en el flujo de cantidades.

65 [0011] Según el documento US 5 127 921 por ejemplo por fase de cristalización se necesitan un cristalizador, un recipiente de solución, un dispositivo de separación sólido-líquido externo, y recipientes de tampón diversos para agua madre y cristalización. Además se necesitan bombas para el transporte de solución y dispositivos para la división de retroceso y para el caso de una evaporación de la solución además plantillas de destilación.

[0012] Esta compacidad tecnológica insuficiente lleva necesariamente a una interconexión compleja de las partes de instalaciones y en caso de alto número de fases a un de gasto alto de equipamiento. Por consiguiente también la automatización para el mantenimiento de un régimen en contracorriente estacionario y el mando para la sincronización de todas las etapas son muy problemáticos, sobre todo porque son necesarias seraraciones sólido-líquido externas (centrífugas, filtros etc.) y transportes de sustancia sólida entre separadores y recipientes de solución, que pueden ser muy costosas según la conformación del material de cristal (tamaños de grano).

[0013] También la separación de equipamiento entre procedimiento de disolución y cristalización es desventajoso, ya que se pueden formar sobre las superficies de enfriamiento del cristizador costras difícilmente resolubles. La cristalización se realiza según este procedimiento por enfriamiento de una solución a ser posible saturada. Por lo tanto el rendimiento se determina en primer lugar por el gradiente de la temperatura de la solubilidad. Esto significa desde el punto de vista económico a pesar del principio de contraflujo una disminución clara del margen de rendimiento. Muchas sustancias, sobre todo las sustancias activas farmacéuticas, no tienen gradiente de solubilidad suficiente, para lograr rendimiento económico con un gasto energético justificable.

[0014] Una evaporación adicional sería, aunque no descrita, ciertamente pensable, sin embargo requiere además de todos los altos gastos técnicos de instalaciones , otros gastos de equipamiento, tecnológicos y también logísticos.

[0015] También en el documento US 4 787 985 se describe un proceso de cristalización en contracorriente para la limpieza de sustancias químicas mediante una multitud de etapas repetitivas, tecnológicamente idénticas. Pero también aquí se conectan entre sí según cada fase varias operaciones básicas técnicas aparatosamente separadas: cristizador, recristalizador, dispositivo de filtro, separador, espesador y/o columnas de lavado y bombas. Se describe un proceso completamente continuo, pero el cual, como descrito en todos los ejemplos, sólo se adecua para cristalizaciones de fusión y no de solventes.

[0016] En el documento US 5 505 924 se describe igualmente un proceso de cristalización en contracorriente de varias etapas con correspondiente instalación. Dentro de las unidades de cristalización en forma de U se encuentran zonas de calentamiento y de enfriamiento a la resolución localmente separada y recristalización. El transporte de cristalización a la unidad de cristalización próxima se realiza como sustancia sólida sobre contenedores perforados, que en la zona de enfriamiento toman la cristalización. El agua madre se separa por el escurrido o lavado después de su eliminación de la zona de enfriamiento. Estos contenedores de material cristalizado se introducen entonces por una tecnología de transporte automatizable a la zona de calentamiento de la unidad de cristalización próxima para la resolución. Esta tecnología de transporte abierta sólo es adecuada para soluciones acuosas. Además la traslación de la cristalización no se realiza completamente. También aquí el procedimiento descrito es sólo empleable con una dependencia de temperatura suficientemente grande de la solubilidad. El rendimiento se determina exclusivamente a través de la diferencia de temperatura entre zona de calentamiento y zona de enfriamiento. Esto, como ya mencionado anteriormente, en muchos casos sin embargo no es suficiente para el logro de rendimientos económicos.

[0017] Otra desventaja de los procedimientos publicados especificados consiste en que para el mantenimiento del estado de sobresaturación de la solución durante la cristalización se transporta el calor necesario sobre las superficies de enfriamiento. Esto con tiempos de proceso más largos puede conducir a sedimentaciones difíciles de disolver, que pueden ser muy desventajosas para la estabilidad en la puesta en servicio estacionaria.

[0018] Para materiales cristalizados, que no cristalizan en suspensión, sino que tienden a la sedimentación sobre superficies de aparatos, los procedimientos e instalaciones según el estado de la técnica especificado no son adecuados.

[0019] Además componentes de grano fino pueden dificultar fuertemente una filtración externa y lavado en dependencia de las características de cristalización.

[0020] Otras técnicas de procedimiento y equipamientos para la cristalización fraccionada polifásica se han desarrollado hasta ahora sobre todo en el sector de la cristalización de fusión (véase por ejemplo EP 0891 798 A1 así como G. Wellinghoff, K. Wintermantel: "Schmelzkristallisation theoretische Voraussetzungen und technische Grenzen", Chemie-Ingenieur-Technik Nr. 9., S. 881-891). Estos procedimientos se basan sobre todo en la conformación de capas de cristal sobre superficies metálicas, por lo cual es posible una separación tecnológicamente sencilla de agua madre y cristalización. Estos procedimientos sin embargo generalmente a causa de la sensibilidad térmica de muchas sustancias farmacéuticas son inadecuados para su limpieza en el punto de fusión.

[0021] DE 602 07 852 A1 divulga un procedimiento de cristalización en el que se ponen en servicio varios cristalizadores simultáneamente de manera continua (no de forma discontinua) en la corriente continua (no en el contraflujo). En las fases de cristalización se alcanzan con ello grados de evaporación diversos de una suspensión y, como es común en la cristalización polifásica, fraccionada, no se realiza ninguna resolución y cristalización completa por fase. Bajo el ángulo visual de la cristalización de limpieza se trata de un procedimiento de una sola fase. El calor de evaporación es puesto a disposición a través de relajación gradual y con ello enfriamiento de la suspensión de una sobrepresión hasta nivel de presión normal. El destilado puede ser reconducido para la dilución y con ello para el mando a la limpieza.

[0022] En el procedimiento según el documento DE 602 07 852 A1 se realiza la recuperación de ácido tereftálico cristalino, que contiene menos de 150 partes por millón sobre masa de peso ((ppmw)) p-ácido toluico referido al peso del ácido tereftálico, que comprende cuatro pasos:

5 [0023] En la primera fase se impulsa una solución de p-ácido toluico y de ácido tereftálico con una temperatura de 260 hasta 320°C y una presión determinada, que es suficiente, para obtener el disolvente en la fase líquida.

10 [0024] En la segunda fase la solución de fase (1) se alimenta en una zona de cristalización, que comprende una multitud de cristalizadores conectados en serie, en la que se somete la solución de un enfriamiento por evaporación determinado de velocidad a través de reducción secuencial de la presión y la temperatura, para provocar la cristalización de ácido tereftálico, con lo cual la presión de la solución al final de la zona de cristalización es presión ambiental o menor.

15 [0025] En la tercera fase se realiza la condensación de los solventes vaporizados de los cristalizadores y la reconducción del solvente condensado en la zona de cristalización en un punto, que sigue sobre el cristalizador, del cual se obtuvo.

[0026] En la cuarta y última fase del procedimiento se realiza la obtención de ácido tereftálico cristalino sólido por separación líquido-sólido-líquido con presión ambiental.

20 [0027] La tarea de la presente invención consiste por consiguiente en indicar una disposición y un procedimiento para la fabricación de cristales de alta pureza, particularmente de agentes activos farmacéuticos térmicamente sensibles, en el proceso de cristalización en contraflujo, que no presentan las desventajas citadas previamente del estado de la técnica.

25 [0028] El objetivo de la presente invención consiste detalladamente en:

• proveer una tecnología de cristalización polifásica, basada en el principio en contracorriente, con la cual se puede producir con solo poco esfuerzo de maniobra manual y con alta fiabilidad y reproductibilidad un material cristalizado altamente puro con rendimiento muy bueno,

30 • proponer una solución compacta en cuanto a instalaciones técnicas, en las que las operaciones de resolución, cristalización, separación de fases no se realizan espacialmente o en cuanto a equipos separadas una de la otra, sino pueden ser realizadas dentro de un cristalizador (aparato estándar, preferiblemente reactor agitador térmico) sin periferia costosa,

35 • una separación de fases tecnológicamente fácil de efectuar así como transporte de sustancia para permitir la realización de contracorriente entre las fases de cristalización,

40 • indicar una solución en cuanto a técnica de instalaciones que prevea etapas accionadas paralelamente, en las cuales en relación a efecto de limpieza y rendimiento en todas las etapas se pueda lograr una medida alta de coincidencia y reproductibilidad.

• permitir un rendimiento de etapas, que en campos amplios sea ajustable de manera independiente de la dependencia de temperatura de la solubilidad,

45 • garantizar fases de cristalización, en las que se favorezca crecimiento de cristal y se inhiba la formación de gérmenes y por consiguiente se permita también un efecto de limpieza alto así como también una separación de fases buena,

• proveer una tecnología en gran parte automatizable y adaptable sin problema a la tarea de limpieza,

50 • evitar la evitación de alteraciones en el desarrollo del proceso a través de sedimentaciones cristalinas sobre componentes de cristalizador durante la fase de cristalización,

y con ello garantizar la realización de un modo de operación estacionario, casi continuo.

55 [0029] Esta tarea se soluciona con una disposición según la reivindicación 1 o 2 y un procedimiento según la reivindicación 9 o 10. Configuraciones ventajosas se indican en las reivindicaciones secundarias. El carácter del procedimiento según la invención y la disposición según la invención consiste en la fabricación de cristales de alta pureza a través de su cristalización polifásica de soluciones. En las fases de cristalización accionadas de forma discontinua según la invención, se guían el material cristalizado y agua madre sin separación externa del material cristalizado en contracorriente. Todos los transportes entre los cristalizadores ocurren secuencialmente y sólo como solución. Los procesos de resolución y de cristalización en los cristalizadores se ejecutan sin embargo paralelamente y respecto a las condiciones de proceso temporalmente de manera sincrónica. Por consiguiente se alcanza una eficiencia de procedimiento alta. El transcurso de sobresaturación durante la cristalización se ajusta igual a través de fases alternativas de calentamiento y de evaporación en vacío con un perfil de vacío adaptado a las particularidades del material para todos los cristalizadores. Los perfiles oscilatorios de temperatura producidos con ello favorecen el

60

65

crecimiento de cristal y el empobrecimiento de las impurezas. De esto resulta una reproductibilidad alta y concordancia tanto de los rendimientos como también de los efectos de limpieza para todas las fases de cristalización. Con una instalación compacta, en gran parte automatizada y bien adaptable al problema de limpieza, se puede obtener en manera de puesta en servicio casi continua con esfuerzo de maniobra sencillo un material cristalizado altamente puro con rendimiento muy bueno.

[0030] Esto se realiza según la presente invención de manera

- que de todos los cristalizadores durante la fase de cristalización en el servicio paralelo bajo mismas condiciones de temperatura y de presión en referencia a la cantidad utilizada, se vaporiza proporcionalmente la misma cantidad de disolvente continuamente y con esto se sincroniza la sobresaturación en todas las fases de cristalización

- que esta evaporación continua se realiza al vacío y se substraee el calor de evaporación necesario a tal objeto al volumen de suspensión, que con ello se enfría correspondientemente

- que el calor de evaporación se añade al volumen de suspensión antes de la fase de cristalización,

- que la fase de calentamiento y fase de evaporación (fase de cristalización) para todos los cristalizadores en el servicio paralelo se ponen en servicio alternativamente hasta que se alcanza el rendimiento de etapas necesario

- que todos los transportes entre los cristalizadores para la realización de contracorriente de agua madre y cristalización se realizan secuencialmente según un esquema de transcurso prefijable y solo se favorecen soluciones claras

- que estos transportes se realizan preferiblemente a través de controles de secuencia automatizados de poca maniobra (producción de diferencias de presión por vacío y/o gas inerte, circuito de válvulas o circuito de bombas)

- que la separación del agua madre del material cristalizado se realiza dentro del cristizador,

- que la función de proceso de la fase de cristalización de una fase preferiblemente comienza con el punto de ebullición con presión normal y finaliza con el punto de ebullición cerca de temperatura ambiente al vacío correspondiente,

- que para todos los cristalizadores se realiza de manera igual y a modo sincrónico la función de proceso como vacío controlado temporalmente en un margen de tiempo definido

- que por la sucesión alternativa de fases de calentamiento y de enfriamiento (perfiles oscilatorios de temperatura) se alcanza dentro de una fase de cristalización un engrosamiento de grano y mejoramiento del efecto de empobrecimiento, ya que sólo se disuelve el componente de grano fino en las fases de calentamiento y en las fases de enfriamiento se sobrecristaliza sobre los cristales más gruesos, es efecto bajo la condición, que por el mando dirigido de la sobresaturación mediante perfil de vacío se evita una regeneración de gérmenes y el crecimiento de cristal se ralentiza suficientemente para un empobrecimiento bueno de las impurezas

- que esto se da con una función de proceso adaptable óptimamente a la curva de solubilidad y las características de cristalización de la sustancia (en la bibliografía denominado dirección de proceso en la zona metaestable)

- que todos los cristalizadores destilan en un recolector de destilación común, desde el cual el destilado se redistribuye sobre los cristalizadores para la siguiente cadencia de disolución, y

- que el llenado de los cristalizadores se realiza con control de nivel con disolventes frescos del destilador, con lo cual los valores nominales de los niveles de llenado en los reactores individuales se establecen en dependencia del rendimiento deseado y de la función de solubilidad.

[0031] La invención se explica como sigue a mano de los ejemplos de realización mostrados en las figuras, sin estar limitada a los mismos.

[0032] Se muestra:

Fig. 1 una representación esquemática de un ejemplo de realización para la disposición según la invención para la fabricación de cristales de alta pureza y

Fig. 2 una representación esquemática de otro ejemplo de realización para la disposición según la invención para la fabricación de cristales de alta pureza.

### Ejemplo de realización 1

(Accionamiento de la disposición con fase de material cristalizado móvil)

- 5 [0033] Como se ve en la figura 1, la disposición consiste en varios cristalizadores (R0 hasta Rn, con lo cual n es un número entero  $y \geq 2$ ), n conductos de aguas madres (11 hasta 1n) para la fabricación de cristales de alta pureza con cada uno una válvula de cierre, n+1 conductos de cristalización (20 hasta 2n) con cada uno una válvula de cierre, n+1 válvulas de cierre (30 hasta 3n) para la dosificación de disolvente, n condensadores (41 hasta 4n) así como un recipiente de almacenamiento (5) para residuo, un recipiente de almacenamiento (6) para producto puro y un recipiente de almacenamiento (7) para disolvente destilado o disolvente fresco, con lo cual respectivamente los cristalizadores Rn y Rn-2 se unen al conducto de aguas madres 1n y respectivamente los cristalizadores Rn y Rn+1 se unen al conducto de cristalización 2n.
- 10 [0034] El conducto de aguas madres 11 conduce del cristizador R1 al recipiente de almacenamiento (5) para residuo, el conducto de cristalización 2n conduce del cristizador Rn al recipiente de almacenamiento (6) para producto puro.
- 15 [0035] Por medio de esta disposición es generable un flujo de aguas madres, que está orientado desde un cristizador al subsiguiente cristizador en dirección de pureza decreciente, así como un flujo de cristalización generable, que está orientado de un material cristalizado disuelto, estacionario de la cristalización al siguiente cristizador en dirección de pureza creciente.
- 20 [0036] En esta disposición el material cristalizado y agua madre son guiados uno hacia la otra de forma discontinua en las fases de cristalización individuales en la contracorriente, con lo cual se utiliza un número de cristalizadores (R0 hasta Rn) dependiente de la pureza deseada del material cristalizado.
- 25 [0037] En todos los cristalizadores de la disposición según la invención los conductos de aguas madres están equipados para la separación posiblemente completa del agua madre preferiblemente con un elemento de filtración, con lo cual estos conductos están provistos de válvulas de cierre, que preferiblemente se pilotan de manera eléctrica o neumática.
- 30 [0038] Ventajosamente todos los cristalizadores (R0 hasta Rn) están asociados a una fuente de vacío común y a un regulador de vacío común así como una fuente de gas inerte.
- [0039] Preferiblemente todos los cristalizadores son alimentados de una fuente de calentamiento común de manera paralela y cada cristizador individual está equipado con un sistema de regulación, sobre el que se controla la temperatura interna durante la fase de calefacción.
- 35 [0040] A cada cristizador (R1 hasta Rn) está asociado un condensador así como un destilador común, desde el cual se reparte disolvente fresco sobre los cristalizadores individuales. Ventajosamente todos los cristalizadores (R0 hasta Rn) están provistos de regulación de nivel y válvulas de cierre (30 hasta 3n) en el conductor de alimentación del disolvente fresco.
- 40 [0041] La instalación según la invención se acciona, guiándose el material cristalizado y agua madre uno hacia la otra de forma discontinua en las fases de cristalización individuales en la contracorriente, con lo cual después de la cristalización, comenzando con la fase de cristalización de la pureza más baja, se separa el agua madre dentro del cristizador del material cristalizado, este agua madre se transporta a la subsiguiente fase de cristalización en dirección de pureza descendente, mientras que el material cristalizado permanece en la fase de cristalización y allí se traslada, disuelve con el agua madre de la subsiguiente fase de cristalización en pureza más alta y/o con disolvente fresco, a continuación se transporta comenzando con la fase de cristalización de la pureza más alta a la siguiente fase de cristalización en dirección de la pureza más alta y allí se somete simultáneamente con todas las otras fases de cristalización a una cristalización.
- 45 [0042] Ventajosamente en las fases de cristalización individuales durante la cristalización en el servicio paralelo bajo mismas condiciones de temperatura y de presión referido a la cantidad utilizada, se vaporiza proporcionalmente de manera continua la misma cantidad de disolvente, con lo cual las sobresaturaciones y rendimientos se sincronizan en todas las fases de cristalización.
- 50 [0043] Preferiblemente con ello ocurre una evaporación continua al vacío, con lo cual el calor de evaporación necesario para tal objeto se sustrae al volumen de suspensión, que con ello se enfría correspondientemente.
- 55 [0044] Según la presente invención este vacío se realiza para todos los cristalizadores de manera igual y a modo sincrónico como función de vacío controlada temporalmente en un margen de tiempo definido, con lo cual esta función de vacío se controla temporalmente de manera que después de la formación primaria de gérmenes se realiza la otra cristalización por crecimiento de cristal y se impide otra formación de gérmenes.
- 60 [0045] La función de vacío de la fase de cristalización de una fase comienza preferiblemente con el punto de ebullición a presión normal y finaliza preferiblemente con el punto de ebullición cerca de la temperatura ambiente bajo vacío correspondiente.
- 65 [0046] En el procedimiento según la invención el calor de evaporación se alimenta al volumen de suspensión en una fase de calentamiento antes de la fase de evaporación (fase de cristalización), con lo cual fase de calentamiento y fase

de evaporación (fases de cristalización) se ponen en servicio de manera alternativa hasta que se logra el rendimiento de etapas necesario. Según la invención se accionan paralelamente tantas fases de cristalización mediante los cristalizadores (R1 hasta Rn), hasta que se alcanza la pureza necesaria en la cristalización.

5 [0047] En la forma de realización representada en la figura 1 de la disposición según la invención a cada cristalizador se le asocia una fase de pureza determinada, por ejemplo al cristalizador R1 la fase de pureza 1. Los cristalizadores en cuanto al transporte de aguas madres se conectan a través de los conductos de aguas madres de cristalizador Rn según cristalizador Rn-2. El material cristalizado se transporta por el conducto de cristalización después de cada cristalización de la fase de pureza más baja en dirección a pureza más alta.

10

### Ejemplo de realización 2

(Accionamiento de la disposición con fase de cristalización estacionaria)

15 [0048] En otra posible forma de realización del accionamiento de la disposición según la invención según Fig. 2 la cristalización, mientras pasa el proceso de limpieza polifásico, por ejemplo fase de pureza 1 ... 4, permanece fija en un cristalizador determinado. El transporte de aguas madre se realiza respecto a las etapas de pureza según el mismo esquema que con el ejemplo de realización anterior (conducción en contraflujo de fase de pureza n según fase de pureza n-2). Puesto que sin embargo los cristalizadores contienen después de cada fase de cristalización otras etapas de pureza, la interconexión debe ser correspondientemente flexible para el transporte de aguas madres. R0 sirve como en figura 1 como recipiente de solución para el producto bruto y el agua madre de fase de pureza 2. La alimentación de la solución de R0 se realiza en el cristalizador respectivo con la fase de pureza 1. Esto cambia después de cada fase de cristalización. Cuando en un cristalizador se logra la fase de pureza más alta, comienza después de descarga del material cristalizado con alimentación de producto bruto y agua madre de la fase 2 como solución del ciclo de limpieza en este cristalizador de nuevo. Las fases de cristalización ocurren según el mismo procedimiento según la invención en todos los cristalizadores respecto a las condiciones de proceso temporalmente de forma sincrónica y de la misma manera.

20

25

### Ejemplo de realización 3

30

(Accionamiento de la disposición para la separación de mezclas de sustancia)

[0049] Otra forma de realización del accionamiento consiste en la combinación de dos disposiciones según Fig. 1 o Fig. 2 a una sección de sobrelimpieza y una de recuperación. En este caso existe la posibilidad de separar completamente las mezclas no eutécticas o efectuar la separación hasta el grado teóricamente posible. El producto bruto es entonces alimentado sobre la fase de pureza, que corresponde a su grado de impureza. Todas las fases de cristalización con grado de pureza más alto se asocian entonces a la sección de purificación y todas las fases con grado de pureza más bajo se asocian a la sección de recuperación. Con ello eventualmente es razonable, por reconducción de cristalización o de agua madre purificado reforzar en los extremos respectivos de la cadena de limpieza el efecto de limpieza o efecto de purificación.

35

40

[0050] La ventaja de la tecnología de cristalización polifásica según la invención consiste en que el factor cinético de la transición de sustancia es controlable de manera segura, es decir, que la sobresaturación y el crecimiento de grano se ejercitan de manera que no sólo surge una cristalización gruesa, fácil de separar, sino también se alcanza de manera reproducible una disminución máxima de las impurezas. Por el procedimiento según la invención y mediante la disposición según la invención los parámetros críticos, que influyen en la sobresaturación y el crecimiento de grano, son controlables del mismo modo temporalmente de forma sincronizada en la multitud de fases de cristalización, de modo que la reproductibilidad del efecto de limpieza es dada, que es singularmente significativa para la garantía de la calidad y la validación del procedimiento de fabricación de sustancias activas farmacéuticas.

45

50

[0051] Todas las características representadas en la descripción, en las reivindicaciones sucesivas y en los dibujos pueden ser esencial de la invención tanto de manera individual como también en cualquier combinación entre sí.

### Lista de referencias

55

[0052]

- R0 hasta R4 - cristalizadores (reactores de agitación)
- 11 hasta 14 - conductos de aguas madres con válvula de cierre y elemento de filtración
- 20 hasta 24 - conductos de cristalización con válvula de cierre
- 30 hasta 34 - válvulas de cierre para la dosificación de disolvente
- 41 hasta 44 - condensadores
- 5 - recipiente de almacenamiento para residuo
- 6 - recipiente de almacenamiento para producto puro
- 7 - recipiente de almacenamiento para disolventes
- 65 80 hasta 84 - conductos de aspiración con válvula de cierre y elemento de filtración
- 90 hasta 96 - conductos de suministro con válvula de cierre

99 - conducto de transporte central  
n - número entero ( $\geq 0$ )



## REIVINDICACIONES

1. Disposición para la fabricación de cristales de alta pureza que comprende una multitud de cristalizadores, conductos de agua madre y conductos de cristalización, **caracterizada por el hecho de que** la pluralidad de n+1 cristalizadores (R0 hasta Rn) presenta n conductos de agua madre (11 hasta 1n) con cada uno respectivamente una válvula de cierre y n +1 conductos de cristalización (20 hasta 2n) con cada uno respectivamente una válvula de cierre, estando unidos los cristalizadores (R0 hasta Rn) por medio de los conductos de agua madre (11 hasta 1n) y los conductos de cristalización (20 hasta 2n) de manera que en el estado de funcionamiento es generable un flujo de agua madre, que se orienta desde un cristizador al cristizador subsiguiente en dirección de pureza decreciente, y es generable un flujo de cristalización, que se orienta desde un cristizador disuelto antes de la cristalización hasta el subsiguiente cristizador en dirección de pureza más alta, y la disposición posee n + 1 válvulas de cierre (30 hasta 3n) para la dosificación de disolvente, n condensadores (41 hasta 4n) así como un recipiente de almacenamiento (5) para residuo, un recipiente de almacenamiento (6) para producto puro y un recipiente de almacenamiento (7) para destilado y / o disolvente fresco, que se unen por medio de conductos a los cristalizadores (R0 hasta Rn), con lo cual n es en todo caso un número entero y  $\geq 2$ .
2. Disposición para la fabricación de cristales de alta pureza que comprende una multitud de cristalizadores, conductos de agua madre y conductos de cristalización, **caracterizada por el hecho de que** la pluralidad de n+1 cristalizadores (R0 hasta Rn), se conecta cada uno con respectivamente un conducto de aspiración (80 hasta 8n) con válvula de cierre y así como respectivamente cada uno con un conducto de suministro (90 hasta 9n) con válvula de cierre, n condensadores (41 hasta 4n), un recipiente de almacenamiento (5) para residuo, un recipiente de almacenamiento (6) para producto puro y un recipiente de almacenamiento (7) para destilado o disolvente fresco con válvula de cierre (30) asignada para la dosificación de disolvente, conectándose todos los cristalizadores (R0 hasta Rn) y todos los recipientes de almacenamiento (5 - 7) con sus conductos de aspiración (80 hasta 8n) o conductos de suministro (90 hasta 9[n+2]) por medio de un conducto de transporte central (99), de modo que en el estado operativo es generable un flujo de agua madre, que se orienta desde un cristizador con la fase de pureza n al subsiguiente cristizador con la fase de pureza n-2 en dirección de pureza decreciente, siendo n en todo caso un número entero y  $\geq 2$ .
3. Disposición para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio en contracorriente según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por el hecho de que** los conductos de agua madre / conductos de aspiración están provistos de un elemento de filtración para la separación a ser posible completa del agua madre.
4. Disposición para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio en contracorriente según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por el hecho de que** todos los cristalizadores (R0 hasta Rn) y recipientes de almacenamiento (5, 6, 7) se asocian a una fuente de vacío común y un regulador de vacío común y a una fuente de gas inerte.
5. Disposición para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio de contracorriente según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por el hecho de que** todos los cristalizadores se alimentan de manera paralela de una fuente de calefacción común y cada cristizador individual está provisto de un sistema de regulación, mediante el cual la temperatura interna es controlable durante la fase de calefacción.
6. Disposición para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio de contracorriente según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por el hecho de que** a los cristalizadores (R1 hasta Rn) se asocian respectivamente un condensador así como un destilador común, desde el cual es repartible disolvente fresco sobre los cristalizadores individuales.
7. Disposición para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio de contracorriente según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por el hecho de que** todos los cristalizadores (R0 hasta Rn) están provistos de regulación de nivel y válvula de mando (30 hasta 3n) en el conducto del disolvente fresco.
8. Disposición para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio de contracorriente según la reivindicación 2, **caracterizada por el hecho de que** los conductos de suministro (90 hasta 9n) de los cristalizadores están cerrados con sus válvulas de cierre, pudiendo añadirse las soluciones y disolventes por medio de los conductos de aspiración (80 hasta 8n).
9. Procedimiento para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio de contracorriente bajo aplicación de una disposición según una o varias de las reivindicaciones 1 y 3 hasta 7 en el que el material cristalizado y el agua madre se guían uno hacia la otra de forma discontinua en contracorriente en las fases de cristalización individuales (R0 hasta Rn), donde después de la cristalización, comenzando con la fase de cristalización de pureza más baja, el agua madre dentro del cristizador se separa del material cristalizado, este agua madre se transporta a la subsiguiente fase de cristalización en dirección de pureza descendente, mientras que el material cristalizado permanece en la fase de cristalización y allí se traslada y disuelve con el agua madre desde la subsiguiente fase de cristalización de pureza más alta y/o con disolvente fresco, a continuación se transporta comenzando en la fase de cristalización de la pureza más alta a la siguiente fase de cristalización en dirección de pureza más alta y allí se somete simultáneamente a una cristalización con todas las otras fases de cristalización.

- 5 10. Procedimiento para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio de contracorriente bajo aplicación de una disposición según una o varias de las reivindicaciones 2 hasta 8 donde se guían el material cristalizado y agua madre de forma discontinua en contracorriente uno hacia la otra en las fases de cristalización individuales, donde después de la cristalización, comenzando con la fase de cristalización de pureza más baja, el agua madre dentro de un cristizador se separa del material cristalizado, este agua madre se transporta a la subsiguiente fase de cristalización en dirección de pureza descendente, mientras que el material cristalizado permanece en la fase de cristalización y allí se traslada y se soluciona con el agua madre de la subsiguiente fase de cristalización de una pureza más alta y/o con disolvente fresco, y simultáneamente se somete con todas las otras fases de cristalización a una cristalización.
- 10 11. Procedimiento para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio en contracorriente según la reivindicación 9 o 10, **caracterizado por el hecho de que** en las fases de cristalización individuales durante la cristalización en el servicio paralelo bajo las mismas condiciones de temperatura y de presión, en referencia a la cantidad utilizada se evapora proporcionalmente de manera continua la misma cantidad de disolvente.
- 15 12. Procedimiento para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio en contracorriente según la reivindicación 9 o 10, **caracterizado por el hecho de que** las sobresaturaciones y rendimientos se sincronizan en todas las fases de cristalización.
- 20 13. Procedimiento para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio de contracorriente según la reivindicación 9 o 10, **caracterizado por el hecho de que** se realiza una evaporación continua al vacío y el calor de evaporación necesario para tal objeto se substraer al volumen de suspensión, que en consecuencia se enfría correspondientemente.
- 25 14. Procedimiento para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio de contracorriente según la reivindicación 9 o 10, **caracterizado por el hecho de que** el vacío se realiza para todos los cristizadores de igual manera y sincrónicamente como función de vacío controlada temporalmente en un margen de tiempo definido.
- 30 15. Procedimiento para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio de contracorriente según la reivindicación 9 o 10, **caracterizado por el hecho de que** la función de vacío se controla temporalmente de manera que después de la formación de gérmenes primaria se realiza la otra cristalización por crecimiento de cristal y se impide otra formación de gérmenes.
- 35 16. Procedimiento para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio de contracorriente según la reivindicación 9 o 10, **caracterizado por el hecho de que** la función de vacío de la fase de cristalización de una fase comienza con el punto de ebullición manteniendo una presión normal y finaliza con el punto de ebullición cerca de la temperatura ambiente con el vacío correspondiente.
- 40 17. Procedimiento para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio de contracorriente según la reivindicación 9 o 10, **caracterizado por el hecho de que** el calor de evaporación se suministra al volumen de suspensión en una fase de calentamiento antes de la fase de evaporación (fase de cristalización).
- 45 18. Procedimiento para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio de contracorriente según la reivindicación 9 o 10, **caracterizado por el hecho de que** la fase de calefacción y la fase de evaporación (fase de cristalización) se ponen en servicio de manera alterna hasta que se alcanza el rendimiento de etapas necesario.
- 50 19. Procedimiento para la fabricación de cristales de alta pureza en el principio de contracorriente según la reivindicación 9 o 10, **caracterizado por el hecho de que** se ponen en servicio paralelamente R1 hasta Rn fases de cristalización, hasta que se alcanza la pureza necesaria en el material cristalizado.
- 50 20. Procedimiento para la separación de mezclas de sustancia bajo aplicación de la combinación de dos disposiciones según una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 8, que se ponen en servicio en el procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 9 hasta 19, donde una disposición se acciona como sección de purificación y la otra disposición se acciona como sección de recuperación y el producto bruto se alimenta sobre la fase de pureza, que corresponde a su grado de impureza.

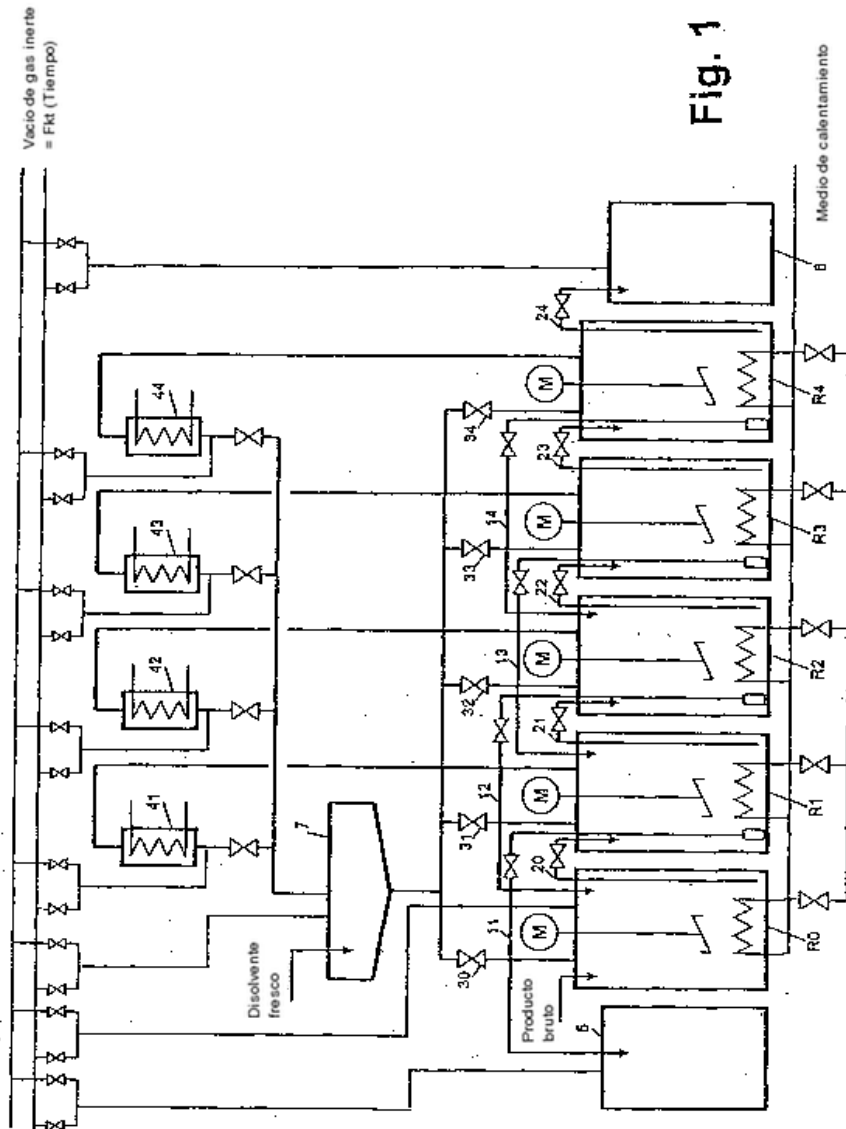


Fig. 1

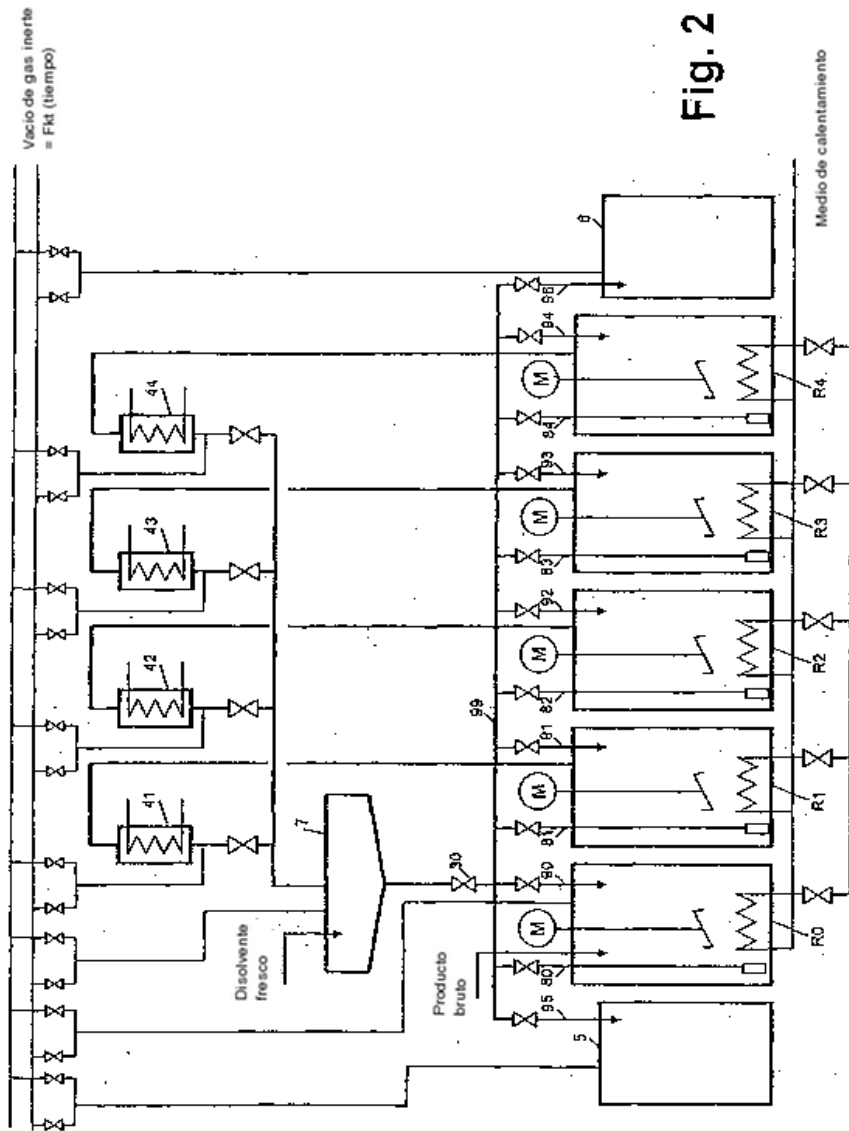


Fig. 2