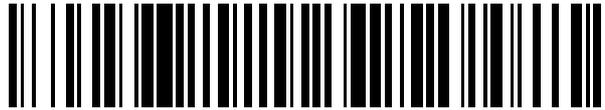


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 304**

51 Int. Cl.:

B01J 2/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2002 E 02772621 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013 EP 1441845**

54 Título: **Método para la producción de partículas**

30 Prioridad:

07.11.2001 GB 0126716

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.09.2013

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS , GB**

72 Inventor/es:

**NICOLA, MAZIN y
GRAY, NEALE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 422 304 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

Método para la producción de partículas

La presente invención se refiere a la producción de partículas y, en particular, pero no exclusivamente, a la producción de partículas con un tamaño controlado y/o forma cristalina definida.

5 Muchas industrias necesitan que sus materias primas sólidas particuladas cumplan con rigurosas especificaciones en cuanto a tamaño y forma. Algunas requieren partículas o cristales muy pequeños con limitaciones estrechamente definidas en cuanto al intervalo del tamaño y de la forma.

10 En la industria alimentaria, sería ventajoso obtener materias primas como polvos particulados sólidos con tamaños de malla pequeños y distribuidos de forma muy estrechos con el fin de distribuir más uniformemente el ingrediente del sabor en sus productos de comida preparada.

Las industrias relacionadas con el color en la forma de materias de tintes y pigmentos necesitan materiales particulados pequeños, uniformes y estrechamente definidos para distribuir mejor y más uniformemente dichos tintes y pigmentos en suspensión o disolución en la totalidad en sus pinturas, tintas de impresión y medios de impresión de textiles.

15 La industria del plástico también tiene la necesidad de partículas muy pequeñas de una variedad de materiales poliméricos tales como poliestireno, poli(cloruro de vinilo), poli(acrilamida), etc.

20 La propiedad conocida como polimorfismo es la capacidad de los materiales cristalinos de existir en una variedad de formas o de estructuras a pesar de ser químicamente indistinguibles unas de otras. La estructura o forma cristalina pueden tener un efecto sobre las propiedades del material. A la vista de esto, además del control del tamaño de las partículas (malla) de sus materias primas, algunas industrias necesitan cristales de forma muy bien definida para la rigurosa exclusión de cristales de tamaños similares de otras formas.

25 Las industrias química y farmacéutica tienen una demanda particular de partículas pequeñas para un amplio intervalo de aplicaciones. Por ejemplo, las materias primas y los productos intermedios de pequeño tamaño de partícula son ventajosos por su mayor facilidad de disolución, reactividad química mejorada y mayor facilidad de secado.

30 La industria farmacéutica en particular tiene un requisito importante para el uso de partículas de tamaño controlado en formulaciones de fármacos. Existen varios métodos disponibles para el suministro de sistemas de administración controlada de fármacos. El tamaño de las partículas y la forma de los cristales son características importantes que afectan al rendimiento y a la eficacia de los fármacos ingeridos, ya sea en forma de comprimidos, polvos o suspensiones. Las partículas pequeñas de forma micro-cristalina, debido a su gran área superficial, se absorben más rápidamente que las partículas más grandes y por lo tanto tienen una actividad más rápida. Lo contrario también es cierto. Por lo tanto, la velocidad de liberación de los ingredientes activos se puede controlar controlando el tamaño de las partículas a partir de las que está hecho el fármaco.

35 El control del tamaño de partícula también es importante en situaciones en las que se administra un fármaco a través de la piel en, por ejemplo, el suministro de analgésicos y vaso-dilatadores, tales como extractos de capsicum, usados como un medio para tratar y acelerar la curación de los esguinces y daños musculares. Los supositorios, que dependen para su eficacia de la capacidad del compuesto farmacéutico activo de penetrar a través de la mucosa rectal, han demostrado ser un medio valioso para la administración de fármacos. La opinión de que "los parches de piel" que comprenden o están impregnados con compuestos farmacéuticamente activos pueden tener considerables ventajas ha estado creciendo en popularidad en los últimos años. Los parches de terapia de reemplazo hormonal y los parches de nicotina son ahora un medio ampliamente usado y eficaz para la administración de moléculas activas a través de la epidermis.

45 En algunas aplicaciones donde se desea una administración prolongada de fármacos, tales como en ciertos preparados fríos comunes, se usa una mezcla de partículas de diversos tamaños para que los beneficios terapéuticos duren durante largos períodos de tiempo.

50 Los métodos tradicionales para producir partículas sólidas incluyen molienda o trituración, molienda en frío y secado por pulverización. Sin embargo, estas técnicas adolecen de varios inconvenientes, tales como la destrucción de la forma cristalina del material, la introducción de energía térmica que puede causar que el ingrediente activo, tal como un agente farmacéuticamente activo, se descomponga, y la exposición al aire que puede dar lugar a la oxidación de un componente.

En los últimos años, las técnicas para producir partículas sólidas que emplean un fluido supercrítico, en particular dióxido de carbono supercrítico, han estado bajo un intenso escrutinio por muchas industrias.

Estas técnicas se basan en las propiedades peculiares de un fluido, tal como dióxido de carbono, en un estado supercrítico (es decir, un fluido que está al mismo tiempo a una temperatura por encima de su temperatura crítica

(31 °C para el dióxido de carbono) y a una presión por encima de su presión crítica (74 bares para el dióxido de carbono)) para mezclarse, dispersarse y extraer casi de forma simultánea con un portador que contiene una sustancia, formando de este modo pequeñas partículas de la sustancia. Al usar este proceso para formar partículas muy pequeñas, se alimenta una corriente de formulación que comprende una sustancia (por ejemplo, un agente farmacéutico activo) en un portador a una cámara capaz de resistir presiones por encima de 300 a 500 bares. La cámara se presuriza sustancialmente por encima de la presión crítica del fluido supercrítico (por ejemplo 100 a 300 bares para el dióxido de carbono) y se mantiene a una temperatura por encima de la temperatura crítica del fluido supercrítico (por ejemplo, 40-60 °C para el dióxido de carbono). La corriente de formulación se pone en contacto con un flujo de alta velocidad del fluido supercrítico (por ejemplo dióxido de carbono a una temperatura de 40 a 60 °C y a una presión de 100 a 300 bares). El fluido supercrítico de alta velocidad se mezcla instantáneamente con la corriente de la formulación, se rompe en gotitas y extrae sustancialmente de forma simultánea el portador de la corriente de formulación, formando de este modo las partículas del sólido contenido previamente en el portador.

Una desventaja importante de usar fluidos en un estado supercrítico es su coste; el coste del capital de las diversas cámaras, bombas, boquillas, intercambiadores de calor, etc., todos deben ser capaces de resistir y funcionar bajo presiones extremadamente altas. Por otra parte, el dióxido de carbono, que es el fluido supercrítico preferido de elección, es ácido en presencia de agua. Por consiguiente, el dióxido de carbono supercrítico puede causar una reducción en el pH de la sustancia a niveles inaceptablemente bajos, por ejemplo, al reaccionar con el agua de cristalización de la sustancia. Por lo tanto, si la sustancia es inestable a pH ácido, esto puede excluir el uso del dióxido de carbono supercrítico.

En un intento de superar las desventajas anteriormente mencionadas del uso de fluidos en estado supercrítico, en particular del dióxido de carbono supercrítico, se han investigado procesos alternativos que usan fluidos en un estado no supercrítico para producir partículas con un tamaño controlado y/o forma cristalina definida, tales como el descrito en la solicitud de patente internacional WO-A-01/36078 por Advanced Phytonics Limited. Un método particular descrito en esta solicitud de patente implica poner en contacto una formulación que contiene una sustancia y un disolvente portador, tal como un disolvente portador orgánico, con un disolvente hidrofluorocarbono licuado en un estado no supercrítico. Adecuadamente, el disolvente portador se extrae en el hidrofluorocarbono que hace que la sustancia precipite en forma de partículas sólidas. Aunque este método ha ido de alguna manera solucionando los problemas asociados con la producción de partículas con un tamaño controlado y/o con una forma cristalina definida usando fluidos en un estado no supercrítico, por lo general, es necesario disponer de un prolongado tiempo de contacto entre el hidrofluorocarbono y la formulación de modo que se produzcan las partículas de un tamaño aceptable en el punto de recogida específico. Esto reduce el rendimiento y por lo tanto la viabilidad comercial del proceso. Se conocen otros procesos para hacer partículas, por ejemplo el documento de patente de número GB-A-638.564 describe un proceso en el que una corriente de una disolución de una sustancia se rompe en gotas por chorros múltiples de un líquido inmiscible en aire. El documento de patente de número US 5.770.559 describe un método de fabricar partículas de una sustancia y de un material anfífilo usando fluidos supercríticos.

La presente invención pretende resolver los problemas técnicos anteriormente mencionados con la producción de partículas sólidas usando un fluido en un estado no supercrítico.

Según un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar partículas de una sustancia según la reivindicación 1.

Por el término "ambas la primera y segunda corriente de disolvente están en un estado no supercrítico" se quiere decir que la primera corriente de disolvente no está en o no está por encima de su temperatura crítica y presión crítica de forma simultánea, y que la segunda corriente de disolvente no está en o no está por encima de su temperatura crítica y la presión crítica de forma simultánea.

El proceso de la presente invención se dirige a los problemas técnicos anteriormente mencionados asociados con la producción de partículas sólidas, en particular, con la producción de partículas sólidas usando una corriente de disolvente que está en un estado no supercrítico. Inesperadamente, se ha identificado que un problema importante de la producción de pequeñas partículas de una sustancia a partir de una formulación usando una corriente de disolvente en un estado no supercrítico se debe, al menos en parte, a la incapacidad de la corriente del disolvente para mezclarse y/o dispersarse rápidamente con el disolvente portador de la formulación antes de la extracción del disolvente portador. En particular, si no se logra una dispersión eficaz de la corriente del disolvente y del disolvente portador de la formulación entonces, esto puede dar lugar a la precipitación de partículas relativamente grandes de la sustancia de la formulación y/o a la precipitación de la sustancia después del punto de recogida deseado, por ejemplo, un filtro en el aparato. Típicamente, con el fin de promover la dispersión y/o la mezcla de una corriente de disolvente en un estado no supercrítico con el disolvente portador de la formulación es necesario mezclar la corriente del disolvente y la formulación durante periodos de tiempo relativamente largos. Inesperadamente, se ha encontrado que poniendo en contacto una formulación que incluye una sustancia con una primera y una segunda corriente de disolvente, estando ambas en un estado no supercrítico, se promueve la mezcla y/o dispersión mejorada de las corrientes de disolvente con el disolvente portador de la formulación, en comparación con el contacto prolongado de una corriente de formulación con una única corriente de disolvente en un estado no supercrítico. Por otra parte, la mezcla y/o dispersión de las corrientes de disolvente con el disolvente portador de la formulación puede ocurrir inmediatamente antes de o sustancialmente de forma simultánea a la extracción del

disolvente portador de la formulación en las corrientes de disolvente. En otras palabras, el proceso de la presente invención permite una inter-dispersión física en gran medida mejorada de gotitas muy pequeñas de una corriente de disolvente en un estado no supercrítico y de un disolvente portador de la formulación.

5 Por consiguiente, el proceso de la presente invención que usa corrientes de disolvente en un estado no supercrítico se puede usar para formar partículas relativamente pequeñas de la sustancia en el punto de recogida deseado, en comparación con un proceso comparable que incluye una única corriente de disolvente en un estado no supercrítico, sin el requisito de mezclar las corrientes de disolvente con la corriente de la formulación durante un período de tiempo relativamente largo. Así, el rendimiento del proceso en comparación con un proceso comparable que incluye una única corriente de disolvente en un estado no supercrítico se puede incrementar sustancialmente, aumentando de este modo la viabilidad comercial del proceso.

10 Aunque sólo en teoría, se cree que una corriente de disolvente en un estado no supercrítico típicamente tiene una relativamente alta densidad específica, alta tensión superficial y baja capacidad de difusión lo que inhibe la mezcla y/o dispersión con otro disolvente, en comparación con una corriente de disolvente en un estado supercrítico que exhibe unas excelentes características de dispersión y de mezcla. Se cree que el uso de dos corrientes de disolvente en un estado no supercrítico puede modificar las propiedades físicas, tales como la densidad específica y la tensión superficial, de una corriente de formulación de modo que sean similares a las de las corrientes de disolvente, promoviendo de este modo una mezcla y dispersión más eficaz de la formulación y las corrientes de disolvente.

15 En el proceso de la presente invención, la primera formulación se pone en contacto inicialmente con la primera corriente de disolvente para formar una mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de disolvente, y la mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de disolvente se pone en contacto entonces con la segunda corriente de disolvente para causar la formación de partículas de la primera sustancia, y la mezcla resultante se somete a un proceso de separación causando de este modo la separación de la primera sustancia de la primera y segunda corriente de disolvente.

20 Inesperadamente, se ha encontrado que el contacto inicial entre la primera formulación y la primera corriente de disolvente para formar una mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de disolvente puede promover el aumento de la mezcla y de la dispersión de la segunda corriente de disolvente con la mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de disolvente. Por otra parte, la mezcla y dispersión de la segunda corriente de disolvente con la mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de disolvente se puede producir inmediatamente antes de o sustancialmente de forma simultánea a la extracción del disolvente portador de la formulación en la primera y segunda corriente de disolvente, causando de este modo la formación de partículas relativamente pequeñas de la primera sustancia en el punto de recogida deseado, sin el requisito de mezclar la primera formulación con las corrientes de disolvente para períodos de tiempo relativamente largos.

25 Aunque sólo en teoría, se cree que la primera corriente de formulación se diluye y sus propiedades físicas se modifican por contacto con la primera corriente de disolvente, de modo que la mezcla resultante tiene una densidad específica y una tensión superficial similar a la de la segunda corriente de disolvente, promoviendo de este modo una mezcla y dispersión más eficiente con la segunda corriente de disolvente. Parece que la modificación de las propiedades físicas de la formulación por la primera corriente de disolvente es la primordial influencia de promover la mezcla con la segunda corriente de disolvente.

30 Preferiblemente, la primera formulación se pone en contacto con una cantidad suficiente de la primera corriente de disolvente para prevenir la formación de las partículas de la sustancia, o permitir la formación parcial de partículas, pero promoviendo la mezcla y la dispersión eficaz de la formulación combinada y de la primera corriente de disolvente con la segunda corriente de disolvente.

35 La cantidad de la primera formulación que se pone en contacto con la primera corriente de disolvente depende de, entre otras cosas, la primera sustancia de la formulación, el disolvente portador de la formulación y la composición de la primera corriente de disolvente. La cantidad preferida de la primera corriente de disolvente a poner en contacto con la primera formulación se puede determinar por técnicas experimentales de rutina. En determinadas circunstancias, se pueden poner en contacto más de 10 volúmenes de la primera corriente de disolvente con la primera formulación.

40 Preferiblemente, se pone en contacto un volumen de la formulación con menos de o igual a 10 volúmenes de la primera corriente de disolvente, más preferiblemente menos de o igual al 7 volúmenes de la primera corriente de disolvente, más preferiblemente menos de o igual a 5 volúmenes de la primera corriente de disolvente.

45 Preferiblemente, se pone en contacto un volumen de la formulación con más de o igual a 1 volumen de la primera corriente de disolvente, más preferiblemente más de o igual a 2 volúmenes de la primera corriente de disolvente, más preferiblemente más de o igual a 3 volúmenes de la primera corriente de disolvente.

50 Preferiblemente, la primera corriente de disolvente y la formulación combinadas se pone en contacto con menos de o igual a 25 volúmenes de la segunda corriente de disolvente, más preferiblemente menos de o igual a 20

volúmenes de la segunda corriente de disolvente, más preferiblemente menos de o igual a 15 volúmenes de la segunda corriente de disolvente.

5 Preferiblemente, la primera corriente de disolvente y la formulación combinada se pone en contacto con más de o igual a 8 volúmenes de la segunda corriente de disolvente, más preferiblemente más de o igual a 10 volúmenes de la segunda corriente de disolvente, más preferiblemente más de o igual a 12 volúmenes de la segunda corriente de disolvente.

Del mismo modo, la cantidad preferida de la primera corriente de disolvente y de la formulación combinada a poner en contacto con la segunda corriente de disolvente se puede determinar mediante técnicas experimentales de rutina.

10 Una realización preferida adicional de la presente invención, incluye además la etapa de poner en contacto la primera formulación que incluye la primera sustancia, la primera y segunda corrientes de disolvente con una segunda formulación que incluye una segunda sustancia formando de este modo partículas de la primera sustancia y de la segunda sustancia, y someter la mezcla resultante a un proceso de separación causando de este modo la separación de la primera y segunda sustancias de la primera y segunda corriente de disolvente.

15 Adecuadamente, cuando se emplea una segunda formulación en el proceso de la presente invención, la primera formulación se pone en contacto con la primera corriente de disolvente para formar una mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de disolvente, la mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de disolvente se pone entonces en contacto con la segunda formulación y con la segunda corriente de disolvente causando de este modo la formación de partículas de la primera sustancia y de la segunda sustancia, y la mezcla resultante se somete a un proceso de separación causando de este modo la separación de la primera y segunda sustancia de la primera y segunda corriente de disolvente.

20 Preferiblemente, la mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de disolvente se pone en contacto de forma simultánea con la segunda formulación y la segunda corriente de disolvente.

25 Preferiblemente, la segunda formulación se pone en contacto con la segunda corriente de disolvente para formar una mezcla de la segunda formulación y de la segunda corriente de disolvente, y la mezcla de la segunda formulación y de la segunda corriente de disolvente se pone en contacto entonces con la mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de disolvente causando de este modo la formación de partículas de la primera sustancia y la segunda sustancia, y la mezcla resultante se somete a un proceso de separación causando de este modo la separación de la primera y de la segunda sustancia de la primera y segunda corriente de disolvente.

30 Adecuadamente, cuando se emplea una segunda formulación en el proceso de la presente invención, la primera formulación se pone en contacto con la primera corriente de disolvente y con la segunda formulación para formar una mezcla de la primera formulación, de la segunda formulación y de la primera corriente de disolvente, la mezcla de la primera formulación, de la segunda formulación y de la primera corriente de disolvente se pone en contacto entonces con la segunda corriente de disolvente causando de este modo la formación de partículas de las primera y segunda sustancias, y la mezcla resultante se somete a un proceso de separación causando de este modo la separación de las primera y segunda sustancias a partir de la primera y segunda corrientes de disolvente.

35 Cuando se emplea una segunda formulación en el proceso de la presente invención, una realización preferida adicional de la presente invención incluye además la etapa de poner en contacto la primera formulación, la segunda formulación, la primera corriente de disolvente y la segunda corriente de disolvente con una tercera corriente de disolvente en un estado no supercrítico causando de este modo la precipitación de las primera y segunda sustancias, y someter la mezcla resultante a un proceso de separación causando de este modo la separación de las primera y segunda sustancias de las primera, segunda y tercera corrientes del disolvente.

40 Preferiblemente, cuando se emplea una tercera corriente de disolvente en el proceso de la presente invención, la primera formulación se pone en contacto con la primera y segunda corriente de disolvente según las realizaciones descritas anteriormente en la presente memoria para formar una mezcla de la primera formulación, de la primera y segunda corriente de disolvente, la segunda formulación se pone en contacto con la tercera corriente de disolvente para formar una mezcla de la segunda formulación y de la tercera corriente de disolvente, y la mezcla de la primera formulación, de la primera y segunda corriente de disolvente se pone en contacto con la mezcla de la segunda formulación y de la tercera corriente de disolvente causando de este modo la formación de partículas de las primera y segunda sustancias, y la mezcla resultante se somete a un proceso de separación causando de este modo la separación de la primera y segunda sustancia a partir de las primera, segunda y tercera corrientes de disolvente.

45 La primera corriente de disolvente comprende un disolvente hidrofluorocarbono C₁-C₄. Preferiblemente, el hidrofluorocarbono C₁-C₄ no incluye átomos de cloro. Más preferiblemente, el disolvente hidrofluorocarbono C₁-C₄ comprende únicamente uno o más átomos de carbono, flúor e hidrógeno. Lo más preferiblemente, el disolvente hidrofluorocarbono C₁-C₄ es un C₁-C₃, especialmente un hidrofluorocarbono C₁-C₂. Un disolvente hidrofluorocarbono C₁-C₄ especialmente preferido es un hidrofluorocarbono C₂.

El hidrofluorocarbono C₁-C₄ puede incluir hasta 10, preferiblemente hasta 8, más preferiblemente hasta 6, especialmente hasta 4, átomos de flúor. Preferiblemente, el hidrofluorocarbono C₁-C₄ incluye al menos 2, más preferiblemente al menos 3, átomos de flúor.

5 Preferiblemente, el disolvente hidrofluorocarbono C₁-C₄ es alifático, preferiblemente un compuesto alifático saturado hidrofluoro.

El hidrofluorocarbono C₁-C₄ puede tener un punto de ebullición a presión atmosférica de menos de 20 °C, preferiblemente menos de 10 °C, más preferiblemente menos de 0 °C, especialmente menos de -10 °C. El punto de ebullición puede ser mayor de -90 °C, preferiblemente mayor de -70 °C, más preferiblemente mayor de -50 °C.

10 Un hidrofluorocarbono C₁-C₄ preferido, que puede representar la primera corriente de disolvente es tetrafluoroetano, siendo especialmente preferido el 1,1,1,2- tetrafluoroetano (también conocido como HFC 134A). El HFC 134A hierve a -26 °C a presión atmosférica y tiene una presión de vapor a 20 °C de 5 bares manométricos. Es químicamente inerte, no es ni ácido ni alcalino, no es inflamable, no es tóxico y no agota la capa de ozono. El HFC 134A tiene una viscosidad muy baja (0,22 centipoises) y puede, por lo tanto, ser bombeado a alta turbulencia y cortante a través de orificios muy pequeños con moderadas aplicaciones de presión. El disolvente gaseoso se puede fácilmente re-
15 comprimir de nuevo a un líquido y se puede ser recuperar casi por completo para reciclarlo.

Otra ventaja importante de la presión de trabajo del proceso de la presente invención que emplea corrientes de disolvente de hidrofluorocarbono C₁-C₄ es que los requisitos de ingeniería son sencillos y fáciles de implementar.

20 Aunque se puede usar HFC 134A sustancialmente puro en algunas aplicaciones como la primera corriente de disolvente, ya que es un disolvente muy pobre, éste se puede mezclar con pequeñas cantidades de otros co-disolventes, tal como se describe en lo sucesivo en la presente memoria, para ajustar las propiedades de solvatación.

25 Así, la primera corriente de disolvente puede incluir un co-disolvente, que también puede ser, pero no es preferiblemente, un hidrofluorocarbono C₁-C₄ del tipo descrito en la presente memoria. El co-disolvente se selecciona adecuadamente para afectar a las propiedades de disolución y/o al punto de ebullición de la primera corriente de disolvente.

El co-disolvente se puede seleccionar a partir de hidrocarburos C₂₋₆, que pueden ser alicíclicos o alifáticos. Son preferentes alcanos o cicloalcanos tales como etano, n-propano, iso-propano, n-butano o isobutano.

El co-disolvente puede también ser un éter de hidrocarburo, particularmente un éter de dialquilo, tal como éter de dimetilo, metil-etil-éter o éter dietílico.

30 El co-disolvente también puede ser un hidrocarburo con propiedades polares, tales como aquellos con constantes dieléctricas mayores de 5. Co-disolventes de hidrocarburo dieléctricos adecuados incluyen alcoholes, por ejemplo, alcohol metílico, etílico e iso-butílico, y cetonas, tales como la acetona.

35 Adecuadamente, la primera corriente de disolvente comprende una parte principal de dicho hidrofluorocarbono C₁-C₄ como se describió anteriormente en la presente memoria. Preferiblemente, al menos 90 % en peso, más preferiblemente al menos 93 % en peso, especialmente al menos 97 % en peso de la primera corriente de disolvente comprende un hidrofluorocarbono C₁-C₄ como se describió anteriormente en la presente memoria. El resto puede estar compuesto de uno o más co-disolventes como se describe arriba. Cuando la primera corriente de disolvente incluye un co-disolvente, ésta puede comprender 1 – 50 % en peso, preferiblemente, 2 – 30 % en peso y más preferiblemente 2 - 20 % en peso de co-disolvente como se describió en la presente memoria.

40 Preferiblemente, el co-disolvente forma una mezcla azeotrópica con la primera corriente de disolvente de modo que su proporción en la primera corriente de disolvente puede permanecer constante a pesar de que la primera corriente de disolvente se pueda destilar muchas veces.

45 Preferiblemente, la segunda corriente de disolvente tiene cualquier característica de la primera corriente de disolvente como se definió arriba. La segunda corriente de disolvente es la misma que la primera corriente de disolvente.

50 Cuando se emplea una tercera corriente de disolvente en el proceso de la presente invención, preferiblemente la tercera corriente de disolvente tiene cualquier característica de la primera corriente de disolvente como se definió anteriormente. Preferiblemente, la tercera corriente de disolvente es la misma que la primera corriente de disolvente. Más preferiblemente, la tercera corriente de disolvente es la misma que la primera y la segunda corriente de disolvente.

Típicamente, los hidrofluorocarbonos tienen bajos puntos de ebullición y exhiben una alta afinidad por los disolventes orgánicos que los hace adecuados para los procesos de disolución y extracción. Se ha encontrado que los hidrofluorocarbonos típicamente tienen una alta densidad específica y/o alta tensión superficial que inhibe la capacidad de estos compuestos, tales como el 1,1,1,2-tetrafluoroetano, de mezclarse y dispersarse con otros

- fluidos. Si no se logra la eficaz dispersión del hidrofluorocarbono y de un portador orgánico de una formulación que incluye una sustancia entonces, esto puede dar lugar a la precipitación de partículas relativamente grandes de la sustancia de la formulación y/o a la precipitación de la sustancia después del punto de recogida deseado, por ejemplo un filtro en el aparato. Típicamente, con el fin de alcanzar la dispersión y/o mezcla eficaz del hidrofluorocarbono con el portador orgánico, produciendo así la precipitación controlada de la sustancia, típicamente es necesario mezclar el hidrofluorocarbono y la formulación durante un período de tiempo relativamente largo. En consecuencia, el rendimiento del proceso se puede reducir sustancialmente reduciendo de este modo la viabilidad comercial del proceso.
- Inesperadamente, se ha encontrado que al poner en contacto una formulación que incluye una sustancia con una primera y segunda corriente de hidrofluorocarbono como se definió anteriormente en un estado no supercrítico se promueve la mezcla y/o dispersión mejorada del hidrofluorocarbono y de la formulación que incluye la sustancia. Por consiguiente, el proceso de la presente invención que emplea corrientes de hidrofluorocarbono se puede usar para formar partículas relativamente pequeñas de la sustancia en el punto de recogida deseado sin el requisito de mezclar el hidrofluorocarbono con la formulación durante un tiempo relativamente largo. Así, el rendimiento del proceso en comparación con un proceso comparable que incluye una única corriente de hidrofluorocarbono se puede aumentar sustancialmente, aumentando de este modo la viabilidad comercial del proceso.
- Como se dijo anteriormente, las corrientes de disolvente empleadas en el proceso de la presente invención están en un estado no supercrítico.
- Adecuadamente, la temperatura de la primera y segunda corriente de disolvente (y de la tercera corriente de disolvente cuando está presente) son cada una independientemente mayor de o igual a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente mayor de o igual a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adecuadamente, la temperatura de la primera y segunda corriente de disolvente (y de la tercera corriente de disolvente cuando está presente) son cada una independientemente menor de o igual a $75\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente menor de o igual a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Adecuadamente, la primera y segunda corriente de disolvente (y la tercera corriente de disolvente cuando está presente) están sustancialmente a la misma temperatura.
- Adecuadamente, la presión de vapor de la primera y segunda corriente de disolvente (y de la tercera corriente de disolvente cuando está presente) son cada una independientemente mayor de 1 bar manométrico, preferiblemente mayor de o igual a 2 bares manométricos, a las temperaturas preferidas mencionadas anteriormente.
- Adecuadamente, la presión de vapor de la primera y segunda corriente de disolvente (y de la tercera corriente de disolvente cuando está presente) son cada una independientemente menor de o igual a 35 bares manométricos, preferiblemente menor de o igual a 20 bares manométricos, a las temperaturas preferidas mencionadas anteriormente.
- Un intervalo de temperatura preferido de la primera y segunda corriente de disolvente (y de la tercera cuando está presente) es $0\text{ a }40\text{ }^{\circ}\text{C}$, que típicamente produce una presión de vapor de 2 bares manométricos a 20 bares manométricos para las corrientes de disolvente. Como se ha indicado anteriormente una primera, segunda y tercera corriente de disolvente muy preferido es HFC 134A que tiene una temperatura crítica de más de $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una presión crítica de más de 40 bares manométricos. Por consiguiente, cuando el proceso de la presente invención se hace funcionar dentro de las temperaturas y presiones preferidas, en particular con respecto al HFC 134A, es evidente que las corrientes de disolvente están en un estado no supercrítico (por ejemplo, no están de forma simultánea por encima de la temperatura crítica y de la presión crítica).
- Adecuadamente, durante el funcionamiento del proceso de la presente invención, la presión de vapor de la primera y segunda corriente de disolvente (y de la tercera corriente de disolvente cuando está presente) se puede cada una incrementar independientemente en 1 a 5 bares manométricos por encima de la presión de vapor mostrada por el disolvente particular a una temperatura dada de funcionamiento. El aumento de la presión de vapor se puede lograr por un compresor. Sorprendentemente, se ha encontrado que si la presión de funcionamiento de la primera y segunda corriente de disolvente (y de la tercera corriente de disolvente cuando está presente) son cada una independientemente 1 a 5 bares manométricos por encima de la presión de vapor a esa temperatura dada, entonces esto puede aumentar la velocidad de mezcla y la interdispersión de las corrientes de disolvente con la corriente de formulación.
- La primera formulación que comprende la primera sustancia es una disolución. La disolución puede ser una disolución verdadera o una disolución coloidal. La disolución coloidal puede ser un sol, emulsión, gel u otra matriz coloidal.
- La primera formulación incluye un disolvente orgánico como el disolvente portador de la formulación, siendo la primera sustancia soluble en el disolvente orgánico.
- Disolventes orgánicos adecuados de la formulación incluyen alcoholes, especialmente alcoholes alifáticos tales como metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol; cetonas, especialmente cetonas alifáticas, siendo preferentes las cetonas de dialquilo tales como la acetona o la metil-isobutil-cetona; ácidos orgánicos, preferiblemente ácido acético;

- 5 amidas, tales como N,N'-dialquilamida o alquilamida; derivados de ácidos carboxílicos, por ejemplo, anhídridos tales como anhídrido acético; derivados de cianuro, por ejemplo, cianuro de hidrógeno o cualquier cianuro de alquilo; amoniaco; moléculas que contienen azufre; acetatos, siendo preferidos acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; éteres, siendo preferidos éter dimetílico y éter dietílico; alcanos o derivados de alcanos, siendo preferidos diclorometano y dicloroetano; tetrahidrofurano; tolueno; hexano; heptano y mezclas de éter de petróleo.
- El disolvente orgánico de la primera formulación puede comprender una combinación de dos o más de los anteriores, en cualquier relación. Preferiblemente, el disolvente orgánico es miscible con las primera, segunda y tercera corrientes de disolvente como se definieron anteriormente.
- 10 Típicamente, el proceso de la presente invención permite la mezcla y/o interdispersión sustancialmente instantánea del disolvente orgánico con las primera, segunda y tercera corrientes de disolvente.
- Adecuadamente, la primera sustancia de la primera formulación es insoluble o escasamente soluble en la primera, segunda y/o tercera corriente de disolvente como se definieron anteriormente en la presente memoria.
- 15 Preferiblemente, la solubilidad de la primera sustancia en la primera, segunda y/o tercera corriente de disolvente como se definieron anteriormente en la presente memoria es menos de 20 % en peso por peso (p/p), más preferiblemente menos de 10 % p/p, especialmente menos de 5% p/p, más especialmente menos de 2 % p/p.
- Preferiblemente, la solubilidad de la primera sustancia en la primera, segunda o tercera corriente de disolvente como se definieron anteriormente en la presente memoria es sólo hasta 1 % p/p, más preferiblemente sólo hasta 0,5 % p/p, especialmente sólo hasta 0,3 % p/p, más especialmente todo sólo hasta 0,1 % p/p.
- 20 Adecuadamente, si la primera sustancia es soluble en el disolvente orgánico de la primera formulación e insoluble o sólo escasamente soluble en la primera y/o en la segunda y/o en la tercera corriente de disolvente, entonces esto permite la formación de pequeñas partículas de la primera sustancia.
- Adecuadamente, la primera sustancia es un ingrediente activo seleccionado entre sabores, fragancias, plásticos, pigmentos, tintes y compuestos biológicamente activos tales como productos farmacéuticos, fármacos sintéticos y semi-sintéticos y pesticidas.
- 25 Preferiblemente, la segunda formulación que incluye la segunda sustancia tiene cualquier característica de la primera formulación como se definió anteriormente. Preferiblemente, la segunda sustancia es soluble en el disolvente orgánico. Adecuadamente, el disolvente orgánico de la segunda formulación es el mismo que el disolvente orgánico de la primera formulación.
- 30 Preferiblemente, cuando se incluye una segunda formulación en el proceso de la presente invención, la segunda sustancia de la segunda formulación puede tener cualquier característica de la primera sustancia de la primera formulación como se definió anteriormente.
- Adecuadamente, la segunda sustancia de la segunda formulación es la misma que la primera sustancia de la primera formulación.
- 35 En una realización altamente preferida de la presente invención donde se emplea una segunda formulación, la segunda sustancia de la segunda formulación no es la misma que la primera sustancia de la primera formulación, de modo que se forman las partículas de la primera sustancia y las partículas de una segunda sustancia diferente.
- Adecuadamente, esta realización de la presente invención puede permitir la formación de una formulación de partículas de múltiples componentes en una única etapa. Adecuadamente, la formulación de partículas de múltiples componentes puede comprender una mezcla homogénea de la primera y segunda sustancia particulada. Por otra parte, el tamaño y la forma del cristal de la primera y/o segunda sustancia particulada se pueden controlar durante la formación de la formulación de partículas de múltiples componentes.
- 40 Adecuadamente, esta realización de la presente invención puede permitir la formación de una formulación de partículas de múltiples componentes en una única etapa. Adecuadamente, la formulación de partículas de múltiples componentes puede comprender una mezcla homogénea de la primera y segunda sustancia particulada. Por otra parte, el tamaño y la forma del cristal de la primera y/o segunda sustancia particulada se pueden controlar durante la formación de la formulación de partículas de múltiples componentes.
- 45 Preferiblemente, donde la primera sustancia de la primera formulación no es la misma que la segunda sustancia de la segunda formulación, la primera sustancia comprende un compuesto biológicamente activo como se definió anteriormente y la segunda sustancia comprende o bien un compuesto biológicamente activo diferente como se definió anteriormente o un aditivo seleccionado de uno cualquiera de la combinación de: estabilizadores; agentes de dispersión; agentes tensioactivos; aditivos potenciadores o enmascaradores del sabor, antioxidantes; agentes de prevención higroscópicos, y, cualquier otro aditivo o excipiente farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. Por consiguiente, las formulaciones farmacéuticas que incluyen dos agentes activos farmacéuticos diferentes particulados se pueden preparar mediante esta realización de la presente invención. Por otra parte, las formulaciones farmacéuticas en partículas que incluyen un agente activo farmacéutico particulado y un aditivo particulado como se definió anteriormente también se pueden preparar mediante esta realización de la presente invención.
- 50 Alternativamente, donde no se emplea una segunda formulación en el proceso de la presente invención, se puede incorporar una segunda sustancia en la primera formulación como se definió anteriormente en la presente memoria.

Por consiguiente, las formulaciones farmacéuticas que incluyen dos agentes activos farmacéuticos diferentes particulados o un agente activo farmacéutico particulado y un aditivo farmacéutico particulado como se definió anteriormente se pueden preparar incluyendo un segundo agente o aditivo activo farmacéutico, respectivamente, en la primera formulación.

- 5 Según una realización especialmente preferida de la presente invención se incluye un agente tensioactivo en la primera formulación, y/o en la primera corriente de disolvente y/o en la segunda corriente de disolvente, y/o en la tercera corriente de disolvente y/o en la segunda corriente de formulación cuando está presente. Preferiblemente, el agente tensioactivo se incluye en la primera y/o en la segunda formulación cuando está presente.

- 10 La inclusión de un agente tensioactivo en el proceso de la presente invención como se señaló anteriormente, promueve aún más la mezcla y dispersión de las corrientes de disolvente con la formulación. Por consiguiente, la inclusión de un agente tensioactivo en el proceso de la presente invención puede permitir la formación de incluso partículas más pequeñas en el punto de recogida deseado con menos tiempo de mezcla, en comparación con el proceso de la presente invención que no incluye un agente tensioactivo. Esto además aumenta el rendimiento y la viabilidad comercial del proceso de la presente invención.

- 15 Por otra parte, se ha descubierto que la inclusión de un agente tensioactivo en una formulación y/o en una única corriente de disolvente en un proceso para producir partículas que usa una única corriente de disolvente en un estado no supercrítico también puede permitir la formación de partículas más pequeñas en el punto de recogida deseado con menos tiempo de mezcla, en comparación con un proceso comparable que no incluye un agente tensioactivo.

- 20 Así, según un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para preparar partículas de una sustancia que comprende poner en contacto una primera formulación que incluye una primera sustancia como se definió anteriormente en la presente memoria con una primera corriente de disolvente como se definió anteriormente en la presente memoria, causando de este modo la formación de las partículas de la primera sustancia, en donde la primera corriente de disolvente está en un estado no supercrítico y la primera corriente de disolvente y/o la primera formulación incluye un agente tensioactivo, y someter la mezcla resultante a un proceso de separación causando de este modo la separación de la primera sustancia de la primera corriente de disolvente.

Adecuadamente, el agente tensioactivo se selecciona de un agente tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico, o anfótero o de una mezcla de dos o más de estos agentes tensioactivos. Tales agentes tensioactivos son bien conocidos y fácilmente disponibles para los expertos en la técnica.

- 30 El contacto entre la primera formulación, la primera y segunda corriente de disolvente, y la segunda formulación y la tercera corriente de disolvente cuando está presente, se puede lograr en una cámara de agitación, o preferiblemente en un mezclador activo mecánico o estático. Preferiblemente, una corriente de la primera formulación y una corriente de la segunda formulación cuando está presente se pone en contacto con la primera y segunda corriente de disolvente, y con la tercera corriente de disolvente si está presente. Un mezclador en línea adecuado comprende disposiciones de dos o más tubos concéntricos.

- 35 Por ejemplo, donde se usan dos tubos concéntricos en el proceso de la presente invención, una primera corriente de formulación se puede alimentar a través de un tubo y la primera corriente de disolvente se puede alimentar a través del otro. Adecuadamente, la primera corriente de formulación se alimenta a través del tubo interior y la primera corriente de disolvente se alimenta a través del tubo exterior. Las salidas de los tubos interior y exterior se pueden diseñar para efectuar el contacto entre la primera formulación y la primera corriente de disolvente. La segunda corriente de disolvente se puede alimentar por una vía alternativa para ponerla en contacto con la formulación y con la primera corriente de disolvente. La primera corriente de formulación se pone en contacto inicialmente con la primera corriente de disolvente, y la mezcla resultante de la primera formulación y de la primera corriente de disolvente se pone en contacto con la segunda corriente de disolvente.

- 45 Donde el proceso de la presente invención comprende poner en contacto una primera formulación con sólo una primera corriente de disolvente, en donde la primera formulación y/o la primera corriente de disolvente incluye un agente tensioactivo, entonces se pueden usar dos tubos concéntricos como se describieron anteriormente para mezclar la primera corriente de formulación con la primera corriente de disolvente.

- 50 Donde se pone en contacto la mezcla de la primera formulación, la primera corriente de disolvente y la segunda corriente de disolvente con una segunda formulación, entonces se puede alimentar una primera corriente de formulación a través del tubo interior de dos tubos concéntricos, y se alimenta una mezcla de una segunda corriente de formulación y de la primera corriente de disolvente a través del tubo exterior. Las salidas de los tubos interior y exterior se pueden ser diseñar para efectuar el contacto entre la primera formulación, la segunda formulación y la primera corriente de disolvente. La segunda corriente de disolvente se puede alimentar a través de una vía alternativa para ponerla en contacto con la mezcla de la primera formulación, la segunda formulación y la primera corriente de disolvente. El contacto entre la primera formulación, la segunda formulación, la primera y segunda corriente de disolvente puede tener lugar de manera simultánea. Alternativamente, la primera corriente de

formulación se puede poner en contacto inicialmente con la mezcla de la segunda formulación y de la primera corriente de disolvente, y la mezcla resultante se pone en contacto con la segunda corriente de disolvente.

5 Donde se usan tres tubos concéntricos en el proceso de la presente invención, la primera corriente de formulación se puede alimentar a través de un tubo, la primera corriente de disolvente se alimenta a través de otro tubo y la segunda corriente de disolvente se alimenta a través del tercer tubo. Adecuadamente, la primera corriente de formulación se alimenta a través del tubo interior, la primera corriente de disolvente se alimenta a través del tubo central, y la segunda corriente de disolvente se alimenta a través del tubo exterior. El extremo de salida del mezclador en línea se puede diseñar para efectuar el contacto entre la primera corriente de formulación y la primera y segunda corriente de disolvente. El contacto entre la primera formulación, la primera y segunda corriente de disolvente puede tener lugar de forma simultánea. Alternativamente, la primera corriente de formulación se puede poner en contacto inicialmente con la primera corriente de disolvente y la mezcla resultante de la primera formulación y del primer disolvente se puede poner en contacto con la segunda corriente de disolvente.

15 Alternativamente, se pueden usar dos conjuntos de dos tubos concéntricos en el proceso de la presente invención. En el primer conjunto de tubos, la primera corriente de formulación se puede alimentar a través de un tubo y la primera corriente de disolvente se alimenta a través del otro. Adecuadamente, la primera corriente de formulación se alimenta a través del tubo interior y la primera corriente de disolvente se alimenta a través del tubo exterior. En el segundo conjunto de tubos, la segunda corriente de formulación se puede alimentar a través de un tubo y la segunda corriente de disolvente se alimenta a través del otro. Adecuadamente, la segunda corriente de formulación se alimenta a través del tubo interior y la segunda corriente de disolvente se alimenta a través del tubo exterior. Adecuadamente, los extremos de salida del primer y segundo conjunto de tubos concéntricos se pueden diseñar para efectuar la mezcla simultánea de la primera corriente de formulación, de la segunda corriente de formulación, de la primera corriente de disolvente y de la segunda corriente de disolvente. Alternativamente, los extremos de salida del primer conjunto de tubos concéntricos se pueden diseñar para efectuar la mezcla inicial de la primera corriente de formulación con la primera corriente de disolvente y los extremos de salida del segundo conjunto de tubos concéntricos se pueden diseñar para efectuar la mezcla inicial de la segunda formulación con la segunda corriente de disolvente, seguido por la mezcla de la primera formulación y de la primera mezcla de disolvente con la segunda corriente de la formulación y con la segunda mezcla de disolventes.

20 Se apreciará por los expertos en la técnica que se pueden emplear hasta cinco tubos concéntricos cuando el proceso de la presente invención implique la puesta en contacto de una primera corriente de formulación con una segunda corriente de formulación, una primera, segunda y tercera corriente de disolvente. Si se emplean cinco tubos concéntricos entonces se puede usar un tubo separado para la primera corriente de formulación, para la segunda corriente de formulación, y para la primera, segunda y tercera corriente de disolvente.

25 Un mezclador en línea alternativo adecuado comprende una disposición de tubos separados. Por ejemplo, un tubo para la primera corriente de formulación, un tubo separado para la primera corriente de disolvente y un tercer tubo separado para la segunda corriente de disolvente. Los extremos de salida de los tubos separados se pueden diseñar para efectuar el contacto entre la primera formulación, la primera y la segunda corriente de disolvente de una manera como se definió en la presente memoria, por ejemplo por mezcla simultánea de todos los componentes o por mezcla paso a paso de los componentes. Se apreciará que se pueden usar tubos separados adicionales para una segunda formulación y/o para una tercera corriente de disolvente, si es necesario.

30 Se apreciará por los expertos en la técnica, que cuando un mezclador en línea comprende dos o más disposiciones de tubo como se definió anteriormente en la presente memoria, entonces el diámetro de los tubos se puede variar para proporcionar una cinética de flujo lineal óptima para promover la mezcla eficiente y rápida. Como el flujo lineal es indirectamente proporcional al área de la sección transversal del tubo, el flujo lineal se puede variar variando el área de la sección transversal del tubo y adaptándola a, entre otras cosas, la escala de la operación.

35 Típicamente, para operaciones de planta piloto y de semi-escala de laboratorio el(los) tubo(s) para el suministro de una(s) corriente(s) de formulación tiene(n) un diámetro interior en el intervalo de 50 μm a 750 μm , y los tubos para el suministro de las corrientes de disolvente tienen un diámetro interior en el intervalo de 250 μm a 4 mm.

40 Adecuadamente, el mezclador en línea como se definió anteriormente en la presente memoria se puede diseñar para que la primera corriente de formulación, la primera corriente de disolvente y la segunda corriente de disolvente, y, opcionalmente, la segunda formulación y tercera corriente de disolvente cuando está presente, se pongan en contacto entre sí en varios ángulos.

45 En una realización preferida, la primera corriente de formulación fluye en una dirección opuesta a la primera corriente de disolvente, y la segunda corriente de disolvente fluye en un ángulo con respecto a la primera corriente de formulación. Preferiblemente, la segunda corriente de disolvente fluye sustancialmente de forma perpendicular a la primera corriente de formulación, más preferiblemente sustancialmente de forma perpendicular a la primera corriente de formulación y a la primera corriente de disolvente.

En una realización preferida adicional, la primera corriente de disolvente y la segunda corriente de disolvente fluyen ambas en un ángulo con respecto a la primera corriente de formulación. Preferiblemente, la primera corriente de

disolvente fluye sustancialmente de forma perpendicular a la primera corriente de formulación. Preferiblemente, la segunda corriente de disolvente fluye sustancialmente de forma perpendicular a la primera corriente de formulación. Preferiblemente, la primera corriente de disolvente fluye en una dirección opuesta a la segunda corriente de disolvente. Más preferiblemente, la primera y segunda corriente de disolvente se ponen en contacto entre sí en una disposición frente a frente.

En una realización preferida adicional, la primera corriente de formulación fluye en una dirección opuesta a ambas primera y segunda corriente de disolvente. Preferiblemente, la primera corriente de formulación se pone en contacto con la primera corriente de disolvente en una disposición frente a frente para formar una mezcla de la primera formulación y del primer disolvente, entonces esta mezcla se pone en contacto con la segunda corriente de disolvente en una disposición frente a frente para formar la mezcla resultante que se somete a la separación.

Adecuadamente, la elección del modo de contacto entre la primera corriente de formulación, la primera corriente de disolvente y la segunda corriente de disolvente, y opcionalmente la segunda formulación y la tercera corriente de disolvente cuando está presente, como se definió anteriormente en la presente memoria puede depender de diversos factores tales como la concentración de la primera y segunda formulación, la escala de la operación, y la primera y segunda sustancia *per se*.

Típicamente, los caudales y las relaciones de flujo de la primera corriente de formulación, de la primera y segunda corriente de disolvente, y de la tercera corriente de disolvente y de la segunda corriente de formulación si está presente, son parámetros variables fácilmente controlables del proceso de la presente invención.

Por ejemplo, es posible ajustar las relaciones de flujo de la primera corriente de formulación y de la primera corriente de disolvente de manera que sólo se modifiquen las propiedades físicas de la primera corriente de formulación induciendo de este modo la dispersión instantánea deseada con la segunda corriente de disolvente. Alternativamente, el flujo de la primera corriente de formulación y el de primera corriente de disolvente se puede ajustar para efectuar la precipitación parcial de la primera sustancia de la primera corriente de formulación antes de ponerla en contacto con la segunda corriente de disolvente. Se apreciará por los expertos en la técnica que la velocidad lineal de la primera corriente de formulación, de la segunda corriente de formulación, de la primera y segunda corriente de disolvente puede estar regida por el diámetro interior o por el área de la sección transversal de cada entrada de flujo en el punto de entrada a la correspondiente zona de mezcla del mezclador en línea. El área de la sección transversal de cada entrada de flujo se puede ajustar mediante técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica con el fin de proporcionar las deseadas relaciones de flujo.

El proceso de separación incluye hacer pasar la mezcla resultante a través de un filtro, de modo que las partículas de la sustancia (y de la segunda sustancia si está presente) se recogen en el filtro y los licores madre que comprenden la primera y segunda corriente de disolvente y el disolvente portador de la primera corriente de formulación (y el disolvente portador de la segunda corriente de formulación si está presente) pasan a través del filtro.

Preferiblemente, el filtro está situado entre una primera región a presión P_1 y una segunda región a presión P_2 , en donde P_1 es mayor que P_2 , y el proceso de separación incluye hacer pasar la mezcla resultante desde la primera región a la segunda región. Preferiblemente, la mezcla resultante se hace pasar desde la primera región a través del filtro y se pulveriza en la segunda región, de modo que se forma una niebla de finas gotitas de los licores madre en la segunda región.

Preferiblemente, la segunda región comprende una cámara a presión P_2 .

Adecuadamente, al pasar los licores madre a una segunda región de presión reducida en comparación con la primera región, se provoca la evaporación y separación del primer y segundo disolvente del disolvente portador de la primera formulación (y de la segunda formulación si está presente). La evaporación del primer y segundo disolvente se puede favorecer suministrando calor, equivalente al calor latente de vaporización, a la segunda región.

El primer y segundo disolvente vaporizado (y el tercer disolvente si está presente) se retiran preferiblemente de la segunda región a través de una primera salida. Si la segunda región comprende una cámara, la primera salida está situada convenientemente hacia la parte superior de la cámara.

El disolvente portador de la primera formulación y el de la segunda formulación, tal como un disolvente orgánico, se puede eliminar de la segunda región por medio de una salida diferente a las del primer y segundo disolvente.

El lavado de la(s) sustancia(s) separada(s) con suministros adicionales del primer y/o del segundo disolvente y el posterior secado puede proporcionar la sustancia como un polvo de cristales con un muy estrecho intervalo de tamaños de partícula y una estructura, perfil y forma discreta morfológicamente específica.

El proceso descrito puede tener amplias aplicaciones para la preparación de partículas de muchas sustancias diferentes. Preferiblemente, la sustancia es un ingrediente activo seleccionado entre sabores, fragancias, plásticos, pigmentos, tintes y compuestos biológicamente activos tales como productos farmacéuticos, fármacos sintéticos y semi-sintéticos y pesticidas.

- El método también facilita la sencilla, eficiente y completa eliminación para la recuperación y el reciclaje para la reutilización de todas las corrientes de disolvente y/o de co-disolvente(s) procedentes del producto cristalino y de los lavados del mismo. Además, todo el disolvente orgánico de la formulación que en un principio se puede usar para disolver la sustancia se puede recuperar a partir del filtrado o del sobrenadante original y de los lavados a partir de los cuales se recogen los cristales, para su posterior reutilización. La separación de la sustancia puede tener lugar en una única etapa o en múltiples etapas de separación. La técnica de variar parámetros físicos tales como la temperatura, el esfuerzo cortante, la cantidad del primer disolvente, la concentración relativa de la(s) sustancia(s) en la formulación, las composiciones relativas de la mezcla de disolventes y la relación del segundo disolvente al primer disolvente se puede usar opcionalmente en cualquiera o en todas estas etapas.
- Según la presente invención se pueden producir partículas con un tamaño de menos de o igual a 200 micrómetros, preferiblemente menos de o igual a 100 micrómetros, más preferiblemente menos de o igual a 50 micrómetros, más preferiblemente menos de o igual a 20 micrómetros, lo más preferiblemente menos de o igual a 10 micrómetros.
- Mediante la presente invención se pueden producir partículas con un tamaño mayor de o igual a 0,5 micrómetros, más preferiblemente mayor de o igual a 1 micrometro.
- Lo más preferiblemente, mediante diseño el proceso de la presente invención puede producir partículas con un intervalo específico de tamaños de partículas y de forma cristalina. Adecuadamente, el proceso de la presente invención puede producir partículas con una forma cristalina definida con un tamaño en el intervalo de 1 a 3 micrómetros, 5 a 10 micrómetros, 10 a 20 micrómetros y 20 a 50 micrómetros.
- Para evitar dudas, los tamaños de partículas anteriormente mencionados representan una dimensión máxima de las partículas.
- El tamaño, forma y uniformidad de las partículas se pueden controlar mediante los siguientes parámetros variables:
- La concentración de la sustancia en la formulación.
 - El tipo de disolvente portador usado en la formulación.
 - La composición del primer, segundo y tercer disolvente (si está presente).
 - Los caudales volumétricos de todas las corrientes usadas en el proceso.
 - Los tipos y relaciones de co-disolventes usados en el primer, segundo y tercer disolvente (si está presente).
 - Las relaciones de la formulación del primer, segundo y tercer disolvente (si está presente).
 - El diámetro de cada entrada de flujo en el dispositivo de boquilla.
 - El flujo volumétrico/área de la sección transversal a la entrada de cada entrada de corriente.
 - La presión y las diferencias de presión a través de las zonas de mezcla de la boquilla.
 - La temperatura y las diferencias de temperatura a través de las zonas de mezcla.
 - El diseño del dispositivo de boquilla en términos de orientación de cada corriente de flujo, y de la forma y del tamaño de cada zona de mezcla.
- Ventajosamente, la presente invención permite la producción de partículas con un hábito de cristal controlado. La presente invención también proporciona un método para producir partículas pequeñas.
- Según un aspecto adicional, la presente invención proporciona un aparato para preparar partículas de una sustancia que comprende un mezclador como se describió anteriormente en la presente memoria con una primera entrada conectada a una primera fuente de disolvente que comprende un primer disolvente como se definió anteriormente en la presente memoria, una segunda entrada conectada a una segunda fuente de disolvente que comprende un segundo disolvente como se definió anteriormente en la presente memoria, una tercera entrada conectada a una primera formulación que incluye una primera sustancia como se definió anteriormente en la presente memoria, y una salida conectable a un medio de separación para separar las partículas de la primera sustancia del primer y segundo disolvente. Preferiblemente, el aparato incluye además una cuarta entrada conectada a una segunda formulación que incluye una segunda sustancia como se definió anteriormente en la presente memoria.
- La presente invención se ilustrará ahora, a modo de ejemplo únicamente, con referencia a los siguientes dibujos, en los que:
- La figura 1 es una ilustración esquemática de un aparato adecuado para llevar a cabo el proceso de la presente invención;
- La Figura 2 es una vista de la sección transversal longitudinal de un mezclador en línea preferido;

La Figura 3 es una vista de la sección transversal longitudinal de un mezclador en línea alternativo preferido;

La figura 4 es una vista de la sección transversal longitudinal de un mezclador en línea alternativo preferido; y

Las Figuras 5 y 6 son ilustraciones esquemáticas de disposiciones de mezcla preferidas de la formulación, del primer disolvente de hidrofluorocarbono y del segundo disolvente de hidrofluorocarbono.

- 5 Las Figuras 7 a 9 son ilustraciones esquemáticas de disposiciones de mezcla preferidas de una primera formulación con una segunda formulación, un primer disolvente de hidrofluorocarbono y un segundo disolvente de hidrofluorocarbono.

La Figura 10 es una imagen ampliada de ácido adípico cristalino producido según el proceso de la presente invención.

- 10 La Figura 11 es una imagen ampliada de nitrato de plata cristalino producido según el proceso de la presente invención.

La Figura 12a es una imagen ampliada comparativa de p-hidroquinona cristalina producida por una única etapa de mezcla, y la Figura 12b es una imagen ampliada de p-hidroquinona producida por dos etapas de mezcla según el proceso de la presente invención.

- 15 La Figura 13a es una imagen ampliada comparativa de un agente farmacéutico activo cristalino producido por una única etapa de mezcla, y la Figura 13b es una imagen ampliada de agente farmacéutico activo producido por mezcla en dos etapas según el proceso de la presente invención.

La Figura 14 es una imagen ampliada de ácido adípico cristalino producido según el proceso de la presente invención que incluye un agente tensioactivo.

- 20 La Figura 15 es una imagen ampliada de una mezcla homogénea de ácido adípico cristalino y sulfato de cobre producida según el proceso de la presente invención.

La Figura 16 es una imagen ampliada de una mezcla homogénea de ácido salicílico cristalino y ácido adípico producida según el proceso de la presente invención.

- 25 La Figura 17 es una imagen ampliada de una mezcla cristalina homogénea de un paracetamol y codeína producida según el proceso de la presente invención.

La Figura 18 es una imagen ampliada de paracetamol cristalino producido según el proceso de la presente invención que incluye un agente tensioactivo.

- 30 La Figura 1 muestra un primer recipiente 2 para contener una formulación con una entrada 4 en su extremo superior y una salida 6 en su extremo inferior. El recipiente 2 también puede estar equipado con un agitador accionado por motor (no mostrado), u otro medio de agitación adecuado, y con una rejilla de filtración (no mostrada) colocada sobre la salida 6.

La salida 6 del primer recipiente 2 está conectada a una bomba de formulación 7 que a su vez está conectado a una entrada 8 de un mezclador en línea 9.

- 35 Un segundo recipiente 12 para contener el disolvente de hidrofluorocarbono (HFC) está conectado a través de una entrada 14 en su extremo superior a un condensador 16 y está conectado a través de una salida 18 en su extremo inferior a una bomba 20. La bomba 20 está conectada al mezclador en línea 9 en dos puntos separados 22, 24 para permitir la introducción de dos corrientes separadas de hidrofluorocarbonos en el mezclador en línea.

- 40 La salida del mezclador en línea 10 está conectada a través de un filtro 26 a un recipiente de evaporación 28 con una salida 30 en su extremo superior y un drenaje 32 en su extremo inferior. El drenaje 32 permite el drenaje o la recuperación del disolvente orgánico eliminado de la formulación. La salida 30 del recipiente de evaporación 28 está conectada a un compresor 34 que está conectado al segundo recipiente 12 a través del condensador 16.

Todo el aparato está conectado a través de una red de tuberías, de medidores de presión y de temperatura, de válvulas de control de la presión y del flujo para permitir la selección y el mantenimiento de los parámetros críticos óptimos de flujo, temperatura y presión en cada parte del aparato.

- 45 En el funcionamiento del aparato de la Figura 1, el hidrofluorocarbono se dosifica en el segundo recipiente 12, a continuación se alimenta desde el segundo recipiente 12 al mezclador en línea 9 a través de una bomba 20. En este sentido, se bombean dos corrientes separadas del hidrofluorocarbono licuado al mezclador en línea 9 en los puntos de entrada 22 y 24. Estas corrientes de hidrofluorocarbono pasan a través del filtro en línea 26 al interior del recipiente de evaporación 28. Como resultado de la presión reducida en el recipiente de evaporación 28 el hidrofluorocarbono se evapora y pasa a través de la salida 30 del recipiente de evaporación 28, mediante lo cual se
- 50

recicla continuamente por evaporación con la ayuda de un compresor 34 y del condensador 16. El hidrofluorocarbono recondensado se devuelve de nuevo al segundo recipiente 12.

5 Opcionalmente, se puede usar una bomba separada (no mostrada en la Figura 1) para suministrar de forma independiente el hidrofluorocarbono licuado a cada punto de entrada 22 y 24 del mezclador en línea 9. El uso de dos bombas por separado puede permitir el control de flujo más preciso de las dos corrientes de hidrofluorocarbono licuado.

10 En el primer recipiente 2 se dosifica una formulación que comprende una sustancia que se va preparar como pequeñas partículas en disolución con un disolvente orgánico. La formulación se alimenta al mezclador en línea 9 a través de la bomba 7. Las corrientes de HFC y de la formulación se ponen en contacto en el mezclador en línea 9 en dos etapas distintas en serie. En primer lugar, la corriente de HFC que fluye a través del punto de entrada 22 del mezclador en línea 9 se pone en contacto con la corriente de formulación, para formar una corriente combinada de la formulación y del HFC. La corriente combinada de la formulación y del HFC se pone en contacto casi de inmediato con la segunda corriente de HFC que fluye a través del punto de entrada 24 del mezclador en línea 9. La alta afinidad del HFC con el disolvente orgánico de la formulación tiene como resultado la transferencia de masa del disolvente orgánico en el HFC. La transferencia de masa se incrementa significativamente por el contacto de la segunda corriente de HFC con la corriente combinada de la formulación y del HFC, ya que la segunda corriente de HFC se mezcla y se inter-dispersa de forma extremadamente eficaz con la corriente combinada. Esto hace que la sustancia precipite en forma de pequeñas partículas.

20 El flujo de la suspensión resultante que comprende las partículas de la sustancia se hace pasar a través del filtro en línea. Las partículas se recogen en el filtro 26 y los licores madre resultantes que comprenden el disolvente orgánico y el HFC, ahora libres de partículas sólidas, pasan al interior del recipiente 28, donde el HFC se evapora y se recicla como se describió anteriormente dejando el disolvente orgánico en el recipiente de evaporación 28 para su eliminación o recuperación en una etapa posterior.

25 Al final del recorrido, el HFC reciclado se puede mantener durante un tiempo predeterminado para efectuar el lavado del sólido recogido eliminando cualquier traza de contaminación del disolvente portador orgánico de la formulación.

Opcionalmente, se puede suministrar calor al recipiente de evaporación 28 por conducción a través de las paredes del recipiente 28 o por introducción de energía de microondas en la cámara de recipiente 28. Todos de los recipientes pueden ser encamisados para proporcionar un medio de control de la temperatura.

30 En la Figura 2 se muestra un mezclador en línea preferido 9 con tres entradas de flujo 34, 36, 38 y una salida 40 para la conexión a un recipiente de evaporación a través de un filtro. La entrada 34 forma un tubo capilar 35 para la introducción de la formulación que comprende la sustancia a preparar como pequeñas partículas en disolución con un disolvente orgánico. La entrada 36 para la introducción de una corriente de HFC forma un tubo exterior 42 alrededor del tubo capilar 35 de la entrada 34, formando de este modo dos tubos concéntricos. El tubo exterior 42 se extiende más allá del extremo del tubo capilar interior 35 para definir una primera zona de mezcla 44. La entrada 38 para la introducción de una segunda corriente de HFC forma un tubo 46 que se extiende hacia el extremo del tubo exterior 42 de la entrada 36, definiendo de este modo una segunda zona de mezcla 48.

40 En funcionamiento la formulación que comprende la sustancia a preparar como pequeñas partículas en disolución con un disolvente orgánico se bombea a través de la entrada 34. Una primera corriente de HFC se bombea a través de la entrada 36 y una segunda corriente de HFC se bombea a través de la entrada 38. La primera corriente de HFC se pone en contacto con la formulación en la primera zona de mezcla 44 para formar una mezcla de la formulación y del HFC. El HFC diluye y modifica las propiedades físicas de la corriente de formulación de manera que la corriente combinada tiene una densidad específica y propiedades de superficie similares a las del HFC. La mezcla de la formulación y del HFC se pone en contacto con la segunda corriente de HFC en la segunda zona de mezcla 48. La segunda corriente de HFC se mezcla de forma extremadamente rápida y eficaz con la mezcla de la formulación y de la primera corriente de HFC para efectuar casi de inmediato la precipitación de las partículas sólidas de la sustancia que pasan a través de la salida 40.

Los caudales, las velocidades lineales de los flujos y la relación de los flujos de las corrientes de formulación y de HFC se pueden controlar para producir las condiciones de proceso óptimas para una formulación particular.

50 En la Figura 3 se muestra un mezclador en-línea alternativo preferido con tres entradas de flujo 50, 52, 54 y una salida 56 para la conexión a un recipiente de evaporación a través de un filtro. El modo de funcionamiento del mezclador en línea de la Figura 3 es similar al del mezclador en línea que se ejemplifica en la Figura 2. La entrada 50 para la introducción de la formulación define un ánima interior 56 con una salida 58 en la forma de una boquilla 60. La entrada 52 para la introducción de una corriente de HFC define un ánima exterior 62 con una salida 64 en un espacio en cabeza cerrado 66 en la región de la boquilla 60. El espacio en cabeza cerrado 66 define una primera zona de mezcla para la formulación y el HFC. La primera zona de mezcla tiene una salida a un segundo espacio en cabeza cerrado 68 que define una segunda zona de mezcla. La entrada 54 para la introducción de una corriente separada de HFC define un paso tubular 70 con una salida 72 en la región de la segunda zona de mezcla para

permitir el contacto de la segunda corriente de HFC con la mezcla de la formulación y de la primera corriente de HFC.

En la Figura 4 se muestra un mezclador en línea alternativo preferido 9 adecuado para poner en contacto una primera formulación con una segunda formulación, una primera corriente de HFC y una segunda corriente de HFC. El modo de funcionamiento del mezclador en línea de la Figura 4 es similar al del mezclador en línea que se ejemplifica en la Figura 2. El mezclador en línea tiene cuatro entradas de flujo 74, 76, 78, 80 y una salida 82 para la conexión a un recipiente de evaporación a través de un filtro. La entrada 74 forma un tubo capilar 84 para la introducción de una primera formulación que comprende una primera sustancia en disolución con un disolvente orgánico. La entrada 76 forma un tubo capilar 86 para la introducción de una segunda formulación que comprende una segunda sustancia en disolución con un disolvente orgánico. La entrada 78 forma un tubo capilar 88 para la introducción de una corriente de HFC. El tubo capilar 86 está en comunicación fluida con el tubo capilar 88 definiendo de esta manera una primera zona de mezcla 90. La salida 92 de la primera zona de mezcla 90 forma un tubo exterior 94 alrededor del tubo capilar 84 de la entrada 74, formando de este modo dos tubos concéntricos. El tubo exterior 94 se extiende más allá del extremo del tubo capilar interno 84 para definir una segunda zona de mezcla 96. La entrada 80 para la introducción de una segunda corriente de HFC forma un tubo 98 que se extiende hacia el extremo del tubo exterior 94, definiendo de este modo una tercera zona de mezcla 100.

En funcionamiento, la primera formulación que comprende la primera sustancia a preparar como pequeñas partículas en disolución con un disolvente orgánico se bombea a través de la entrada 74. Una segunda formulación que comprende la segunda sustancia a preparar como pequeñas partículas en disolución con un disolvente orgánico se bombea a través de la entrada 76. Una primera corriente de HFC se bombea a través de la entrada 78 y una segunda corriente de HFC se bombea a través de la entrada 80. La primera corriente de HFC se pone en contacto con la segunda formulación en la primera zona de mezcla 90 para formar una mezcla de la segunda formulación y del primer HFC. La mezcla de la segunda formulación y del primer HFC se pone en contacto con la primera formulación en la segunda zona de mezcla 96 para formar una mezcla de la primera formulación, la segunda formulación y del primer HFC. El HFC diluye y modifica las propiedades físicas de la primera y segunda corriente de formulación de modo que las corrientes de formulación tienen densidades específicas y propiedades de superficie similares a las del HFC. La mezcla de la primera formulación, de la segunda formulación y del primer HFC se pone en contacto con la segunda corriente de HFC en la tercera zona de mezcla 100. La segunda corriente de HFC se mezcla de forma extremadamente rápida y eficaz con la mezcla de la primera formulación, la segunda formulación y la primera corriente de HFC para efectuar la precipitación casi inmediata y la formación de una mezcla homogénea de partículas sólidas de la primera y segunda sustancia que pasan a través de la salida 82.

En las Figuras 5 a 8 se muestran ilustraciones esquemáticas de disposiciones de mezcla preferidas de la formulación, la primera corriente de HFC y la segunda corriente de HFC con un mezclador en línea.

En la Figura 5, una corriente de formulación se pone en contacto inicialmente con una primera corriente de HFC a 90° con respecto a la corriente de formulación. La mezcla resultante de la formulación y del primer HFC se pone en contacto frente a frente con una segunda corriente de HFC que fluye en una dirección opuesta.

En la Figura 6, la corriente de formulación se pone en contacto inicialmente con una primera corriente de HFC que fluye a 90° con respecto a la corriente de formulación para formar una mezcla de la formulación y del primer HFC. Una corriente de formulación separada se pone en contacto con una segunda corriente de HFC que fluye a 90° con respecto a la corriente de formulación para formar una mezcla de la formulación y del segundo HFC. La mezcla de la formulación y del primer HFC entonces se pone en contacto frente a frente con la mezcla de la formulación y del segundo HFC que fluye en una dirección opuesta.

En las Figuras 7 a 9 se muestran ilustraciones esquemáticas de disposiciones preferidas de mezcla de una primera formulación que comprende una primera sustancia, una segunda formulación que comprende una segunda sustancia, una primera corriente de HFC y una segunda corriente de HFC con un mezclador en línea.

En la Figura 7, una primera formulación se pone en contacto con una primera corriente de HFC para formar una mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de HFC. Una segunda formulación se pone en contacto con una segunda corriente de HFC para formar una mezcla de la segunda formulación y de la segunda corriente de HFC. La mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de HFC se pone en contacto con la mezcla de la segunda formulación y de la segunda corriente de HFC para formar una mezcla resultante que se somete a un proceso de separación para formar partículas de la primera y segunda sustancia.

En la Figura 8, se pone en contacto una primera formulación con una primera corriente de HFC para formar una mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de HFC. La mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de HFC se pone en contacto al mismo tiempo con una segunda formulación y con una segunda corriente de HFC para formar una mezcla resultante que se somete a un proceso de separación para formar partículas de la primera y segunda sustancia.

En la Figura 9, se pone en contacto una primera formulación con una segunda formulación y con una primera corriente de HFC para formar una mezcla de la primera formulación, de la segunda formulación y de la primera

corriente de HFC que luego se pone en contacto con una segunda corriente de HFC para formar una mezcla resultante que se somete a un proceso de separación para formar partículas de la primera y segunda sustancia.

Los siguientes ejemplos demuestran que al poner en contacto una formulación en dos etapas distintas según el proceso de la presente invención con un primer y un segundo disolvente, estando ambos en un estado no supercrítico, se producen partículas de tamaño más pequeño y rendimientos más altos en comparación con la puesta en contacto de una formulación con un único disolvente que se encuentra en un estado no supercrítico. Por otra parte, la inclusión de un agente tensioactivo en el proceso de la presente invención puede producir partículas de un tamaño más pequeño y rendimientos más altos en comparación con un proceso similar que no incluye un agente tensioactivo.

- 5
- 10 Todos los ejemplos se realizaron usando el aparato de la Figura 1, excepto en los ejemplos comparativos en donde el mezclador de doble etapa se sustituye por un mezclador de una única etapa para permitir la mezcla de una corriente de formulación con una única corriente de disolvente.

Ejemplo 1

(a) Ejemplo comparativo de mezcla en etapa única

- 15 Se cargaron 10 ml de una disolución que contiene 10 % p/v de ácido adípico (ácido hexanodioico) disuelto en etanol en el recipiente de almacenamiento de formulación. Se bombeó HFC 134A a un caudal de 36 ml/minuto desde el recipiente de almacenamiento, a través de la boquilla de mezcla y del filtro en línea con un corte de 0,5 μ , al interior del recipiente de evaporación desde el que se reciclaba de nuevo, usando el compresor y el condensador de gas, para su reutilización continua. La disolución del ácido adípico se bombeó a un caudal de 0,5 ml/minuto a través de la
- 20 boquilla donde se sometió a mezcla con un corriente única de HFC 134A causando la precipitación del ácido adípico. La suspensión resultante se dirigió hacia el recipiente de evaporación a través del filtro en línea. El HFC 134A se reciclaba de forma continua como se describió anteriormente. El experimento se dejó continuar hasta que se agotaron los 10 ml de la disolución del ácido adípico. Se devolvió todo el HFC 134A al recipiente de almacenamiento, se eliminó el metanol del recipiente de evaporación y se retiraron las partículas sólidas del ácido adípico del filtro en línea y se examinaron bajo un microscopio.
- 25

Del filtro en línea se aislaron menos de 0,2 g de ácido adípico como un sólido cristalino blanco con un aspecto ligeramente esponjoso. El sólido cristalino tenía un intervalo de tamaño de partícula de 20-100 micrómetros observado bajo un microscopio.

(b) Mezcla en dos etapas según la presente invención

- 30 El dispositivo de boquilla en este experimento se configuró como se ilustra en la Figura 6. El flujo de HFC 134A se dividió en dos corrientes de cada una de ellas entraba a una zona de mezcla diferente de la boquilla a un caudal de 18 ml/minuto. Se bombeó una disolución de ácido adípico (10 % p/v de ácido adípico en 10 ml de etanol) a una primera zona de mezcla a un caudal de 0,5 ml/minuto, donde se mezclaba con la primera corriente de 134A HFC. Casi inmediatamente, la corriente combinada entraba en la segunda zona de mezcla donde se ponía en contacto con la segunda corriente de 134A HFC causando una rápida inter-dispersión de las dos fases entre sí y causando la precipitación del ácido adípico como partículas sólidas cristalinas. La suspensión resultante se dirigía hacia el recipiente de evaporación a través del filtro en línea. El HFC 134A se reciclaba de forma continua como se describió anteriormente. El experimento se dejó continuar hasta que se acabaron los 10 ml de la disolución del ácido adípico. Se devolvió todo el HFC 134A al recipiente de almacenamiento, se eliminó el metanol del recipiente de evaporación y se retiraron las partículas sólidas del ácido adípico del filtro en línea y se examinaron bajo un microscopio.
- 35
- 40

Se obtuvo ácido adípico (0,9 g) como un sólido cristalino blanco. El ácido adípico tenía una consistencia ligeramente más arenosa que la del producto del Ejemplo 1(a). El sólido cristalino tenía un intervalo de tamaño de partícula de 10-20 micrómetros cuando se observaba bajo un microscopio. En la Figura 10 se muestra una imagen aumentada de la forma cristalina.

- 45 El menor tamaño de partícula y el mayor rendimiento de producto al usar el proceso de mezcla en dos etapas de la presente invención, en comparación con la mezcla de una única etapa, indican que mediante el proceso de la presente invención se lograba una más rápida e íntima mezcla.

Ejemplo 2

- 50 Se repitió el experimento del Ejemplo 1 usando una disolución que contiene 2 % p/v de nitrato de plata en metanol (10 ml) en lugar del ácido adípico. Como en el Ejemplo 1, se hicieron comparaciones directas entre (a) una boquilla de mezcla de una única etapa y (b) una boquilla de mezcla mejorada de dos etapas de la presente invención.

Mezcla en una única etapa

La mezcla en una única etapa no produjo ningún producto en el filtro en línea. Sin embargo, se observaron trazas de polvo cristalino fino en el tubo de trabajo inmediatamente después del filtro. Esto es un fuerte indicio de que la

velocidad y la eficiencia de la mezcla dentro de la zona de mezcla de la boquilla eran inadecuadas, resultando de este modo la formación de partículas en el tubo de trabajo después del filtro.

Mezcla en dos etapas

- 5 Un proceso de mezcla en dos etapas según el proceso de la presente invención produjo partículas, con un tamaño en el intervalo de por debajo de 1 micrómetro a 3 micrómetros, en el filtro. En la Figura 11 se muestra una imagen aumentada de la forma cristalina.

Ejemplo 3

Se repitió el experimento del Ejemplo 1 usando una disolución que contiene 10 % p/v de p-hidroquinona (1,4-bencenodiol suministrado por Aldrich) en metanol (10 ml) en lugar del ácido adípico.

- 10 La mezcla en dos etapas produjo un producto cristalino blanco con un rendimiento del 75 % y con un tamaño de partícula en el intervalo de 1 a 20 micrómetros. La mezcla en una única etapa produjo en comparación una cantidad extremadamente pequeña (rendimiento menor de 25 %) de un producto en forma de varilla con un tamaño de partícula en el intervalo de 10 a 90 micrómetros.

- 15 El examen de los productos mostró que la mezcla en dos etapas según la presente invención producía partículas más finas con un rendimiento superior en comparación con la mezcla en una única etapa. En ambos casos se mantuvo la integridad de los cristales. Estos hallazgos se ilustran claramente al comparar la imagen aumentada de la forma cristalina producida por la mezcla en una única etapa (Figura 12a) con la imagen de la mezcla en dos etapas (Figura 12b).

Ejemplo 4

- 20 Se repitió el experimento del Ejemplo 1 usando una disolución que contiene 2 % p/v de un agente farmacéutico activo, a saber Ropinirol, en metanol (10 ml) en lugar del ácido adípico.

La mezcla en dos etapas produjo un producto cristalino blanco con un tamaño de partícula en el intervalo de 3 a 9 micrómetros. La mezcla en una etapa produjo un producto cristalino con un tamaño de partícula en el intervalo de 5 a 40 micrómetros.

- 25 El examen de los productos mostró que la mezcla en dos etapas según la presente invención producía partículas más finas y con un rendimiento mayor que el de la mezcla en una única etapa comparativa, como se ilustra al comparar la imagen aumentada de la Figura 13a (mezcla en una única etapa) con la de la Figura 13b (mezcla en dos etapas). Se mantuvo la integridad de cristal de ambos productos.

Ejemplo 5 – Adición de un agente tensioactivo

- 30 Se repitió el experimento del Ejemplo 1(a) (mezcla en una única etapa) excepto que se añadió 1 % p/p de Brij 30 (suministrado por Aldrich) a la disolución del 10 % p/v de adípico en etanol. La mezcla en una única etapa produjo un producto cristalino con un rendimiento del 90 %. Se observó que el producto exhiba un hábito cristalino bien definido y uniforme, como se ilustra en la Figura 14, con un tamaño por debajo de 10 micrómetros. Este experimento demuestra que la inclusión de un agente tensioactivo promueve mayores rendimientos de formación de producto y la
- 35 formación de tamaños de partícula más pequeños.

Ejemplo 6 - Adición de un agente tensioactivo

Se repitió el experimento del Ejemplo 5 excepto que se sustituyó 1 % p/p de Brij 30 por 1 % p/p del agente tensioactivo Antorox B12 DF suministrado por Rhodia. La mezcla en una única etapa produjo un producto cristalino en forma de varilla con un tamaño de partícula en el intervalo de 20-200 micrómetros.

- 40 Ejemplo 7- Co-precipitación

- Se trató una disolución que contiene 5 % p/v de ácido adípico y 5 % p/v de sulfato de cobre en metanol (10 ml) como se describió para el Ejemplo 1(b) anterior (mezcla en dos etapas). Se usó una boquilla de mezcla en dos etapas como se ilustra en la Figura 6. El análisis microscópico del producto aislado mostró una mezcla homogénea de ambos productos (rendimiento del 80 % en base al peso total del ácido adípico y del sulfato de cobre), como se ilustra en la Figura 15, en donde el tamaño de partícula del sulfato de cobre está en el intervalo de 2 a 5 micrómetros y el tamaño de partícula del ácido adípico está en el intervalo de 5 a 40 micrómetros.
- 45

Ejemplo 8 - Co-precipitación

Se preparó una disolución que contiene ácido salicílico (20 % p/v) y ácido adípico (3 % p/v) en acetona (10 ml) y se trató usando el proceso de mezcla en dos etapas y el aparato usado en el Ejemplo 1(b).

El examen microscópico del producto aislado mostró una mezcla uniforme y homogénea de los dos productos en su verdadero hábito cristalino, como se ilustra en la Figura 16. El tamaño de las partículas del componente del ácido salicílico estaba por debajo de 3 micrómetros y el del ácido adípico alrededor de 10 micrómetros.

Ejemplo 9 - Co-precipitación de Co-codamol

- 5 Se trató una disolución que contiene 6 % p/v de paracetamol (N-acetil-p-aminofenol) y codeína 0,1 % p/v en metanol (10 ml) como se describió para el Ejemplo 1(b) anterior (mezcla en dos etapas), usando un mezclador de dos etapas como se ilustra en la Figura 6. El análisis microscópico del producto aislado mostró una mezcla homogénea de ambos productos, como se ilustra en la Figura 17, con un tamaño de cristal de por debajo de 1 micrómetro.

Ejemplo 10

- 10 Se repitió el experimento del Ejemplo 1(b) usando una disolución que contiene 5,7 % p/v de ibuprofeno (ácido 2-(p-isobutil) propiónico) en metanol (10 ml) en lugar del ácido adípico.

La mezcla en dos etapas produjo un producto cristalino blanco.

Ejemplo 11- Adición de un agente tensioactivo

- 15 Se repitió el experimento del Ejemplo 1(b) (mezcla en dos etapas) usando 8 % p/v de paracetamol en metanol (10 ml) y 1 % p/p de Brij 30 en lugar del ácido adípico. La mezcla en dos etapas produjo un producto con un hábito cristalino uniforme, como se ilustra en la Figura 18, con un tamaño por debajo de 3 micrómetros.

Ejemplo 12 - Uso del R227ea (1,1,1,2,3,3,3- heptafluoropropano) como anti-disolvente

- 20 Por un proceso análogo a los procesos descritos anteriormente, se usó R227a como anti-disolvente que se puso en contacto con una disolución de un compuesto farmacéutico patentado en metanol (3 % p/v). Se recuperó el producto y el examen microscópico mostró que se obtuvieron tamaños de cristales por debajo de 5 µm.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un proceso para preparar partículas de una sustancia que comprende poner en contacto una primera formulación que incluye una primera sustancia en disolución en un disolvente portador orgánico con una primera corriente de un disolvente de hidrofluorocarbono C₁₋₄ y una segunda corriente de un disolvente de hidrofluorocarbono C₁₋₄ que es el mismo que el de la primera corriente, siendo el disolvente portador miscible con el disolvente de hidrofluorocarbono C₁₋₄, siendo la primera sustancia insoluble o ligeramente soluble en el disolvente de hidrofluorocarbono C₁₋₄, causando de este modo la precipitación de partículas de la primera sustancia, en donde la primera y segunda corriente del disolvente están en un estado no supercrítico, y someter la mezcla resultante a un proceso de separación que causa la separación de las partículas de la primera sustancia de la primera y segunda corriente de disolvente, caracterizado porque:
- la primera formulación se pone en contacto inicialmente con la primera corriente de disolvente para formar una mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de disolvente, y la mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de disolvente entonces se pone en contacto a continuación con la segunda corriente de disolvente.
- 2.- Un proceso como se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado por incluir la etapa de poner en contacto la primera formulación y la primera y segunda corriente de disolvente con una segunda formulación que incluye una segunda sustancia produciendo de este modo partículas de la primera sustancia y de la segunda sustancia, y someter la mezcla resultante a un proceso de separación causando de este modo la separación de la primera y segunda sustancia de la primera y segunda corriente de disolvente.
- 3.- Un proceso como se reivindica en la reivindicación 2, caracterizado porque la primera formulación se pone en contacto con la primera corriente de disolvente para formar una mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de disolvente, la mezcla de la primera formulación y de la primera corriente de disolvente se pone en contacto con la segunda formulación y con la segunda corriente de disolvente causando de este modo la formación de las partículas de la primera y de la segunda sustancia y la mezcla resultante se somete a un proceso de separación causando de este modo la separación de la primera y segunda sustancia de la primera y segunda corriente de disolvente.
- 4.- Un proceso como se reivindica en la reivindicación 2, caracterizado porque la primera formulación se pone en contacto con la primera corriente de disolvente y con la segunda formulación para formar una mezcla de la primera formulación, de la segunda formulación, y de la primera corriente de disolvente, y la mezcla de la primera formulación, de la segunda formulación, y de la primera corriente de disolvente entonces se pone en contacto con la segunda corriente de disolvente, causando de este modo la formación de partículas de la primera sustancia y de la segunda sustancia.
- 5.- Un proceso como se reivindica en la reivindicación 3 ó 4, caracterizado por incluir la etapa de poner en contacto la primera formulación, la segunda formulación, la primera corriente de disolvente y la segunda corriente de disolvente con una tercera corriente de disolvente en un estado no supercrítico, causando de este modo la formación de partículas de la primera sustancia y de la segunda sustancia, y someter la mezcla resultante a un proceso de separación, causando de este modo la separación de la primera y segunda sustancia de la primera, segunda y tercera corriente de disolvente.
- 6.- Un proceso como se reivindica en la reivindicación 5, caracterizado porque la primera formulación se pone en contacto con la primera y segunda corriente de disolvente para formar una mezcla de la primera formulación y de la primera y de la segunda corriente de disolvente, la segunda formulación se pone en contacto con la tercera corriente de disolvente para formar una mezcla de la segunda formulación y de la tercera corriente de disolvente, y la mezcla de la primera formulación y de la primera y segunda corriente de disolvente se pone en contacto con la mezcla de la segunda formulación y de la tercera corriente de disolvente, causando de este modo la formación de partículas de la primera sustancia y de la segunda sustancia.
- 7.- Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la primera formulación comprende una corriente de la primera formulación.
- 8.- Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la primera formulación y/o la primera corriente de disolvente y/o la segunda corriente de disolvente incluye un agente tensioactivo.
- 9.- Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado porque la segunda formulación comprende una corriente de la segunda formulación.
- 10.- Un proceso como se reivindica en la reivindicación 9, caracterizado porque la segunda corriente de formulación incluye un agente tensioactivo.
- 11.- Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado porque la segunda formulación incluye un disolvente orgánico.

- 5 12.- Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 u 11, caracterizado porque la segunda sustancia se selecciona de sabores, fragancias, plásticos, pigmentos, colorantes, compuestos biológicamente activos, o un aditivo seleccionado de uno de la combinación de: estabilizador; agentes de dispersión; agentes tensioactivos; aditivos potenciadores o enmascaradores del sabor; agentes antioxidantes y agentes de prevención higroscópicos.
- 13.- Un proceso como se reivindica en la reivindicación 11 ó 12, caracterizado porque la primera sustancia es diferente de la segunda sustancia.
- 10 14.- Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la primera sustancia se selecciona de sabores, fragancias, plásticos, pigmentos, colorantes, compuestos biológicamente activos, especialmente un compuesto biológicamente activo.
- 15.- Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el proceso de separación incluye recoger las partículas sólidas de la(s) sustancia(s) en un filtro.
- 16.- Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, caracterizado porque dicha segunda sustancia es insoluble o escasamente soluble en el primer disolvente y/o en el segundo disolvente.
- 15 17.- Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la primera formulación incluye además una segunda sustancia.
18. Un proceso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la primera formulación comprende una mezcla de dos o más disoluciones.

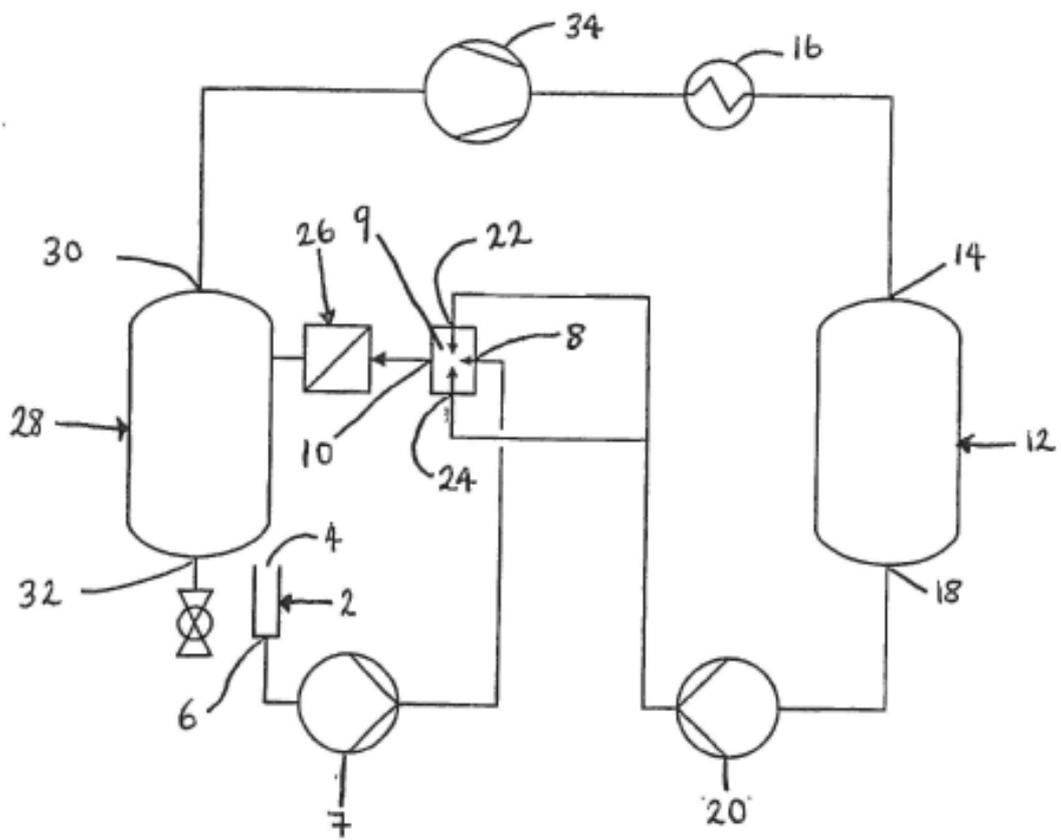


Figura 1

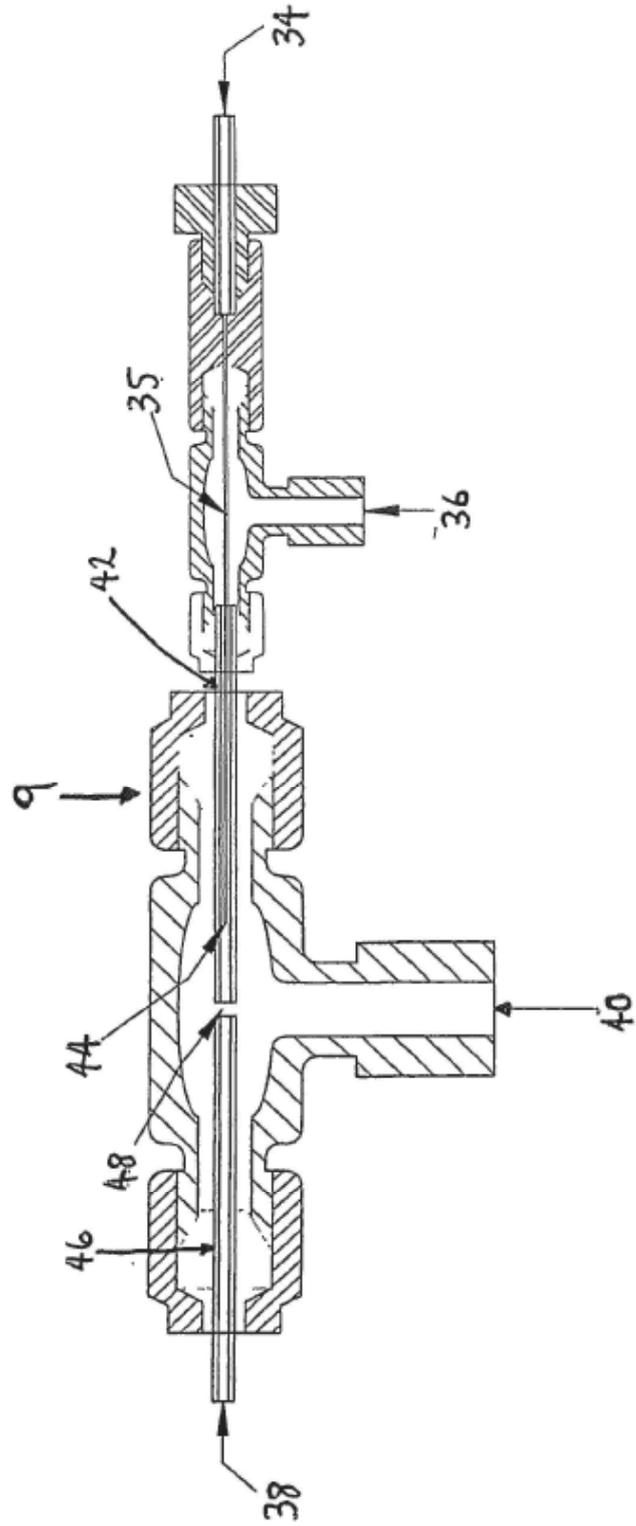


Figura 2

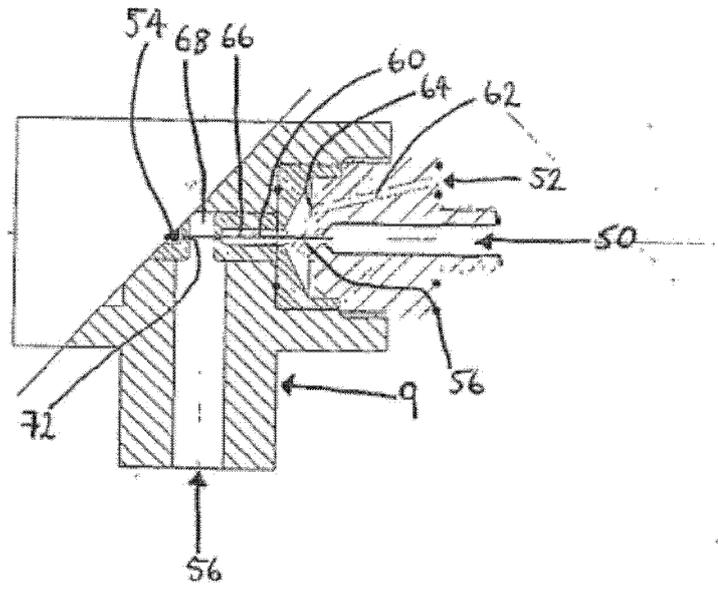


Figura 3

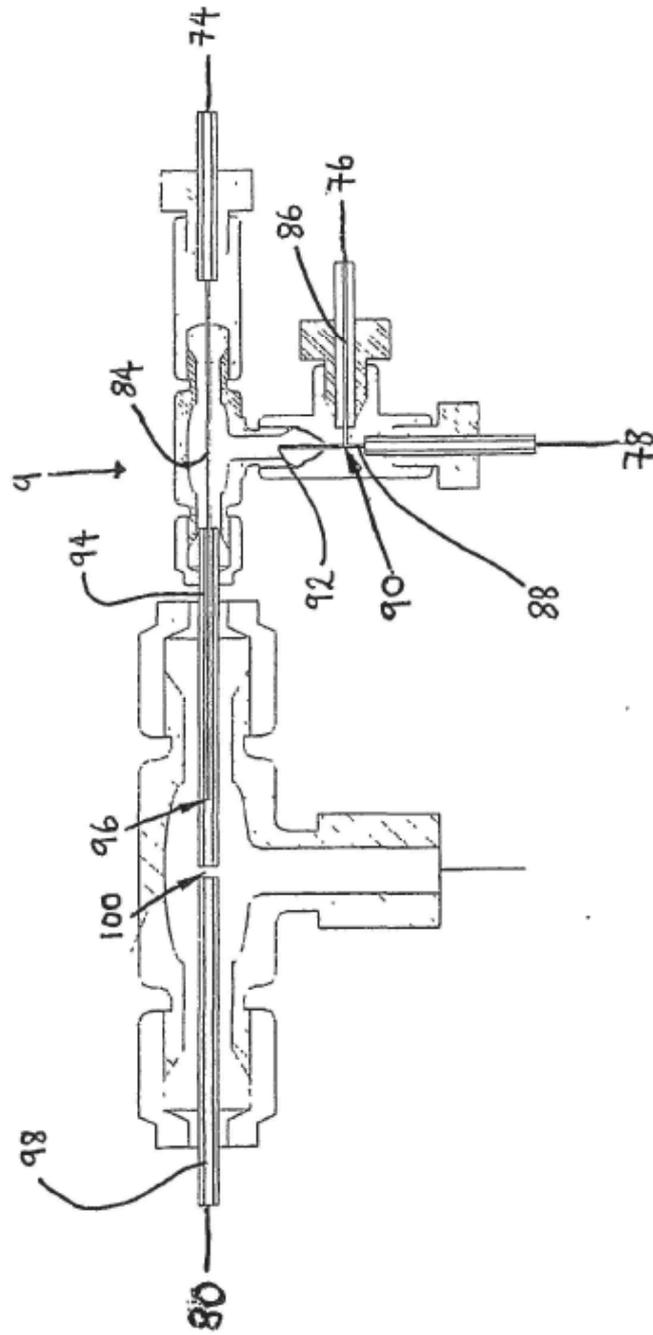


Figura 4

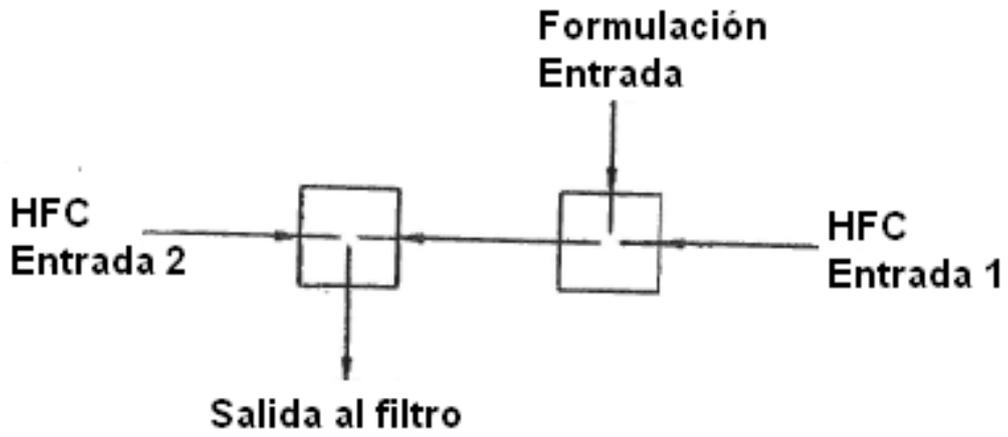


Figura 5

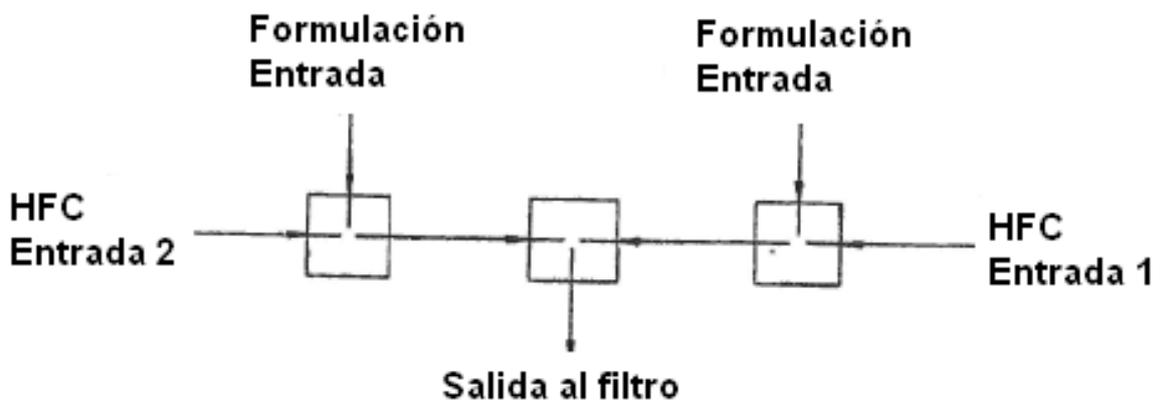


Figura 6

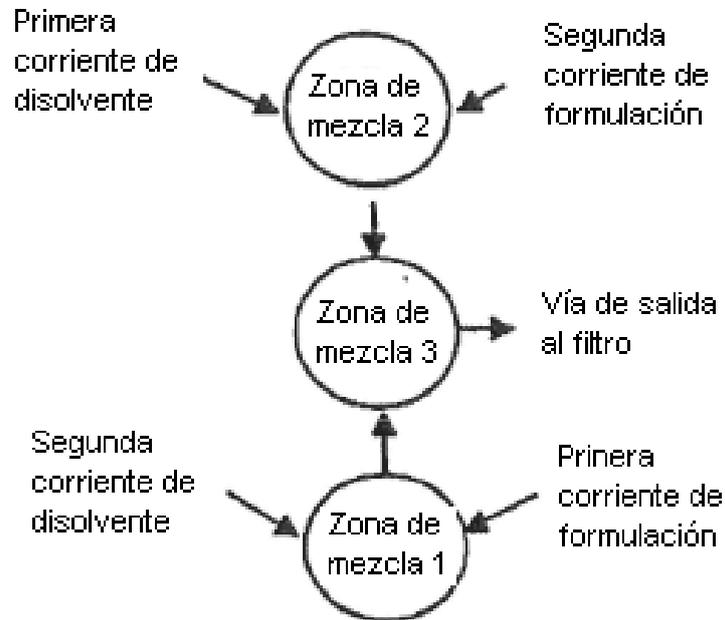


Figura 7

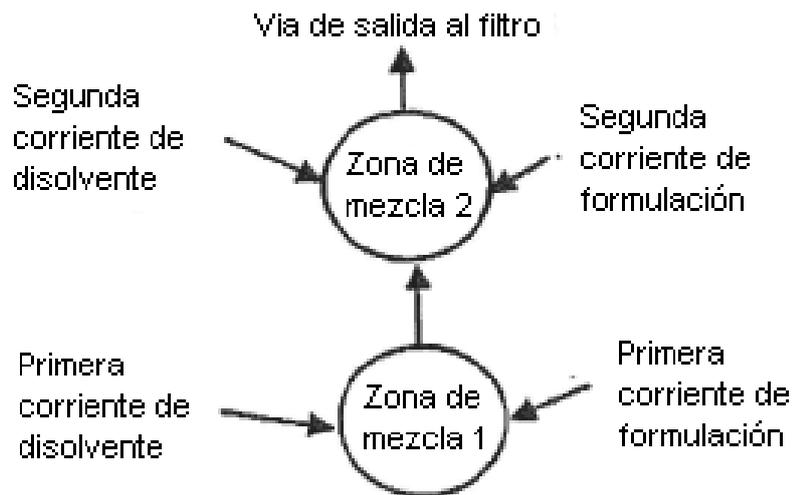


Figura 8

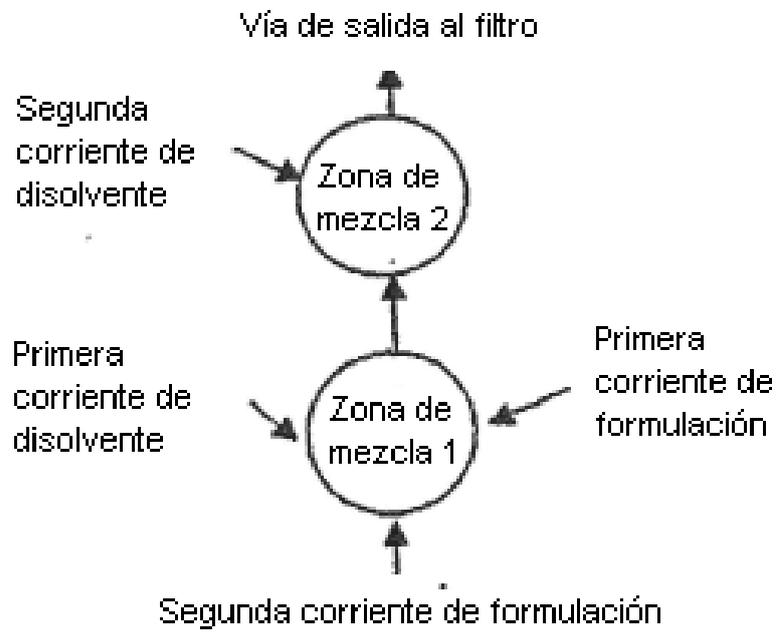


Figura 9

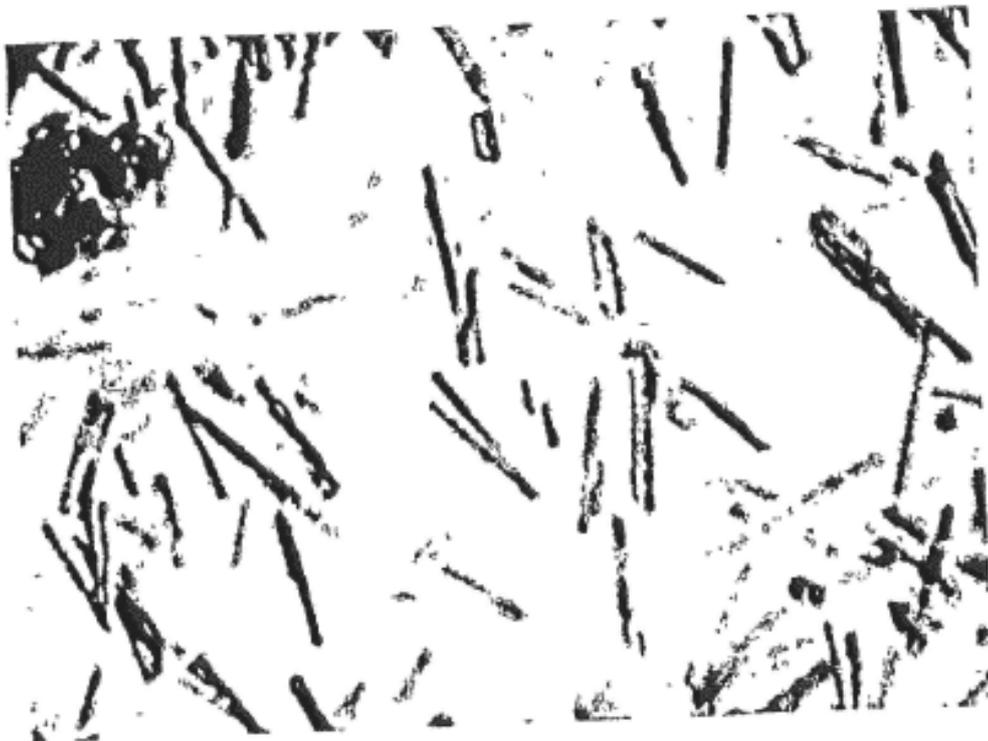


Figura 10



Figura 11

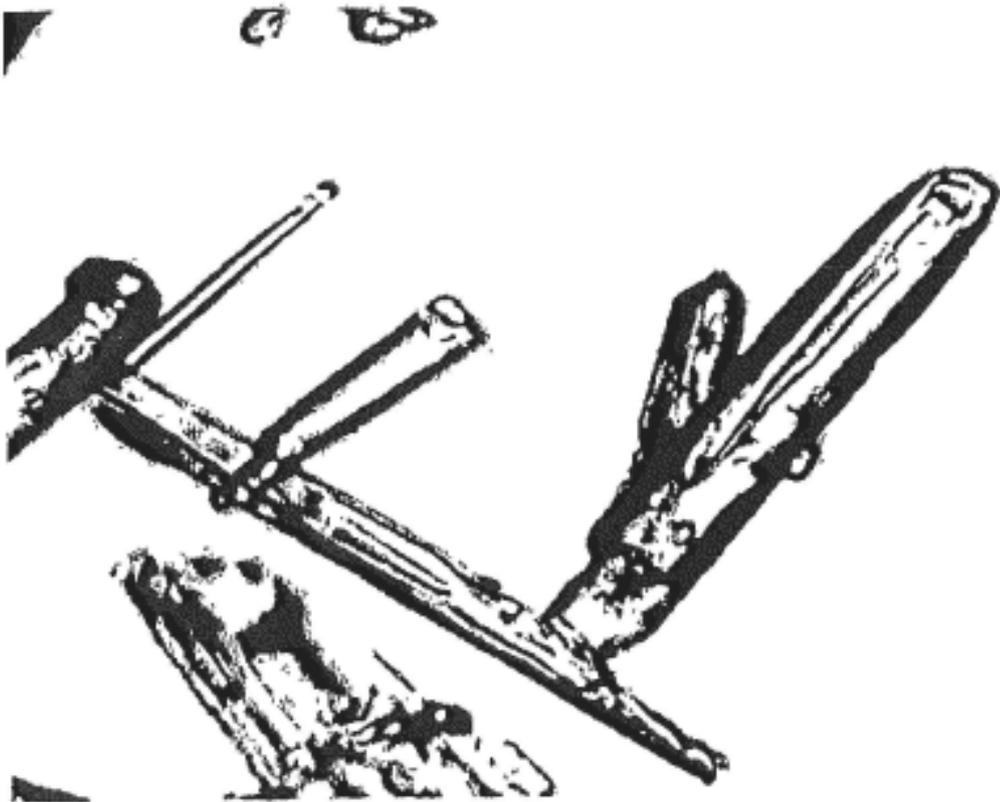


Figura 12-a

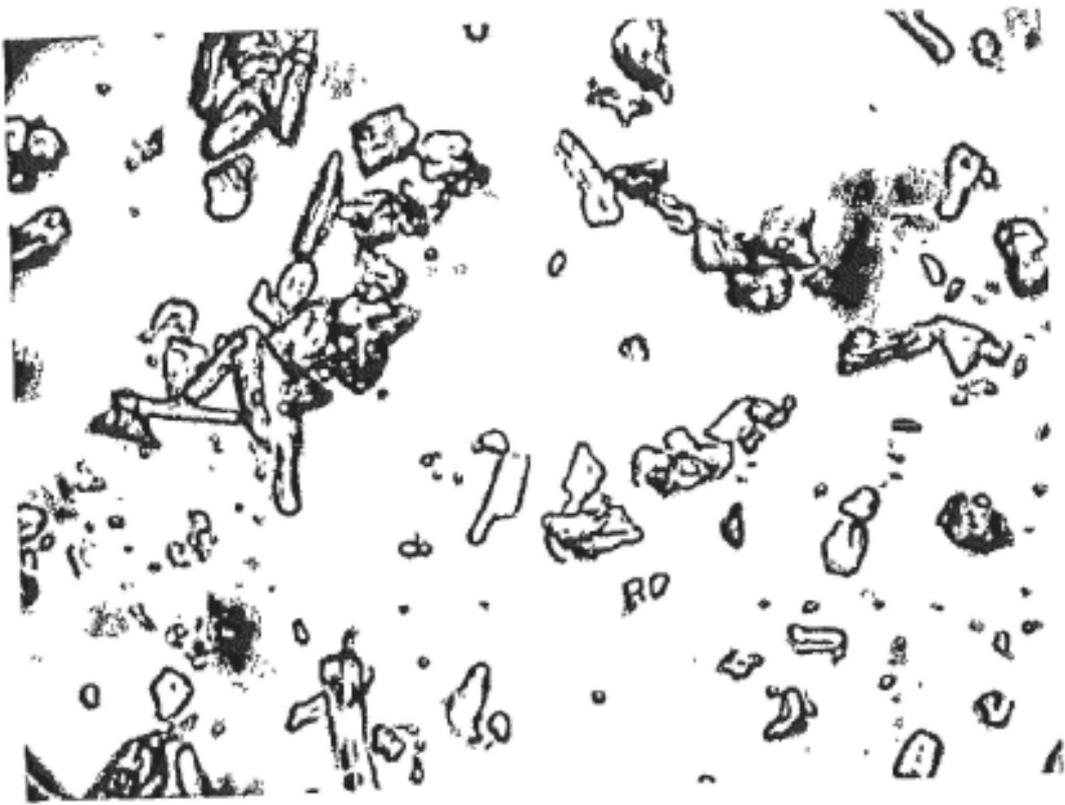


Figura 12-b

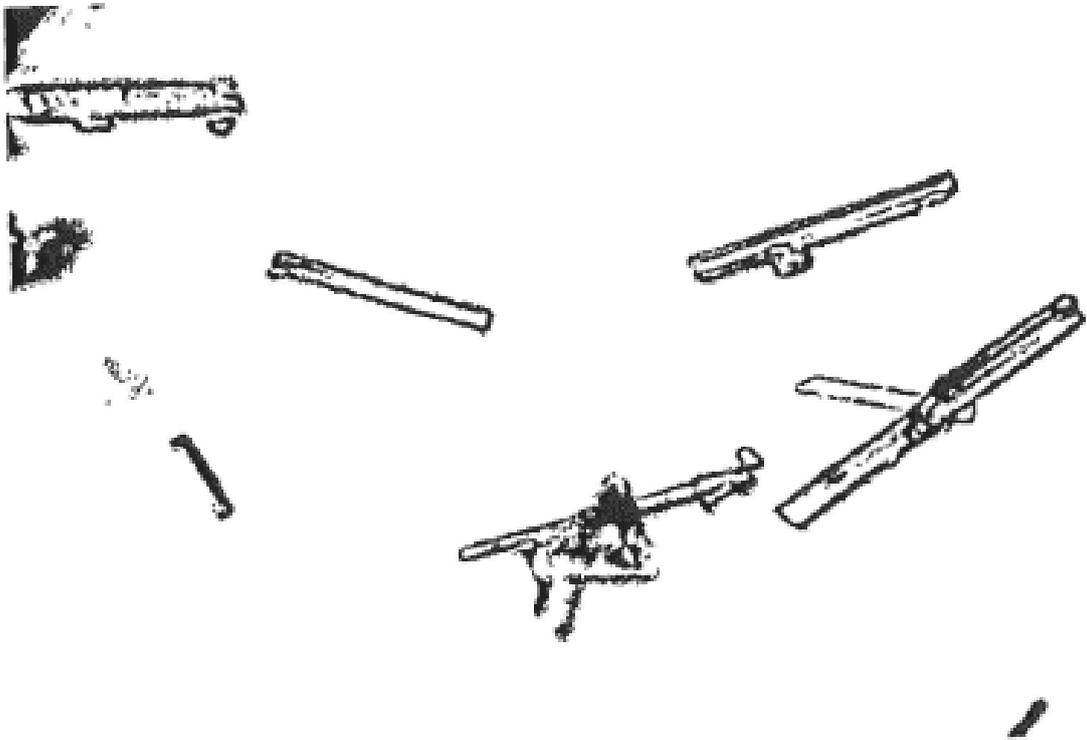


Figura 13-a

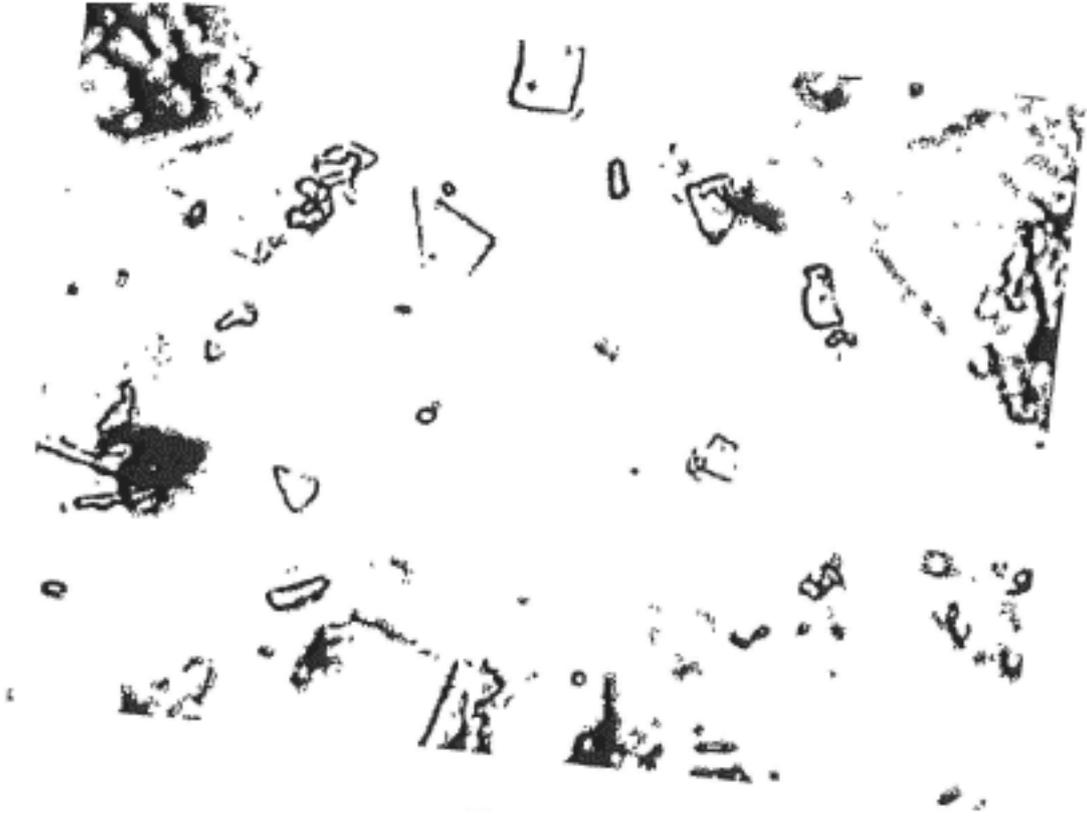


Figura 13-b

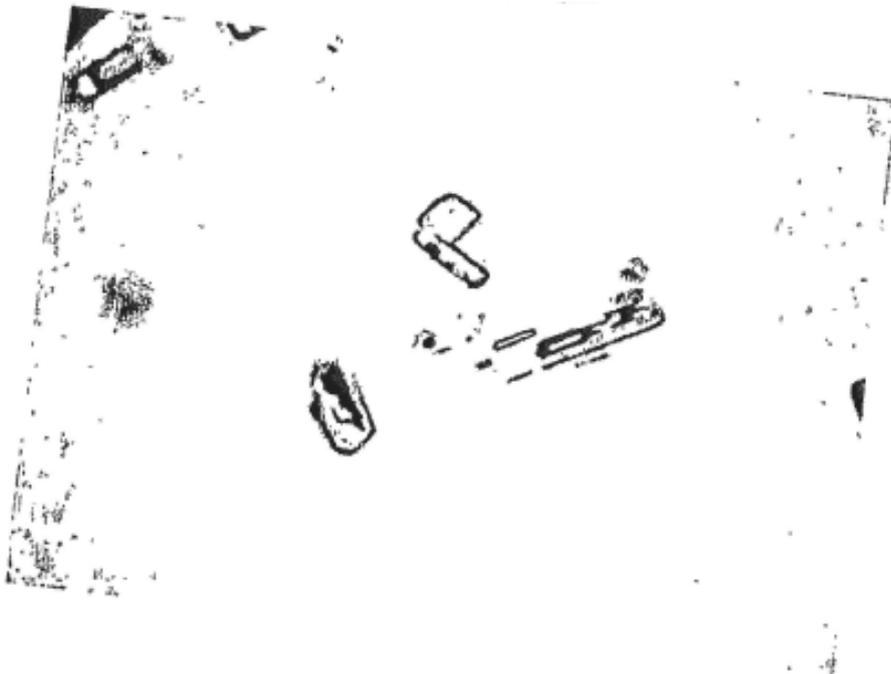


Figura 14

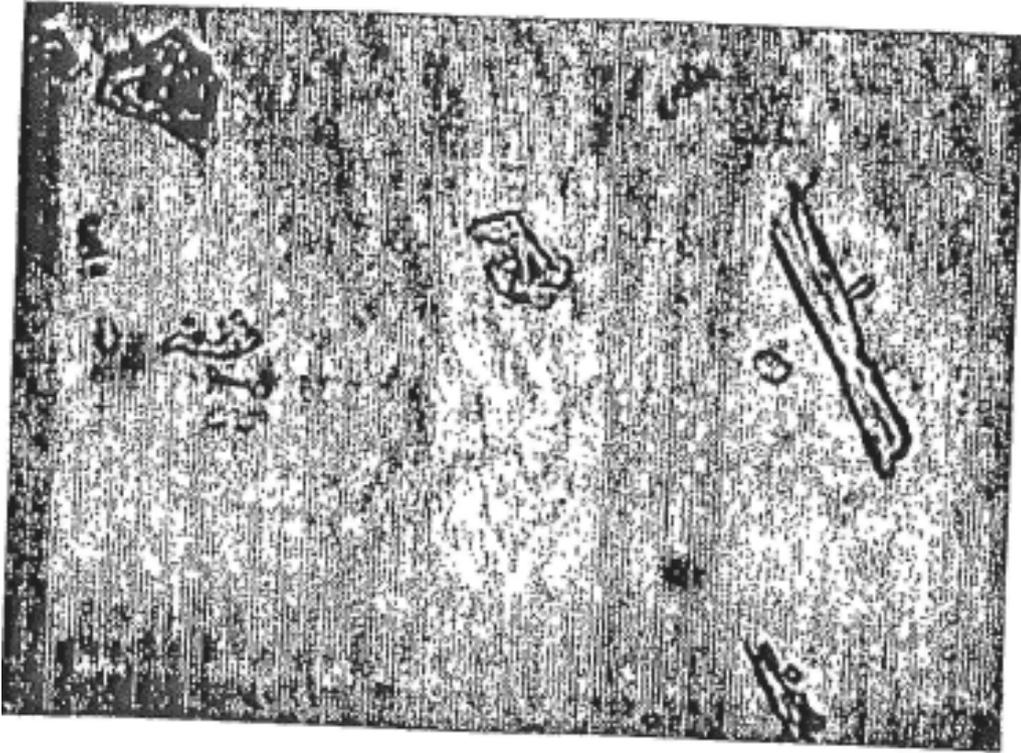


Figura 15

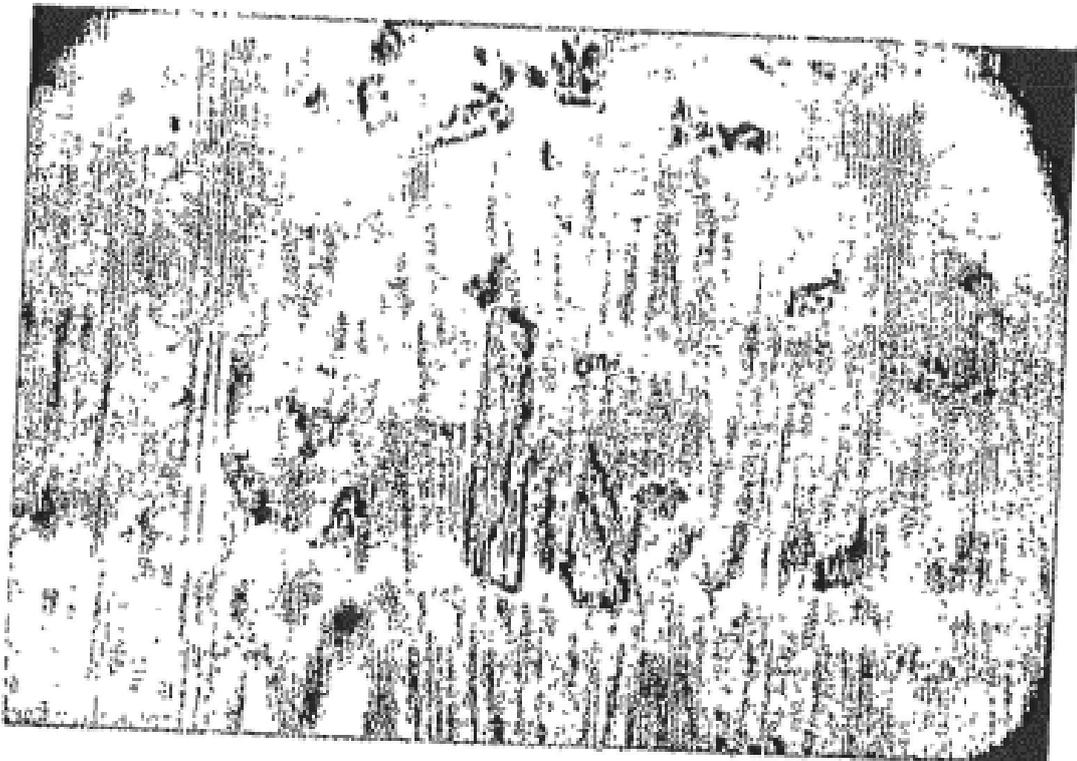


Figura 16

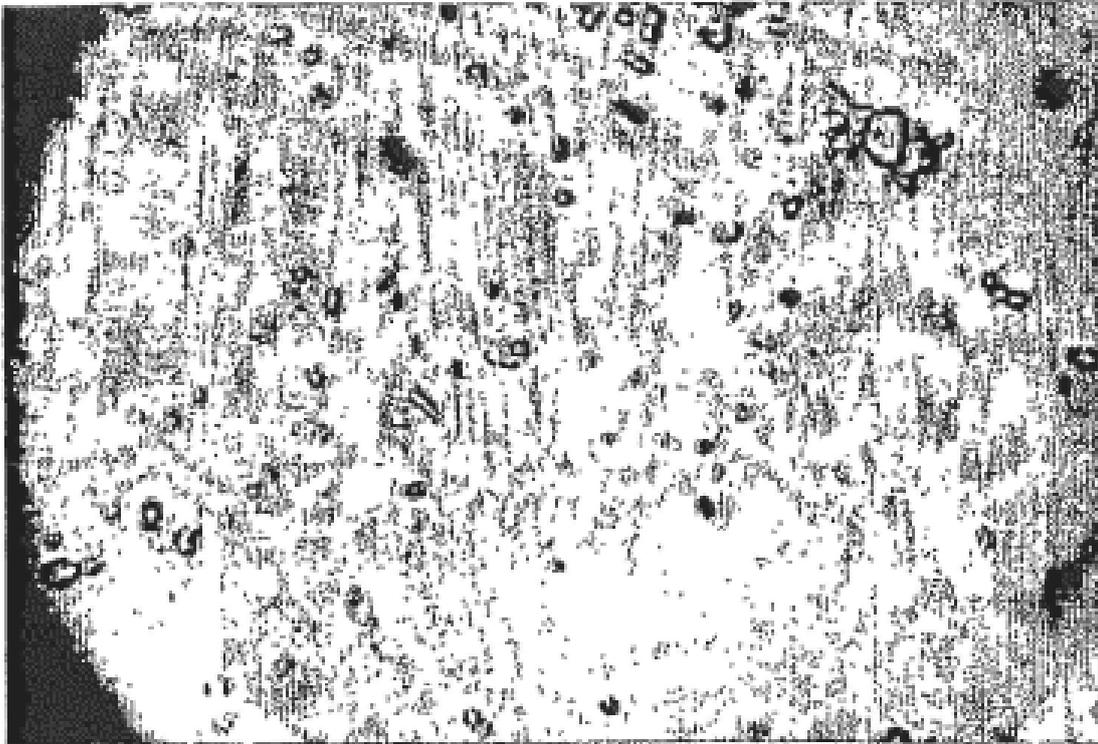


Figura 17

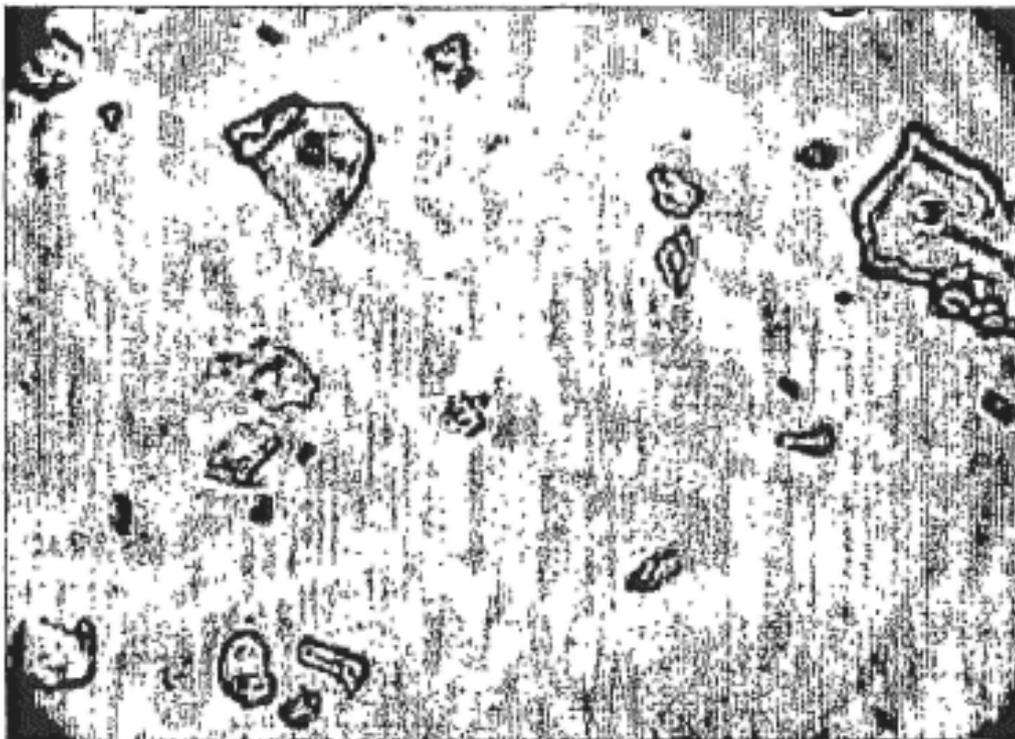


Figura 18