

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 451**

51 Int. Cl.:

G01N 23/20 (2006.01)

G01N 23/207 (2006.01)

G01N 23/203 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2012 PCT/FR2012/050707**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012 WO12136921**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2012 E 12717425 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2694953**

54 Título: **Procedimiento de medición de difracción de los rayos x, sus aplicaciones y dispositivo de implementación**

30 Prioridad:

06.04.2011 FR 1153007

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

27.09.2017

73 Titular/es:

**UNIVERSITE DE ROUEN (100.0%)
1, rue Thomas Becket
76821 Mont-Saint-Aignan Cédex, FR**

72 Inventor/es:

**COQUEREL, GÉRARD;
SANSELME, MORGANE y
LAFONTAINE, ANAÏS**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 634 451 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

Procedimiento de medición de difracción de los rayos X, sus aplicaciones y dispositivo de implementación

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere a un procedimiento de medición de difracción de los rayos x, a sus aplicaciones y a un dispositivo de implementación.

10 **Estado de la técnica**

La forma sólida de los compuestos químicos es la forma más utilizada con diferencia. Habitualmente, los compuestos químicos se fabrican después de una serie de reacciones en medio líquido, al final de las cuales los compuestos químicos se obtienen en forma sólida, cristalina o amorfa.

15 Es de gran interés, en concreto, en la industria farmacéutica, seguir la cristalización de los compuestos. Para gestionar de la mejor manera la cristalización de un compuesto químico, es necesario seguir lo que pasa cuando el producto está en suspensión.

20 Varias tecnologías dedicadas al seguimiento *in situ* de cristalización se han desarrollado en el transcurso de los últimos años, por ejemplo, RAMAN o NIR. Pero ninguna de estas técnicas es tan precisa y exacta como la difracción de los rayos X. Sin embargo, no existe a día de hoy ningún dispositivo *in situ* que permita seguir la cristalización de un compuesto químico por difracción de los rayos X con una fuente de rayos X de laboratorio. Los dispositivos ya existentes necesitan ya sea la utilización de una radiación de sincrotrón, ya sea un bucle de recirculación externo al reactor donde se hace la reacción, como la técnica PreFIX Slurry Flow Cell® de la compañía Panalytical. Una de las dificultades en el seguimiento *in situ* de una cristalización proviene de que la cristalización se hace en medio líquido.

25 El artículo In-situ Monitoring of the formation of Crystalline Solids N. Pienack, W. Bensch, Angew. Chem. Int., 2011, 50, 2-23 describe las principales formas de seguir in situ una cristalización.

30 Recordemos que la difracción de rayos X es una técnica de análisis fundada en la difracción de los rayos X sobre la materia cristalina que implica un aparato de medición llamado un difractómetro. Tradicionalmente, un difractómetro comprende sustancialmente una parte que sirve para efectuar la medición (goniómetro, fuente de RX, portamuestra, detector) y una parte eléctrica (generador, circuito de enfriamiento, tarjetas informáticas).

35 Los documentos JP 3 685422 B2 y JP 10 038772 describen unos difractómetros que permiten un análisis de RX por abajo, pero el difractómetro del documento JP 10 038772 no es compatible con un reactor en donde podría realizarse un procedimiento de cristalización, ya que el portamuestra efectúa una rotación durante el análisis. El difractómetro del documento JP 3 685422 no permite seguir la evolución de las fases sólidas en suspensión o en equilibrio con un gas en función de la temperatura, del disolvente, de la agitación, de la humedad.

40 **Objeto de la invención**

45 Después de largas investigaciones, el solicitante ha desarrollado una técnica fundada en la difracción de los rayos X que permite una excelente discriminación entre las fases sólidas (cristalizadas, amorfas, semicristalinas...) presentes durante las diferentes etapas de un procedimiento de precipitación - cristalización, y ha desarrollado un dispositivo con esta finalidad. La técnica de la invención es explotable incluso con una muestra sólida de escasa masa (por ejemplo, de aproximadamente 1 mg), en particular cuando la muestra está en equilibrio con un gas de composición fijada y, por consiguiente, es sensible a las condiciones de regulaciones de composición del gas (por ejemplo, 50 humedad) y de temperatura.

Esto es por lo que la presente solicitud tiene como objeto un procedimiento de medición de difracción de los rayos X según la reivindicación 1.

55 Recordemos que en los análisis por difracción de los rayos X, se hacen variar los ángulos de incidencia y de reflexión, que, por otra parte, son iguales.

Más precisamente, se proyecta hacia el fondo plano permeable a los rayos X, por el exterior del recipiente, un fluido termostático a la misma temperatura que la del compuesto que hay que analizar en el recipiente.

60 El compuesto que hay que analizar puede presentarse al principio del procedimiento en solución, en suspensión en uno de sus disolventes, en emulsión o en el estado pulverulento en atmósfera controlada.

65 En unas condiciones preferentes de implementación de la invención, el fondo plano permeable a los rayos X está instalado horizontalmente.

Para proceder a la medición, el desplazamiento de la fuente y del detector simétrico con respecto a la vertical se efectúa, por ejemplo, según unos ángulos (ángulos de Bragg) con respecto a la horizontal de -0,5 grados a -70 grados, en concreto, de -3 grados a -50 grados en escala angular 2 Theta. Recordemos que en difracción de los rayos X, los ángulos se refieren a la horizontal.

5 Según la medición efectuada, el generador de rayos X envía unos rayos X sobre el compuesto que hay que analizar durante una duración, por ejemplo, de algunos minutos a varias horas.

10 La longitud de onda de los rayos X utilizados es, por ejemplo, de 1,5405 ángstrom (anticátodo de cobre), 0,5594 ángstrom (anticátodo de plata), 0,7093 ángstrom (anticátodo de molibdeno). El haz puede ser monocromático K α 1 o una mezcla de longitud de onda preferentemente cercana, por ejemplo, K α 1 y K α 2.

15 En unas condiciones preferentes de implementación del procedimiento, el recipiente utilizado está provisto de un dispositivo de termorregulación que permite fijar a una constante la temperatura -modo isoterma-, pero también aplicar un gradiente de temperatura para seguir un procedimiento politérmico. Con esta finalidad, el recipiente utilizado está, por ejemplo, provisto de una doble envoltura que permite la circulación de un fluido caloportador.

20 Se proyecta un fluido, preferentemente un gas, como el aire o el nitrógeno, por ejemplo, hacia el fondo plano permeable a los rayos X, por el exterior del recipiente. De este modo, en ciertas condiciones de humedad, se limita la condensación sobre el fondo plano. El gas puede ser, ventajosamente, seco. El fluido, preferentemente el gas, es termostático para procurar una mejor regulación térmica del sistema. El fluido es termostático a la misma temperatura que la del compuesto que hay que analizar en el recipiente. De este modo, la técnica de la invención es explotable incluso con una muestra sólida de escasa masa (por ejemplo, de aproximadamente 1 mg), en particular cuando la muestra está en equilibrio con un gas de composición fijada y, por consiguiente, es sensible a las condiciones de regulaciones de composición del gas (por ejemplo, humedad) y de temperatura.

En el procedimiento objeto de la presente invención, el portamuestra no es móvil durante los análisis, lo que permite estudiar un procedimiento de cristalización.

30 El compuesto que hay que analizar puede ser generalmente una sustancia sólida o una mezcla de sustancias sólidas, más particularmente un compuesto cristalizado o una mezcla de varios compuestos cristalizados.

35 El procedimiento objeto de la presente invención posee unas cualidades y funcionalidades muy interesantes. El seguimiento *in situ*, de la formación o de la evolución de los sólidos en su medio permite limitar los efectos inherentes al muestreo del sólido durante un estudio. Por el hecho de que los rayos X provienen de abajo y de que la difracción se mide igualmente por debajo, es posible analizar los sólidos en sus estados reales, por ejemplo, unos sólidos eflorescentes que no son estables fuera de su solución madre). La posibilidad de termostatar permite, además, realizar la mayoría de los procedimientos de cristalización en la continuidad de su elaboración.

40 Los puertos presentes sobre la cubierta del dispositivo de seguimiento de cristalización permiten realizar unas adiciones de líquido o de sólido y permiten igualmente acoplar el análisis con otras sondas de medición (pH, temperatura, NIR, FBRM...)

45 De este modo, el procedimiento objeto de la presente invención permite caracterizar las fases sólidas y seguir sus evoluciones con una fuente de difracción convencional. Esto tiene en cuenta, las transformaciones polimórficas, la formación de cocrystalos, las transiciones peritéticas binarias, ternarias y de órdenes superiores, las transiciones eutectoides, las transiciones peritectoides, las formaciones de compuestos de inclusión, las solvataciones o hidrataciones, las desolvataciones o deshidrataciones, los intercambios de disolventes dentro de las fases cristalizadas o también la evolución de las amorfas en fases cristalinas.

50 También permite verificar la estabilidad de los compuestos cristalizados en función de la matriz en la cual se encuentra (líquido, gas, gel, emulsión, sólido amorfo).

55 Permite detectar tanto las fases metaestables como las fases intermedias reaccionales.

Permite igualmente seguir la formación o la evolución de sales durante variaciones del pH.

60 Permite seguir fácilmente la formación de todas las especies cristalizadas transitorias, metaestables o estables a las que los procedimientos de precipitación están en condiciones de dar lugar.

No siendo el portamuestra móvil durante la duración de los análisis, se puede estudiar un procedimiento de cristalización.

65 El flujo de fluido termorregulado enviado sobre la cara externa inferior de la membrana asegura una regulación térmica eficaz y precisa de un sólido en contacto con el fondo permeable a los rayos X. De hecho, el flujo permite controlar dinámicamente o estáticamente, o dinámicamente y estáticamente la temperatura del fondo contra el que se envía.

Estas cualidades y funcionalidades se ilustran a continuación en la parte experimental.

5 Justifican la utilización de los procedimientos descritos más arriba, en concreto, en el seguimiento de los procesos de cristalización, en los seguimientos de evoluciones polimórfica o de solvatación, en el estudio de estabilidad de un sistema en una matriz definida, si se desea en función de la temperatura, en la búsqueda de fases metaestables o de intermedios reaccionales, en el estudio de la evolución de las sales en función del pH.

10 En la presente solicitud, por "licor-madre" se entiende solución saturada que está en equilibrio con el sólido en suspensión.

15 En particular, en el campo de la producción farmacéutica, el procedimiento de la presente invención permite saber si solo se tiene la o las fases deseadas y no otras en el seguimiento de la fabricación de compuestos cristalizados. Entonces, se puede establecer una lista de picos sobre el difractograma de un producto desconocido, que se puede comparar con una lista de picos establecida sobre el difractograma de un producto de referencia.

Esto es por lo que la presente solicitud también tiene como objeto la utilización del procedimiento descrito más arriba para el seguimiento de un proceso de cristalización.

20 La presente solicitud también tiene como objeto la utilización del procedimiento descrito más arriba para el seguimiento de evoluciones polimórfica o de solvatación.

25 La presente solicitud también tiene como objeto la utilización del procedimiento descrito más arriba para el estudio de estabilidad de una fase sólida en una matriz como líquido, gas, gel, emulsión o sólido amorfo.

La presente solicitud tiene igualmente como objeto la utilización del procedimiento descrito más arriba para la búsqueda de fases metaestables o de intermedios reaccionales.

30 La presente solicitud tiene igualmente como objeto la utilización del procedimiento descrito más arriba para el estudio de la evolución de las sales en función del pH.

35 La presente solicitud tiene igualmente como objeto la utilización del procedimiento descrito más arriba para el estudio de la evolución de los cristales de una proteína en función de la fuerza iónica o del pH o de un antidisolvente o de varios de estos parámetros, en concreto, dos parámetros.

La presente solicitud tiene igualmente como objeto la utilización del procedimiento descrito más arriba para el estudio de la evolución de las sales en función de la composición de disolvente y/o de constituyentes de cualesquiera clases susceptibles de dar lugar a la formación de al menos un sólido

40 La presente solicitud también tiene como objeto un dispositivo según la reivindicación 11 diseñado para la implementación del procedimiento de más arriba.

45 Según la presente invención, se han modificado unos elementos de un difractómetro tradicional utilizados para la medición. La forma en la que el goniómetro está orientado se ha modificado con respecto a un goniómetro que se encuentra en los sistemas estándar de difracción sobre polvo. Por consiguiente, se ha diseñado el recipiente particular de más arriba, en el cual se pueden realizar unas cristalizaciones que se pueden seguir según el procedimiento objeto de la presente solicitud.

50 De este modo, el goniómetro del difractograma de rayos X presenta una geometría -theta/-theta o también por reflexión invertida para dirigir un haz de rayos X hacia la membrana transparente a los rayos X.

55 Dicho recipiente incluye unos medios de calentamiento o enfriamiento del contenido. Con esta finalidad, ventajosamente, dicho recipiente comprende una doble pared que permite la circulación de un fluido caloportador. En un caso de este tipo, están previstos ventajosamente un puerto de entrada y un puerto de salida del fluido caloportador. Un sistema de regulación de temperatura de tipo termostato-criostato puede estar unido al recipiente. Este sistema es ventajosamente programable para permitir realizar un programa de temperatura, esto comprende, en concreto, la posibilidad de efectuar un gradiente creciente o decreciente, un ciclo de temperatura, un isoterma, etc...

60 En unas condiciones preferentes de implementación de la invención, el fondo del recipiente de más arriba comprende una abertura circular obturada por la membrana transparente a los rayos X. Esta abertura puede tener un diámetro de 0,5 a 5 cm, preferentemente del tamaño del haz incidente.

65 La membrana transparente a los rayos X está fijada de manera que sea lo más plana posible técnicamente.

En otras condiciones preferentes de implementación de la invención, el dispositivo de más arriba comprende,

además, un agitador. En otras condiciones preferentes de implementación de la invención, el dispositivo de más arriba comprende, además, unos medios de cierre del recipiente. Estos medios de cierre del recipiente permiten hacer este, en concreto, estanco a los líquidos y eventualmente a los gases.

- 5 El dispositivo de más arriba comprende un puerto para la instalación, en concreto, de una sonda de temperatura (denominada sonda de temperatura interna). Una sonda de temperatura externa está colocada ventajosamente después de la ventana transparente a los rayos X para asegurar una regulación precisa de temperatura del fluido externo proyectado sobre esta. En todavía otras condiciones preferentes de implementación de la invención, el dispositivo de más arriba comprende varios puertos para la instalación, en concreto, de una o de varias sondas. El
10 dispositivo comprende preferentemente dos o tres puertos.

El dispositivo de más arriba comprende exteriormente al recipiente una o varias boquillas para proyectar un fluido, preferentemente un gas, como el aire o el nitrógeno, por ejemplo, hacia el fondo plano permeable a los rayos X, por el exterior del recipiente. Aun en otras condiciones preferentes de implementación de la invención, el dispositivo de
15 más arriba comprende varias boquillas.

El recipiente comprende una sonda de temperatura interna que sirve para hacer concordar la temperatura del compuesto que hay que analizar y la del fluido externo. Entonces, la sonda puede comunicar la temperatura del compuesto a un dispositivo de regulación de temperatura del fluido proyectado. Una sonda de temperatura externa
20 puede estar colocada cerca de la ventana transparente a los rayos X para asegurar el control de la temperatura del fluido externo termostregulado gracias a un segundo sistema de regulación. La sonda de temperatura externa no debe, evidentemente, entorpecer al haz X.

Según la altura del contenido en el recipiente, la membrana transparente a los rayos X sometida a una presión puede flexionarse. Preferentemente, la membrana transparente a los rayos X está fijada al recipiente de manera que esta sea perfectamente plana y horizontal.
25

La membrana transparente a los rayos X presenta unas propiedades adaptadas para la utilización del dispositivo. Presente preferentemente unas propiedades de resistencia química y física, en concreto: resistencia a los disolventes y productos químicos colocados en el recipiente, en caso necesario, resistencia a la temperatura, indeformabilidad, escasa elasticidad, resistencia a las tensiones, resistencia al efecto de abrasión del polvo en movimiento y a los desgarros. Presente ventajosamente más de cuatro, en concreto, más de cinco, más particularmente la totalidad de estas propiedades. Unos materiales que presentan la principal cualidad, la transparencia a los rayos X y otras cualidades anteriormente citadas son, por ejemplo, una poliimida (Kapton®; Chemplex), o un tereftalato de polietileno (Mylar®; Chemplex).
30
35

La sonda se elige, por ejemplo, de entre las sondas de pH, FBRM® (Focused Beam Reflectance Measurement), de viscosidad, infrarrojo cercano (NIR), de humedad o de temperatura interna, en concreto, esta última puede comunicar la temperatura del compuesto a un dispositivo de regulación de temperatura del fluido externo proyectado sobre la ventana.
40

Aun en otras condiciones preferentes de implementación de la invención, el dispositivo de más arriba comprende una o varias sondas elegidas de entre las sondas anteriormente citadas.

45 Aun en otras condiciones preferentes de implementación de la invención, el dispositivo comprende una plataforma móvil en las tres direcciones x, y y z del espacio para poder ajustar la ubicación, principalmente en z, del fondo transparente a los rayos X.

Debe señalarse que en la presente solicitud, tradicionalmente el artículo indefinido "un" debe considerarse como un plural genérico (significado de "al menos un" o también "uno o varios"), salvo cuando el contexto muestra lo contrario (1 o "uno solo"). De este modo, por ejemplo, cuando se dice más arriba que se prevé una sonda, se trata de una o varias sondas.
50

Las condiciones preferentes de implementación de los procedimientos descritas más arriba se aplican igualmente a los otros objetos de la invención contemplados más arriba, en concreto, a los dispositivos diseñados para la implementación de estos procedimientos y a la inversa, así como a sus aplicaciones.
55

Descripción de las figuras

60 La invención se comprenderá mejor si se hace referencia a los dibujos adjuntos en los cuales

- la figura 1 representa un esquema de un dispositivo de implementación de la invención según dos orientaciones,
- la figura 2 representa un esquema de un recipiente utilizable en el dispositivo de implementación de la invención,
- la figura 3 representa un esquema de conjunto de un dispositivo de implementación de la invención.
- 65 - la figura 4 representa las curvas de seguimientos de temperatura interna del termostato 26 y en el reactor 27 durante la evolución del sulfato de sodio anhidro en sulfato de sodio decahidratado.

- la figura 5 representa los difractogramas obtenidos sin agitación 28 y con agitación 29 del sulfato de sodio decahidratado en suspensión acuosa.
- la figura 6 representa el diagrama de fase binaria del sulfato de sodio y del agua.
- la figura 7 representa los difractogramas obtenidos con el sulfato de sodio decahidratado en suspensión acuosa 30 y el sulfato de sodio decahidratado 31, 20 minutos después de filtración.
- la figura 8 representa los difractogramas obtenidos con el sulfato de sodio decahidratado en suspensión acuosa 40 y el sulfato de sodio anhidro 39.
- la figura 9 representa el difractograma del sulfato de sodio anhidro 39 obtenido calentando la suspensión de sulfato de sodio decahidratado 40 a 33 °C.
- la figura 10 representa el primer difractograma obtenido después de detección del fenómeno exotérmico del Ejemplo 3,
- la figura 11 representa los difractogramas registrados durante la isoterma a 18 °C del Ejemplo 3 en función del tiempo,
- la figura 12 representa los difractogramas obtenidos en función del tiempo durante la evolución de una mezcla de dos polimorfos de pleconaril 34 hacia uno solo de estos polimorfos 35 en solución etanólica,
- la figura 13 representa los difractogramas obtenidos en función del tiempo durante la transición monotrópica del D-Manitol en suspensión en una mezcla agua/metanol.
- la figura 14 esquematiza un recipiente utilizable en el dispositivo de implementación de la invención más específicamente útil para los análisis de sólidos en equilibrio con un gas regulado de composición y de temperatura.
- la figura 15 representa los difractogramas de la BrHPP Benz obtenidos en el Ejemplo 6 en el transcurso de la hidratación de la BrHPP Benz con las temperaturas de gas húmedo interno y de gas seco externo reguladas a 25 °C,
- la figura 16 representa los difractogramas de la BrHPP Benz obtenidos en el Ejemplo 6 en el transcurso de la hidratación de la BrHPP Benz a 5 °C con la temperatura de gas seco externo no termostático
- la figura 17 representa los difractogramas de la BrHPP Benz obtenidos en el Ejemplo 6 en el transcurso de la hidratación de la BrHPP Benz a 5 °C con la temperatura de gas seco externo termostático.

Descripción detallada de la invención

En la figura 1, se observa un recipiente 1 de doble pared provisto de un agitador 2 y su motor. El fondo del recipiente 1 está obturado por una membrana 3 transparente a los rayos X, realizada en este caso de Kapton®. El recipiente 1 descansa sobre la pletina xyz P por medio de un soporte metálico S.

Una fuente de rayos X 4 está colocada debajo de la membrana 3, así como un detector 5 de rayos X. La fuente 4 de rayos X utilizada en este caso está comercializada por la compañía Siemens con la denominación KFLCu2K399-689®, instalada en una funda comercializada por la compañía Bruker con la denominación C79298-A3244-A4®, y el detector 5 de rayos X utilizado en este caso es un detector rápido comercializado por la compañía Bruker con la denominación LynxEye®.

Con respecto a la horizontal indicada por unos punteados, los ángulos de incidencia de los rayos X son negativos e iguales, lo que justifica la denominación "-theta/-theta" en donde theta es el ángulo de incidencia.

En la figura 2, se observa mejor el recipiente 1 de doble pared provisto de un agitador 2 y su motor representado por encima. Está provisto de una entrada 6 y de una salida 7 que pueden servir para la circulación de un fluido de calentamiento o enfriamiento. El fondo del recipiente 1 está obturado por la membrana 3 transparente a los rayos X. La estanquidad del fondo está asegurada por una junta tórica ajustada entre el fondo del recipiente 1 y una placa 9. El ajuste está realizado en este caso utilizando un sistema que asocia unas varillas roscadas 10 que cooperan con un sistema de bridas. La brida inferior 11 también mantiene el cuello superior del recipiente 1 de doble pared. La brida superior 12 mantiene la cubierta 13 y permite presionar una junta 14 de PTFE para asegurar la estanquidad en la parte superior del recipiente 1. Las varillas roscadas 10 y la brida inferior 13 permiten igualmente fijar el recipiente 1 al soporte metálico S. La solución, suspensión u otro sistema de n constituyentes estudiado 15 se instala en el recipiente 1 y se mantiene si se desea en agitación por las palas 16 del agitador 2.

La abertura superior 17 permite, por ejemplo, la inserción de sondas, la adición o la retirada de productos, por ejemplo, la adición de disolvente.

La figura 3 esquematiza un montaje más completo. Además de los elementos de la figura 1, se encuentra una sonda de temperatura interna 20 conectada a un dispositivo de control 21 él mismo unido a un sistema de regulación de temperatura 22 que permite la circulación de un fluido caloportador por la entrada 6 y la salida 7. Un segundo sistema de termostático T permite regular la temperatura de una corriente de fluido G proyectada sobre la pared externa de la ventana 3 gracias a un intercambiador de calor E. La temperatura de este fluido está controlada a la altura de la ventana 3 por una sonda externa de temperatura 45 para que la temperatura sea idéntica a la del compuesto que hay que analizar en el recipiente 1. Este fluido termostático se proyecta hacia el fondo plano 3 permeable a los rayos X, por el exterior del recipiente 1, con la ayuda de una boquilla B colocada en la proximidad de este. Se ha instalado otra sonda 23. Un dispositivo adjunto constituido en este caso por una bomba 24 permite la

inyección, por ejemplo, de disolvente. Un ordenador 25 capta, registra, analiza y transmite unos datos. Está unido, en concreto, al detector 5 y a la fuente 4 de rayos X, a la sonda de temperatura 20, al sistema de termostato 22. También puede estar unido, en concreto, al motor del agitador, así como a la bomba 24.

5 En la figura 14 se representa una adaptación del recipiente de la figura 1 de doble pared más específico para los sistemas gas/sólido. Un flujo de fluido húmedo 39 se envía a un recipiente y se termostatiza para alcanzar la temperatura y la humedad deseada a su llegada 41 en contacto con una muestra 42. Una sonda de humedad y una sonda de temperatura interna 39 permiten asegurar el control de humedad relativa y de la temperatura en el interior de la cámara en contacto con el sólido que hay que analizar 42. Para asegurar el buen control de la temperatura de la muestra 42 y evitar la eventual condensación sobre la cara externa de la membrana permeable a los RX, se envía un flujo de fluido gaseoso G termostático mediante un intercambiador de calor E sobre la pared externa de la ventana por una boquilla B. La temperatura de este fluido gaseoso está regulada mediante una medición por una sonda externa de temperatura 45.

15 Los ejemplos de implementación que siguen ilustran la presente solicitud.

Después de cualquier montaje de la película transparente sobre el recipiente, se regula la altura del fondo transparente a los rayos X del recipiente antes de realizar los experimentos. Para ello, puede utilizarse, por ejemplo, una suspensión etanólica de cloruro de sodio. Se realizan unos análisis por difracción de los rayos X entre 25° y 35° en 2 Theta a diferentes alturas z para obtener el valor bueno del pico (002) del cloruro de sodio a $31,791^\circ$ en 2 Theta. A continuación, se lava el recipiente sin retirar la película.

Ejemplo 1: Seguimiento de una suspensión de sulfato de sodio con vistas a caracterizar un solvato eflorescente

25 En un recipiente de la figura 2 montado como se esquematiza en la figura 3, se añadieron 43,1 g de sulfato de sodio anhidro a 70 ml de agua calentada a 35°C en agitación a 1000 rpm y el recipiente se cierra de manera estanca. Después de 10 minutos de agitación, la suspensión obtenida se enfrió de 35°C a 26°C en 12 minutos. Después, se mantuvo en isoterma a 26°C . La temperatura se reguló por medio de un criostato F32-HE® comercializado por la compañía Julabo. La regulación se realizó en este caso sobre la temperatura interna del criostato. Para realizar la agitación, se utilizó una varilla de turboagitación axial R 1311® comercializada por la compañía IKA con un motor mecánico RZR2051 control® comercializado por la compañía Heidolph.

Una vez estabilizada la temperatura, para observar la evolución del sulfato de sodio, se efectuó un análisis por difracción de los rayos X manteniendo el medio en agitación a 1000 rpm. La fuente de rayos X utilizada en este caso está comercializada por la compañía Siemens con la denominación KFLCu2K399-689® posicionado en una funda comercializada por la compañía Bruker con la denominación C79298-A3244-A4®, y el detector de rayos X utilizado en este caso es un detector rápido comercializado por la compañía Bruker con la denominación LynxEye®. El conjunto del difractómetro está mandado por el software XRDCOMMANDER® comercializado por la compañía Bruker. Este tipo de dispositivo y software se utiliza habitualmente en el marco de difractómetros de rayos X tradicionales. Los análisis se realizan entre -10° y -52° en escala angular 2 Theta, con unos pasos de $0,038^\circ$, siendo los tiempos de adquisición de 0,5 s por paso. El flujo de rayos X incidente y el detector permanecieron, durante la medición, simétricos con respecto a la vertical que pasa por el fondo plano del recipiente y orientados hacia arriba en dirección de dicho fondo plano permeable a los rayos X, él mismo posicionado horizontalmente.

45 Se registró en paralelo la temperatura regulada en el termostato y la temperatura de la suspensión en el interior del reactor.

Las curvas de temperatura se representan en la figura 4. Los seguimientos de la temperatura regulada en el termostato 26 y de la temperatura obtenida en el interior del reactor 27 muestran que se produjo un fenómeno exotérmico en el reactor después de 40 minutos a $26,5^\circ\text{C}$. Los difractogramas representados en la figura 5 obtenidos sobre la suspensión y después de este fenómeno muestran que este corresponde a la transición del sulfato de sodio anhidro hacia el sulfato de sodio decahidratado.

55 De ello se deduce que el presente dispositivo *in situ* de análisis por difracción de los rayos X permite seguir la evolución de una fase anhidra en fase hidratada.

Al llevar la formación del hidrato a la formación de cristales gruesos, la suspensión tenía tendencia a tomar masa cuando se paraba la agitación. No obstante, los difractogramas de la figura 5 muestran los resultados obtenidos sin agitación 28 y con agitación 29 son idénticos.

60 De ello se deduce que la agitación no tiene influencia sobre la calidad y la justeza de los resultados obtenidos. Por consiguiente, los análisis *in situ* por difracción de los rayos X pueden realizarse de manera indiferente con o sin agitación.

65 El diagrama de fase binaria del sulfato de sodio y del agua se representa en la figura 6. La temperatura del peritéctico que corresponde a la transición anhidro/decahidrato es de $32,384^\circ\text{C}$. Durante el experimento, la

temperatura máxima medida durante esta transición es de 31,1 °C, pero extrapolando las partes ascendentes y descendentes de la curva de temperatura, las curvas se cruzan a una temperatura de 32,3 °C (figura 4). La temperatura máxima alcanzada durante la transición está, por lo tanto, muy cerca de la de la invariante peritética estable.

5 De ello se deduce que el dispositivo objeto de la presente solicitud permite obtener unas informaciones preciosas complementarias de las obtenidas por el análisis de difracción de los rayos X tradicional. Por consiguiente, es necesario poder insertar unas sondas de seguimientos en el recipiente.

10 Se filtró una muestra del sulfato de sodio decahidratado obtenido y se dejó en condiciones ambiente durante 20 minutos, después se analizó por difracción de los rayos X sobre polvo. Para este análisis se utilizó el mismo difractómetro. El polvo se extendió sobre una laminilla de vidrio esmerilada y fijada sobre la pletina xyz. El difractograma obtenido (figura 7) muestra que el sulfato de sodio decahidratado 30 se transformó en sulfato de sodio anhidro 31, lo que muestra el carácter eflorescente del sulfato de sodio decahidratado.

15 Por lo tanto, de ello se deduce que el dispositivo de análisis *in situ* por difracción de los rayos X permite observar el sulfato de sodio decahidratado que es eflorescente. Por consiguiente, este dispositivo permite analizar unas fases eflorescentes.

20 La experimentación realizada muestra que la técnica de la invención permite observar unas fases eflorescentes, es decir, unas fases estables cuando están en suspensión, pero que se vuelven metaestables una vez filtradas.

Ejemplo 2: Seguimiento de deshidratación con vistas a explorar un diagrama de fase.

25 Se calentó la suspensión de sulfato de sodio decahidratado a 33 °C en agitación a 1000 rpm. Después de estabilización de la temperatura, se analizó la suspensión por difracción de los rayos X. El difractograma obtenido (figura 8) muestra que el sulfato de sodio decahidratado 40 evolucionó a sulfato de sodio anhidro 39. La transformación del sulfato de sodio anhidro en decahidrato es, por lo tanto, reversible.

30 La experimentación realizada muestra que la técnica de la invención permite observar la deshidratación de un hidrato calentando la suspensión a una temperatura superior a la del peritético.

Ejemplo 3: Seguimiento de la evolución del sulfato de sodio anhidro en sulfato de sodio heptahidratado con vistas a observar una fase metaestable.

35 En un recipiente de la figura 2 montado como se esquematiza en la figura 3, se añadieron 43,1 g de sulfato de sodio anhidro a 70 ml de agua calentada a 35 °C en agitación a 1000 rpm. A continuación, la suspensión obtenida se enfrió de 35 °C a 10 °C en 30 minutos. La temperatura y la agitación se efectuaron con el mismo material que anteriormente.

40 Se siguió la evolución de la temperatura. La figura 9 representa la temperatura programada en el criostato 39, la temperatura obtenida en el baño del criostato 40 y la temperatura obtenida en el recipiente 41 en función del tiempo. Desde el momento en que se detectó un fenómeno exotérmico (a 11,4 °C), que aumentaba la temperatura del sistema a 20,5 °C, se efectuó un análisis por difracción de los rayos X. Los análisis se realizan entre -10 ° y -52 ° en escala angular 2 Theta, con unos pasos de 0,038 °, siendo los tiempos de adquisición de 0,5 s por paso.

45 A continuación, se estabilizó la suspensión en isoterma a 18 °C en agitación a 900 rpm y se realizaron unos análisis por difracción de los rayos X de la suspensión automáticamente cada hora durante 10 horas manteniendo el medio en agitación a 900 rpm. Los análisis se realizan entre -10 ° y -52 ° en escala angular 2 Theta, con unos pasos de 0,038 °, siendo los tiempos de adquisición de 0,5 s por paso.

50 La figura 10, que representa el primer difractograma obtenido después de detección del fenómeno exotérmico, muestra que este fenómeno corresponde a la transición del sulfato de sodio anhidro hacia el sulfato de sodio heptahidratado. El peritético que corresponde a la transición anhidro/heptahidrato es a 23,7 °C (figura 6). Durante el experimento, la temperatura máxima alcanzada durante esta transición está, por lo tanto, cerca de la temperatura de la invariante peritética metaestable.

55 La figura 11 representa los difractogramas registrados durante la isoterma a 18 °C en función del tiempo. Los difractogramas obtenidos muestran que el sulfato de sodio heptahidratado es la única fase cristalina en suspensión durante las 4 primeras horas de isoterma 32. Después de 5 horas a 18 °C en una agitación a 900 rpm, el difractograma obtenido corresponde al del sulfato de sodio decahidratado 33. Por lo tanto, ha habido una transformación espontánea del sulfato de sodio heptahidratado en sulfato de sodio decahidratado.

60 Por lo tanto, de ello se deduce que el sulfato de sodio heptahidratado es una fase metaestable. Por consiguiente, el dispositivo de análisis *in situ* por difracción de los rayos X permite detectar unas fases metaestables y seguir sus evoluciones hacia unas fases más estables.

La experimentación realizada muestra que la técnica de la invención permite analizar unas fases eflorescentes (estables únicamente cuando están en suspensión) y unas fases metaestables.

- 5 La experimentación realizada permitió igualmente seguir unas transiciones de fases: (i). transición reversible de una fase anhidra hacia una fase hidratada; (ii). transición irreversible de una fase metaestable hacia una fase estable.

También muestra que el análisis de una suspensión en agitación no altera la calidad ni la justeza de los resultados obtenidos.

- 10 Muestra igualmente la posibilidad de acoplar el análisis por difracción de los rayos X *in situ* con otras sondas, como en este caso una sonda de temperatura, para efectuar unos seguimientos específicos del sistema analizado (ej.: sonda de pH para unos seguimientos de sistemas ácido-básicos, etc...).

15 **Ejemplo 4: Seguimiento de la cristalización de pleconaril en solución etanólica con vistas a seguir unas transiciones polimórficas**

- 20 En un recipiente de la figura 2 montado como se esquematiza en la figura 3, se disolvieron 33,73 g de pleconaril en 58,80 g de etanol a 35 °C. El compuesto se cristalizó enfriando de 35 °C a 27,8 °C en 10 minutos en una agitación a 900 rpm. A continuación, se mantuvo la temperatura a 27,8 °C en una agitación a 900 rpm. La temperatura y la agitación se efectuaron con el mismo material que anteriormente.

- 25 Una vez estabilizada la temperatura, se efectuaron automáticamente unos análisis por difracción de los rayos X cada hora durante 20 horas manteniendo el medio en agitación a 900 rpm. La fuente de rayos X, la funda, el detector y el software de mando del conjunto del difractómetro utilizados en este caso son los utilizados anteriormente. Los análisis se realizan entre -3 ° y -30 ° en escala angular 2 Theta, con unos pasos de 0,038 °, siendo los tiempos de adquisición de 1,0 s por paso.

- 30 La figura 12 presenta los difractogramas obtenidos en función del tiempo. En un primer tiempo, los difractogramas muestran que se obtuvo una mezcla de forma I y de forma III 34. Después de 14 horas de isoterma a 27,8 °C, la forma I se convirtió totalmente en forma III 35. Por lo tanto, la forma I es metaestable a esta temperatura, lo que está de acuerdo con la transición enantiotrópica de la forma estable a baja temperatura (forma III) hacia la forma más estable a alta temperatura (forma I) a 31 °C \pm 2 °C descrita en la literatura (S. Coste, J-M. Schneider, M-N. Petit, G. Coquerel, Cryst. Growth Des., 2004, 4(6), 237-244).

- 35 Este ejemplo muestra que la técnica de análisis de la invención permite observar y hacer un seguimiento cinético de las transiciones polimórficas.

40 **Ejemplo 5: Seguimiento de la transición monotrópica del D-Manitol**

- 45 En un recipiente de la figura 2 montado como se esquematiza en la figura 3, se disolvieron 4,5 g de forma beta de D-manitol en una mezcla agua/metanol, que contenía 48,1 ml de etanol y 39,5 ml de agua, a 40 °C en una agitación a 1200 rpm. La solución obtenida se enfrió de 40 °C a 15 °C en 30 minutos sin que hubiera nucleación espontánea. A continuación, se añadieron 30 ml de metanol rápidamente en esta solución. A continuación, se reguló la temperatura del sistema a 20 °C manteniendo la agitación a 1200 rpm. La temperatura y la agitación se efectuaron con el mismo material que anteriormente.

- 50 Una vez estabilizada la temperatura, se efectuaron unos análisis por difracción de los rayos X cada hora durante 16 horas manteniendo el medio en agitación 1200 rpm. La fuente de rayos X, la funda, el detector y el software de mando del conjunto del difractómetro utilizados en este caso son los utilizados anteriormente. Los análisis se realizan entre -3 ° y -30 ° en 2 Theta, con unos pasos de 0,038 °, siendo los tiempos de adquisición de 1,0 s por paso.

- 55 Los difractogramas obtenidos se presentan en función del tiempo en la figura 13. El primer difractograma obtenido sobre la suspensión a 20 °C muestra que la adición del antisolvente (metanol) a la solución sobresaturada a 15 °C arrastró la cristalización de la forma delta del D-manitol 36. Después de 4 horas de isoterma a 20 °C, los primeros picos de la forma beta se observaron sobre el difractograma 37. La transición completa se observó después de 13 horas de isoterma 38.

- 60 Por lo tanto, la forma delta del D-manitol es la forma metaestable a 20 °C. De hecho, el D-manitol presenta un sistema de carácter monotrópico, es decir, que una forma polimórfica es metaestable sean las que sean las condiciones de temperatura y de presión. La forma beta es la forma más estable del D-Manitol en el campo de temperatura y de presión estudiado.

- 65 Por lo tanto, la técnica de la invención implementada sobre unas suspensiones en equilibrio con sus licor-madres permite estudiar las estabildades relativas de los polimorfos cuando están en suspensión.

Ejemplo 6: Seguimiento de la hidratación de la BrHPP Benz a 5 y 25 °C

Un estudio preliminar del comportamiento de la sal de benzatina de una bromohidrina pirofosfato (BrHPP Benz a continuación, Coquerel, G.; Aubin, E. Phosphoantigen Salts of Organic Bases and Methods for their Crystallization. Purification by means of crystallization of some Pyrophosphate analogous antigen. Patente de los Estados Unidos N.º 60/724.308, 06/10/2005, 2005) en función de la humedad relativa se analizó en DVS (Dynamic Vapor Sorption - Sorción Dinámica de Vapor). Este estudio mostró que la BrHPP Benz se hidrata en BrHPP Benz, 2H₂O a partir de un 62 % de Humedad Relativa (HR) a 25°C et a partir de un 58 % HR a 5°C.

Se realizaron unos análisis similares gracias al montaje representado en la figura 3. Se detectó la hidratación por un seguimiento realizado por difracción de los rayos-X a humedad variable para dos temperaturas diferentes.

- Gas húmedo:

Se depositaron en un recipiente como se presenta en la figura 14, algunos miligramos de polvo de BrHPP Benz anhidra en el centro de la ventana transparente a los rayos-X, de modo que no estuviera en contacto con las paredes del recipiente. Se reguló la temperatura interna del recipiente por un primer termostato (F32-HE® comercializado por Julabo) mediante la doble envoltura del recipiente.

Aire controlado de humedad y de temperatura barre el polvo.

La regulación de humedad se realizó gracias a un generador de humedad (Wetsys® comercializado por Setaram). La termostatación del gas húmedo se realizó circulando en un tubo (teflón, longitud: 2 metros, diámetro interno 3 mm) colocado en el recinto del recipiente. La temperatura del recinto se ajustó para que la temperatura del aire húmedo por encima del polvo estuviera a la temperatura deseada.

- Gas externo:

Se bombeó aire seco y se envió sobre la cara exterior de la ventana transparente a los rayos-X. Este aire seco se termostató por un intercambiador de calor a contracorriente enchufado sobre un segundo termostato (polistat cc2®, comercializado por Huber). La temperatura de este segundo termostato se parametrizó para que el gas seco a la altura del exterior de la membrana transparente a los RX estuviera a la misma temperatura que la de la cara superior en la cámara en donde descansan los cristales de BrHPP Benz que hay que analizar.

a) Estudio de la hidratación de la BrHPP Benz a 25 °C:

Las temperaturas del gas húmedo interno y del gas seco externo se regularon a 25 °C. Se registró un diagrama de difracción cada hora.

Parámetros:

- gas interno:

- Temperatura $T_{\text{aire húmedo en contacto del polvo}}=25^{\circ}\text{C}$
- Caudal $Q_{\text{aire húmedo}}=50 \text{ ml/min}$

- gas externo:

- Temperatura $T_{\text{aire externo}}= 25^{\circ}\text{C}$
- Caudal $Q_{\text{aire seco}}=70 \text{ l/h.}$

Los difractogramas obtenidos durante el seguimiento (figura 15) muestran que la transición del anhidro en dihidrato comienza entre una humedad relativo (HR) de un 62 y un 63 % a 25 °C.

Este resultado está de acuerdo con el análisis DVS realizado a 25 °C.

b) Estudio de la hidratación de la BrHPP Benz a 5 °C:

Se realizaron tres ensayos para mostrar la importancia del gas seco externo termostató:

- sin gas seco externo,
- con el gas seco externo, pero no termostató,
- con el gas seco externo termostató.

En el interior del recipiente, el gas húmedo se reguló a 5 °C.

Sin gas seco externo:

Parámetros:

- 5
- Gas interno:
 - $T_{\text{aire húmedo en contacto del polvo}}=5^{\circ}\text{C}$
 - $Q_{\text{aire húmedo}}=50 \text{ ml/min}$

% HR a 5 °C	0	47,7	51,2	55,1	59	63,3	67,6	72,4	77,6	83,2	88,9	95
Duración (H.)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4

10 Los difractogramas obtenidos muestran que la intensidad de la señal es decreciente, sin que se produzca la evolución hacia la fase dihidratada.

Con gas seco externo no termorregulado

- 15
- Parámetros:

- Gas interno:
 - $T_{\text{aire húmedo en contacto del polvo}}=5^{\circ}\text{C}$
 - $Q_{\text{aire húmedo}}=50 \text{ ml/min}$
- 20

% HR a 5 °C	0	47,7	51,2	55,1	59	63,3	67,6	72,4	77,6	83,2	88,9	95
Duración (H.)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4

- Gas externo:

- 25
- $T_{\text{aire externo}}=28^{\circ}\text{C}$
 - $Q_{\text{aire seco}}=70 \text{ l/h.}$

30 Según los difractogramas registrados cada hora (figura 16), a 5 °C, el umbral de humedad para observar la transición anhídrido → dihidrato se sitúa hacia un 95 % por seguimientos en difracción X con el flujo de gas exterior no termorregulado. Este resultado está en desacuerdo profundo con el estudio DVS (58 % HR a 5 °C).

Con gas seco externo termorregulado

Parámetros:

- 35
- Gas interno:
 - $T_{\text{aire húmedo en contacto del polvo}}=5^{\circ}\text{C}$
 - $Q_{\text{aire húmedo}}=50 \text{ ml/min}$

% HR a 5 °C	0	47,7	49,4	51,2	53,3	55,2	56,8	59	61,1	63,3	65,5	67,6
Duración (H.)	1	1	1	1	1	1	1	5	1	1	1	1

40 - Gas externo:

- $T_{\text{aire externo sobre la ventana}}=5^{\circ}\text{C}$
 - $Q_{\text{aire seco}}=70 \text{ l/h.}$
- 45

Según los difractogramas registrados cada hora (figura 17), a 5 °C, el umbral de humedad para observar la transición anhídrido → dihidrato se sitúa hacia un 59 % por seguimiento en difracción X con un flujo de gas exterior termorregulado. Este resultado está bastante de acuerdo con el estudio DVS (HR 58 % a 5 °C).

50 En ausencia de gas externo, o cuando este no es termostático a la temperatura del análisis, los resultados son erróneos. Por lo tanto, es importante enviar un flujo gaseoso termorregulado sobre la parte exterior del recipiente que lleva la muestra para asegurar una homogeneidad de temperatura a la altura del polvo analizado.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de medición de difracción de los rayos X, en el que se instala en un recipiente (1) que comprende un fondo plano permeable a los rayos X, un compuesto que hay que analizar, y se procede a un análisis por difracción de los rayos X enviando un flujo de rayos X hacia arriba en dirección de dicho fondo permeable a los rayos X y midiendo el flujo de rayos X difractados reflejado hacia abajo, y **caracterizado por que** se proyecta hacia el fondo plano (3) permeable a los rayos X, por el exterior del recipiente (1), un fluido termostático a la misma temperatura que la del compuesto que hay que analizar en el recipiente.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el fondo plano (3) permeable a los rayos X está instalado horizontalmente.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** se hace variar el ángulo de incidencia del flujo de los rayos X de -0,5 grados a -70 grados.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** el recipiente (1) está provisto de un dispositivo de termorregulación (22).
5. Utilización del procedimiento tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 para el seguimiento de un proceso de cristalización.
6. Utilización del procedimiento tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 para el seguimiento de una evolución polimórfica o de solvatación.
7. Utilización del procedimiento tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 para el estudio de la estabilidad de una fase sólida en una matriz líquida, gas, gel, emulsión o sólido amorfo.
8. Utilización del procedimiento tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 para la búsqueda de fases metaestables o de intermedios reaccionales.
9. Utilización del procedimiento tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 para el estudio de la evolución de una sal en función del pH.
10. Utilización del procedimiento tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 para el estudio de la evolución de una sal en un disolvente en función de la composición de disolvente y/o de constituyentes de cualesquiera clases susceptibles de dar lugar a la formación de un sólido.
11. Dispositivo de medición de difracción de rayos X que comprende un recipiente (1) que comprende un fondo obturado por una membrana (3) transparente a los rayos X, así como un difractómetro provisto de un goniómetro (4, 5) instalado para dirigir un haz de rayos X por debajo hacia la membrana (3) transparente a los rayos X y estando el detector (5) instalado para la medición de los rayos X difractados por debajo, incluyendo el recipiente (1) unos medios de calentamiento o enfriamiento de un compuesto que hay que analizar, **caracterizado por que** incluye exteriormente al recipiente una o varias boquillas (B) para proyectar un fluido termostático a la misma temperatura que la de un compuesto que hay que analizar en el recipiente (1), hacia el fondo plano permeable a los rayos X, por el exterior del recipiente, comprendiendo el recipiente (1) una sonda de temperatura (20) que sirve para hacer concordar la temperatura del compuesto que hay que analizar y la del fluido.
12. Dispositivo según la reivindicación 11, **caracterizado por que** el fondo del recipiente (1) comprende una abertura circular obturada por la membrana (3) transparente a los rayos X.
13. Dispositivo según una de las reivindicaciones 11 y 12, **caracterizado por que** la membrana (3) transparente a los rayos X es plana.
14. Dispositivo según una de las reivindicaciones 11 a 13, **caracterizado por que** la membrana (3) transparente a los rayos X está realizada de poliimida o de tereftalato de polietileno.
15. Dispositivo según una de las reivindicaciones 11 a 14, **caracterizado por que** comprende una o varias sondas (20, 23).
16. Dispositivo según una de las reivindicaciones 11 a 15, **caracterizado por que** comprende una plataforma P móvil en las tres direcciones x, y y z del espacio como consecuencia de lo cual se puede ajustar la ubicación del fondo (3) transparente a los rayos X.

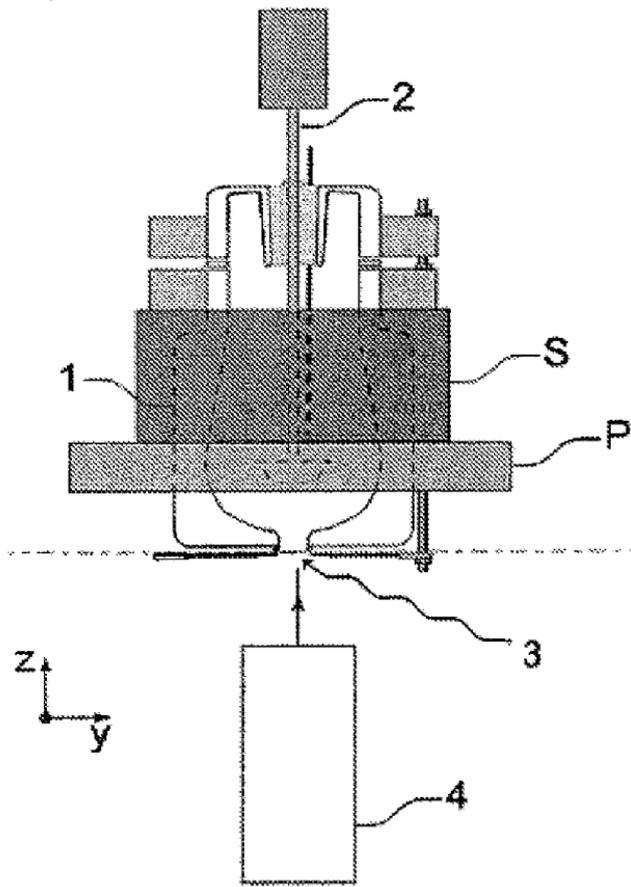
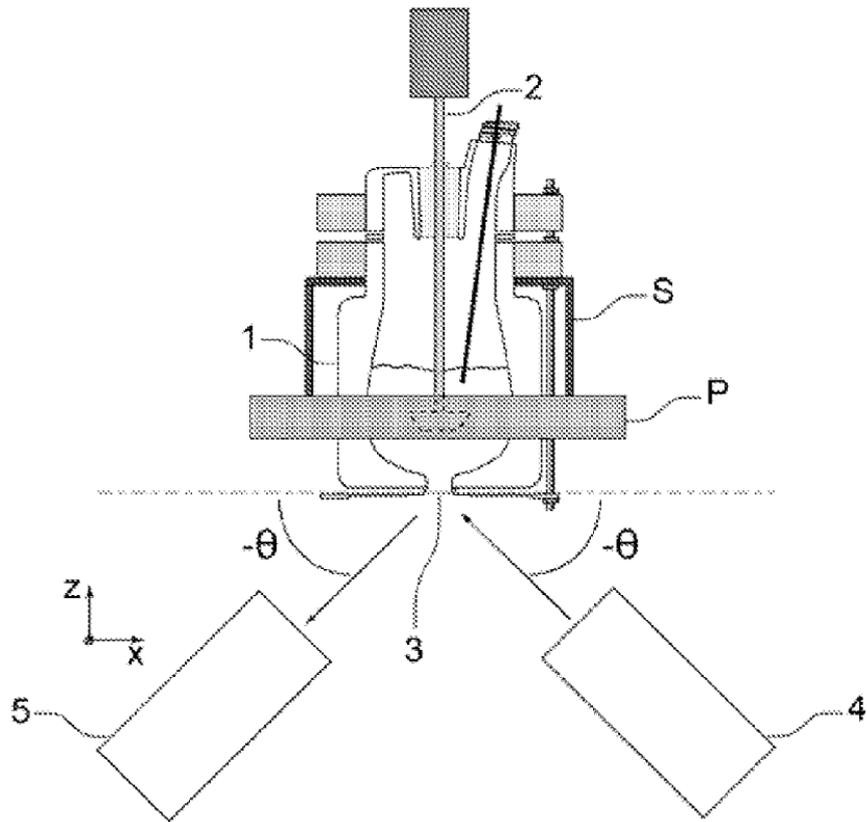


Fig. 1

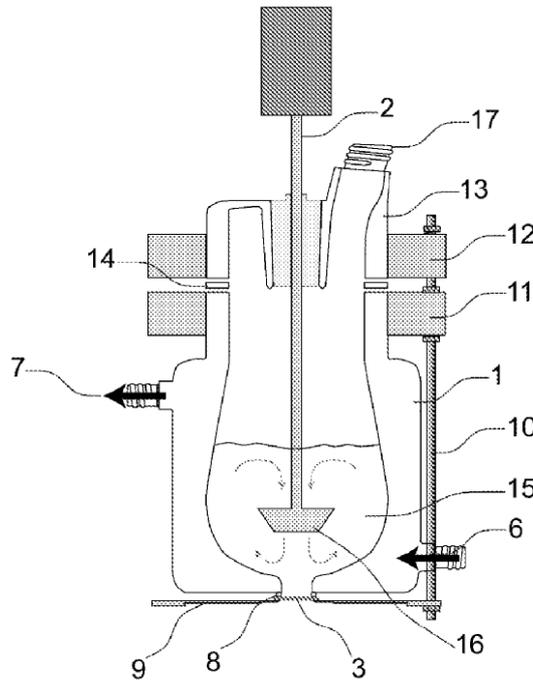


Fig. 2

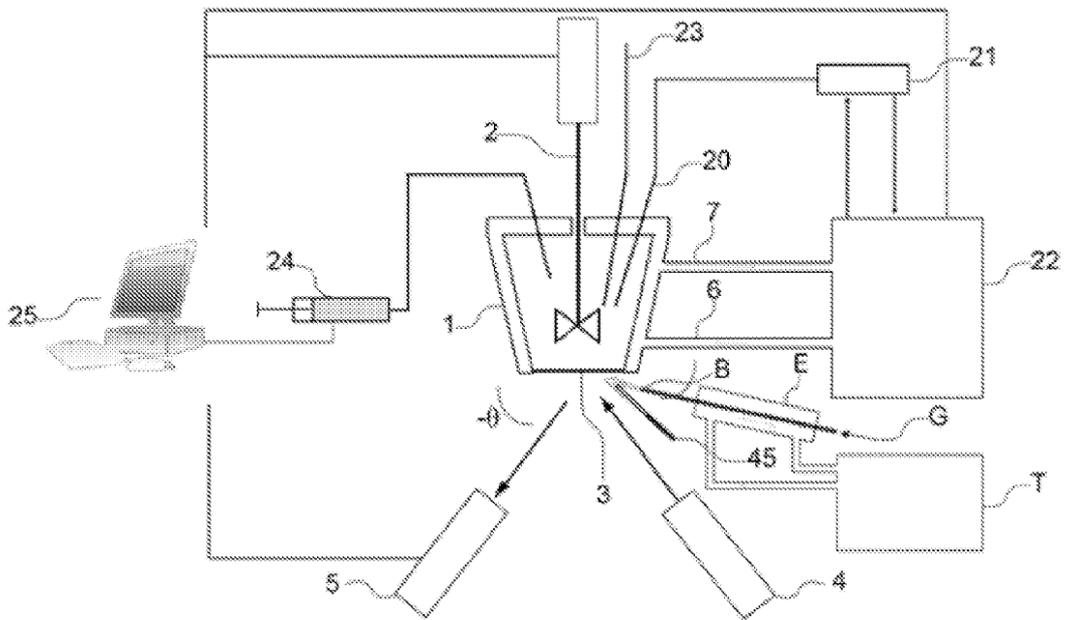


Fig. 3

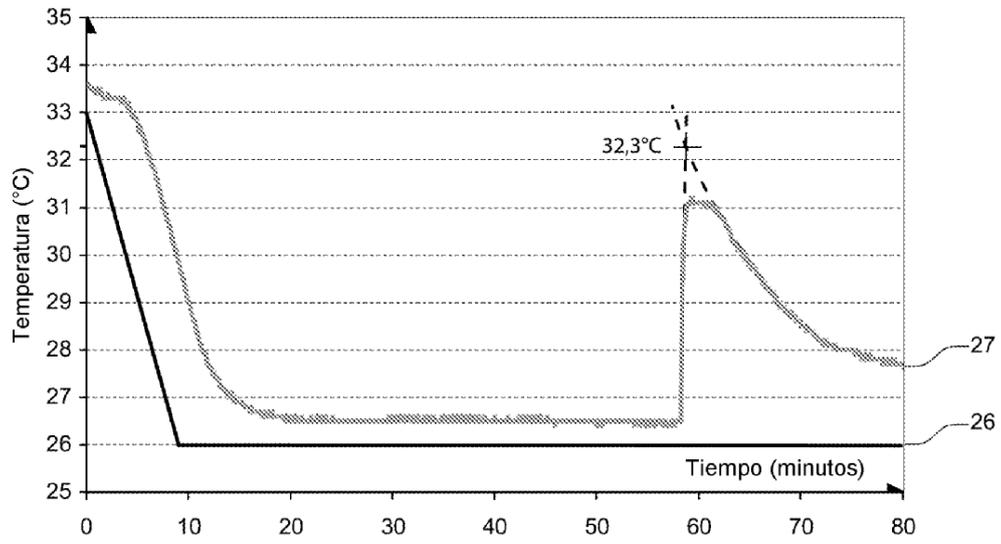


Fig. 4

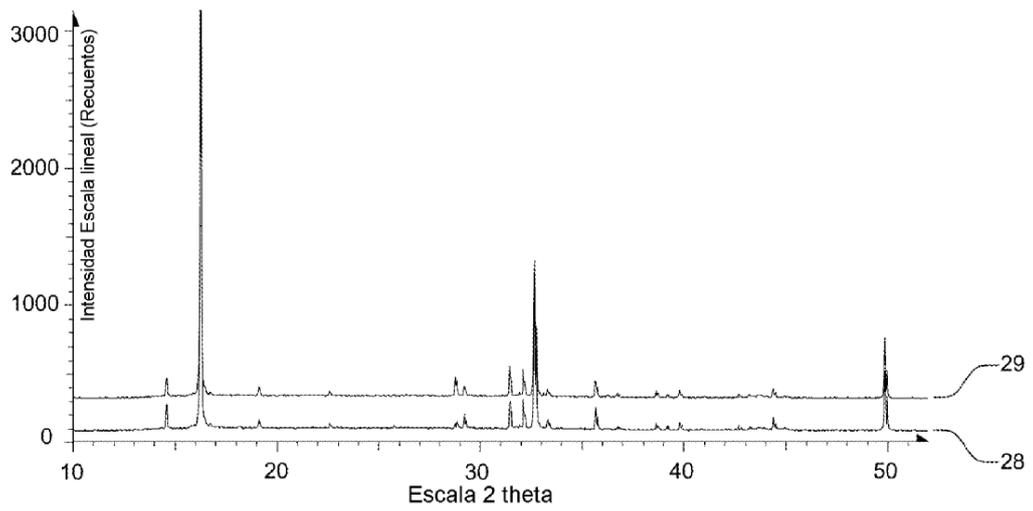


Fig. 5

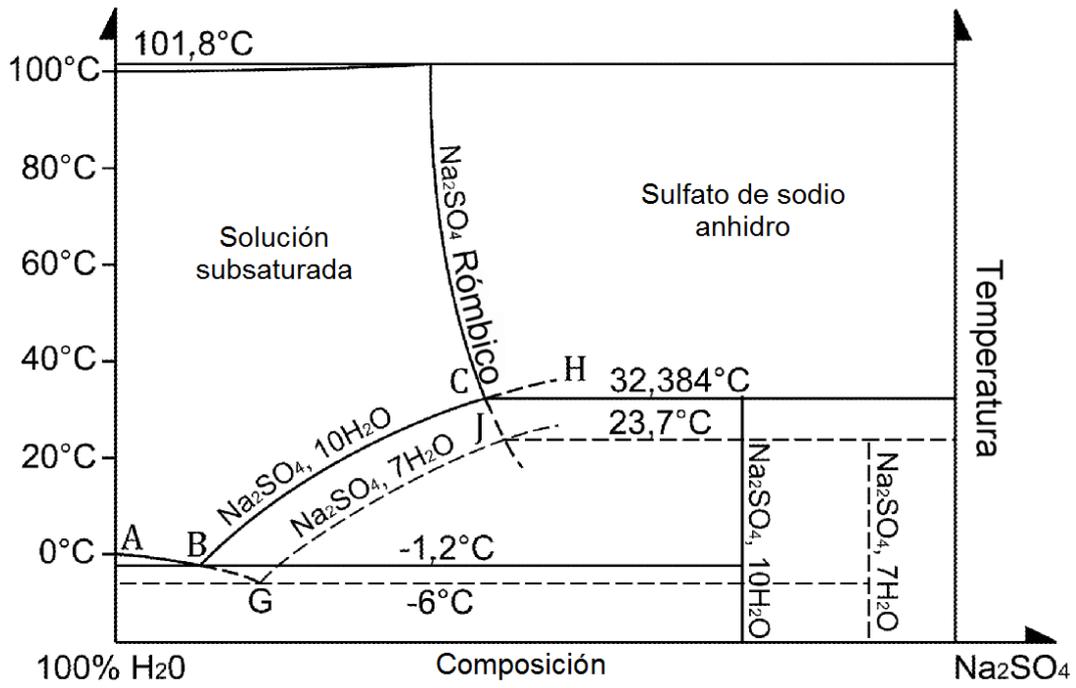


Fig. 6

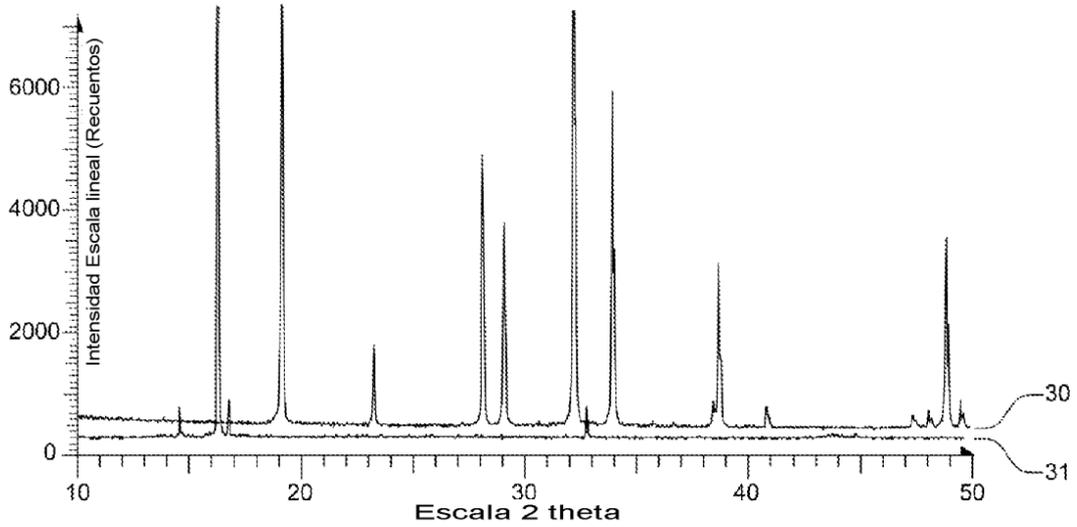


Fig. 7

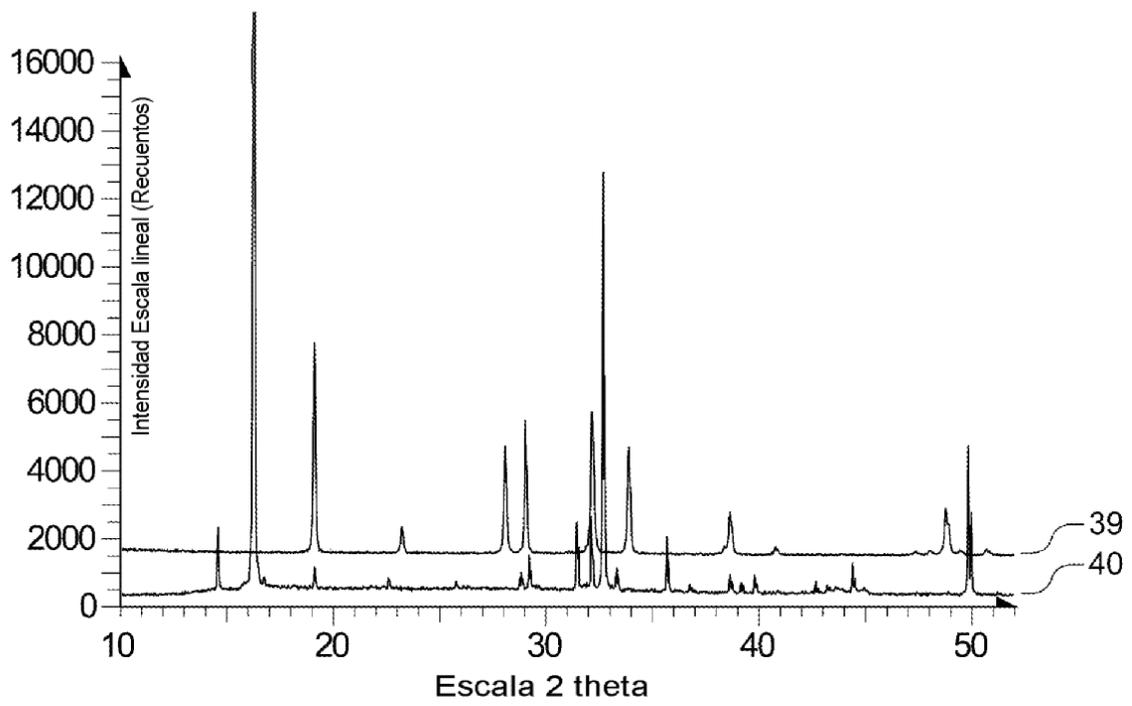


Fig. 8

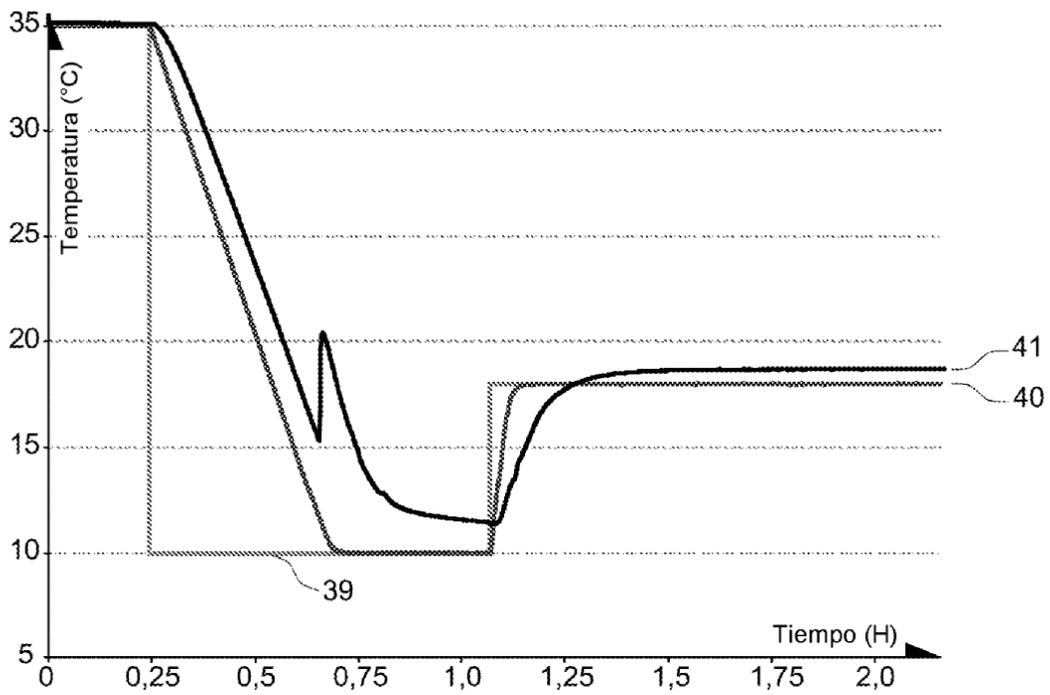


Fig. 9

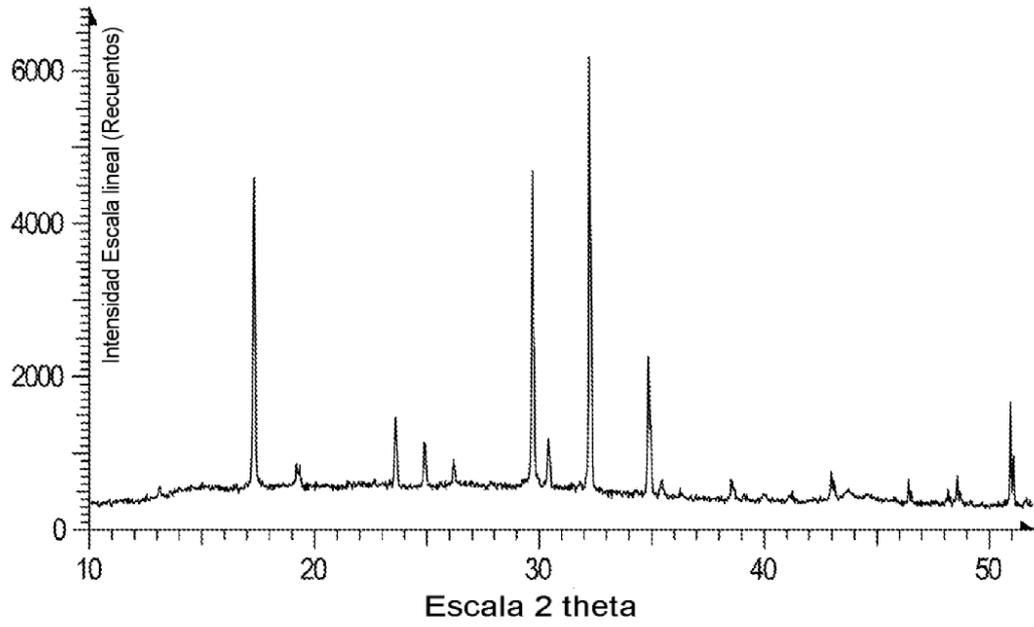


Fig. 10

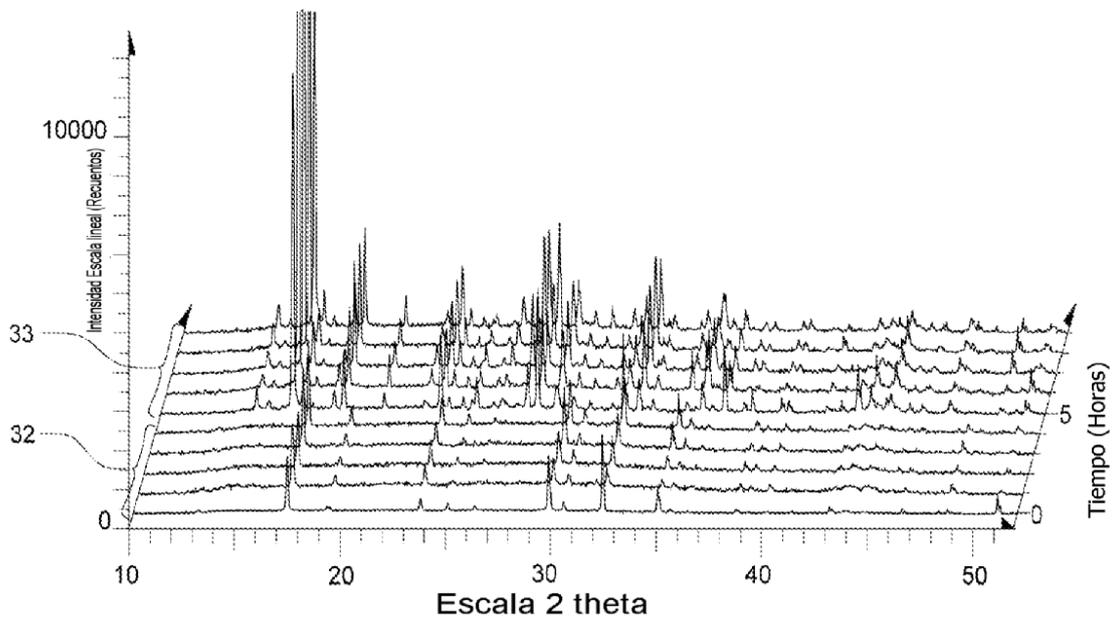


Fig. 11

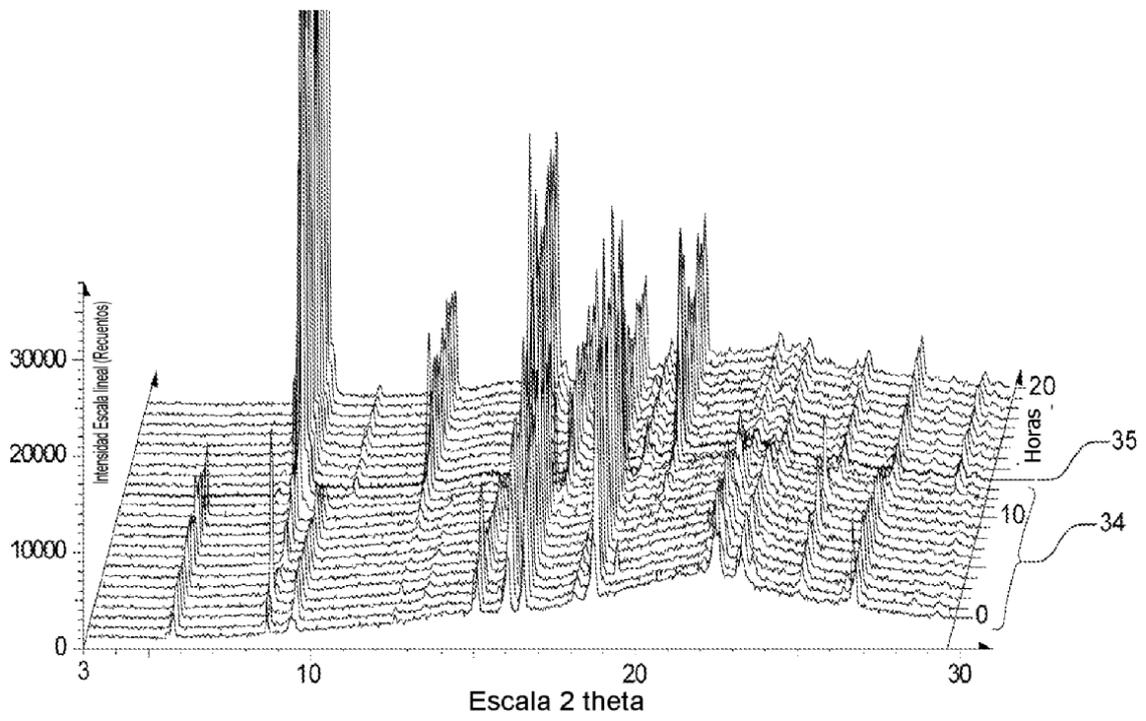


Fig. 12

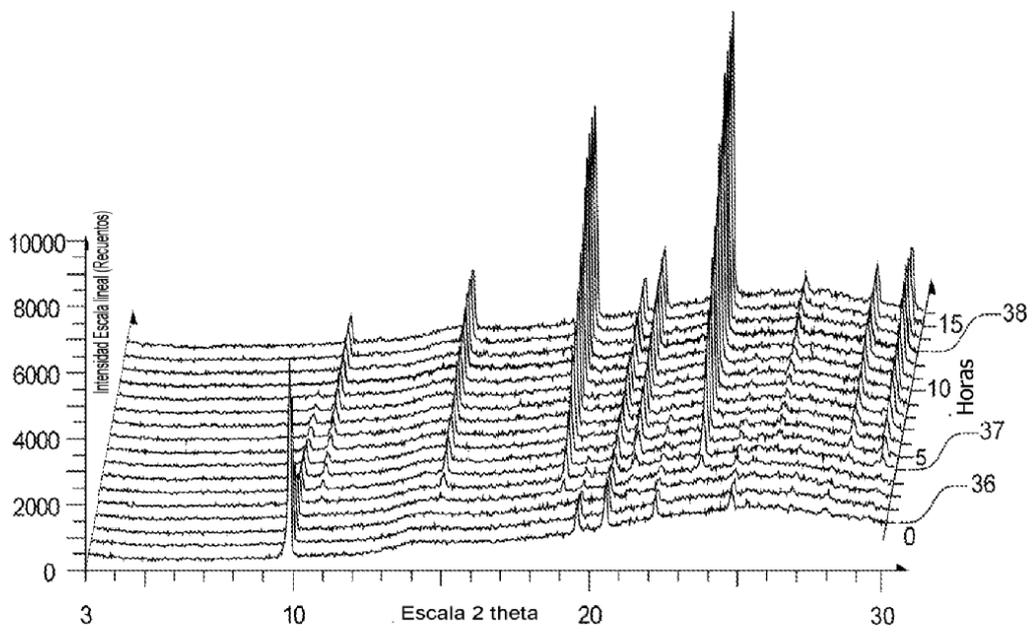


Fig. 13

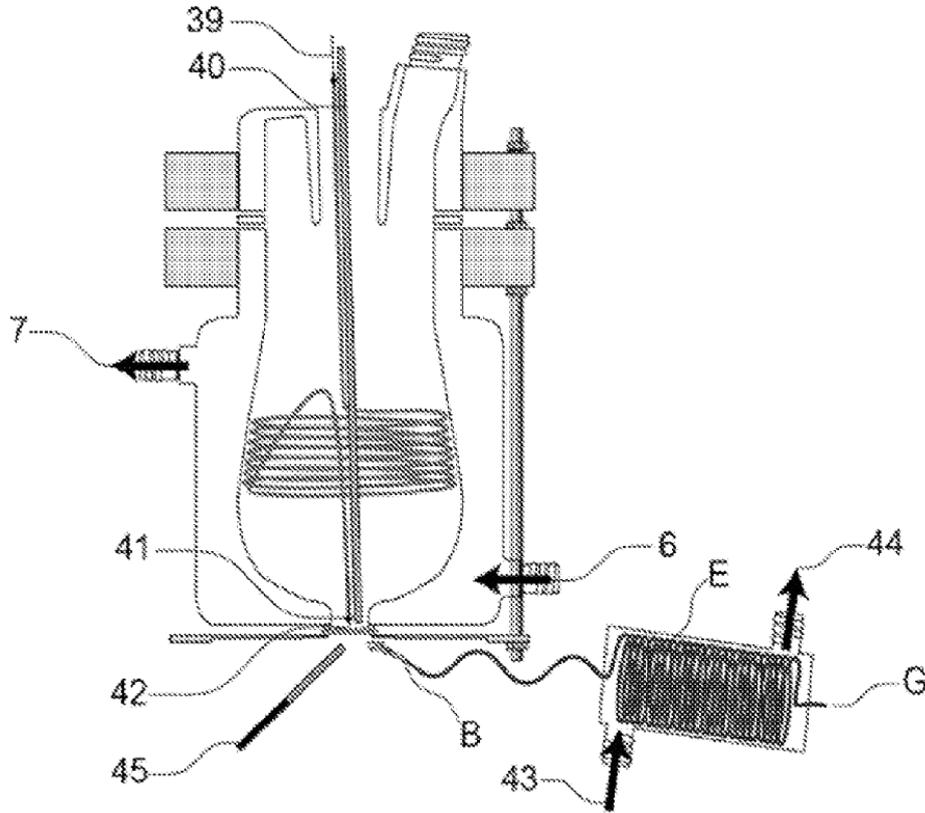


Fig. 14

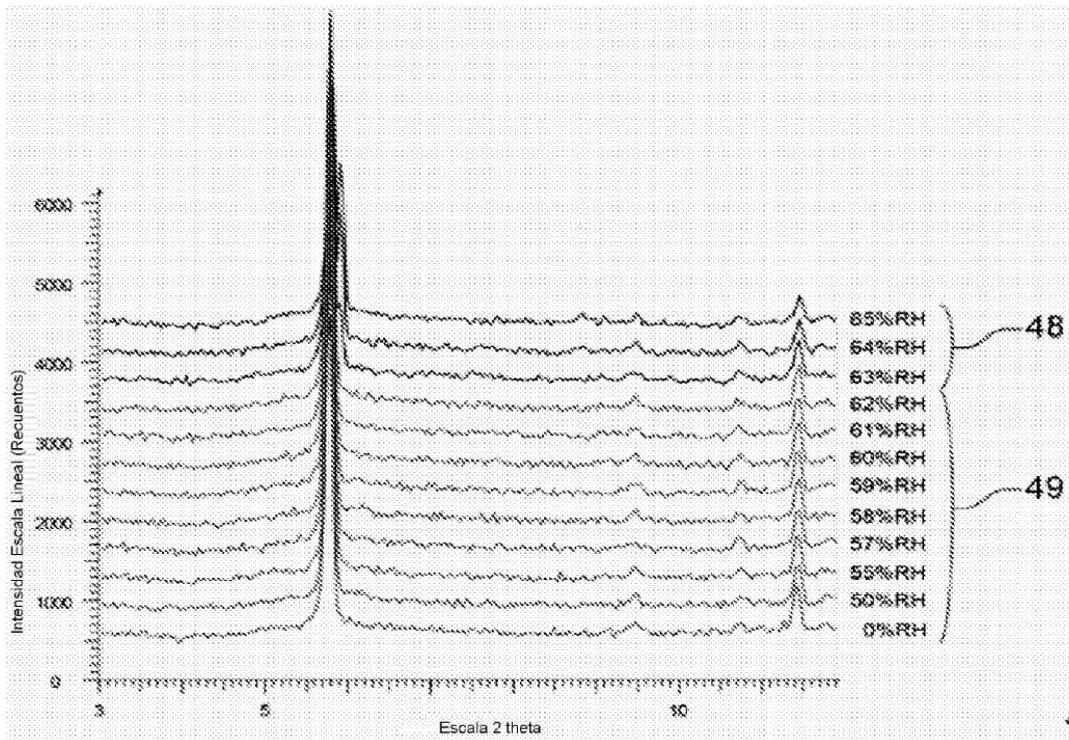


Fig. 15

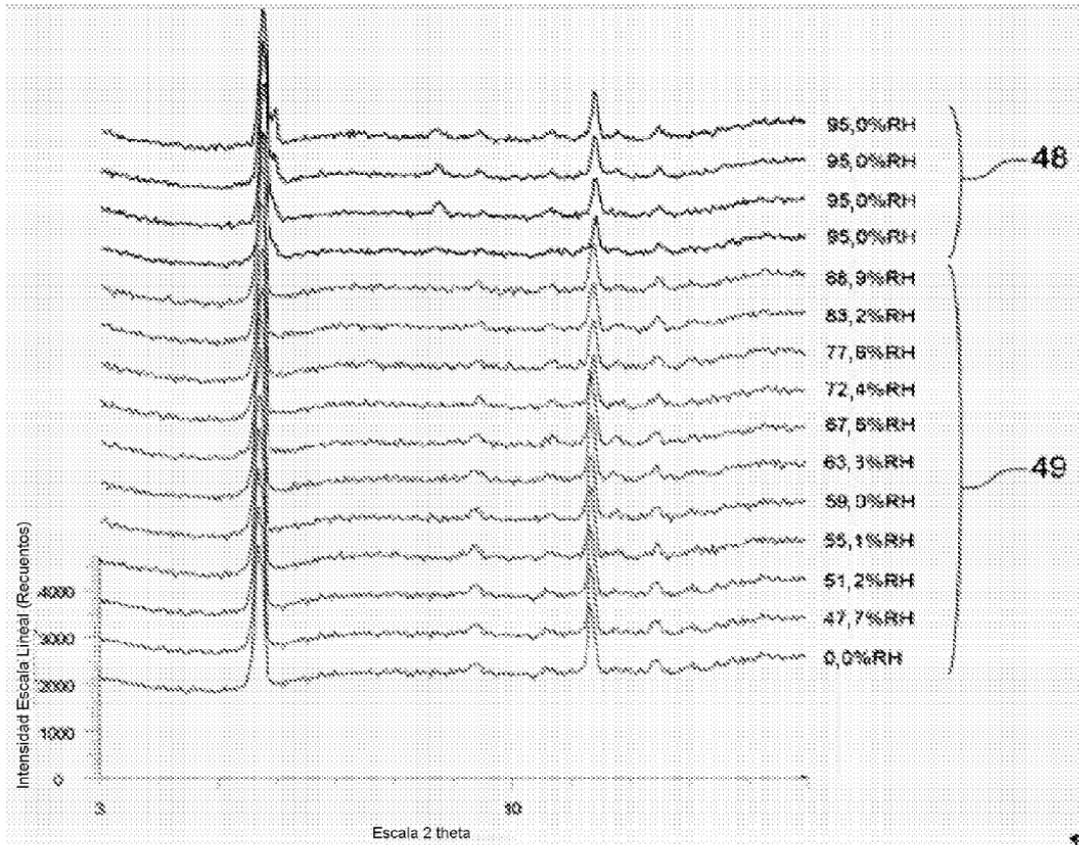


Fig. 16

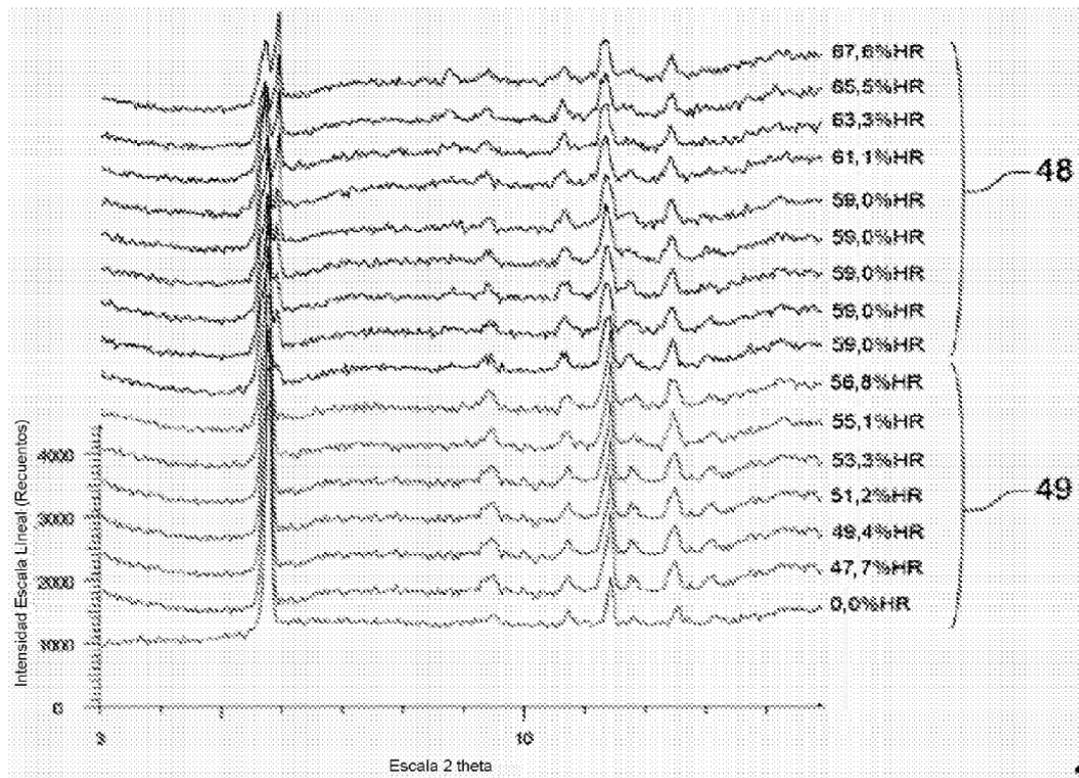


Fig. 17