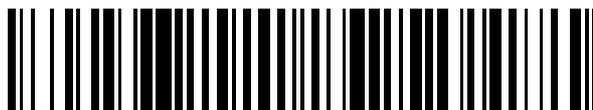


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 064**

51 Int. Cl.:

**B01J 2/04** (2006.01)

**B01J 2/06** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**B01F 5/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2004 E 04809109 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 1703965**

54 Título: **Dispositivo, método y uso para la formación de partículas pequeñas**

30 Prioridad:

**22.12.2003 SE 0303476**

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

**12.11.2013**

73 Titular/es:

**XSPRAY MICROPARTICLES AB (100.0%)  
Fogdevreten 2B  
171 65 Solna, SE**

72 Inventor/es:

**DEMIRBÜKER, MUSTAFA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 429 064 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

Dispositivo, método y uso para la formación de partículas pequeñas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere, en un primer aspecto, a un dispositivo para la formación de partículas pequeñas de una cierta substancia, siendo el dispositivo de un tipo que incluye unos primeros medios de entrada para una disolución o una suspensión que contiene la sustancia, unos segundos medios de entrada para un producto de atomización, medios de mezclado para mezclar dicha disolución y dicho producto de atomización, salida para las partículas, unos primeros medios de conducto de los primeros medios de entrada a los medios de mezclado, y unos segundos medios de conducto de los segundos medios de entrada a los medios de mezclado, en el cual los medios de conducto primeros y segundos se encuentran mutuamente en los medios de mezclado con un ángulo de al menos 30°.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un método para la formación de tales partículas, incluyendo el método las etapas de suministrar un chorro de un producto de atomización a un área de mezclado, suministrar un chorro líquido de una disolución o suspensión que contiene la sustancia al área de mezclado y retirar el chorro de partículas del área de mezclado, siendo suministrados los chorros de producto de atomización y de líquido de tal modo que se encuentran mutuamente en el área de mezclado con un ángulo en el intervalo de 30° a 150°.

La disolución o suspensión con la sustancia es un sistema vehicular para la sustancia, y el producto de atomización funciona como un anti-solvente.

En aspectos adicionales la invención se refiere al uso del dispositivo inventado o del método inventado para producir tales partículas.

En esta aplicación, partículas pequeñas significa partículas de un tamaño inferior a 10  $\mu\text{m}$ , y en concreto inferior a 1  $\mu\text{m}$ . Además, por tamaño de partícula de un lote de partículas (polvo) en esta aplicación se entiende el tamaño de una partícula promedio, esto es, una partícula tal que en el 50% en peso del polvo las partículas son más grandes y en el 50% en peso más pequeñas.

**Antecedentes de la invención**

En los procesos de formación de partículas se han desarrollado métodos que utilizan fluidos supercríticos. Se pueden distinguir tres tipos de estos métodos:

- Expansión rápida de disoluciones supercríticas (RESS): Este proceso consiste en disolver el soluto en el fluido supercrítico y despresurizar rápidamente esta disolución a través de una boquilla adecuada, provocando una nucleación extremadamente rápida del compuesto en un material altamente disperso. Este proceso es atractivo debido a la ausencia de uso de disolvente orgánico, pero está restringido a compuestos con una solubilidad razonable en el fluido supercrítico.

- Precipitación gas-anti-solvente (GAS), o fluido supercrítico anti-solvente: los procesos comprenden generalmente un soluto disuelto en un disolvente convencional denominado sistema vehicular (soluto + disolvente). El vehículo es extraído por el fluido supercrítico por lo que la extracción y la formación de gotas ocurren simultáneamente.

- Modificación de GAS: ASES: este nombre se utiliza más bien cuando se esperan micro o nanopartículas. El proceso consiste en pulverizar una disolución del soluto en un disolvente orgánico en una vasija barrida por un fluido supercrítico SEDS (dispersión mejorada de disolución por fluido supercrítico). Esta es una implementación específica de ASES y consiste en co-introducir el vehículo con un flujo de fluido supercrítico en una cámara de mezclado en la boquilla de pulverización.

En todos estos procesos es importante mantener el control de las condiciones de trabajo, especialmente de la presión. Poder eliminar fluctuaciones de presión es vital para obtener el tamaño de partícula y la distribución de tamaños deseados, así como evitar la aglomeración.

Un fluido supercrítico puede ser definido como un fluido simultáneamente a su presión y temperatura críticas, o por encima de ellas. El uso de fluidos supercríticos y las propiedades de los mismos se describen, por ejemplo, en J. W. Tom y P. G. Debenedetti "Particle formation with supercritical fluids – A review", J. Aerosol Sci 22 (50. 554- 584 (1991)). Tales fluidos son interesantes en la formación de partículas ya que su potencia de disolución de diferentes sustancias sufre grandes cambios como resultado de cambios en las características físicas del entorno, características que pueden ser controladas de modo relativamente fácil, tales como la presión. Esta propiedad hace que los fluidos supercríticos sean un medio altamente apreciado para tener una potencia de disolución controlable mediante cambios de presión y temperatura, lo que es particularmente útil en la extracción y atomización de distintas sustancias, tales como sustancias utilizadas en farmacia. Además, los fluidos supercríticos son normalmente gases en condiciones ambiente, lo que elimina la etapa de evaporación necesaria en una extracción líquida convencional.

En el documento WO 95/01221, la boquilla está diseñada para co-introducir el vehículo y el fluido supercrítico en la vasija de formación de partículas. La boquilla tiene pasajes coaxiales para transportar el flujo del sistema vehicular y el flujo supercrítico. Los dos se mezclan en una cámara de formación de partículas que es cónica con un ángulo de conicidad típicamente en el intervalo de 10° a 50°. Un aumento en el ángulo puede ser utilizado para aumentar la velocidad del fluido supercrítico introducido en la boquilla y por tanto la cantidad de contacto físico entre el fluido supercrítico y el sistema vehicular. El control de parámetros tales como el tamaño y la forma del producto resultante dependerá de variables que incluyen los caudales del fluido supercrítico y/o del sistema vehicular, la concentración de la sustancia en el sistema vehicular, la temperatura y presión dentro de la vasija de formación de partículas y el diámetro del orificio de la boquilla.

Una etapa adicional para intensificar el mezclado entre el sistema vehicular y el fluido supercrítico en una cámara de mezclado se describe en el documento WO 00/67892. En esta invención se introduce turbulencia en al menos uno del gas fluido o del sistema vehicular de modo que se cree un desorden controlado en el flujo de al menos uno del gas fluido o del sistema vehicular, con el fin de controlar la formación de partículas en la cámara de mezclado.

En otro documento de patente, WO 96/00610, el método es mejorado mediante la introducción de un segundo vehículo, que es tanto mezclable sustancialmente con el primer vehículo como soluble sustancialmente en el fluido supercrítico. El aparato correspondiente está dotado consecuentemente de al menos tres pasajes coaxiales. Estos pasajes terminan contiguamente o sustancialmente contiguamente entre sí en el extremo de salida de la boquilla, extremo que está en comunicación con una vasija de formación de partículas. En un modo de realización de la boquilla, la salida de al menos uno de los pasajes internos de la boquilla se sitúa a una distancia pequeña aguas arriba (en uso) de la salida de uno de sus pasajes circundantes. Esto permite que tenga lugar un nivel de mezclado dentro de la boquilla entre la disolución o suspensión, esto es, el primer sistema vehicular, y el segundo vehículo. Este premezclado de la disolución y del segundo vehículo no implica al fluido supercrítico. De hecho se cree que la elevada velocidad del fluido supercrítico que emerge del pasaje externo de la boquilla provoca que los fluidos de los pasajes internos se rompan en elementos fluidos. De estos elementos fluidos se extraen los vehículos por el fluido supercrítico, lo que da como resultado la formación de partículas del sólido anteriormente disuelto en el primer vehículo. La conicidad máxima útil del extremo cónico en este documento es aumentada asimismo hasta 60°.

Otra técnica para la precipitación de partículas utilizando anti-solventes supercríticos y próximos a la criticidad ha sido descrita posteriormente en el documento WO 97/31691. Este documento menciona el uso de boquillas especializadas para crear un pulverizado extremadamente fino de gotas de las dispersiones fluidas. El método implica pasar la dispersión de fluido a través de un primer pasaje y una primera salida de pasaje al interior de una zona de precipitación, que contiene un anti-solvente en estado supercrítico o cerca de la criticidad. Simultáneamente, una corriente de gas de activación es pasada a lo largo y a través de una segunda salida de pasaje próxima a la primera salida de dispersión de fluido. El pasaje de la corriente de gas de activación genera ondas de alta frecuencia del gas de activación contiguamente a la primera salida del pasaje con el fin de romper la dispersión de fluido en pequeñas gotas.

El documento WO 03/008082 describe un dispositivo en el que unos medios de conducto primeros y segundos se encuentran mutuamente en los medios de mezclado con un ángulo de, aproximadamente, 90°. Los dos chorros procedentes de los conductos se encuentra entre sí en un espacio abierto libre.

Otros ejemplos de dispositivos y métodos en este campo se divulgan en los documentos WO 98/36825, WO 99/44733, WO 99/59710, WO 99/12009, WO 01/03821, WO 01/15664, WO 02/38127, WO 95/01221, WO 01/03821, WO 98/36825, PCT GB2003/001665 y PCT GB2003/001747.

El estado de la técnica anterior de la producción de partículas pequeñas mediante el uso de fluidos supercríticos como anti-solventes intenta conseguir el control de la presión, temperatura y flujo con el fin de controlar la morfología, tamaño y distribución de tamaños de las partículas formadas. Sin embargo, la necesidad de la industria farmacéutica, por ejemplo, de obtener pequeñas partículas con una distribución deseada de tamaños y morfología invoca la necesidad de mejores técnicas de formación de partículas que aquellas mencionadas en el estado de la técnica divulgado. Esto es de particular interés en la creación de partículas en el intervalo de tamaños de nanómetros. Los problemas habitualmente encontrados con los diseños de formación de partículas existentes (diseños de boquilla) son el atasco de la abertura de la boquilla por aglomerados de partículas y la incapacidad de producir partículas en el intervalo submicrónico. Las partículas formadas en el intervalo de tamaños de nanómetros mediante las técnicas existentes muestran todas ellas un mal control de la distribución de tamaños de partícula así como una mala cristalinidad, lo que da como resultado una mala estabilidad física (recristalización y crecimiento de partículas). Además, el uso de disolventes exóticos, como el DMSO, así como emulgentes que tienen un uso limitado en la producción a gran escala han sido utilizados para obtener partículas submicrónicas.

El objeto de la presente invención es superar los inconvenientes asociados con métodos y dispositivos de acuerdo con el estado de la técnica anterior. Más concretamente, el objeto es obtener partículas de alta calidad en lo relativo a la distribución de tamaños, estructura de la superficie y morfología, y permitir la formación de artículos de un tamaño que hasta ahora no sido posible o sólo lo ha sido con dificultades, esto es, partículas de un tamaño inferior a 1 µm.

**Sumario de la invención**

En el primer aspecto de la invención, se ha conseguido un objeto por el que un dispositivo del tipo especificado en el preámbulo de la reivindicación 1 incluye las características específicas que el dispositivo incluye una primera parte que  
 5 tiene una primera pared y una segunda parte que tiene una segunda pared, formando las partes un espacio intermedio entre ambas, siendo formados los medios de mezclado por el espacio intermedio, y al menos una de las paredes es móvil de tal modo que la anchura del espacio intermedio sea ajustable.

En funcionamiento, una disolución que contiene la sustancia fluye a través de los primeros medios de entrada y de los  
 10 primeros medios de conducto y alcanza los medios de mezclado como un chorro líquido. El producto de atomización fluye a través de los segundos medios de entrada y de los segundos medios de conducto y alcanza los medios de mezclado como un chorro.

Debido al gran ángulo entre los dos chorros tiene lugar una acción de cizalla mediante la cual el chorro del producto de  
 15 atomización corta el chorro líquido de la disolución o suspensión en pequeñas gotitas mediante las cuales se forman las partículas. La acción de cizalla disminuye el riesgo de atascos y da como resultado por lo tanto un intervalo estrecho de tamaños de las partículas obtenidas. Ajustando adecuadamente la presión y velocidad, las partículas obtenidas pueden ser tan pequeñas como, aproximadamente, 0,2-0,3  $\mu\text{m}$  o incluso hasta 0,05  $\mu\text{m}$ . La acción de cizalla da como resultado asimismo una estructura superficial de las partículas relativamente lisa.

Al proporcionar los medios de mezclado en un espacio intermedio entre las paredes, la creación de partículas es efectiva  
 20 y está bien controlada. Mediante la posibilidad de ajustar la anchura del espacio intermedio el dispositivo puede ser adaptado a diferentes tipos de sustancias disolventes o productos de atomización o a diversas condiciones en otros aspectos. Un efecto muy importante de esta característica es que se pueden limitar los atascos ensanchando la anchura del espacio intermedio.

De acuerdo con un modo de realización preferido, los segundos medios de entrada están adaptados para un  
 25 producto de atomización gaseoso. Por lo tanto, se puede utilizar un medio gaseoso como el producto de atomización que en muchos casos es el medio más efectivo para obtener las partículas pequeñas de la disolución/suspensión.

De acuerdo con un modo de realización preferido alternativo, los segundos medios de entrada están adaptados para  
 30 un producto de atomización líquido. Por lo tanto se puede utilizar un medio líquido como el producto de atomización. Cuando se utiliza un líquido, éste se debe seleccionar para que se corresponda con la disolución/suspensión de modo que tenga propiedades anti-solventes en relación con la disolución/suspensión. Para ciertas aplicaciones, el uso de un líquido como producto de atomización tiene ventajas concretas.

De acuerdo con un modo de realización preferido adicional, los segundos medios de entrada están adaptados para  
 35 un producto de atomización en la etapa supercrítica. Se ha comprobado que el uso de un medio supercrítico es muy efectivo para esta función.

De acuerdo con un modo de realización preferido adicional del dispositivo inventado, el ángulo es de,  
 40 aproximadamente, 90°.

La acción de cizalla descrita anteriormente es más efectiva cuanto más grande sea el ángulo y es óptima cuando se  
 45 alcanzan los 90°.

De acuerdo con un modo de realización preferido adicional, los medios de salida están alineados con los segundos  
 50 medios de conducto.

Mediante la disposición alineada de estos medios de conducto, se reduce todavía más el riesgo de atascos y las  
 perturbaciones debidas a cambios en la dirección son eliminadas.

De acuerdo con un modo de realización preferido adicional, los segundos medios de entrada incluyen una porción  
 55 alargada recta, cuyo centro define un eje central del dispositivo, y los segundos medios de conducto incluyen una sección terminal conectada con los medios de mezclado, sección terminal que tiene una dirección que forma un ángulo con el eje del dispositivo de al menos 30°, preferiblemente de al menos 45°.

Esta disposición permite por un lado una inyección del producto de atomización en el dispositivo, inyección que está  
 60 concentrada y es fácil de controlar, y por otro lado una posibilidad de optimizar la distribución de este producto a los medios de mezclado para obtener la acción de cizalla.

De acuerdo con un modo de realización preferido adicional, el ángulo entre la dirección de la sección terminal y el eje es  
 de, aproximadamente, 90°.

Asimismo en este caso, las condiciones para la intersección de los chorros son mejores cuanto más grande sea este  
 65 ángulo y son óptimas cuando el ángulo es de 90°.

De acuerdo con un modo de realización preferido adicional, la sección terminal está definida al menos parcialmente por dos paredes planas.

5 Esto permite que se establezca con un buen control un chorro gaseoso estable y efectivo del producto de atomización cuando alcanza los medios de mezclado. La resistencia de flujo se minimiza y este modo de realización tiene asimismo ventajas constructivas.

10 De acuerdo con un modo de realización preferido adicional, la sección terminal tiene una extensión angular de 360° alrededor de dicho eje.

Al disponer la sección terminal de modo completamente circunferencial se obtiene una corriente de chorro homogénea y armónica. La salida se maximiza en relación con las dimensiones dadas y la simetría rotacional conseguida es ventajosa para afrontar las fuerzas dinámicas creadas durante el funcionamiento.

15 De acuerdo con un modo de realización preferido adicional, los primeros medios de conducto tienen una porción terminal conectada con dichos medios de mezclado, extendiéndose dicha porción terminal en una dirección cuyo componente principal es axial.

20 Esto es una disposición constructivamente ventajosa y sencilla para conseguir el ángulo deseado entre los dos chorros cuando se encuentran en los medios de mezclado.

De acuerdo con un modo de realización preferido adicional, la dirección de la sección terminal es sustancialmente radial y la dirección de dicha porción terminal es sustancialmente axial.

25 Por lo tanto, los dos chorros se encuentran mutuamente sustancialmente en un ángulo recto en una disposición geoméricamente sencilla y ventajosa.

De acuerdo con un modo de realización preferido adicional, la porción terminal está constituida por una ranura alargada.

30 Por lo tanto, el chorro líquido que sale de la porción terminal será de naturaleza alargada, lo que permite un mezclado más distribuido. Esto aumenta el posible rendimiento del dispositivo de dimensiones dadas.

35 De acuerdo con un modo de realización preferido adicional, la ranura alargada forma un bucle cerrado alrededor del eje del dispositivo, preferiblemente una ranura circular.

Esto es particularmente ventajoso cuando la sección terminal de los segundos medios de conducto tiene una extensión angular de 360°. Por lo tanto, los medios de mezclado se establecen como un bucle cerrado, en el caso preferido como un círculo. Esto contribuirá adicionalmente a las ventajas obtenidas con la disposición de 360° mencionada anteriormente.

40 De acuerdo con un modo de realización preferido adicional, dicha porción terminal acaba en una de dichas paredes.

Esto es una construcción sencilla para disponer la entrada del chorro líquido en los medios de mezclado.

45 De acuerdo con un modo de realización preferido adicional, la pared móvil es empujada hacia la otra pared por unos medios de empuje, preferiblemente un resorte mecánico.

50 La anchura de la sección terminal estará determinada por lo tanto por la fuerza de presión del medio en la porción terminal, por un lado, y la fuerza opuesta de los medios de empuje por otro lado. En caso de que ocurriera un atasco, la presión subirá y por lo tanto ensanchará esta anchura contra la acción de la fuerza de empuje, de modo que las partículas del atasco son expulsadas, tras lo cual la presión cae y la anchura vuelve a su estado normal. Mediante este modo de realización, se reduce adicionalmente el riesgo de ocurra un problema de atasco.

55 De acuerdo con un modo de realización preferido adicional, los medios de entrada primeros y segundos son coaxiales, rodeando los segundos medios de entrada a los primeros medios de entrada.

La disposición coaxial contribuye a simplificar y robustecer la construcción y permite una ubicación ventajosa de los medios de conducto, de modo que se consiga una cizalla eficiente de los chorros en los medios de mezclado.

60 De acuerdo con un modo de realización preferido adicional, los segundos medios de conducto incluyen una cámara en la cual acaban los segundos medios de entrada.

65 Mediante tal cámara, el funcionamiento se vuelve más controlado ya que la cámara contribuye a mantener una presión estable para crear el chorro gaseoso hacia los medios de mezclado. La cámara minimiza asimismo el riesgo de perturbaciones debidas al cambio requerido en la dirección desde los medios de entrada hacia la dirección de la sección

terminal de los segundos medios de conducto.

De acuerdo con un modo de realización preferido adicional, el dispositivo incluye una primera parte a través de la cual se extienden los primeros y segundos medios de entrada, y una segunda parte a través de la cual se extienden los primeros  
5 medios de entrada y los primeros medios de conducto, partes primera y segunda que forman un espacio intermedio entre sí, espacio intermedio que constituye los segundos medios de conducto, los medios de mezclado y los medios de salida.

Por lo tanto, se consigue un dispositivo de construcción sencilla y en el que las trayectorias de flujo pueden ser formadas como un patrón ventajoso.

Los modos de realización preferidos anteriormente descritos del dispositivo inventado se especifican en las reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1.

En el segundo aspecto de la invención, se ha conseguido un objeto por el que un método del tipo definido en el preámbulo de la reivindicación 22 incluye la etapa específica de que los chorros sean suministrados a un área de mezclado formada por un espacio intermedio situado entre una primera pared en una primera parte de un dispositivo y una segunda pared en una segunda parte del dispositivo, siendo ajustable la anchura del espacio intermedio.

Mediante el método inventado se consiguen ventajas que se corresponden a aquellas obtenidas por el dispositivo inventado, ventajas que se describieron anteriormente.

Modos de realización preferidos del método inventado se especifican en las reivindicaciones dependientes de la reivindicación 22. Mediante estos modos de realización preferidos se consiguen ventajas correspondientes como se describió anteriormente para algunos modos de realización del dispositivo inventado.

El dispositivo inventado y el método son particularmente útiles para producir partículas de un tamaño por debajo de 10  $\mu\text{m}$ , y en particular por debajo de 3  $\mu\text{m}$ , ya que se puede obtener una mejor calidad para tales partículas de acuerdo con la invención, como se explicó anteriormente. Además, la invención hace posible obtener partículas de un tamaño por debajo de 1  $\mu\text{m}$ , hasta, aproximadamente, 0,2  $\mu\text{m}$ , e incluso hasta 0,05  $\mu\text{m}$ .

Por lo tanto, la presente invención se refiere asimismo a un uso del dispositivo inventado o del método inventado para formar partículas de ese tamaño.

La necesidad de partículas de alta calidad y del tamaño discutido anteriormente está particularmente acentuada en el área farmacéutica, por ejemplo para la administración de un fármaco por inhalación.

Por lo tanto, la presente invención se refiere asimismo al uso del dispositivo inventado o del método inventado para formar partículas de una sustancia farmacéutica.

La invención se explicará en más detalle en lo que sigue mediante la descripción de ejemplos de modos de realización ventajosos de la invención con referencia a los dibujos adjuntos.

#### **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es una sección transversal esquemática a través de un primer ejemplo de un modo de realización de la invención.

La figura 2 es una vista superior de un detalle de la figura 1.

La figura 3 es una vista inferior de otro detalle en la figura 1.

La figura 4 es una sección transversal esquemática a través de un segundo ejemplo de un modo de realización de la invención.

La figura 5 es una sección transversal esquemática a través de un tercer ejemplo de un modo de realización de la invención.

#### **Descripción detallada de ejemplos ventajosos**

En la figura 1, se muestra esquemáticamente en sección transversal un primer modo de realización de la invención.

El dispositivo consiste en una pieza superior 1 y una pieza inferior 2 como los componentes principales. La pieza superior 1 está conectada mediante un tubo 3 con una vasija 5 que contiene  $\text{CO}_2$  a alta presión. Coaxialmente con el tubo 3 y dentro del mismo se dispone otro tubo 4. El tubo interior 4 está conectado con una fuente de una disolución que contiene la sustancia a partir de la cual se van a formar las partículas. La disolución puede estar basada, por ejemplo, en acetona, isopropanol, metanol, etanol o agua. La solución es alimentada a través del tubo 4 a alta presión.

Aunque el dióxido de carbono debido a su coste, toxicidad, e inflamabilidad a temperatura crítica relativamente bajos es preferido, otros fluidos tales como óxido nitroso, hexafluoruro de azufre, xenón, etileno, propano, clorotrifluorometano, etano, helio, neón, y trifluorometano pueden ser aplicados en el proceso.

5 Las dos piezas 1, 2 se disponen cerradas entre sí pero con un pequeño espacio intermedio entre ambas y con unas superficies planas respectivas 6, 7 enfrentadas entre sí.

10 En la superficie plana 7 de la pieza superior 1 se forma una cavidad 8 coaxialmente con los tubos 3 y 4, cavidad mediante la cual se crea una cámara 14.

15 El tubo interior 4 se extiende a través de la cámara 9 y en el interior de la pieza inferior 2 y comunica con una cavidad 9 en forma de disco en la pieza inferior 2. La periferia externa de la cavidad 9 está en comunicación con una cavidad cilíndrica 10 en la pieza inferior 2. La cavidad cilíndrica acaba en la pared plana 6 de la pieza inferior. La pieza inferior 2 se forma así mediante dos porciones separadas, ya que las cavidades 9, 10 separan completamente una porción interna de una porción externa de esta pieza.

20 En funcionamiento, la disolución que contiene la sustancia se suministra a través del tubo de entrada 4, el cual forma así unos medios de entrada para la solución. Mediante los medios de conducto constituidos por las cavidades 9 y 10 la disolución fluye hacia el espacio intermedio entre las dos piezas 1, 2.

25 El CO<sub>2</sub> se suministra de la vasija 5 a través del tubo externo 3 hasta la cavidad 14 de la cual fluye a través de unos medios de conducto 11 formados por el espacio intermedio entre las dos superficies planas 6, 7 hasta el área en la que acaba la cavidad 10.

Así pues, un chorro gaseoso de CO<sub>2</sub> procedente de la cavidad 10 y un chorro líquido de la solución se encuentran mutuamente a 90° en donde termina la cavidad 10, área que aquí se denomina los medios de mezclado 12. El CO<sub>2</sub> se suministra preferiblemente, aunque no necesariamente, en estado supercrítico.

30 Debe ser aparente que el chorro gaseoso tiene forma de disco y por tanto se extiende en 360°, y que chorro líquido está conformado como una banda circular en sección transversal.

35 Cuando los dos chorros se encuentran entre sí en los medios de mezclado 12, el chorro gaseoso rompe el chorro líquido en gotas muy pequeñas.

40 De los medios de mezclado 12 las gotas fluyen en una corriente de chorro radialmente hacia fuera entre la porción externa del espacio intermedio entre las paredes planas 6, 7 y abandona el espacio intermedio en forma sólida. Las partículas sólidas se obtienen ya sea disolviendo la disolución. Si se utiliza una suspensión, las partículas se extraen de la misma. Esta porción externa funciona así como unos medios de salida 13 para las partículas.

La figura 2 es una vista superior de la pieza inferior 2 que ilustra la cavidad circular 10 que acaba en la superficie plana 6, y el tubo 4 dispuesto centralmente.

45 La figura 3 es una vista inferior de la pieza superior 2 que muestra la cavidad 8 en la pared plana 7 y el tubo 3 que termina en la misma. La región externa de la superficie de la pared 7 está sombreada en la figura, representando el área fuera de los medios de mezclado 12, esto es la región que forma los medios de salida 13 para las partículas. Radialmente dentro de los medios de mezclado 12 se encuentra el área en la que está presente el gas y establece una corriente de chorro de 360°, como se representa por las flechas.

50 La figura 4 es una sección a través de un segundo ejemplo de un modo de realización de la invención. Los componentes principales son similares a los de la figura 1 y tienen los mismos números de referencia.

55 En este ejemplo, la pieza superior junto con el tubo externo 3 está dispuesta de modo movable. En la vasija de presión 5 para el gas CO<sub>2</sub> se dispone un resorte helicoidal 15. El resorte apoya en su extremo superior contra un soporte 16, cuya posición puede ser ajustada axialmente mediante un roscado 17 que coopera con un roscado hembra 18 en la pared interna de la vasija 5. El extremo inferior del resorte hace contacto con un cuerpo 19, que apoya contra el extremo superior del tubo externo 3.

60 Por medio del resorte 15 la pieza superior 1 es empujada hacia abajo mediante el cuerpo 19 y el tubo externo 3. La fuerza del resorte tiende así a comprimir las dos piezas 1 y 2 entre sí, mientras que la presión del gas CO<sub>2</sub> dentro del espacio intermedio entre las superficies planas 6 y 7 y dentro de la cámara 14 tiende a separar las piezas 1, 2 entre sí.

65 La fuerza del resorte puede ser ajustada ajustando la posición del soporte 16 de modo que, en funcionamiento normal, la fuerza del resorte y la fuerza de la presión del gas estén ecualizadas a una cierta anchura del espacio intermedio. Típicamente, la fuerza del resorte se corresponde a una presión en el espacio intermedio de, aproximadamente, 25 atmósferas.

En caso de que ocurriera un atasco en los medios de mezclado 12, el flujo de salida de la salida 13 queda restringido y la presión en la región radialmente dentro de los medios de mezclado aumentará consecuentemente. La presión aumentada eleva la pieza superior 1 contra la acción del resorte 15, de modo que la anchura del espacio intermedio  
5 aumenta. La anchura aumentada permite que las partículas del atasco sean expulsadas por la presión del gas, lo que da como resultado una caída de presión. Por lo tanto, la fuerza del resorte comprimirá hacia abajo la pieza superior 1 hasta su posición normal y el proceso podrá continuar.

En el dispositivo ilustrado en la figura 1-3, el diámetro del tubo 4 es de, aproximadamente, 0,5 mm, y el diámetro del tubo  
10 3 es de, aproximadamente, 0,7 mm, lo que deja una holgura entre los tubos de, aproximadamente, 0,1 mm. La cavidad 14 tiene una profundidad de, aproximadamente, 2 mm y un diámetro de, aproximadamente, 4 mm. El diámetro del conducto cilíndrico es de, aproximadamente, 5 mm y la anchura de la distancia entre las superficies 6, 7 es de, aproximadamente, 0,1 mm.

En la figura 5, se ilustra una configuración alternativa del dispositivo. En este ejemplo, la solución es alimentada a través  
15 del canal 110 en la pieza superior 101. El canal 110 tiene forma en sección transversal de una banda circular. A través del canal 103 se suministra CO<sub>2</sub> y es alimentado a los medios de mezclado 112 por medio de la cámara cónica 114. Un disco 102 forma una pieza inferior del dispositivo y la posición del disco 102 puede ser ajustada mediante el vástago 120. Una pequeña holgura se forma entre la pieza superior 101 y el disco 102, holgura que constituye la salida 113 del  
20 dispositivo.

Como alternativa, el producto de atomización puede ser un líquido. Éste debería ser un anti-solvente para el líquido  
utilizado en la disolución/suspensión. Así pues, si por ejemplo este último es agua, el producto de atomización líquido puede ser acetona, y viceversa.

#### 25 Ejemplo 1

Se utilizó budesónida como la sustancia modelo que tiene un bajo peso molecular y es cristalina. Acetona (de calidad  
30 analítica) y CO<sub>2</sub> líquido con una pureza del 99,99% se utilizaron como disolvente y como anti-solvente supercrítico, respectivamente. Se prepararon diferentes concentraciones de disolución de budesónida antes de cada prueba experimental.

Se utilizó budesónida con una concentración (1% en peso por volumen) en acetona por reproducibilidad del proceso.  
35 Una bomba Jasco 880-PU HPLC alimenta la solución de la sustancia al dispositivo mediante un tubo 4 que está conectado a la pieza inferior. El CO<sub>2</sub> líquido fue enfriado hasta -9 °C y suministrado mediante una bomba THAR Design a una vasija de formación de partículas de 100 ml (TharDesign) a través de un racor en T hasta la vasija 5 y la pieza superior. Un baño de agua y un regulador de presión de retorno Jasco 880-81 se utilizaron para controlar la temperatura a 60 °C y la presión a 100 bar dentro de la vasija de formación de partículas, respectivamente. El caudal del anti-solvente  
40 CO<sub>2</sub> era de 18 g/min y el caudal de solución de budesónida era de 0,2 ml/min. Cuando toda la solución hubo sido bombeada, se detuvo el suministro de la solución al interior de la vasija y se bombeó CO<sub>2</sub> para secar el polvo. El sistema completo fue despresurizado y las partículas recogidas.

Los polvos recristalizados han sido caracterizados mediante difracción de rayos X (XRD) y microscopía electrónica de  
45 barrido (SEM). La difracción de rayos X del polvo no revela cambios de cristalinidad en comparación con el material de partida. Las fotografías de SEM del material de partida y del material procesado mostraban claramente que las partículas formadas por la boquilla de acuerdo con la invención estaban en el intervalo de tamaños de nanómetros y con forma uniforme.

En una serie de tres experimentos duplicados usando las mismas condiciones que en el ejemplo 1 el resultado fue de  
50 partículas con el mismo intervalo de tamaños y la misma cristalinidad, lo que demuestra la reproducibilidad del proceso.

#### Ejemplo 2

En este experimento, el caudal del sistema de disolución fue variado: 0,2, 0,6, 1,2 ml/min, resto de las condiciones de la  
55 prueba como en el primer experimento. Aquí el tamaño de partícula y la morfología son similares a los del primer experimento, de acuerdo con las fotografías de SEM.

#### Ejemplo 3

La misma sustancia de prueba budesónida fue cristalizada a partir de isopropanol (2% en peso por volumen) utilizando  
60 las mismas condiciones que en el ejemplo 1, aunque con un caudal ligeramente mayor del sistema vehicular, 0,3 ml/min. El isopropanol influyó en la morfología de las partículas, con partículas bien formadas en el intervalo de 1-2 micrómetros.

#### Ejemplo 4

En este ejemplo la concentración de budesónida fue del 1,25% de peso por volumen y se cristalizó a partir de acetona  
65

## ES 2 429 064 T3

utilizando las mismas condiciones de presión y temperatura que en el ejemplo 1. El caudal del sistema vehicular fue de 1,5 ml/min y el caudal de anti-solvente CO<sub>2</sub> fue de 100 g/min. Aquí el tamaño de partícula fue de 200 nm, de acuerdo con las fotografías de SEM.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo para la formación de partículas pequeñas de una cierta sustancia, incluyendo el dispositivo:
- 5 - unos primeros medios de entrada (4) para una disolución o una suspensión que contiene la sustancia,  
 - unos segundos medios de entrada (3) para un producto de atomización,  
 - medios de mezclado (12) para mezclar dicha disolución/suspensión y dicho producto de atomización,
- 10 - medios de salida (13) para las partículas, medios de salida (13) que están conectados con dichos medios de mezclado (12),  
 - unos primeros medios de conducto (9, 10) de los primeros medios de entrada (4) a los medios de mezclado (12), y  
 - unos segundos medios de conducto (14, 11) de los segundos medios de entrada (3) a los medios de mezclado (12), medios de conducto primeros (9, 10) y segundos (14, 11) que se encuentran mutuamente en los medios de mezclado (12) con un ángulo en el intervalo de 30° a 150°, preferiblemente en el intervalo de 45° a 135°, y lo más preferiblemente de al menos 90°;
- 15 caracterizado porque el dispositivo incluye una primera pieza (1), que tiene una primera pared (7), y una segunda pieza (2), que tiene una segunda pared (6), formando las paredes entre sí un espacio intermedio, estando formados dichos medios de mezclado (12) por dicho espacio intermedio, y porque al menos una de dichas paredes (6, 7) es móvil de tal modo que la anchura de dicho espacio intermedio es ajustable.
- 20
- 25 2. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicha al menos una pared móvil (7) es móvil hacia y desde la otra pared (6).
- 30 3. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque dicha pared móvil (7) es empujada hacia la otra pared (6) mediante medios de empuje.
- 35 4. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque dichos medios de empuje son un resorte mecánico.
5. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque dichos primeros (4) y segundos (3) medios de entrada se extienden a través de la primera pieza (1) y los primeros medios de entrada (4) y los primeros medios de conducto (9, 10) se extienden a través de dicha segunda pieza (2).
- 40 6. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque dicho espacio intermedio constituye los segundos medios de conducto (14, 11), los medios de mezclado (12) y los medios de salida (13).
- 45 7. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque los segundos medios de entrada (3) incluyen una porción alargada recta, cuyo centro define el eje central del dispositivo, y porque dichos segundos medios de conducto (14, 11) incluyen una sección terminal (11) conectada con los medios de mezclado (12), formando la sección terminal un ángulo de al menos 30° con respecto a los extremos del dispositivo, preferiblemente de al menos 45°, y lo más preferiblemente de aproximadamente 90°.
- 50 8. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dicha sección terminal (11) está definida al menos parcialmente por dichas paredes primera y segunda (7, 8).
9. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque dichas paredes (7, 6) son paredes planas.
10. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-9, caracterizado porque dicha sección terminal (11) tiene una extensión angular de 360° alrededor de dicho eje.
- 55 11. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-10, caracterizado porque dichos primeros medios de conducto (9, 10) tienen una porción terminal (10) conectada con dichos medios de mezclado (12), extendiéndose dicha porción terminal (10) en una dirección de la cual el componente principal es axial.
- 60 12. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-11, caracterizado porque la dirección de dicha sección terminal (11) es sustancialmente radial, y la dirección de dicha porción terminal (10) es sustancialmente axial.
- 65 13. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, caracterizado porque dicha porción terminal (10) está constituida por una ranura alargada.

14. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque dicha ranura alargada forma un bucle cerrado, preferiblemente un bucle circular.
- 5 15. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-14, caracterizado porque dicha porción terminal (10) acaba en una de dichas paredes (6).
16. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado porque dichos medios de salida (13) están alineados con dichos segundos medios de conducto (14, 11).
- 10 17. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, caracterizado porque los medios de entrada primeros (4) y segundos (3) son coaxiales, rodeando los segundos medios de entrada (3) a los primeros medios de entrada (4).
- 15 18. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, caracterizado porque dichos segundos medios de conducto (14, 11) incluyen una cámara (14) en la cual acaban los segundos medios de entrada (3)
19. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, caracterizado porque dichos segundos medios de entrada (3) están adaptados para un producto de atomización gaseoso.
- 20 20. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, caracterizado porque dichos segundos medios de entrada (3) están adaptados para un producto de atomización líquido.
21. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, caracterizado porque dichos segundos medios de entrada (3) están adaptados para un producto de atomización en estado supercrítico.
- 25 22. Un método para la formación de partículas pequeñas de una cierta sustancia, incluyendo el método proporcionar un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 y con la ayuda de dicho dispositivo realizar las etapas de:
- 30 - suministrar un chorro de un producto de atomización a un área de mezclado,
- suministrar un chorro líquido de una disolución o suspensión que contiene la sustancia al área de mezclado, y
- retirar un chorro de dichas partículas del área de mezclado;
- 35 siendo suministrado el chorro del producto de atomización y el chorro líquido de tal modo que se encuentran mutuamente en el área de mezclado en un ángulo en el intervalo de 30° a 150°, preferiblemente en el intervalo de 45° a 135°, caracterizado porque dichos chorros son suministrados a un área de mezclado formada por un espacio intermedio situado entre una primera pared en una primera pieza de un dispositivo y una segunda pared de una
- 40 segunda pieza del dispositivo, y porque la anchura de dicho espacio intermedio es ajustable.
23. Un método de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque el chorro del producto de atomización es un chorro gaseoso.
- 45 24. Un método de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque el chorro del producto de atomización es un chorro líquido.
25. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-22, caracterizado porque el chorro del producto de atomización es un medio en estado supercrítico.
- 50 26. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-25, caracterizado porque dicho ángulo es de, aproximadamente, 90°.
27. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-26, caracterizado porque el chorro del producto de atomización es suministrado y el chorro de partículas es retirado de tal modo que estos chorros están sustancialmente alineados.
- 55 28. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-27, caracterizado porque el producto de atomización es suministrado a una cavidad desde la cual se crea dicho chorro gaseoso.
- 60 29. Un método de acuerdo con la reivindicación 28, caracterizado porque se crea un chorro del producto de atomización de 360°.
30. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-29, caracterizado porque el chorro de la disolución/suspensión se crea para formar un chorro alargado.
- 65

31. Un método de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado porque el chorro de la disolución/suspensión se crea para formar un bucle cerrado, preferiblemente un bucle circular.
- 5 32. Uso del método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-32 para formar partículas de un tamaño en el intervalo de 0,05-10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente en el intervalo de 0,05-1  $\mu\text{m}$ .
33. Uso del método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-32 para formar partículas de una sustancia farmacéutica.
- 10 34. Uso del dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para formar partículas de un tamaño en el intervalo de 0,05-10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente en el intervalo de 0,05-1  $\mu\text{m}$ .
35. Uso del dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para formar partículas de una sustancia farmacéutica.

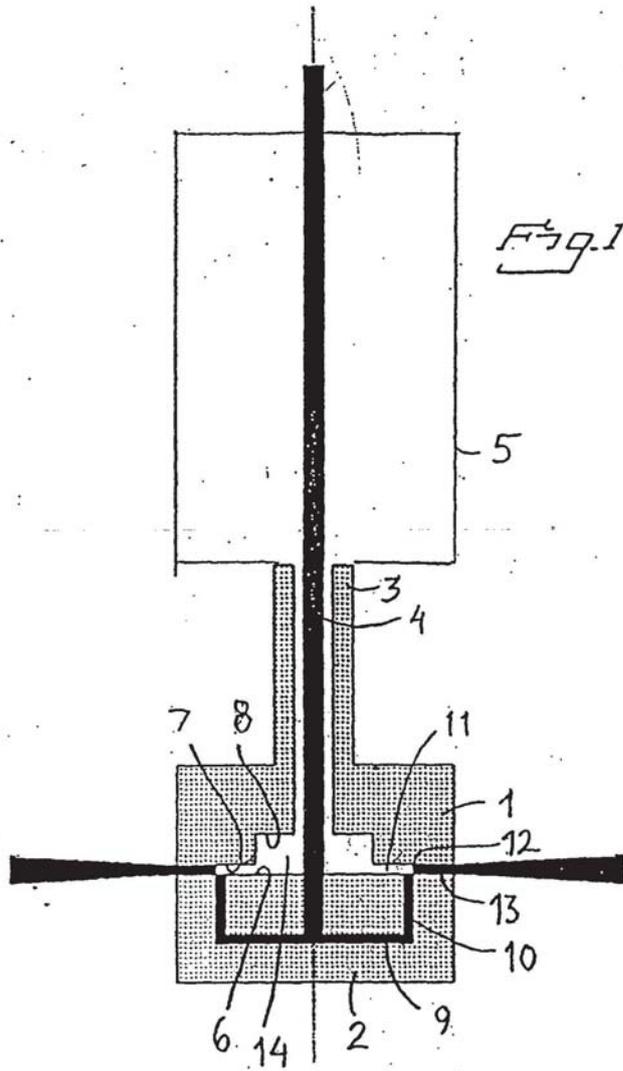


Fig. 1

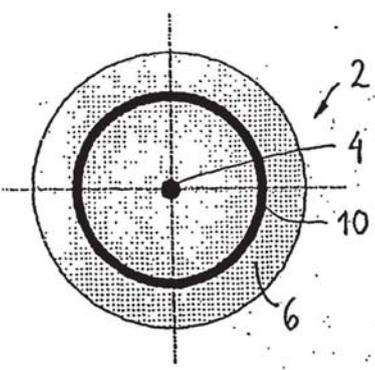


Fig. 2

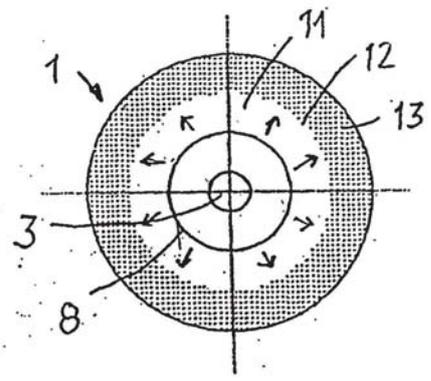


Fig. 3

