

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 851**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

B01J 2/00 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2007 PCT/AU2007/001515**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2008 WO08040094**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2007 E 07815321 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2073790**

54 Título: **Formación de partículas**

30 Prioridad:

06.10.2006 AU 2006905571

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

28.09.2018

73 Titular/es:

**NEWSOUTH INNOVATIONS PTY LIMITED
(100.0%)**

**RUPERT MYERS BUILDING GATE 14, BARKER
STREET UNIVERSITY OF NEW SOUTH WALES
NSW 2052, AU**

72 Inventor/es:

**FOSTER, NEIL, RUSSELL y
PENG TZE SIH, RODERICK**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 683 851 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

Formación de partículas

Campo Técnico

La presente invención se refiere a un método para formar partículas pequeñas.

5 Antecedentes de la Invención

Los beneficios de disminuir los tamaños de partícula de los compuestos farmacéuticos son bien conocidos. Comúnmente aludida como micronización, la reducción en los tamaños de partícula de los compuestos farmacéuticos ha producido mejoras en los perfiles de disolución, así como en los métodos de administración más convenientes. Las técnicas más comunes para la micronización de compuestos farmacéuticos con tecnología de gas denso (DG) incluyen el procedimiento de expansión rápida de soluciones supercríticas (RESS), el procedimiento anti-disolvente de gas (GAS), el procedimiento del sistema de extracción de disolvente en aerosol (ASES) y, más recientemente, el procedimiento de despresurización de un disolvente orgánico líquido expandido (DELOS). Dióxido de carbono (CO₂) es un DG comúnmente utilizado, debido en parte a su gran abundancia y facilidad de aplicación. Mientras que los procedimientos RESS y DELOS utilizan CO₂ denso o supercrítico como disolvente y/o co-disolvente para el procesamiento de compuestos farmacéuticos, los procedimientos GAS y ASES explotan el efecto anti-disolvente del CO₂ condensado en soluciones orgánicas que contienen compuestos farmacéuticos.

Las características clave de estos procedimientos se detallan a continuación.

GAS: Un volumen de solución que contiene compuesto(s) farmacéutico(s) disueltos) o solución de trabajo se introduce en un recipiente sellado a presión atmosférica. El anti-disolvente se introduce en el recipiente desde la parte inferior a través de un burbujeador. La solución de trabajo se expande y se produce la precipitación de compuestos previamente disueltos. El precipitado se enjuaga haciendo pasar el dióxido de carbono (CO₂) desde la parte superior del recipiente.

ASES: El procedimiento ASES también se conoce como el Sistema Anti-disolvente Supercrítico (SAS). Otro procedimiento que es técnicamente similar al procedimiento ASES es la Dispersión Mejorada de Solución por Líquidos Supercríticos (SEDS). En ASES, la solución de trabajo se bombea físicamente a un caudal constante en un recipiente que contiene anti-disolvente a través de una boquilla capilar (intervalo de tamaño de micras). El caudal de la solución de trabajo está típicamente en la región de 0,1 a 4 ml/min. Existen diferentes configuraciones de boquillas en donde la solución de trabajo se introduce en paralelo al anti-disolvente, la boquilla se reactiva con ultrasonidos, etc. Con SEDS, la solución de trabajo se introduce coaxialmente con anti-disolvente para lograr una mejor mezclado entre los dos. Después del suministro, p. ej., pulverización, de la solución de trabajo, el precipitado se enjuaga con CO₂ para separar el disolvente residual.

DELOS: la solución de trabajo se introduce en un recipiente sellado y luego se expande parcialmente con CO₂, similar al procedimiento GAS, pero sin que se produzca precipitación. La solución expandida se despresuriza luego lentamente sobre una válvula en otro recipiente bajo condiciones isobáricas. La precipitación se produce después de la despresurización como resultado del enfriamiento crítico de la solución de trabajo expandida cuando el CO₂ parpadea. El precipitado se enjuaga haciendo pasar CO₂ o nitrógeno a baja presión.

RESS: RESS es técnicamente diferente a los procedimientos descritos anteriormente. RESS utiliza fluidos supercríticos como el disolvente primario para disolver el compuesto farmacéutico. Se añaden disolventes orgánicos (si existen) en cantidades muy pequeñas para modificar/aumentar la solubilidad del compuesto farmacéutico en dióxido de carbono supercrítico. De este modo, los compuestos farmacéuticos se cargan en un recipiente sellado montado con una frita en la salida para evitar el arrastre de compuestos farmacéuticos sólidos fuera del recipiente. El recipiente se presuriza con fluido supercrítico a condiciones operativas capaces de disolver el compuesto farmacéutico. Cuando sea necesario, se pueden agregar soluciones orgánicas (co-disolventes) para modificar y aumentar la solubilidad del compuesto farmacéutico en la fase supercrítica. Después de saturar el dióxido de carbono supercrítico con el compuesto farmacéutico, el fluido supercrítico se despresuriza en otro recipiente a través de una boquilla capilar a una presión mucho más baja. La despresurización del fluido supercrítico provoca una disminución drástica en su poder de solvatación y se efectúa la precipitación de compuestos farmacéuticos previamente disueltos. El precipitado se retiene en el segundo recipiente típicamente con un filtro.

El documento US 6576262 describe un método de formar micropartículas de una sustancia diana, que implica (a) preparar una solución o suspensión de la sustancia en un vehículo que es o incluye un fluido próximo al crítico o un primer fluido supercrítico; (b) introducir la solución o suspensión en un recipiente de formación de partículas a un caudal que oscila entre 1 y 9 mL/min; y (c) poner en contacto la solución o suspensión, en el recipiente de formación de partículas, con un segundo fluido supercrítico, bajo condiciones que permiten que el segundo fluido supercrítico provoque la precipitación de micropartículas de la sustancia diana de la solución o suspensión; en donde el segundo

fluido supercrítico es miscible o sustancialmente miscible con el vehículo y es un fluido, en el que la sustancia diana es insoluble o sustancialmente insoluble.

5 Varias técnicas de cristalización, tales como SEDS y SAS, utilizan boquillas capilares y caudales bajos (de 0,1 a 4 ml/min) para atomizar las soluciones de trabajo para la precipitación. Bajas tasas de administración de este tipo de soluciones de trabajo hacen que el procesamiento sea muy largo y tedioso. Las técnicas existentes de recristalización de SCF (fluido supercrítico) introducen el anti-disolvente en una solución de trabajo o viceversa gradualmente en cantidades eluidas, lo que conduce a la formación de gradientes de concentración. Como resultado, la nucleación secundaria y el crecimiento de cristales se producen a diferentes velocidades dependiendo de las concentraciones localizadas. Esto puede conducir a amplias distribuciones del tamaño de partícula y a resultados inconsistentes.

10 Procedimientos de la técnica anterior son difíciles, a menudo, de aumentar desde la escala de laboratorio hasta la escala de producción, debido a factores de escala con boquillas, caudales, etc. Las relaciones exactas de solución de trabajo/anti-disolvente también son a menudo difíciles, si no imposibles de establecer. Algunos de los procedimientos anteriores requieren equipos bastante complejos, lo que resulta en un gasto adicional en equipos. 15 Los procedimientos existentes comúnmente resultan difíciles de aumentar en escala, debido a que los patrones de pulverización por boquillas capilares en función del aumento de los caudales de la solución de trabajo son difíciles de predecir (ASES/SAS). Además, estos procedimientos requieren un diseño complicado de equipos críticos, por ejemplo, la extrapolación geométrica del diseño de boquillas con SEDS. Las boquillas capilares utilizadas en los procedimientos existentes son propensas a la obstrucción y la formación de un precipitado en la punta de la boquilla 20 interfiere con la atomización de la solución de trabajo. Adicionalmente, los procedimientos existentes operan con gradientes de concentración existentes en la cámara de precipitación. Un equipo de aumento de escala de estos procedimientos alteraría la posición y naturaleza de estos gradientes de concentración.

Objeto de la invención

25 Es el objeto de la presente invención superar sustancialmente o al menos mejorar una o más de las desventajas anteriores.

Sumario de la invención

En un primer aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para producir partículas de una sustancia, que comprende:

- 30 • administrar una solución de la sustancia en un disolvente a través de un conducto a un caudal de al menos 1 L/s en al menos un bolo desde una cámara de inyección presurizable a un fluido supercrítico dispuesto en una cámara de precipitación, siendo dicho fluido supercrítico un no disolvente para la sustancia y siendo miscible con el disolvente, y
- formar partículas de la sustancia, distribuyéndose dichas partículas en una mezcla del disolvente y el fluido supercrítico,

35 efectuándose dicho procedimiento sin el uso de boquillas u orificios capilares para efectuar la atomización de la solución.

La etapa de administración se puede realizar como una administración en bolo único de la solución. Puede comprender administrar (p. ej., inyectar) la solución en un solo disparo en el fluido supercrítico. Se puede realizar con un caudal de la solución en el fluido supercrítico entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 L/s. La administración puede ser instantánea o casi instantánea o rápida. Puede ocurrir dentro del espacio de aproximadamente 0.1 y 500 ms. La etapa de administrar la solución puede ser lo suficientemente rápida como para que el tiempo de dicha administración sea más corto que el tiempo para la formación de las partículas. La tasa de suministro puede ser lo suficientemente rápida como para que las gotitas de la solución se distribuyan por todo el fluido supercrítico antes de la formación de las partículas. La tasa de administración puede estar lo suficientemente reactivada como para que las gotitas de la solución se distribuyan por todo el fluido supercrítico antes de la formación de las partículas. Puede ser suficientemente rápida y/o estar reactivada para que la solución se distribuya a lo largo del fluido supercrítico después de dicha administración. Puede ser suficientemente rápido y/o energizado para que las gotitas de la solución se distribuyan de manera sustancialmente homogénea u homogénea a lo largo del fluido supercrítico después de dicha administración.

Si se usa más de una dosis, las dosis pueden ser a la misma o a diferentes cámaras de precipitación. Si se utiliza más de una sola dosis, y si las dosis entran en la misma cámara de precipitación, deben ser sustancialmente simultáneas o simultáneas. Si las dosis están en cámaras de precipitación diferentes, pueden o no ser simultáneas.

5 En este contexto, la expresión sustancialmente simultánea puede referirse a eventos que están lo suficientemente estrechamente separados como para que el tamaño de partícula de las partículas formadas por el procedimiento sea igual o menor que el obtenido a partir de una única dosis. Las dosis pueden separarse en menos de aproximadamente 500 ms, o en menos de aproximadamente 100 o 10 ms, o entre aproximadamente 0 y aproximadamente 500 ms, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 100 ms o entre aproximadamente 0 y 10 ms.

10 En la etapa de administración, la relación de las cantidades del disolvente y el fluido supercrítico puede ser tal que la sustancia tenga baja solubilidad en una mezcla del disolvente y el fluido supercrítico en dicha relación. La relación puede ser, por ejemplo, menor que aproximadamente 1:10 sobre una base en volumen, una base en peso o una base en moles. Esta relación puede relacionarse con la cantidad de disolvente en una sola dosis, o con la cantidad total de disolvente en las dosis en dicha etapa de administración. Durante e inmediatamente después de la etapa de formación de las partículas, las condiciones (temperatura y presión) en la cámara de precipitación deberían ser tales que la mezcla de fluido supercrítico y disolvente se encuentre en su estado supercrítico. Habitualmente, durante esta etapa, la temperatura de la mezcla será aproximadamente la misma (p. ej., dentro de aproximadamente 5 grados Celsius) que la del fluido supercrítico antes de la etapa de administración, y la presión de la mezcla será ligeramente mayor (p. ej., aproximadamente 1 a 20 bar más alta) que la del fluido supercrítico antes de la etapa de administración.

El procedimiento puede comprender adicionalmente la etapa de presurizar la solución con un gas a una presión mayor que la del fluido supercrítico antes de administrar la solución al fluido supercrítico, teniendo dicho gas una baja solubilidad en la solución, o siendo sustancialmente insoluble en la solución.

25 El procedimiento puede comprender adicionalmente presurizar la solución a una presión de al menos aproximadamente 20 bar más que la presión del fluido supercrítico antes de administrar la solución al fluido supercrítico.

La etapa de administración puede comprender abrir una válvula de inyección para permitir que la solución se combine con el fluido supercrítico. La válvula de inyección puede ser, por ejemplo, una válvula de bola, o alguna otra válvula que sea capaz de abrirse rápidamente.

30 La etapa de formación puede consistir en formar las partículas por toda la mezcla del disolvente y el fluido supercrítico. La etapa de formación puede consistir en formar las partículas homogéneamente, o de forma sustancialmente homogénea, por toda la mezcla del disolvente y el fluido supercrítico.

El procedimiento puede comprender adicionalmente separar las partículas de la mezcla del disolvente y el fluido supercrítico. La etapa de separación puede llevarse a cabo al tiempo que se mantiene la mezcla en su estado supercrítico. El procedimiento puede comprender adicionalmente lavar las partículas con el fluido supercrítico.

El procedimiento puede comprender adicionalmente despresurizar las partículas a la presión ambiente después de dicha separación.

40 El fluido supercrítico puede comprender dióxido de carbono supercrítico. El disolvente puede ser un disolvente polar. Puede ser un disolvente no acuoso o un disolvente acuoso. La sustancia puede ser, o puede comprender, una sustancia farmacéuticamente activa. La sustancia puede ser terapéuticamente activa. La sustancia puede ser, por ejemplo, insulina, beta-ciclodextrina hidroxipropilada, budesonida o Eudragit S100 o cualquier combinación de los mismos. La insulina puede ser una insulina natural, insulina sintética, un análogo de insulina, un derivado de insulina o cualquier combinación de los mismos. La sustancia puede ser un soporte o puede ser un soporte farmacéutica o veterinariamente aceptable en combinación con una sustancia farmacéutica o veterinariamente activa. La sustancia puede ser un péptido, una proteína o un análogo de la misma, un ácido nucleico, un producto químico orgánico o un antibiótico (p. ej., gentamicina). La sustancia puede ser o puede comprender una vacuna en polvo seco, un broncodilatador, hormona del crecimiento humana, análogo de hormona del crecimiento humana, derivado de hormona del crecimiento humana, heparina, eritropoyetina, epoyetina, factor VIII, G-CSF, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleukina-2, Actimmune (If γ), Activase (TPA), BeneFix (F IX), Betaseron (If β), humulina, novolina, lispro, insulina Aspart, glargina, Pegademase (AD), Epogen, Regranex (PDGF), Novoseven (F VIIa), intrón-A, Neupogen, Pulmozyme, Infergen, un anticuerpo, un anticuerpo monoclonal, una enzima o un hidrato de carbono, o excipientes considerados generalmente como seguros (GRAS), polietilenglicol (PEG) o poli(óxido de etileno) (PEO), un oligómero de polietilenglicol, un oligómero de poli(óxido de etileno), o cualquier combinación de los

mismos, por ejemplo, o puede comprender una combinación de uno cualquiera o más de los anteriores con un soporte farmacéutica o veterinariamente aceptable.

5 La solución puede comprender partículas suspendidas. En este caso, el procedimiento puede ser un procedimiento para recubrir, al menos parcialmente, las partículas suspendidas con la sustancia. Puede ser un procedimiento para producir partículas, cada una de las cuales comprende una partícula de núcleo recubierta, al menos parcialmente, con la sustancia. Por lo tanto, la solución puede comprender partículas de núcleo, por lo que las partículas de la sustancia producidas por el procedimiento comprenden las partículas del núcleo recubiertas, al menos parcialmente, con la sustancia.

El procedimiento puede comprender adicionalmente las etapas de:

- 10
- administrar una solución de una segunda sustancia en un segundo disolvente en al menos una dosis al fluido supercrítico, siendo dicho fluido supercrítico un no disolvente para la segunda sustancia y siendo miscible con el segundo disolvente y
 - formar partículas al menos parcialmente revestidas que comprenden las partículas de la sustancia recubiertas, al menos parcialmente, por la segunda sustancia, distribuyéndose dichas partículas, al menos
- 15 parcialmente revestidas, en una mezcla del disolvente, el segundo disolvente y el fluido supercrítico.

Una cualquiera o más de las opciones anteriores pueden, cuando sea apropiado, combinarse en una realización particular de la invención.

En una realización de la invención, se proporciona un procedimiento para producir partículas de una sustancia, que comprende:

- 20
- administrar una solución de la sustancia en un disolvente en una sola dosis a un fluido supercrítico, no siendo dicho fluido supercrítico un disolvente para la sustancia y siendo miscible con el disolvente, y
 - formar partículas de la sustancia, distribuyéndose dichas partículas en una mezcla del disolvente y el fluido supercrítico.

25 En otra realización de la invención, se proporciona un procedimiento para producir partículas de una sustancia, que comprende:

- presurizar una solución de la sustancia en un disolvente polar con un gas, teniendo dicho gas una solubilidad baja, opcionalmente despreciable, en la solución;
 - administrar la solución en una sola dosis a un fluido supercrítico, no siendo dicho fluido supercrítico un disolvente para la sustancia y siendo miscible con el disolvente y estando dicho fluido supercrítico a una
- 30 presión de al menos aproximadamente 20 bares menos que la de la solución después de la etapa de presurizar y antes de la etapa de administración,
- formar partículas de la sustancia, siendo dichas partículas distribuidas en una mezcla del disolvente y el fluido supercrítico,
 - separar las partículas de la mezcla del disolvente y el fluido supercrítico al tiempo que se mantiene la
- 35 mezcla en su estado supercrítico, y
- lavar las partículas con el fluido supercrítico;

en el que la relación de las cantidades del disolvente y el fluido supercrítico es tal que la sustancia tiene una baja solubilidad en una mezcla del disolvente y el fluido supercrítico en dicha relación.

40 En otra realización de la invención, se proporciona un procedimiento para producir partículas de una sustancia, que comprende:

- presurizar una solución de la sustancia en un disolvente polar con nitrógeno a entre aproximadamente 140 y aproximadamente 200 bares;
 - administrar la solución dentro de un período de tiempo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 500 ms, o entre aproximadamente 1 y 100 ms, en dióxido de carbono supercrítico, estando dicho dióxido de
- 45 carbono supercrítico a una presión en el intervalo de aproximadamente 20 bares a aproximadamente 100 bares menos que la de la solución después de la etapa de presurización y antes de la etapa de administración,
- formar partículas de la sustancia, siendo dichas partículas distribuidas en una mezcla del disolvente y el fluido supercrítico,

- separar las partículas de la mezcla del disolvente y el dióxido de carbono supercrítico al tiempo que se mantiene la mezcla en su estado supercrítico, y
- lavar las partículas con el fluido supercrítico;

5 en el que la relación (volumen:volumen, mol:mol o peso:peso) de las cantidades del disolvente y dióxido de carbono supercrítico está entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 1:50.

En otra realización de la invención, se proporciona un procedimiento para producir partículas de una sustancia, que comprende:

- presurizar una solución de la sustancia en un disolvente polar con nitrógeno a entre aproximadamente 140 y aproximadamente 200 bares;
- 10 • administrar la solución en dióxido de carbono supercrítico, estando dicho dióxido de carbono supercrítico a una presión en el intervalo de aproximadamente 20 bares a aproximadamente 100 bares menos que la de la solución después de la etapa de presurización y antes de la etapa de administración,
- formar partículas de la sustancia, siendo dichas partículas distribuidas en una mezcla del disolvente y el fluido supercrítico,
- 15 • separar las partículas de la mezcla del disolvente y el dióxido de carbono supercrítico al tiempo que se mantiene la mezcla en su estado supercrítico, y
- lavar las partículas con el fluido supercrítico;

20 en el que la relación (volumen:volumen, mol:mol o peso:peso) de las cantidades del disolvente y dióxido de carbono supercrítico está entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 1:50, y en el que la administración es a una velocidad suficiente para que las partículas se formen con un diámetro medio de partícula de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200 nm, o entre aproximadamente 10 y 100 nm, y/o con una densidad aparente mayor que aproximadamente 1 y 50 mg/ml, y/o con un área superficial específica mayor que aproximadamente 10 m²/g.

La velocidad puede estar entre aproximadamente 1 y 100 L/s o entre aproximadamente 10 y 100 L/s.

25 En otra realización, se proporciona un procedimiento para producir partículas encapsuladas de una sustancia, que comprende:

- a) administrar una primera solución, que comprende la sustancia disuelta en un primer disolvente, en una sola dosis en un fluido supercrítico, siendo dicho fluido supercrítico un no disolvente para la sustancia y siendo miscible con el primer disolvente,
- 30 b) formar partículas de la sustancia, siendo dichas partículas distribuidas en una mezcla del disolvente y el fluido supercrítico,
- c) administrar una segunda solución, que comprende un encapsulante disuelto en un segundo disolvente, en una sola dosis en el fluido supercrítico que tiene las partículas distribuidas a lo largo del mismo, siendo dicho fluido supercrítico un no disolvente para el encapsulante y siendo miscible con el segundo disolvente, y
- 35 d) formar un revestimiento del encapsulante en al menos algunas de las partículas de la sustancia.

La etapa c) debe realizarse después de la etapa a), preferiblemente después de la etapa b). El encapsulante puede ser un material protector para proteger la sustancia de un entorno en el que se colocan las partículas encapsuladas, o puede ser un material que enmascara el sabor con el fin de enmascarar el sabor de la sustancia durante la ingesta oral de las partículas encapsuladas. El encapsulante puede ser biocompatible y/o biodegradable en el cuerpo humano. Durante la degradación retardada del encapsulante in-vivo, puede lograrse la liberación sostenida o retardada de material revestido en el cuerpo. El encapsulante puede comprender uno o más tipos de lípidos, polietilenglicol u otros excipientes considerados generalmente como seguros o una combinación de cualquiera de dos o todos de estos. El primer disolvente puede ser el mismo que el segundo solvente o puede ser diferente. Se entenderá que utilizando una modificación de esta realización también se pueden formar capas adicionales sobre las partículas repitiendo las etapas c) y d) una o más veces (p. ej., 1, 2, 3, 4 o más de 4 veces). Si se repiten estas etapas, el disolvente y el encapsulante en cada repetición pueden ser iguales o diferentes al disolvente y al encapsulante respectivamente de otra repetición. La presente invención proporciona partículas estratificadas cuando se preparan mediante el procedimiento descrito en esta memoria. Las partículas pueden tener 1, 2, 3, 4, 5 o más de 50 5 capas. Cada vez que se realiza la etapa c), la cantidad y naturaleza del disolvente debe ser tal que la mezcla de

fluido supercrítico y disolventes sea una fase única, preferiblemente una sola fase supercrítica, y no sea un disolvente para las partículas y las partículas encapsuladas. Por lo tanto, cada revestimiento formado en la etapa d) puede ser un revestimiento completo en las partículas, o puede ser un revestimiento parcial (p. ej., un revestimiento de al menos aproximadamente 50, 60, 70, 80, 90 o 95%) en las partículas.

5 Las partículas sólidas a revestir se pueden preparar como una suspensión en un disolvente, en donde el disolvente contiene un encapsulante disuelto. Esta suspensión puede luego administrarse al fluido supercrítico. Después de dicha administración, el encapsulante puede formar un revestimiento sobre al menos algunas de las partículas sólidas. Las partículas sólidas, adecuadas para una técnica de revestimiento de este tipo incluyen, pero no se limitan a partículas magnéticas de óxido de hierro, ingredientes farmacéuticos sólidos y sus derivados, microcápsulas y
10 biodispositivos implantables, agentes terapéuticos tales como eritropoyetina, epoyetina, células madre humanas, nucleótidos y otros cofactores, agentes utilizados para obtener imágenes in-vivo y agentes biológicos que requieren protección contra el daño medioambiental.

15 Por lo tanto, en otra realización, se proporciona un procedimiento para producir partículas, comprendiendo dichas partículas, partículas del núcleo al menos parcialmente encapsuladas mediante un encapsulante, comprendiendo dicho procedimiento:

- administrar una dispersión de las partículas del núcleo a un disolvente, comprendiendo dicha dispersión el encapsulante en solución, en al menos una dosis en un fluido supercrítico, siendo dicho fluido supercrítico un no disolvente para las partículas del núcleo y para el encapsulante y siendo miscible con el disolvente, y
- formar las partículas, siendo dichas partículas distribuidas en una mezcla del disolvente y el fluido
20 supercrítico.

En otra realización de la invención, la sustancia comprende más de un compuesto, por ejemplo 2, 3, 4, 5 o más de 5 compuestos. Todos estos pueden estar en solución en el disolvente durante la etapa de administración de la solución al fluido supercrítico, o uno o más de ellos puede estar en suspensión o estar dispersado de otro modo en el disolvente. Compuestos que no están en solución deben estar lo suficientemente finamente divididos y en una
25 concentración suficientemente baja en el disolvente que no impida sustancialmente la administración de la solución al fluido supercrítico. En esta realización, los más de un compuesto pueden coprecipitarse en el fluido supercrítico. El procedimiento puede formar partículas, cada una de las cuales, o la mayoría de las cuales, comprende cada uno de dichos compuestos. En un ejemplo, uno de los compuestos puede ser un soporte para una o más sustancias activas (p. ej., sustancias farmacéutica o veterinariamente activas). En otro ejemplo, los compuestos comprenden
30 dos o más compuestos farmacéuticos que actúan de forma sinérgica.

También se proporciona un procedimiento para producir partículas de una sustancia, que comprende:

- administrar una solución de la sustancia en un disolvente en más de una sola dosis en un fluido supercrítico, siendo dicho fluido supercrítico un no disolvente para la sustancia y siendo miscible con el disolvente, y
- formar partículas de la sustancia, distribuyéndose dichas partículas en una mezcla del disolvente y el fluido
35 supercrítico.

El fluido supercrítico puede estar ubicado en una o más cámaras de precipitación. Las dosis pueden ser a la misma o a diferentes cámaras de precipitación. Si las dosis se encuentran en la misma cámara de precipitación, se deben administrar de forma simultánea o sustancialmente simultánea (p. ej., dentro de aproximadamente 0 y
40 aproximadamente 500 ms). En este caso, puede ser preferible utilizar una precipitación que sea suficientemente grande, y tener puntos de administración para administrar la solución al fluido supercrítico en la cámara de precipitación suficientemente espaciada, de modo que el tamaño de partícula de las partículas formadas mediante el procedimiento sea el igual o menor que el obtenido de una sola dosis. Si las dosis están en cámaras de precipitación diferentes, pueden o no ser simultáneas.

45 El procedimiento del primer aspecto de la invención, se puede llevar a cabo utilizando un aparato, que comprende:

- una cámara de inyección presurizable capaz de recibir una solución de la sustancia en un disolvente;
- una cámara de precipitación capaz de mantener condiciones supercríticas para un fluido supercrítico, siendo dicho fluido supercrítico un no disolvente para la sustancia y siendo miscible con el disolvente, estando dicha cámara de precipitación equipada con una lumbrera de entrada para admitir el fluido
50 supercrítico a la misma;
- un conducto que conecta la cámara de inyección y la cámara de precipitación, comprendiendo dicho conducto una válvula de inyección dispuesta de tal manera que cuando la válvula de inyección está en un

estado abierto, la cámara de inyección comunica con la cámara de precipitación y cuando la válvula de inyección está en un estado cerrado la cámara de inyección está aislada de la cámara de precipitación; y

- una lumbrera de salida que se comunica con la cámara de precipitación para permitir que una mezcla del fluido supercrítico y el disolvente salga de la cámara de precipitación.

5 En uso, la cámara de inyección debe presurizarse a una presión mayor que la presión en la cámara de precipitación. La diferencia de presión entre la cámara de inyección y la cámara de precipitación puede ser de una magnitud tal que provoque la administración rápida de una dosis de la solución de la sustancia en la cámara de inyección a la cámara de precipitación cuando la válvula de inyección está en un estado abierto.

10 El aparato puede no tener boquillas u orificios capilares para efectuar la atomización. El aparato puede comprender adicionalmente un dispositivo de separación para separar las partículas de la mezcla del disolvente y el fluido supercrítico al tiempo que se mantiene la mezcla en su estado supercrítico. El dispositivo de separación puede comprender un filtro, p. ej., una frita. Puede estar ubicado en una salida de la cámara de precipitación, o puede estar ubicado en una tubería separada de la cámara de precipitación.

15 El aparato puede comprender un presurizador para presurizar la cámara de inyección. El presurizador puede ser capaz de presurizar la cámara de inyección a una presión mayor que la presión requerida para mantener las condiciones supercríticas para el fluido supercrítico.

20 El conducto puede extenderse en la cámara de precipitación. El diámetro interno mínimo del conducto puede ser suficientemente grande para permitir el suministro de una sola dosis de la solución al fluido supercrítico. Puede ser lo suficientemente grande para permitir una dosis única, p. ej., la administración rápida, instantánea o casi instantánea de la solución al fluido supercrítico. El conducto puede terminar en una boquilla, estando dicha boquilla ubicada dentro de la cámara de precipitación. La boquilla puede ser una boquilla no capilar. Puede tener un diámetro lo suficientemente grande como para que la administración de la solución a través de la boquilla pueda ocurrir sin flujo estrangulado. El conducto puede ser tal que no comprenda una boquilla u orificio capilar.

25 El volumen de la cámara de precipitación puede ser al menos aproximadamente 10 veces el volumen de la cámara de inyección.

Una cualquiera o más de las opciones anteriores pueden, cuando sea apropiado, combinarse en una realización particular de la invención.

30 En un segundo aspecto de la invención, se proporciona una sustancia en partículas, que se puede obtener mediante el procedimiento del primer aspecto de la invención, opcionalmente con una cualquiera o más de las características opcionales de la misma descritas anteriormente, teniendo dicha sustancia en partículas un tamaño de partícula medio de entre 10 y 200 nm, según se mide mediante difracción láser, y una densidad aparente de entre 1 y 50 mg/ml, y comprendiendo dicha sustancia en partículas un fármaco para la administración pulmonar.

35 Las partículas de la sustancia en partículas puede tener un tamaño medio de partícula de menos de aproximadamente 100 nm. La sustancia en partículas puede tener un área de superficie específica de al menos aproximadamente $10 \text{ m}^2/\text{g}$ o al menos aproximadamente $20 \text{ m}^2/\text{g}$, y puede estar en el intervalo de aproximadamente $10 \text{ m}^2/\text{g}$ a aproximadamente $100 \text{ m}^2/\text{g}$. Las partículas pueden agregarse en agregados débilmente unidos. Los agregados sueltos pueden tener un diámetro medio de menos de aproximadamente 20 micras en diámetro medio, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 micras.

40 La sustancia en partículas puede tener una densidad aparente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg/ml. La sustancia en partículas puede tener un área de superficie específica mayor que aproximadamente $10 \text{ m}^2/\text{g}$ o entre aproximadamente 10 y aproximadamente $100 \text{ m}^2/\text{g}$. Puede estar en forma de agregados sueltos que tienen un diámetro medio menor que aproximadamente 20 micras, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 micras.

45 La sustancia en partículas del segundo aspecto de la invención se puede utilizar en un método para tratar una afección en un paciente, comprendiendo dicho método administrar una sustancia en partículas de acuerdo con el tercer o cuarto aspecto de la invención al paciente, estando dicha sustancia indicada para el tratamiento de la afección. La administración puede ser una administración pulmonar. Puede ser por inhalación. Puede ser por inhalación nasal o por inhalación oral. La sustancia en partículas se puede administrar en una cantidad terapéutica o veterinariamente efectiva. La administración puede ser auto-administración.

50 La sustancia en partículas puede tener una densidad aparente que es lo suficientemente baja como para que las propiedades aerodinámicas de la sustancia en partículas dependan más de su densidad aparente que del tamaño

de partículas (es decir, que del tamaño de partículas de la sustancia en partículas). Esto se puede evidenciar por las diferentes distribuciones de tamaño de partícula obtenidas de la difracción láser y la impactación en cascada. La densidad aparente de la sustancia en partículas puede ser suficientemente baja como para que sus propiedades aerodinámicas sean menos dependientes del diámetro geométrico medio de partícula de las partículas de la sustancia en partículas que de la densidad aparente de la sustancia en partículas. La sustancia en partículas puede tener un tamaño medio de partícula geométrica de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200 nm. La sustancia en partículas puede comprender un fármaco para la administración pulmonar. La sustancia en partículas puede tener una densidad aparente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 20 mg/ml. La sustancia en partículas puede tener un área superficial específica mayor que aproximadamente 10 m²/g, o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 m²/g. Puede estar en forma de agregados sueltos que tienen un diámetro medio de menos de aproximadamente 20 micras, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 micras. La sustancia en partículas se puede diseñar a una densidad aparente que permite la deposición específica del sitio de la sustancia en partículas en los pulmones de un paciente utilizando un dispositivo inhalador simple. Un dispositivo inhalador se puede cargar con un fármaco para la administración pulmonar, estando dicho fármaco en forma de una sustancia en partículas del segundo aspecto de la invención.

El procedimiento de la presente invención se puede utilizar para generar una sustancia en partículas con propiedades (p. ej., densidad aparente, tamaño medio de partícula, distribución del tamaño de partícula) que permita la administración de la sustancia en partículas después de su inhalación, específicamente para la deposición laríngea, traqueal, bronquial o periférica, o cualquier combinación de los mismos. Esto puede ser útil para el tratamiento terapéutico de trastornos localizados tales como daño laríngeo y rehabilitación de las cuerdas vocales, gestión de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (COPD), anti-rechazo de aloinjerto o para el tratamiento de trastornos mediante la introducción de agentes farmacéuticos en la circulación sistémica.

La sustancia en partículas de acuerdo con el segundo aspecto de la invención se puede utilizar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección para la cual está indicada la sustancia.

25 Breve Descripción de los Dibujos

Se describirá ahora una realización preferida de la presente invención, solo a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:

- La Figura 1 es una representación diagramática de un aparato para llevar a cabo el procedimiento de la presente invención;
- la Figura 2 muestra fotografías SEM (microscopio electrónico de barrido) de partículas de insulina producidas utilizando el procedimiento de la presente invención;
- la Figura 3, esquema de una boquilla de 1,0 mm de D.I.;
- la Figura 4, esquema de una boquilla de 0,762 mm de D.I.;
- la Figura 5 muestra un diagrama esquemático de la cámara de inyección utilizada en el ejemplo;
- la Figura 6 muestra un diagrama esquemático de la cámara de precipitación utilizada en el ejemplo;
- la Figura 7 muestra fotografías de insulina (izquierda) y de partículas de insulina preparadas mediante la presente invención (derecha);
- la Figura 8 muestra micrografías electrónicas de sustancias en partículas producidas mediante el procedimiento de la presente invención;
- la Figura 9 muestra un informe de análisis del tamaño de partícula de partículas de insulina producidas mediante el procedimiento de la presente invención;
- la Figura 10 muestra los resultados numéricos del ensayo de inhalación in-vitro de partículas de insulina producidas mediante el procedimiento de la presente invención;
- la Figura 11 muestra un gráfico que muestra los resultados del ensayo de inhalación in-vitro de partículas de insulina producidas por el procedimiento de la presente invención;
- la Figura 12 muestra fotografías de beta-ciclodextrina hidroxipropilada (HP β CD) antes y después de la formación en partículas mediante el procedimiento de la presente invención;
- la Figura 13 muestra fotografías de Eudragit S100 antes y después de la formación en partículas mediante el procedimiento de la presente invención;

la Figura 14 muestra fotografías de: óxido de hierro mixto (antes) (Fe_3O_4) y beta-ciclodextrina hidroxipropilada (HP β CD); y (después) óxido de hierro encapsulado con HP β CD; y

la Figura 15 muestra fotografías de las partículas de hierro encapsuladas de la Fig. 14, un imán aplicado a la parte superior de la botella para ilustrar las propiedades magnéticas de las partículas.

5 Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

La presente invención se refiere a un método para formar partículas pequeñas de densidad aparente extremadamente baja y rendimiento aerodinámico potenciado. El procedimiento de la invención se puede utilizar para producir partículas de una única sustancia, o partículas que comprenden una mezcla homogénea de dos o más sustancias. El método también se puede utilizar para procesar suspensiones y realizar aplicaciones de revestimiento. La ausencia de boquillas capilares en el presente procedimiento permite la inyección de suspensiones en la cámara de precipitación y la posterior formación de partículas revestidas. Los procedimientos de la técnica anterior han tenido dificultades para lograr esto, ya que el uso de boquillas capilares puede conducir a la obstrucción de la boquilla con partículas en la suspensión.

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir partículas de una sustancia que comprende administrar una solución de la sustancia en un disolvente (es decir, una solución de trabajo) en una sola dosis en un fluido supercrítico. La administración puede adoptar la forma de una única inyección en bolo. La administración puede ser tal que el volumen completo de la solución de trabajo se suministre al fluido supercrítico en un tiempo muy corto, o aproximadamente al mismo tiempo, o en un solo bolo. El fluido supercrítico es un no disolvente para la sustancia y es miscible con el disolvente. Después de la administración, se forman partículas de la sustancia, distribuyéndose dichas partículas en una mezcla del disolvente y el fluido supercrítico. A este procedimiento se le alude como ARISE (Inyección rápida atomizada para extracción por disolvente).

Se cree que, dado que, en la presente invención, todo el volumen de solución de trabajo se introduce en el anti-disolvente (fluido supercrítico) aproximadamente al mismo tiempo con el fin de lograr una mezcla homogénea de solución de trabajo con anti-disolvente, la mayor parte del precipitado debe experimentar tasas similares de formación, lo que conduce a un producto más homogéneo que el que se obtiene utilizando procedimientos de la técnica anterior. En el contexto de la presente invención, los términos "anti-disolvente" y "no disolvente" pueden considerarse indistintamente. Dado que el volumen en exceso está disponible para que se produzca la recristalización, la densidad de nucleación puede reducirse, lo que conduce a la formación de precipitados en un gran volumen espacial. La baja densidad de nucleación puede permitir la formación de un producto con densidades aparentes más bajas que las obtenidas previamente. La presente invención se hace funcionar preferiblemente de manera que la atomización no es una función de la abertura de la boquilla (conducto), o al menos el efecto de la abertura de la boquilla sobre la atomización es menor en relación con otros factores. Esto se puede lograr utilizando tamaños de boquilla en un intervalo en el que el tamaño de la boquilla no es un factor de control para la tasa de administración del fluido de trabajo en el fluido supercrítico. Esto permite la simplificación del diseño del equipo y evita el uso de boquillas capilares. La inyección puede producirse a través de una sola boquilla (conducto) o a través de múltiples boquillas (conductos), cada una de las cuales se ajusta a la descripción anterior.

Si se utiliza más de una sola dosis, y si las dosis entran en la misma cámara de precipitación, deben ser sustancialmente simultáneas o simultáneas. Pueden producirse lo suficientemente juntas como para que no se realice ninguna dosis después de la formación de partículas de la solución suministrada en una dosis precedente. Las dosis pueden producirse dentro de un período de tiempo de menos de aproximadamente 500 ms, o menos de aproximadamente 400, 300, 200, 100, 50, 20 o 10 ms, o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 500 ms, o entre aproximadamente 10 y 500, 20 y 500, 50 y 500, 100 y 500, 200 y 500, 5 y 200, 5 y 100, 5 y 50, 5 y 20, 20 y 50, 50 y 100, 100 y 200, 200 y 300, 300 y 400, 10 y 100, 10 y 50 o 20 y 50 ms, p. ej., aproximadamente de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 ms. La tasa de administración de la o cada una de las dosis puede ser lo suficientemente rápida como para que las gotitas de la solución se distribuyan por todo el fluido supercrítico antes de la formación de las partículas. La velocidad de suministro de la, o de cada una de las dosis puede estar lo suficientemente reactivada como para que las gotitas de la solución se distribuyan por todo el fluido supercrítico antes de la formación de las partículas. La tasa de suministro de la o cada una de las dosis puede ser lo suficientemente rápida y/o reactivada como para que la solución se distribuya por todo el fluido supercrítico después de dicha administración. La tasa de suministro de la o de cada una de las dosis puede ser lo suficientemente rápida y/o reactivada como para que las gotitas de la solución se distribuyan de forma sustancialmente homogénea u homogénea por todo el fluido supercrítico después de dicha administración. Si se administra más de una dosis, las dosis pueden administrarse desde la misma cámara de inyección o diferentes cámaras de inyección. Se pueden hacer a través del mismo conducto o de conductos diferentes. Pueden penetrar en la o las cámaras de precipitación a través de la misma boquilla o a través de diferentes boquillas. El aparato para producir las partículas puede comprender un controlador para controlar el tiempo de administración de la solución. El

controlador puede ser un controlador programable y debe estar acoplado electrónicamente con una o más de las válvulas del aparato que controlan la administración de la solución a la o las cámaras de precipitación. El controlador también puede controlar otras válvulas en el aparato, p. ej., aquellas a través de las cuales el fluido supercrítico, opcionalmente junto con las partículas, sale de la cámara de precipitación.

- 5 La presente invención tiene como objetivo minimizar la aparición de gradientes de concentración en la cámara de precipitación utilizando una cámara de precipitación sobredimensionada. El sobredimensionamiento de la cámara de precipitación también permite aumentar el rendimiento del procedimiento simplemente aumentando el volumen de la solución de trabajo introducida. Esto también se puede lograr sin operar demasiado cerca del límite de no idealidad (es decir, el punto en el que se excede el nivel de saturación de la solución de trabajo en el anti-disolvente).
- 10 En un aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una sustancia en forma de partículas, que comprende introducir una solución de la sustancia en un disolvente en una cámara de precipitación que contiene un fluido supercrítico anti-disolvente y permitir que el fluido supercrítico extraiga el disolvente de la solución para formar partículas de la sustancia. La presión y la temperatura en la cámara de precipitación deben estar por encima de la presión crítica y la temperatura crítica, respectivamente, del fluido supercrítico. La solución debe introducirse en una sola dosis, o en más de una dosis, o en una sola administración en bolo o en más de una administración en bolo.

Una dosis, tal como se utiliza en esta memoria, puede referirse a la administración de la solución en una única administración en bolo o a la administración de la solución en 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más dosis o administraciones en bolo en un solo volumen. El volumen individual puede ser entre 3 y 100 veces el volumen de una sola dosis. Por lo tanto, la administración de una dosis de la solución puede administrar la solución con la suficiente rapidez como para que la dosis completa se administre antes de la formación de partículas a partir de gotitas de la solución. Una sola dosis puede comprender entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 20 cm³ de volumen, o entre aproximadamente 0,2 y 10, 0,2 y 5, 0,2 y 2, 0,2 y 1, 0,5 y 20, 0,5 y 10, 0,5 y 5, 1 y 20, 50 y 20, 10 y 20, 1 y 5, 5 y 10, 5 y 20, 10 y 20, 5 y 15 u 8 y 12 cm³, p. ej., aproximadamente de 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 cm³. Cuando hay más de una administración en bolo, el volumen de cada dosis o bolo puede estar entre aproximadamente [(0,2 y aproximadamente 20 cm³)/número total de dosis] en un solo volumen.

La administración debe ser preferiblemente lo suficientemente rápida como para que la solución sea administrada, p. ej., pulverizada, en el fluido supercrítico, y las gotitas de la solución sean dispersadas a través del mismo antes de la formación de las partículas. Así, la formación de partículas se produce preferiblemente por toda la cámara de precipitación y, como tal, por todo el fluido supercrítico. Se cree que esto ocurre mediante un procedimiento en el que el disolvente de la solución es diluido por el fluido supercrítico en la medida en que la combinación es un disolvente pobre para las partículas.

La administración puede realizarse en condiciones en la cámara de precipitación que eviten o minimicen la aglomeración de gotitas en la cámara de precipitación. Puede ser en condiciones (presiones, tasa) que fomenten la nucleación dentro de las gotitas del fluido en la cámara de precipitación. La administración puede realizarse en condiciones en la cámara de precipitación, por lo que las partículas no se forman a partir de gotitas agregadas. La solución antes de la administración desde la cámara de inyección a la cámara de precipitación puede no tener partículas en la misma. Alternativamente, puede tener partículas en la misma, con la condición de que las partículas se suspendan en el disolvente y tengan un diámetro lo suficientemente pequeño y en una concentración lo suficientemente baja como para que no obstruyan u obstruyan parcialmente el conducto o la boquilla. La administración debe ser tal que al menos algo de la sustancia precipite, es decir, se transforme en partículas. Puede ser que al menos aproximadamente 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de la sustancia precipite, o entre aproximadamente 80 y 100, 80 y 99, 80 y 98, 80 y 97, 80 y 96, 80 y 95, 80 y 90, 85 y 100, 90 y 100, 95 y 100, 96 y 100, 97 y 100, 98 y 100 o 99 y 100%. La administración puede ser tal que forme una sustancia en partículas que tenga una distribución bimodal cuando se mide utilizando un aparato de dispersión de luz láser. La distribución bimodal puede ser tal que el menor de los dos modos tenga un pico a aproximadamente 10 y 200 nm, o entre aproximadamente 20 y 200, 50 y 200, 100 y 200, 10 y 150, 10 y 100, 10 y 50, 10 y 40, 20 y 100, 20 y 50 o 20 y 40 nm, p. ej., aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 nm y el mayor de los dos modos tenga un pico a menos de aproximadamente 20 micras o menos de aproximadamente 10, 5, 2 o 1 micra, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 micras o entre aproximadamente 1 y 10, 1 y 5, 5 y 20, 10 y 20, 2 y 10 o 2 y 5 micras, p. ej., aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 micras. La bimodalidad puede deberse a una cierta agregación de partículas de la sustancia para formar agregados sueltos.

55 La administración puede ser a una tasa de al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 o 20 L/s, o entre aproximadamente 1 y 100, 1 y 50, 1 y 25, 1 y 10, 1 y 5, 5 y 100, 20 y 100, 50 y 100, 5 y 50, 10 y 50, 25 y 50, 5

y 20 o 5 y 15 L/s, por ejemplo aproximadamente 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 L/s. En algunas circunstancias, el caudal puede ser mayor que esto, por ejemplo, aproximadamente 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 L/s. La administración puede estar bajo una caída de presión de al menos aproximadamente 20 bares, o al menos aproximadamente 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 bares, o entre aproximadamente 20 y 100 bares o entre aproximadamente 20 y 60, 20 y 50, 20 y 30, 30 y 100, 50 y 100, 30 y 70 o 40 y 60 bares mayor, p. ej., aproximadamente 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 bares. El caudal puede ser tal que la caída de presión a lo largo de la boquilla sea inferior a aproximadamente 10 bares, o inferior a aproximadamente 5, 2, 1, 0,5 o 0,1 bares o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 bares, o entre aproximadamente 0,01 y 5, 0,01 y 2, 0,01 y 1, 0,01 y 0,5, 0,1 y 10, 0,1 y 5, 0,1 y 2, 0,1 y 1, 1 y 10, 1 y 5 o 5 y 10 bares, p. ej., aproximadamente 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 bares. La administración puede ser rápida, instantánea o casi instantánea. Puede producirse dentro del espacio de aproximadamente 0,1 y 500 ms, o entre aproximadamente 0,1 y 200, 0,1 y 100, 0,1 y 50, 0,1 y 10, 0,1 y 5, 0,1 y 2, 0,1 y 1, 1 y 100, 10 y 100, 50 y 100, 0,5 y 10, 0,5 y 5, 0,5 y 2, 1 y 50, 100 y 500, 200 y 500, 50 y 200, 10 y 200 o 1 y 10 ms, p. ej., aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 ms. El tiempo para la administración de la solución en el fluido supercrítico dependerá de la naturaleza (particularmente la viscosidad) de la solución, la naturaleza (particularmente la viscosidad) del fluido supercrítico, la diferencia de presión entre la solución y el fluido supercrítico inmediatamente antes de la administración y de otros factores. La administración puede ser suficientemente rápida como para que la solución se distribuya a lo largo del fluido supercrítico después de dicha administración. El caudal lineal de la solución a través de la boquilla puede estar entre aproximadamente 10 y 500 m/s, o entre aproximadamente 10 y 200, 10 y 100, 10 y 50, 50 y 500, 100 y 500, 200 y 500, 50 y 200. o 100 y 200 m/s, p. ej., aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 m/s o puede ser menor que aproximadamente 10 o mayor que aproximadamente 100 m/s.

25 Durante el suministro, cada una de las dosis de la solución puede expandirse en un volumen del fluido supercrítico de al menos aproximadamente 10 veces el volumen de la solución, o al menos aproximadamente 15, 20, 25, 30, 35 o 40 veces el volumen, o aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 veces el volumen de la solución, o entre aproximadamente 10 y 50, 20 y 50, 30 y 50, 10 y 40, 10 y 30, 20 y 40 o 25 y 35 veces el volumen de la solución.

30 La presente invención tiene como objetivo realizaciones particulares para lograr la administración de un volumen completo de solución de trabajo en una sola acción rápida. Esto permite acortar el tiempo de procesamiento eliminando la necesidad de administrar una solución de trabajo a bajos caudales, como es común en los procedimientos existentes. La liberación de la solución de trabajo debe ser lo más reactivada posible. De este modo, la administración de la solución de trabajo a caudales muy altos a través de boquillas de aberturas relativamente grandes, tal como se pone en práctica en la presente invención, desarrolla pulverizaciones atomizadas. Se cree que los gradientes de concentración son pequeños, despreciables o están ausentes si la solución de trabajo se distribuye con la suficiente energía por toda la cámara de precipitación.

La relación de las cantidades del disolvente y el fluido supercrítico puede ser tal que la sustancia tenga una baja solubilidad en una mezcla del disolvente y el fluido supercrítico en dicha relación. La relación puede ser tal que, en las condiciones que pertenecen a la cámara de precipitación después de la administración de la solución en el fluido supercrítico, la mezcla del disolvente y el fluido supercrítico en dicha relación se encuentra en un estado supercrítico. De este modo, la mezcla del disolvente y el fluido supercrítico después de la formación de la misma puede estar tanto por encima de la temperatura crítica como por encima de la presión crítica de la mezcla. Antes de la etapa de administración, por lo tanto, el fluido supercrítico está preferiblemente lo suficientemente lejos de su estado crítico que la mezcla, que se forma durante e inmediatamente después de la administración, se encuentra en su estado supercrítico. La mezcla debería ser inicialmente una mezcla homogénea o de fase única. La solubilidad de la sustancia en la mezcla puede ser lo suficientemente baja como para precipitar al menos aproximadamente 80% de la sustancia presente en la solución, o precipitar al menos aproximadamente 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 o 99,9%, o precipitar en el intervalo de entre aproximadamente 80 y 100%, o precipitar entre aproximadamente 80 y 95, 80 y 90, 80 y 85, 85 y 100, 90 y 100, 95 y 100, 96 y 100, 97 y 100, 98 y 100, 99 y 100, 85 y 95 o 90 y 95%. La solubilidad de la sustancia en la mezcla, a la temperatura y presión después de la administración puede ser inferior a aproximadamente 200 mg/l, o inferior a aproximadamente 150, 100, 80, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2 o 1 mg/L, o entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 200 mg/L, o entre aproximadamente 0,1 y 100, 0,1 y 50, 0,1 y 20, 0,1 y 10, 0,1 y 5, 0,1 y 2, 0,1 y 1, 1 y 200, 10 y 200, 50 y 200, 100 y 200, 1 y 50, 1 y 20, 1 y 10, 1 y 5 o 5 y 50 mg/L, y puede ser aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 mg/L. La solubilidad puede ser menor que aproximadamente 1 mM, o menor que aproximadamente 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 o 0,001 mM, o puede estar entre aproximadamente 0,001 y 1 mM, o entre aproximadamente 0,001 y 0,1, 0,001 y 0,01, 0,01 y 1, 0,1 y 1, 0,01 y 0,1 o 0,005 y 0,05, p. ej., aproximadamente 0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5 o

1 mM. La sustancia puede tener una solubilidad baja, despreciable o nula en el fluido supercrítico. Puede tener una solubilidad de menos de aproximadamente 200 mg/l, o menos de aproximadamente 150, 100, 80, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2 o 1 mg/l, o entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 200 mg/L, o entre aproximadamente 0,1 y 100, 0,1 y 50, 0,1 y 20, 0,1 y 10, 0,1 y 5, 0,1 y 2, 0,1 y 1, 1 y 200, 10 y 200, 50 y 200, 100 y 200, 1 y 50, 1 y 20, 1 y 10, 1 y 5 o 5 y 50 mg/L, y pueden ser aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 440, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 mg/L. La solubilidad puede ser menor que aproximadamente 1 mM, o menor que aproximadamente 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 o 0,001 mM, o puede estar entre aproximadamente 0,001 y 1 mM, o entre aproximadamente 0,001 y 0,1, 0,001 y 0,01, 0,01 y 1, 0,1 y 1, 0,01 y 0,1 o 0,005 y 0,05, p. ej., aproximadamente 0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5 o 1 mM.

Si la sustancia es una mezcla de componentes, cada uno de los componentes puede tener, independientemente, una solubilidad como se describió anteriormente. La relación del disolvente al fluido supercrítico puede ser, por ejemplo, menor que aproximadamente 1:10 sobre una base en volumen, una base en peso o una base en moles, o menor que aproximadamente 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45 o 1:50, p. ej., aproximadamente 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45 o 1:50 o entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 1:50 o entre aproximadamente 1:10 y 1:40, 1:10 y 1:30, 1:10 y 1:20, 1:20 y 1:50, 1:30 y 1:50, 1:20 y 1:40 o 1:10 y 1:30, p. ej., aproximadamente 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45 o 1:50, p. ej., aproximadamente 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45 o 1:50. El fluido supercrítico puede estar presente en exceso sobre el disolvente en una base en volumen, en peso o una base en moles. En este contexto, la relación debe determinarse determinando el volumen de disolvente en la solución antes de la administración al fluido supercrítico y comparándolo con el volumen del fluido supercrítico antes de la administración.

El procedimiento puede comprender adicionalmente la etapa de presurizar la solución con un gas a una presión mayor que la del fluido supercrítico antes de suministrar la solución al fluido supercrítico. El gas debe tener una solubilidad baja o despreciable en la solución o puede ser sustancialmente insoluble en la misma, de modo que la solución no experimenta una expansión sustancial durante la presurización debido al gas. Gases adecuados para presurizar una solución que comprende un disolvente polar incluyen nitrógeno, helio, neón o argón. "Sustancialmente insoluble" en este contexto puede implicar menos de aproximadamente 10% v/v de solubilidad, o menos de aproximadamente 5, 2, 1, 0,5 o 0,1% de solubilidad, o entre aproximadamente 10 y 0,01%, 5 y 0,01, 1 y 0,01, 0,5 y 0,01, 0,1 y 0,01, 0,05 y 0,01 o 1 y 0,1%, p. ej., aproximadamente 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10% v/v de solubilidad. La expansión de la solución puede ser menor que aproximadamente 10% de expansión de volumen, o menos de aproximadamente 5, 2, 1, 0,5 o 0,1%. En algunas circunstancias, la expansión puede ser mayor que ésta, por ejemplo, entre aproximadamente 10 y 50% o entre aproximadamente 10 y 20%. La expansión puede estar entre aproximadamente 0 y aproximadamente 20%, o entre aproximadamente 0 y 10, 0 y 5, 0 y 2, 0 y 1, 0 y 0,5 o 0 y 0,2%, p. ej., aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20%. El gas utilizado para la presurización puede estar contenido en una cámara de contrapresión, comunicándose dicha cámara de contrapresión con la cámara de inyección. La cámara de contrapresión puede estar conectada a una fuente de gas, p. ej., un cilindro de gas. Alternativamente, la presurización puede emplear algún otro medio. Por ejemplo, la solución puede estar presurizada por medio de un pistón. Por lo tanto, la cámara de inyección puede tener la forma de un cilindro que tiene un pistón montado en el mismo. La solución puede entonces presurizarse mediante la aplicación de una presión (por ejemplo, una presión hidráulica o mecánica) al pistón. Puede haber un sello entre el pistón y el cilindro, siendo dicho sello capaz de resistir la presión máxima utilizada en la cámara de inyección sin fugas. El sello debe ser resistente a la solución que se utilizará en la cámara de inyección.

La presurización puede ser a una presión de al menos aproximadamente 20 bares mayor que la presión del fluido supercrítico antes de administrar la solución al fluido supercrítico, o al menos aproximadamente 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 bares mayor, o entre aproximadamente 20 y 100 bares mayor o entre aproximadamente 20 y 60, 20 y 50, 20 y 30, 30 y 100, 50 y 100, 30 y 70 o 40 y 60 bares mayor, p. ej., aproximadamente 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 bares mayor. La presurización puede ser a una presión de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 250 bares, o entre aproximadamente 120 y 250, 150 y 250, 200 y 250, 100 y 200, 100 y 150, 100 y 130, 120 y 200, 150 y 200. 120 y 150 o 140 y 170 bares, p. ej., aproximadamente 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 o 250 bares. La presión del fluido supercrítico antes de la administración puede estar entre aproximadamente 50 y 200 bares, o entre aproximadamente 50 y 150, 50 y 100, 100 y 200, 150 y 200 o 100 y 150 bares, por ejemplo aproximadamente 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 bares. Habitualmente, las presiones en la cámara de inyección y la cámara de precipitación durante el procedimiento se controlan con una tolerancia de aproximadamente ± 10 bares, o ± 9 , 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 bar. La temperatura del fluido supercrítico puede ser tal que la sustancia no se degrade y tal que el fluido sea supercrítico. Por lo tanto, dependerá de la naturaleza de la sustancia, la presión y la naturaleza del fluido supercrítico. Habitualmente la temperatura estará entre aproximadamente 10 y aproximadamente 60°C o entre aproximadamente 20 y 60, 40 y 60, 10 y 40, 10 y 20, 20 y 50 o 30 y 50°C, p. ej., aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60°C. El aparato de la invención puede comprender un dispositivo para mantener la temperatura deseada. Esto puede ser, por ejemplo, un baño, p.

ej., un baño de agua, y el baño debe estar provisto de un controlador de la temperatura. El baño (u otro dispositivo para mantener la temperatura) puede mantener su temperatura dentro de aproximadamente 2 grados Celsius, o aproximadamente 1,5, 1, 0,5, 0,2 o 0,1 grados Celsius.

- 5 Convenientemente, la etapa de administración puede comprender abrir una válvula de inyección para permitir que la solución se combine con el fluido supercrítico. La válvula de inyección debería poder abrirse rápidamente con el fin de facilitar la administración rápida de la solución. Puede ser, por ejemplo, una válvula de bola, una válvula de solenoide o alguna otra válvula capaz de actuar rápidamente. Por lo tanto, bajo el gradiente de presión entre la solución y el fluido supercrítico, la solución es impulsada rápidamente en el fluido supercrítico, de manera que las gotitas finas se dispersan por todo el fluido supercrítico. A medida que las partículas se forman a partir de estas gotitas, las partículas se forman por toda la mezcla del disolvente y el fluido supercrítico. Esto puede conducir a la formación de partículas muy finas, con una distribución de tamaño de partícula relativamente estrecha. Las partículas pueden tener menos de aproximadamente 100 nm de diámetro medio, o menos de aproximadamente 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30 o 20 nm, o entre aproximadamente 20 y 100, 40 y 100, 60 y 100, 20 y 80, 20 y 60, 20 y 40, 20 y 60 o 30 y 50 nm, o pueden tener un diámetro medio de aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 60, 80, 90 o 100 nm.
- 10 Pueden tener polidispersidad (definida por el tamaño de partícula medio ponderal, dividido por el tamaño de partícula medio numérico) de menos de aproximadamente 5, o menos de aproximadamente 4, 3, 2,5, 2, 1,5, 1,4, 1,3 o 1,2. Las partículas pueden unirse para formar agregados. Los agregados pueden ser agregados débilmente unidos. Los agregados pueden tener menos de aproximadamente 20 micras de diámetro medio, o menos de aproximadamente 15, 10, 5, 2 o 1 micra, o entre aproximadamente 1 y 20, 1 y 10, 1 y 5, 5 y 20, 10 y 20, 1 y 2, 2 y 5 o 5 y 10 micras, y puede ser aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 1,5, 16, 17, 18, 19 o 20 micras de diámetro. Pueden tener una relación de $d(0,9)$ a $d(0,5)$, medida por dispersión de luz de entre aproximadamente 1,1 y 10, o entre aproximadamente 1,5 y 10, 2 y 10, 5 y 10, 1,1 y 2, 1,1 y 1,5 o 1,2 y 1,5, p. ej., aproximadamente 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, u opcionalmente más de 10.
- 15 Durante la administración, la presión en la cámara de inyección aumentará, ya que la solución está inicialmente a una presión más alta que el fluido supercrítico. El aumento de presión dependerá de la diferencia de presión y los volúmenes relativos entre la cámara de inyección y la cámara de precipitación. El aumento puede estar entre aproximadamente 1 y 10 bares, o entre aproximadamente 1 y 5, 1 y 2, 2 y 10, 5 y 10, 2 y 8 o 2 y 5 bares, p. ej., aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 bares.
- 20 El procedimiento puede comprender adicionalmente separar las partículas de la mezcla del disolvente y el fluido supercrítico. La separación puede comprender decantación, centrifugación, filtración o algún otro procedimiento de separación. La etapa de separación se realiza preferiblemente mientras se mantiene el fluido supercrítico en su estado supercrítico. Esto fomenta la separación del disolvente de las partículas, de modo que cuando las partículas se despresurizan a presiones ambientales, las partículas pueden estar sustancialmente libres de disolvente. Esto evita la redisolución de las partículas y evita cualquier efecto tóxico que pueda estar asociado con la presencia del disolvente sobre las partículas. El procedimiento puede comprender adicionalmente lavar las partículas con el fluido supercrítico antes de despresurizar las partículas. Por lo tanto, después de separar las partículas del fluido supercrítico, el fluido supercrítico adicional puede pasar a la cámara de precipitación y ponerse en contacto con las partículas. Luego puede separarse de las partículas, tal como se describió anteriormente. Este procedimiento puede servir para eliminar las trazas de disolvente que permanecen en las partículas. La etapa de separación preferiblemente implica filtración. Esto se puede lograr usando una frita o filtro similar instalado en la lumbrera de salida de la cámara de precipitación o instalado a una tubería que conduce desde la lumbrera de salida de la cámara de precipitación. Por lo tanto, la frita o el filtro puede ser un filtro en línea. La frita o el filtro deberían ser inertes e insolubles en el fluido supercrítico, y preferiblemente en el disolvente. Puede comprender, por ejemplo, una frita de vidrio o metal sinterizado. Puede tener un corte del tamaño de partícula de menos de aproximadamente 5 micras, o menos de aproximadamente 4, 3, 2, 1, 0,5 o 0,1 micras, o entre aproximadamente 0,1 y 5, 0,5 y 5, 1 y 5, 2 y 5, 0,5 y 5, 1 y 5 o 2 y 5, p. ej., aproximadamente 0,1, 0,2, 0,45, 0,5, 0,7, 1, 2, 3, 4 o 5 micras, dependiendo del tamaño de los agregados formados. Puede haber una válvula, p. ej., una válvula de aguja, aguas abajo del filtro o de la frita para permitir el flujo a través del filtro o la frita mientras se mantienen condiciones supercríticas en el filtro o la frita.
- 25 El procedimiento puede comprender adicionalmente despresurizar las partículas a presión ambiente después de dicha separación.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50

La expresión "fluido supercrítico", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un fluido a o por encima de su presión crítica P_c y temperatura crítica T_c , simultáneamente. El fluido supercrítico se mantendrá a una presión de entre aproximadamente 1,01 y 10 veces P_c , o de 1,1 a 10, de 1,2 a 10, de 1,3 a 10, de 1,4 a 10, de 1,5 a 10, de 1,6 a 10, de 1,7 a 10, de 1,8 a 10, de 1,9 a 10, de 2 a 10, de 3 a 10, de 4 a 10, de 5 a 10, de 1,01 a 5, de 1,01 a 2, de 1,01 a 1,5, de 1,01 a 1,1, de 1,01 a 1,05, de 1,1 a 1 o de 1,1 a 1,5 veces P_c , p. ej., aproximadamente de 1,01, 1,02, 1,03, 1,04, 1,05, 1,06, 1,07, 1,08, 1,09, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9 o 10 veces P_c . Se puede mantenerse a una temperatura de entre aproximadamente 1,01 y 4 veces T_c (donde T_c se mide en Kelvin), o entre aproximadamente 1,1 y 4, 2 y 4, 3 y 4, 1,01 y 3, 1,01 y 2, 1,01 y 1,5, 1,01 y 1y1, 1,01 y 1,05, 1,1 y 1 o 1,1 y 1.5 veces T_c , p. ej., aproximadamente de 1,01, 1,02, 1,03, 1,04, 1,05, 1,06, 1,07, 1,08, 1,09, 1,1, 1,15, 1,2, 1,25, 1,3, 1,35, 1,4, 1,45, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3 o 4 veces T_c . El fluido supercrítico puede comprender dióxido de carbono supercrítico o una mezcla de dióxido de carbono supercrítico con un alcohol (p. ej., metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol o más de uno de estos). Si se utiliza una mezcla, ésta debe estar en una proporción tal que la mezcla forme una mezcla supercrítica. La fracción molar del alcohol (u otro modificador) en el dióxido de carbono puede ser inferior a aproximadamente 0,4, o inferior a aproximadamente 0,3, 0,2, 0,1 o 0,05, o entre aproximadamente 0 y aproximadamente 0,4 o entre aproximadamente 0 y 0,3, 0 y 0,2, 0 y 0,1, 0,1 y 0,4, 0,2 y 0,4 o 0,1 y 0,3 y puede ser aproximadamente 0, 0,01, 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35 o 0,4. Otros fluidos supercríticos que se pueden utilizar incluyen nitrógeno supercrítico, óxido nitroso, hexafluoruro de azufre, xenón, etano, etileno, clorotrifluorometano, clorodifluorometano, diclorometano, trifluorometano, helio, neón o una mezcla supercrítica de dos o más de estos, o una mezcla supercrítica de cualquiera de estos con dióxido de carbono. El fluido supercrítico puede comprender un modificador en una proporción adecuada de modo que el fluido sea supercrítico en las condiciones utilizadas en la presente invención. El modificador puede ser, por ejemplo, un líquido orgánico, p. ej., un alcohol, y éter, un éster u otro líquido orgánico. Las ventajas del uso de fluidos supercríticos en la invención incluyen el hecho de que estos tienen una baja viscosidad. Esto permite la mezclado muy rápida del disolvente y el fluido supercrítico durante la formación de partículas. Se cree que esto reduce la posibilidad de una coalescencia de gotitas, dando lugar a tamaños de partículas pequeños y relativamente uniformes. La viscosidad del fluido supercrítico puede ser menor que aproximadamente 0,1 cP, o menor que aproximadamente 0,05, 0,02, 0,01 o 0,005 cP, o entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 0,1 cP o entre aproximadamente 0,001 y 0,01, 0,01 y 0,1, 0,005 y 0,05, 0,05 y 0,01 o 0,01 y 0,05, y puede ser de aproximadamente 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,006, 0,007, 0,008, 0,009, 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,04, 0,045, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 o 0,1 cP. Por ejemplo, la viscosidad del dióxido de carbono supercrítico puede ser de aproximadamente 0,004 cP, y de dióxido de carbono supercrítico que tiene aproximadamente 0,3 moles, fracción de etanol, aproximadamente 0,04 cP. Una ventaja adicional del uso de fluidos supercríticos es que, al reducir la presión a la presión ambiente, pueden convertirse al estado gaseoso y de ese modo separarse fácilmente de las partículas sólidas. El fluido supercrítico debería ser un no disolvente para la sustancia a partir de la cual se fabrican las partículas. Se entenderá que la mayoría de las sustancias tienen una solubilidad finita en un disolvente. En este contexto, debe entenderse que el término "no disolvente" significa que la solubilidad de la sustancia en el fluido supercrítico es muy baja. Puede ser, por ejemplo, menor que aproximadamente 10 mg/L, o menor que aproximadamente 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 o 0,1 mg/L y puede estar entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/L, o entre aproximadamente 0,01 y 5, 0,01 y 1, 0,01 y 5, 0,5 y 10, 1 y 10, 1 y 5 o 0,5 y 5, p. ej., aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mg/L. Puede ser suficientemente bajo para que las partículas de la sustancia puedan lavarse con el fluido supercrítico sin pérdida de cantidades sustanciales de partículas (es decir, sin pérdida de más de aproximadamente 10% de la misma, o menos de aproximadamente 5, 2, 1, 0,5, 0,2 o 0,1% del mismo).

El disolvente puede ser un disolvente polar. Puede ser un disolvente no acuoso. Puede ser un disolvente aprótico dipolar. Puede ser, por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, hexametilosforamida, carbonato de propileno, diclorometano o algún otro disolvente, o puede ser una mezcla de cualquiera de dos o más de estos. El disolvente debe ser capaz de disolver la sustancia a partir de la cual se fabrican las partículas. El disolvente y el fluido supercrítico pueden ser miscibles en las proporciones en las que están presentes después de la administración de la solución a la cámara de inyección, ya sea como una sola dosis o en más de una dosis. Pueden ser miscibles en todas las proporciones o pueden no ser miscibles en todas las proporciones (es decir, pueden ser miscibles en solo algunas proporciones).

La sustancia puede ser cristalina o no cristalina o parcialmente cristalina. Puede ser una mezcla de sustancias o puede ser una sustancia pura. Puede ser orgánica u organometálica, polimérica, oligomérica o monomérica, hidrofílica, hidrofóbica o anfifílica. La sustancia puede ser o comprender una sustancia farmacéuticamente activa o una sustancia veterinariamente activa. Puede ser un fármaco. Puede ser una proteína, un péptido, un polisacárido, una enzima, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo o algún otro tipo de sustancia. La sustancia puede ser, por ejemplo, insulina o un análogo de la misma, eritropoyetina o un análogo de la misma, epoyetina o un análogo de la misma, beta-ciclodextrina hidroxipropilada, budesonida o Eudragit S100. La sustancia se puede utilizar, o es capaz de ser utilizada para el tratamiento de una afección en un paciente, comprendiendo dicho tratamiento la inhalación de dicha sustancia en partículas, estando dicha sustancia indicada para el tratamiento de la afección. El paciente puede ser, por ejemplo, un paciente humano. El paciente puede ser un paciente mamífero. El paciente puede ser un paciente mamífero no humano, por ejemplo, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un toro, etc. La afección puede ser, por ejemplo, diabetes, asma o alguna otra afección que se pueda tratar por inhalación de una sustancia en partículas. La sustancia se puede administrar por inhalación, p. ej., mediante inhalación nasal. Las sustancias para la inhalación nasal comúnmente no requieren propiedades gastrorresistentes que comúnmente se requieren para las sustancias administradas por vía intestinal. Las sustancias para inhalación nasal comúnmente requieren un diámetro de partícula de menos de aproximadamente 5 micras con el fin de reducir el aclaramiento mucociliar y para lograr

una biodisponibilidad reproducible de las sustancias administradas por vía nasal. La presente invención no está limitada a ninguna sustancia particular a administrar. La sustancia puede ser un agente terapéutico. El agente terapéutico puede ser cualquier fármaco, péptido biológicamente activo (monopéptido, dipéptido, oligopéptido o polipéptido, p. ej., hormonas tales como testosterona, nandroleno, menotropinas, progesterona, insulina y urofolltropina, eritropoyetina y epoyetina, linfocinas tales como interferón-alfa, interferón-beta, interferón-gamma, interleuquina-1, interleuquina-2, interleuquina-4 e interleuquina-8, globulinas tales como alfa-globulinas, beta-globulinas, gamma-globulinas e inmunoglobulina, por ejemplo, IgG polivalente o IgG, IgA e IgM específicas, p. ej., anticuerpos antitetánicos, albúminas tales como albúmina sérica humana y ovoalbúmina), vacuna (p. ej., antígenos peptídicos y microorganismos y virus atenuados, por ejemplo la subunidad B de la enterotoxina termolábil de E. coli enterotoxigénica, la subunidad B de la toxina del cólera, antígenos capsulares de patógenos entéricos, fimbrias o pili de patógenos entéricos, antígenos de superficie del VIH, alérgenos en polvo y alérgenos de ácaros) o cualquier otro resto. Ejemplos de fármacos que pueden utilizarse en la presente invención incluyen fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular (p. ej., lidocaína, adenosina, dobutamina, dopamina, epinefrina, norepinefrina, fentolamina), fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (p. ej., doxapram, alfentanilo, dezocina, nalbufina, buprenorfina, naloxona, ketorolac, midazolam, propofol, metacurina, mivacurio, succinilcolina), fármacos antineoplásicos (p. ej., citarabina, mitomicina, doxorubicina, vincristina, vinblastina) y antibióticos (p. ej., metilicina, mezlocilina, piperacilina, cetoxitina, cefonicida, cefmetazol y aztreonam). Cuando el agente terapéutico es insulina, la sustancia en partículas de la presente invención puede ser útil para el tratamiento de la diabetes. La cantidad de la sustancia administrada al paciente puede variar dependiendo de la sustancia particular, la enfermedad o afección que se trate, así como la edad, el peso y el sexo del sujeto que está siendo tratado.

La sustancia puede ser en algunas realizaciones un herbicida, un plaguicida, un rodenticida, un fungicida o alguna otra sustancia.

El procedimiento de la invención se puede utilizar para formar partículas revestidas. Las partículas pueden estar parcialmente revestidas. Pueden estar completamente revestidas. Pueden estar revestidas por el encapsulante. Pueden estar al menos parcialmente encapsuladas por el encapsulante. Una partícula de este tipo puede prepararse mediante diferentes formas de realización de la invención.

En una realización, el procedimiento comprende administrar una dispersión de partículas del núcleo en un disolvente, comprendiendo dicha dispersión el encapsulante en solución, en un fluido supercrítico, siendo dicho fluido supercrítico un no disolvente para las partículas del núcleo y para el encapsulante y siendo miscible con el disolvente. Las partículas tal como se forman se distribuyen en una mezcla del disolvente y el fluido supercrítico. Por lo tanto, a medida que la dispersión se inyecta en el fluido supercrítico, el encapsulante forma un revestimiento, o un revestimiento parcial, que rodea las partículas del núcleo. La dispersión puede ser una suspensión. Puede ser una dispersión coloidal. La relación entre las partículas del núcleo y el encapsulante en la dispersión puede estar entre aproximadamente 1:20 y aproximadamente 20:1 sobre una base en peso o en moles. Puede ser aproximadamente 1:10 y 10:1, 1:5 y 5:1, 1:2 y 2:1, 1:20 y 1:1, 1:1 y 20:1, 1:5 y 1:1 o 1:1 y 5:1, por ejemplo, y puede ser aproximadamente 20:1, 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1,5:1, 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10 o 1:20, o puede ser alguna otra relación deseada. Esta realización es útil para partículas del núcleo que son difíciles de disolver en un disolvente adecuado. Estas partículas del núcleo incluyen partículas inorgánicas tales como sales, metales, por ejemplo, óxido de hierro, hierro, etc. El encapsulante en este caso puede ser un material polimérico, o puede ser como se describió anteriormente para la sustancia que puede convertirse en partículas de acuerdo con la presente invención.

En otra realización, las partículas del núcleo se producen utilizando el procedimiento de la invención. Por lo tanto, un procedimiento adecuado comprende administrar una primera solución, que comprende la sustancia disuelta en un primer disolvente, en un fluido supercrítico, siendo dicho fluido supercrítico un no disolvente para la sustancia y puede mezclarse con el primer disolvente. Esto resulta en la formación de partículas del núcleo de la sustancia, estando dichas partículas distribuidas en una mezcla del disolvente y el fluido supercrítico. Una segunda solución, que comprende un encapsulante disuelto en un segundo disolvente se suministra después al fluido supercrítico que tiene las partículas distribuidas por el mismo, siendo dicho fluido supercrítico un no disolvente para el encapsulante y siendo miscible con el segundo disolvente. Esto resulta luego en la formación de un revestimiento (parcial o completo) del encapsulante sobre al menos algunas de las partículas de la sustancia. Por lo tanto, en esta realización, las partículas del núcleo se forman in situ utilizando el procedimiento de la invención, y el procedimiento se utiliza de nuevo con el fin de formar el revestimiento del encapsulante. Las relaciones de sustancia y encapsulante son como se describen para la realización anterior para formar partículas revestidas. Esta realización puede ser adecuada para producir partículas revestidas, en las que las partículas del núcleo comprenden una sustancia que puede disolverse fácilmente en disolventes adecuados. Se puede utilizar, por ejemplo, para aplicar un revestimiento de liberación lenta o de liberación controlada sobre partículas de un fármaco. En este caso, un revestimiento adecuado puede ser un polímero capaz de controlar la liberación de la sustancia de las partículas del núcleo.

Un aparato adecuado para producir partículas de una sustancia utilizando el método anterior comprende una cámara de inyección presurizable y una cámara de precipitación. Un conducto conecta la cámara de inyección y la cámara de precipitación, y está equipada con una válvula de inyección de manera que cuando la válvula está abierta la cámara de inyección comunica con la cámara de precipitación y cuando la válvula está cerrada la cámara de inyección está aislada de la cámara de precipitación. La cámara de precipitación debe ser capaz de mantener condiciones supercríticas (temperatura y presión) para un fluido supercrítico. Por lo tanto, la cámara de precipitación puede tener un controlador de temperatura. Este puede ser un controlador eléctrico, o puede comprender un baño calentado (p. ej., baño de agua) en el que la cámara de precipitación puede estar al menos parcialmente sumergida. La cámara de precipitación debería tener una entrada, la cual puede estar acoplada a una fuente del fluido supercrítico, y una lumbrera de salida para permitir la salida de fluido supercrítico.

El conducto puede ser un tubo o una tubería. Comprende una válvula de inyección de modo que cuando la válvula de inyección está abierta, un líquido puede pasar a través del conducto y cuando la válvula de inyección está cerrada, no puede pasar líquido a través del conducto.

Así, cuando la cámara de inyección se carga con la solución y se presuriza a una presión mayor que la presión en la cámara de precipitación con la válvula cerrada, la apertura de la válvula conduce a una expulsión muy rápida de la solución de la cámara de inyección a la cámara de precipitación, formando así una pulverización fina de la solución por toda la cámara de precipitación.

Es conveniente en la presente invención utilizar una cámara de precipitación con un cuello de acceso relativamente ancho, para permitir la visualización de la precipitación del precipitado y, por lo tanto, del patrón de pulverización de la solución de trabajo. El amplio acceso también facilita la recuperación del precipitado.

En una realización, la cámara de precipitación comprende una lumbrera para la introducción de fluido supercrítico, una lumbrera para la introducción de la solución de trabajo (es decir, el conducto), una lumbrera para la monitorización de la presión y una lumbrera para la descarga de fluido supercrítico desde la cámara.

La cámara de inyección se puede construir a partir de cualquier material adecuado que sea física y químicamente resistente a las condiciones y materiales utilizados en el procedimiento. Un material adecuado es un tubo de acero inoxidable de 12,57 mm de diámetro exterior. La longitud de la tubería puede seleccionarse para que contenga el volumen deseado de solución de trabajo, p. ej., 10 ml.

La superficie interna de la cámara de inyección es preferiblemente lisa para minimizar la retención de la solución de trabajo a lo largo de los lados de la cámara, facilitando así la administración de la cantidad máxima de solución a la cámara de precipitación. Por lo tanto, la superficie interna de la cámara de inyección se puede pulir hasta un alto acabado del espejo.

La cámara de inyección y la cámara de precipitación deben ser capaces de resistir cambios bruscos de presión y deben construirse en consecuencia. Adecuadamente, un recipiente de cierre con perno de 300 ml es capaz de resistir el choque de presión y puede utilizarse como la cámara de precipitación.

Se ha encontrado que aumentar el volumen de gas utilizado para presurizar la solución de trabajo disminuye la presión requerida para su suministro reactivado, ya que a una masa constante de gas de contrapresión requerida, un volumen contenido menor implica una presión más alta. Además, al maximizar el volumen de gas, hay menos necesidad de controlar la presión dentro de la cámara de contrapresión. En una realización práctica de la invención, una cámara de contrapresión de 150 ml (cilindro de muestra Whitey de 150 ml) se acopló directamente a la cámara de inyección.

Es preferible que el gas de contrapresión no se licue dentro de las presiones de trabajo requeridas (por ejemplo, dentro del intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 bares a 25°C hasta 40°C). Además, el gas de contrapresión no debe interactuar con la solución de trabajo, y la solución de trabajo (en particular, el disolvente) no debe evaporarse excesivamente en el gas. El nitrógeno tiene una baja solubilidad en la fase líquida de muchas soluciones orgánicas, y la solubilidad de los vapores orgánicos en nitrógeno (evaporación) disminuye a medida que aumenta la presión. Por lo tanto, a altas presiones, tal como se utilizan en la cámara de inyección, se espera que la evaporación del disolvente en el gas nitrógeno sea baja según se requiera. Por consiguiente, el nitrógeno es un gas de contrapresión adecuado para uso en la presente invención.

El aparato puede comprender adicionalmente un dispositivo de separación para separar las partículas de la mezcla del disolvente y el fluido supercrítico al tiempo que el fluido supercrítico se mantiene en su estado supercrítico. Como se indicó anteriormente, esto puede comprender un filtro, p. ej., una frita, para filtrar las partículas. También debe comprender válvulas y/o controladores de presión adecuados para permitir que se produzca la separación en

condiciones supercríticas para el fluido. El aparato debe diseñarse de modo que el filtro sea accesible, para permitir la recuperación de las partículas así filtradas del fluido supercrítico. Esto puede ser por medio de un tornillo de ajuste o similar.

5 El aparato puede comprender un presurizador para presurizar la cámara de inyección. Esto puede comprender, por ejemplo, una fuente de alta presión de un gas que es de baja solubilidad en el disolvente. La cámara de inyección también debería tener medios para admitir la solución a la misma. Esto puede ser, por ejemplo, un lumbrera de inserción que se puede abrir, o puede comprender una lumbrera de tabique resellable o puede ser cualquier otro medio adecuado.

10 El conducto puede extenderse a la cámara de precipitación. Puede extenderse entre aproximadamente 5 y 50 mm en la cámara, aunque esta distancia no parece ser crítica. Puede extenderse entre aproximadamente 5 y 30, 5 y 20, 5 y 10, 10 y 50, 20 y 50, 30 y 50 o 20 y 40 mm en la cámara, p. ej., aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mm. El diámetro interno mínimo del conducto puede ser suficientemente grande para permitir la administración de una sola dosis de la solución al fluido supercrítico. Puede ser lo suficientemente grande como para permitir la administración rápida, instantánea o casi instantánea de la solución en el fluido supercrítico.

15 Habitualmente, el diámetro estará entre aproximadamente 0,5 y 2 mm de diámetro, o entre aproximadamente 0,5 y 1,5, 0,5 y 1, 1 y 2 o 1 y 1,5 mm, p. ej., aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 o 2 mm. El diámetro debe ser lo suficientemente grande como para permitir la rápida expulsión de la solución a la cámara de precipitación tal como se describió anteriormente. Una ventaja de la presente invención es que la atomización de la solución de trabajo puede producirse sin el uso de una boquilla capilar (tal como se utiliza en algunos dispositivos existentes). La alta densidad de nucleación que típicamente ocurre en las puntas de las boquillas capilares puede conducir a un producto de alta densidad aparente. Además, la ausencia de una boquilla capilar mejora la escalabilidad del procedimiento eliminando el efecto de la pulverización de la boquilla durante la intensificación del procedimiento (es decir, optimización o escalada). En algunas realizaciones de la presente invención, la cámara de inyección se acopla directamente sobre la parte superior de la cámara de precipitación y se conecta a la misma mediante una válvula de bola. Esta disposición minimiza las curvas en el conducto que, de otro modo, darían como resultado pérdidas en la energía de flujo de la solución de trabajo a medida que pasa desde la cámara de inyección a la cámara de precipitación. Por lo tanto, el conducto puede ser un conducto recto o sustancialmente recto. Puede no tener curvas en el mismo.

20

25

30 El volumen de la cámara de precipitación puede ser al menos aproximadamente 10 veces el volumen de la cámara de inyección. La relación entre los volúmenes de la cámara de inyección y la cámara de precipitación puede estar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50, o entre aproximadamente 10 y 40, 10 y 30, 10 y 20, 20 y 50, 30 y 50 o 20 y 40, y puede ser de aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50. En algunas realizaciones, la cámara de inyección está entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 cm³ de volumen, o entre aproximadamente 2 y 10, 2 y 5, 5 y 20, 10 y 20, 5 y 15 u 8 y 12 cm³, p. ej., aproximadamente de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 cm³. El volumen de la cámara de precipitación puede estar entre aproximadamente 200 y 500 cm³, o entre aproximadamente 200 y 400, 200 y 300, 300 y 500, 400 y 500, 250 y 400 o 250 y 350 cm³, por ejemplo aproximadamente 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 cm³.

35

40 Con el fin de aumentar en escala el aparato para volúmenes de producción mayores, el aparato descrito anteriormente puede replicarse un cierto número de veces. Por lo tanto, para aumentar la tasa de producción en un factor de x, el aparato descrito anteriormente puede replicarse x veces. Alternativamente, múltiples cámaras de inyección (es decir x) como se describió anteriormente pueden conectarse a una única cámara de precipitación por múltiples conductos (es decir x), en donde la cámara de precipitación tiene un volumen aproximadamente x veces mayor que la utilizada con una sola cámara de inyección. Como otra alternativa, una única cámara de inyección, que tiene un volumen aproximadamente x veces mayor que la utilizada con una única cámara de precipitación, se puede conectar usando múltiples conductos (es decir, x) a múltiples cámaras de precipitación. En este caso, x puede ser cualquier múltiplo deseado. Puede ser de 2 a 1000 o más, dependiendo de la tasa de producción deseada. Puede ser de 2 a 500, de 2 a 100, de 2 a 50, de 2 a 20, de 10 a 1000, de 100 a 1000, de 500 a 1000, de 100 a 500 o de 100 a 200, p. ej., aproximadamente de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900 o 1000.

45

50 La sustancia en partículas de la presente invención puede tener un tamaño de partícula medio de entre aproximadamente 10 y 200 nm, o entre aproximadamente 20 y 200, 50 y 200, 100 y 200, 10 y 150, 10 y 100, 10 y 50, 10 y 40, 20 y 100, 20 y 50 o 20 y 40 nm, p. ej., aproximadamente de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 nm. La sustancia en partículas puede tener una distribución del tamaño de partícula bimodal. El más pequeño de los dos modos puede ser como se describió anteriormente para el tamaño de partícula medio. El mayor de los dos modos puede ser como se describe a continuación para los agregados. La sustancia en partículas puede comprender un fármaco para la administración pulmonar. La sustancia en partículas puede tener una densidad aparente entre aproximadamente 5 y 20, 1 y 30, 1 y

55

20, 1 y 10, 1 y 5, 5 y 50, 10 y 50, 20 y 50, 5 y 30 o 5 y 10 mg/ml, p. ej., aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mg/ml. La sustancia en partículas puede tener un área superficial específica mayor que aproximadamente 10 m²/g o mayor que aproximadamente 15, 20, 25, 30, 35 o 40 m²/g, o entre aproximadamente 10 y 100 m²/g o entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50 m²/g o entre aproximadamente 10 y 40, 10 y 30, 20 y 50, 30 y 50, 20 y 40, 50 y 100 o 25 y 35 m²/g, p. ej., aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 m²/g. Puede estar en forma de agregados sueltos que tienen un diámetro medio inferior a aproximadamente 20 micras o inferior a aproximadamente 10, 5, 2 o 1 micras, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 micras o entre aproximadamente 1 y 10, 1 y 5, 5 y 20, 10 y 20, 2 y 10 o 2 y 5 micras, p. ej., aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 micras.

10 Las partículas de la sustancia en partículas pueden ser esféricas, poliédricas (con entre aproximadamente 6 y aproximadamente 50 caras), de forma irregular, ovoides, aciculares, con forma de plaquetas, esferoides oblatos o de alguna otra forma.

15 La presente invención proporciona beneficios inherentes asociados con el funcionamiento de gases densos a alta presión. Los productos precipitados utilizando el procedimiento de la invención pueden esterilizarse *in-situ*, como resultado de altas presiones utilizadas en el procedimiento. La ausencia de oxígeno durante la precipitación del producto puede servir para inhibir, reducir o eliminar la degradación oxidativa de las partículas. Por lo tanto, el procedimiento puede realizarse en condiciones sustancialmente anóxicas. La formación de espuma de matrices semisólidas también puede realizarse durante el alivio de presión después de la formación de partículas, cuando los gases densos vuelven a la fase gaseosa.

20 Las características clave del presente procedimiento incluyen:

- Utilizar un diferencial de presión, un volumen de solución de trabajo que contiene compuesto(s) farmacéutico(s) disuelto(s) se administra completamente en un recipiente sellado que contiene un anti-disolvente;
- la administración de la solución no está controlada y la duración de la administración es casi instantánea, si no instantánea;
- el diferencial de presión se utiliza para atomizar energéticamente la solución de trabajo durante la administración, eliminando el uso de boquillas capilares;
- la solución de trabajo no se pre-expandió sustancialmente antes de la administración;
- la administración rápida de la solución de trabajo permite una reducción de los tiempos operativos;
- se usa un exceso de volumen de anti-disolvente: cuando se suministra la solución de trabajo, se distribuye por todo el recipiente que contiene el anti-disolvente, consiguiendo una mezcla homogénea de solución de trabajo y anti-disolvente con una concentración de solución de trabajo mucho más baja en el recipiente;
- esta concentración de solución de trabajo más baja en el recipiente permite la formación de precipitado con densidades aparentes mucho más bajas;
- con la administración casi instantánea de todo el volumen de solución de trabajo, se minimizan los efectos localizados de la extracción de disolventes, experimentando todo el volumen de solución de trabajo el mismo nivel de extracción de disolvente, permitiendo un producto con características más uniformes (distribución de tamaño de partícula más ajustada);
- la ausencia de boquillas capilares y, como consecuencia, la ausencia del efecto de cambiar los patrones de pulverización debido a los diferentes caudales a través de las boquillas capilares contribuye a un mayor grado de escalabilidad del procedimiento.

45 De forma similar al procedimiento GAS y ASES, el presente procedimiento utiliza las capacidades anti-disolvente de un no disolvente supercrítico tal como CO₂ para efectuar la precipitación de compuestos disueltos previamente a partir de un disolvente. Sin embargo, la liberación rápida reactivada de soluciones en un entorno anti-disolvente del presente procedimiento ofrece una ventaja fundamental sobre otras plataformas de procesamiento. Las características operativas de los procedimientos mencionados anteriormente se comparan brevemente en la Tabla 1.

Tabla 1: Características operativas de diversos procedimientos de formación de partículas SCF

Procedimiento	Disolvente	Anti-disolvente	Atomizador	Mecanismo de Precipitación
RESS	CO ₂	Ninguno	Boquilla/Orificio Capilar	Reducción de Presión y Temperatura Anti-disolvente
GAS	Disolvente Orgánico	CO ₂	Frita Sinterizada	Anti-disolvente
ASES	Disolvente Orgánico	CO ₂	Boquilla/Orificio Capilar	Anti-disolvente
DELOS	CO ₂ y Disolvente Orgánico	Ninguno	Diferencial de Presión	Reducción de Temperatura Anti-disolvente
ARISE	Disolvente Orgánico	CO ₂	Diferencial de Presión y Tubería de 1 mm de DI	Anti-disolvente

5 Ejemplo

Materiales y Método

En la Figura 1 se presenta un esquema del aparato utilizado en los ejemplos. En la Figura 1, el cilindro de nitrógeno 1 y el cilindro de dióxido de carbono 2 están previstos para suministrar gases al aparato. Las bombas de jeringa 3 y 3' se proporcionan para presurizar el nitrógeno y el dióxido de carbono, respectivamente. El cilindro 1 está conectado a la bomba de jeringa 3 por la válvula de bola V1, que es capaz de aislar el cilindro 1 de la bomba de jeringa 3. De forma similar, el cilindro 2 está conectado a la bomba de jeringa 3' por la válvula de bola V3, que es capaz de aislar el cilindro 2 de la bomba de jeringa 3'. Está previsto un serpentín de calentamiento 4 para calentar el dióxido de carbono comprimido a la temperatura deseada para su uso. La válvula V4 y la válvula de retención V4' están previstas entre la bomba de jeringa 3' y el serpentín 4 para abrir o cerrar la conexión entre la bomba 3' y el serpentín 4, y para prevenir el reflujo de dióxido de carbono en la bomba de jeringa 3'. La cámara de contrapresión 5 está prevista como un depósito de nitrógeno comprimido para presurizar la solución de trabajo antes de la administración. La válvula V2 y la válvula de retención V2' están previstas entre la bomba de jeringa 3 y la cámara de contrapresión 5 para abrir o cerrar la conexión entre la bomba 3 y la cámara 5 y para evitar el reflujo de dióxido de carbono a la bomba de jeringa 3. La cámara de inyección 6 está conectada a la cámara de contrapresión 5, y está equipada con un transductor de presión P1 para determinar la presión en la cámara 5 y con la válvula V5 para admitir la solución de trabajo a la cámara de inyección 6 y para cerrar la cámara de contrapresión 5 y la cámara de inyección 6 de la atmósfera. La cámara de precipitación 7 tiene una lumbrera 7' conectada al serpentín 4, para admitir dióxido de carbono supercrítico a la cámara 7. La cámara 6 comunica con la cámara 7 a través de una válvula de bola V6 que está conectada a la boquilla 8, que se extiende en la cámara 7. La cámara 7 está también equipada de un transductor de presión V2 para determinar una presión dentro de la cámara 7. La salida 7" a la cámara 7 está conectada a la válvula de aguja NV a través de un filtro 9 en línea, que está previsto para recoger el producto precipitado. El filtro 9 se puede hacer funcionar y volver a sellar con el fin de acceder al producto preparado en el aparato. La válvula de aguja NV está prevista para asegurar que la presión en el filtro 9 en línea sea suficiente para mantener la mezcla de la cámara 7 en condiciones supercríticas, al tiempo que se separa por filtración el producto. La trampa 10 de disolvente está conectada a la válvula de aguja NV con el fin de atrapar disolvente que vuelve al estado líquido cuando la mezcla de fluido supercrítico y disolvente vuelve a las condiciones no supercríticas. La salida de la cámara 10 se ventila para desecharla. El calentador de agua 11 y el baño de agua 12 están previstos para mantener los componentes críticos del aparato a la temperatura deseada. De este modo, en funcionamiento, las partes del aparato que se requiere que contengan fluido supercrítico se sumergen en el baño de agua 12 con el fin de garantizar que se mantengan las temperaturas supercríticas correctas.

Las piezas húmedas eran todas de construcción de acero inoxidable de Calidad 316. Se utilizó un recipiente de cierre de perno de 300 ml (Autoclave Engineers) como cámara de precipitación 7, mientras que la cámara de inyección 6 se fabricó de una longitud de tubería de 12,7 mm. El volumen interno de la cámara de inyección 6 era de aproximadamente 10 ml. Se conectaron 150 ml de cilindro de muestra 5 (Whitey) directamente a la cámara de inyección 6 con un tubo de 6,4 mm para proporcionar contrapresión durante la administración de la solución. La cámara de inyección 6 y la cámara de precipitación 7 se conectaron mediante un tubo de 3,2 mm con un diámetro interno de aproximadamente 1 mm. El tubo de 3,2 mm de pulgada se extendió más allá de la tapa de la cámara de

5 precipitación 7 en aproximadamente 30 mm, funcionando como una boquilla (8) durante la administración de la solución. El contenido de ambas cámaras se separó con una válvula de bola V6. Las presiones internas de la cámara de inyección 6 y la cámara de precipitación 7 se controlaron por separado mediante dos transductores de presión (Druck) P1 y P2, respectivamente. Los componentes críticos del procedimiento se sumergieron en un baño de agua 12 a temperatura controlada que se mantuvo a 40°C.

Productos químicos y Compuestos

Compuesto Químico	Suministrador	Lote N°	Pureza
Dióxido de Carbono	Linde Aust.	-	≥ 99,5%
Nitrógeno	Linde Aust.	-	≥ 99,999%
Metanol	Ajax Finechem Aust.	403041	≥ 99,7%
Etanol	Merck Aust.	36739	≥ 99,7
Acetona	Ajax Finechem Aust.	AH310108	≥ 99,5%
Dimetilsulfóxido	Ajax Finechem Aust.	AH412153	≥ 99,9%
Agua Desionizada	De Milli-Q Academic Water Purification System	-	18,2 MΩ.cm
Eudragit S100	Degussa GmbH Pharma Polymere	0490305044	-
beta-Ciclodextrina Hidroxi-Propilada	Wacker-Chemie GmbH	-	≥
Insulina Bovina	Sigma-Aldrich GmbH	054K1375	28 USP unidades/mg (HPLC)
Insulina Humana	Biocon Limited	B-0510741C	99,3%
		/00073	
Nanopartículas de Óxido de Hierro Fe ₃ O ₄	Nanomaterials Pte. Ltd	NMT-Fe-070806-1	-

Equipo listo para usar (los números en el dibujo se refieren a la Fig. 1)

Dibujo N°	Equipo	Fabricante/Modelo
3.	Bomba de Jeringa	Isco Model 500D, capacidad de 500 ml
7.	Autoclave de 300 ml	Autoclave Engineers Inc. Recipiente con Cierre de Perno de 300 ml
P1, P2	Transductor de Presión	Druck, cero a 350 bares
V _n	Válvula de Bola (también utilizada la cámara de inyección del Recipiente de Presión)	Swagelok, Serie 41, SS-41S2, diámetro mínimo del orificio 2,4 mm

10 Equipo hecho a medida

Boquilla D.I. 1,0 mm		
Material	Dimensiones	Parte N°
316 SS	Longitud: 100 mm	-
	D.E.: 3,175 mm	
	D.I.: 1,0 mm	
* La boquilla se cortó de la longitud del tubo; los extremos se cuadraron, se eliminaron las rebabas y se pulieron para asegurar un patrón de administración simétrico.		
Boquilla D.I. 0,762 mm: Boquilla D.I. 1,0 mm más las partes enumeradas a continuación		

Material	Dimensiones	Parte N°
Acero Inoxidable	-	Unión Reductora
		Swagelok SS-200-6-1
Acero Inoxidable	Longitud: 17,272	Conector de la Lumbreira
	D. E.: 1,588 mm	Swagelok SS-101-PC
	D. I.: 0,762 mm	
Longitud Total de 0,762 mm D. I. de Boquilla = 124,4 mm		
Cámara de Inyección		
Tapa Superior		
Material	Dimensiones	Parte N°
Acero Inoxidable	-	Unión Reductora
		Swagelok SS-810-6-4
Tapa Inferior		
Material	Dimensiones	Parte N°
Acero Inoxidable	-	Unión Reductora
		Swagelok SS-810-6-2
Cuerpo		
Acero Inoxidable	Longitud: 150 mm	-
	D. E.: 12,7 mm	
	D. I.: 9,56 mm	
* Ánima interna del Cuerpo se pulió a un acabado alto de espejo para reducir el pegado de la solución de trabajo sobre la superficie (retención) durante la administración.		

Volumen de la cámara de contrapresión y circuito de la cámara de inyección: volumen de 182,0 ± 0,6 ml
 Volumen del circuito del recipiente de precipitación: 355,3 ± 1,3 ml

Preparación de la solución:

- 5 - Cantidad ponderada de compuesto se carga en un vial de vidrio limpio de 50 ml;
 - Se añade una cantidad medida de disolvente al vial de vidrio de 50 ml;
 - El vial de vidrio se sumerge en un baño de ultrasonidos durante 15 minutos para disolver completamente el compuesto, si es necesario;
- 10 - Se determina que el compuesto está completamente disuelto cuando se logra una solución transparente.

Reparación de insulina en solución de agua acidificada:

- Cantidad ponderada de insulina se carga en un vial de vidrio limpio de 50 ml;
 - Se añaden 5 ml de agua desionizada al vial de vidrio de 50 ml;
 - Para aumentar la solubilidad de la insulina en agua, se añaden 14 gotas de HCl 0,1N gradualmente al tiempo que se agita el vial de 50 ml para acidificar la solución;
- 15 - Después de lograr una solución transparente, se introducen 2 gotas de NaOH 1,0N en el vial de 50 ml al tiempo que se agita para obtener una solución con un pH de aproximadamente 5.

Preparación del Sistema Anti-disolvente de Etanol Expandido con Dióxido de Carbono:

ES 2 683 851 T3

- La cantidad de etanol requerida para preparar el sistema anti-disolvente se añade a la cámara de precipitación justo antes de ensamblar la cámara de precipitación;
- Se añade dióxido de carbono a 50 bares al aparato y el aparato se despresuriza a continuación desde la parte superior para purgar el aparato de aire atmosférico;
- 5 - Luego se agrega dióxido de carbono desde el fondo de la cámara de precipitación para expandir el etanol a medida que se condensa en la fase de etanol. Las presiones y las temperaturas de trabajo seleccionadas para la experimentación han correspondido todas al logro de sistemas monofásicos, es decir, la ausencia de una fase de líquido y vapor dentro de la cámara de precipitación;
- 10 - Se añade dióxido de carbono adicional a la cámara de precipitación según sea necesario y el sistema se deja reposar durante la noche (duración excesiva) para alcanzar el equilibrio;

Método general

- La cámara de precipitación 7 se llena con CO₂ a condiciones experimentales estipuladas y posteriormente se despresuriza para purgar el sistema con CO₂ y para comprobar la estanqueidad del sistema;
- 15 - Para preparar el sistema anti-disolvente en el procedimiento ARISE, la cámara de precipitación se carga con:
 - o dióxido de carbono para lograr las condiciones experimentales estipuladas; o
 - o dióxido de carbono modificado con etanol como se describió previamente.
- Al sistema anti-disolvente se le da tiempo para alcanzar el equilibrio, 30 minutos para CO₂ y durante la noche para etanol modificado con CO₂;
- 20 - La solución de trabajo preparada como se describió previamente se introduce en la cámara de inyección 6 con una jeringa;
- Se añade nitrógeno a la cámara de contrapresión 5 y a la cámara de inyección 6 a una presión superior a la cámara de precipitación 7, típicamente a 50 bares en exceso;
- 25 - A la cámara de contrapresión 5 y a la cámara de inyección 6 se les dio 5 minutos para alcanzar una presión constante;
- V₆ fue abierta durante un período de 5 segundos;
- Todo el procedimiento se dejó reposar durante 10 minutos para que las presiones se estabilizaran;
- El volumen estipulado de CO₂ se hizo pasar seguidamente a través de cámara de precipitación 7 bajo condiciones isobáricas e isotérmicas a caudal constante para enjuagar el recipiente de disolvente residual;
- 30 - El precipitado se retuvo en la cámara de precipitación con un filtro de acero inoxidable de 0,5 micras en la base;
- La cámara de precipitación 7 se desconectó del sistema y se desensambló para recuperar el precipitado. Durante el desmontaje, el recipiente se manejó con cuidado y no se invirtió para minimizar la perturbación para precipitar la deposición dentro de la cámara de precipitación 7;
- 35 - La cámara de inyección 6 se desconectó y se desensambló para inspeccionar cualquier solución de trabajo retenida; cantidades muy pequeñas (~ 0,05 ml) fueron retenidas en casos muy raros.

Método particular

- En este ejemplo se disolvieron 200 mg de insulina (páncreas bovino - Sigma-Aldrich o Insulina humana recombinante - Biocon Limited) en 10 ml de dimetilsulfóxido (DMSO 99,5% - AJAX Finechem) para formar una
- 40 solución de trabajo. Después de purgar la cámara de precipitación 7 de aire con CO₂ (99,5% - Linde), se introdujo CO₂ en la cámara de precipitación 7 a través de un serpentín de calentamiento en espiral 4 con una bomba de jeringa 3 (ISCO 500D) a la presión de trabajo deseada; la cámara 7 se selló luego. Las presiones de trabajo seleccionadas en este estudio fueron superiores a la presión de saturación del sistema de CO₂/DMSO. La cámara de precipitación 7 se dejó 30 minutos para alcanzar el equilibrio. La solución de trabajo se introdujo a continuación
- 45 en la cámara de inyección 6 con una jeringa a través de V₅. La cámara de inyección 6 y el recipiente de contrapresión 5 se cargaron luego con nitrógeno (99,999% - Linde) a una presión de 50 bares en exceso del recipiente de precipitación 7 y se sellaron. Se utilizó nitrógeno para alcanzar el diferencial de presión, debido a su baja solubilidad en la solución de trabajo para evitar la expansión indeseable y la precipitación antes de la administración.

Al abrir rápidamente V_6 durante un período de 5 segundos, la solución de trabajo fue administrada energéticamente en la cámara de precipitación 7 a través del tubo 8 de 3,2 mm. Al abrir V_6 , la cámara de inyección 6 experimentó una despresurización brusca como sus contenidos se vaciaron en el recipiente de precipitación 7 casi instantáneamente. La presión de la cámara de precipitación 7 experimentó un aumento simultáneo. El contenido de la cámara de precipitación 7 se dejó luego reposar durante 10 minutos para lograr una presión estable. Luego se hizo pasar CO_2 a través de la cámara de precipitación 7 en condiciones isobáricas e isotérmicas para purgar el sistema de DMSO. El precipitado se retuvo en la cámara de precipitación 7 con una frita de 0,5 micras en la base, permitiendo al propio tiempo que el disolvente extraído y el anti-disolvente salieran de la cámara de precipitación 7.

Resultados y Discusión

Las condiciones experimentales y las distribuciones del tamaño de partícula de cinco experimentos ARISE se resumen en la Tabla 2. Las distribuciones del tamaño de partícula de los polvos se obtuvieron a partir de la dispersión de la luz (Malvern Mastersizer 2000) utilizando etanol como un dispersante. Todos los experimentos se llevaron a cabo a 40°C, con 10 ml de solución de trabajo que contenía 200 mg de insulina y con la presión inicial de la cámara de inyección en un exceso de 50 bares.

Tabla 2: Condiciones experimentales y resultados de precipitación se insulina con ARISE

Caso Nº	Recipiente de Precipitación Presión (bar)		Dispersión de la Luz Resultados (μm)		
	Pre-Administración	Post- Administración	d(0.1)	d(0.5)	d(0.9)
1	90	97,1	3,875	6,318	10,134
2	120	124,7	0,082	0,245	1,942
3	120	124,7	0,083	0,253	2,282
4	120	124,7	0,083	0,250	2,103
5	150	158,4	0,081	0,239	2,532

Los cinco experimentos ARISE demuestran la capacidad del procedimiento para precipitar partículas de insulina de tamaño micrométrico e incluso submicrónico. Las distribuciones de tamaño de partícula similares obtenidas con los casos 2, 3 y 4 validan la reproducibilidad del procedimiento. Las condiciones de contraste entre los casos 1, 2 y 5 también ilustran la naturaleza sintonizable del procedimiento: las características del producto se modificaron fácilmente simplemente variando la presión inicial de la cámara de precipitación.

Las imágenes del microscopio electrónico (Hitachi S900) del producto del caso 4 revelan que la insulina recuperada del procesamiento ARISE consiste en partículas individuales submicrónicas altamente agregadas.

Se observó que los polvos obtenidos de los cinco casos habían experimentado una reducción drástica en la densidad aparente. Se cree que la baja densidad aparente del producto es el resultado de la precipitación que se produce por todo el volumen de la cámara de precipitación y no en una interfaz localizada como la experimentada con ASES y sus plataformas derivadas. Con la alta liberación de energía de la solución de trabajo durante la administración, la solución de trabajo se distribuirá invariablemente por toda la cámara de precipitación.

Conclusión

La micronización de insulina se demostró con éxito con el procedimiento ARISE recientemente desarrollado. El procedimiento ARISE es fundamentalmente diferente de los procedimientos existentes, debido a que explota un diferencial de presión y técnicas de administración rápida para atomizar energéticamente una solución de trabajo en un anti-disolvente sin el uso de boquillas capilares. Al aprovechar la inercia de la solución de trabajo para intensificar la mezcla, se hizo que la precipitación se produjera dentro de todo el volumen de la cámara de precipitación. Se cree que esto es lo que imparte las densidades aparentes característicamente bajas a los polvos procesados con el procedimiento ARISE.

Las figuras proporcionadas muestran diversos aspectos del procedimiento, aparatos y productos descritos en el ejemplo o procedimientos relacionados. La Fig. 2 muestra micrografías electrónicas de insulina en partículas producida utilizando el procedimiento de la presente invención. Las tres micrografías, a diferentes aumentos, muestran los agregados sueltos de partículas que se producen por el procedimiento, y a mayores aumentos se pueden ver las partículas primarias, lo que demuestra que tienen una distribución de tamaño de partícula relativamente estrecha.

Las Figuras 3 a 6 muestran esquemas de partes del aparato utilizado. Así, la Figura 3 muestra una boquilla con un D.I. de 1,0 mm para uso como boquilla 8 de la Figura 1. Los extremos de la boquilla están pulidos y libres de rebabas con el fin de facilitar el suministro uniforme de la solución a la cámara de precipitación. La Fig. 4 muestra un esquema de boquilla con un D.I. de 0,762 mm. En este caso, una boquilla de 1,0 mm, tal como se muestra en la Fig. 3, se une por medio de un acoplador reductor (unión reductora Swagelok® SS-200-6-1) a un tubo de D.I. de 0,762 mm (conector de lumbrera Swagelok® SS-101-PC). La Fig. 5 muestra un esquema de la cámara de inyección utilizada en el ejemplo. En la Fig. 5, el cuerpo de la cámara de inyección es un tubo de acero inoxidable 50, D.I. 9,56 mm, grosor de pared 12,7 mm, longitud 150 mm. Ésta está equipada con un conector reductor 51, que se conecta a la cámara 5 (Fig. 1). El otro extremo del tubo 50 está equipado con un conector reductor 52 (unión reductora Swagelok® SS-810-6-2), con un diámetro de salida de 3,175 mm, adaptado para recibir la boquilla mostrada en la Fig. 4. La Fig. 6 muestra un esquema de la cámara de precipitación utilizada en el ejemplo. La cámara de precipitación 60 es un recipiente de cierre de perno de 300 ml hecho de acero inoxidable. Comprende la tapa 62 y el cuerpo 64, que pueden atornillarse de forma estanca. La tapa 62 está equipada con la boquilla 8 (véase la Fig. 1), que se extiende aproximadamente 20 mm en el interior de la cámara 60. La tapa 62 también tiene una lumbrera 7' (véase la Fig. 1) para admitir dióxido de carbono y la lumbrera 66 adaptada para recibir el transductor de presión P2 (Fig. 1). Se prevé una junta de acero inoxidable para sellar entre la tapa 62 y el cuerpo 64 cuando la cámara 60 está cerrada. El cuerpo 64 está previsto en la parte inferior con una lumbrera de salida de 7" para permitir que materiales (producto, fluido, disolvente) abandonen la cámara 60. La altura total del interior de la cámara 60 es de 700 mm y el diámetro es de 46 mm.

La Fig. 7 muestra fotografías de insulina bovina. La fotografía de la mano izquierda muestra la insulina antes del procesamiento, y la fotografía de la mano derecha muestra la misma masa de insulina después de transformarse en partículas de acuerdo con la presente invención. El diámetro de los viales es de aproximadamente 38 mm. Resulta claro que la densidad aparente del producto fabricado por el presente procedimiento es mucho menor que el material del que se produce. La Fig. 8 muestra micrografías electrónicas de sustancias en partículas, producidas por el procedimiento de la presente invención. A diferentes aumentos, se puede ver la naturaleza abierta y suelta de los agregados y la naturaleza homogénea de las partículas que componen los agregados.

La Fig. 9 muestra un informe de análisis de tamaño de partícula de partículas de insulina producidas por el procedimiento de la presente invención. Se pueden ver dos especies separadas, una centrada a aproximadamente 0,1-0,2 micras y la otra a aproximadamente 1-2 micras. La primera representa las partículas primarias producidas en el procedimiento, mientras que la última representa los agregados sueltos de partículas primarias.

La Fig. 10 muestra los resultados numéricos del ensayo de inhalación in-vitro de partículas de insulina producidas por el procedimiento de la presente invención. El gráfico indica una distribución simulada del producto en el pulmón humano. MMAD es "diámetro aerodinámico mediano másico", y se relaciona con el carácter aerodinámico del producto. Las barras indican una deposición simulada dentro del pulmón humano, indicando las barras de la mano derecha la deposición en el pulmón profundo. Las barras emparejadas indican los resultados de dos análisis separados. La Fig. 11 muestra gráficas que muestran los resultados de la prueba de inhalación con y sin dispositivo de partículas de insulina producidas por el procedimiento de la presente invención. En ambos casos, una gran proporción de partículas tienen un ECD de menos de 0,4 micras, lo que indica que los fármacos se administrarían eficientemente a los pulmones durante la inhalación. ECD es el diámetro de corte efectivo, que refleja el carácter aerodinámico del producto durante la prueba. Cabe señalar que los diámetros aerodinámicos pueden ser bastante diferentes a los diámetros geométricos.

Utilizando procedimientos basados en los descritos anteriormente, se realizaron los siguientes experimentos:

1) beta-Ciclodextrina Hidroxipropilada (HP β CD) (Fig. 12)

Masa de HP β CD: 2000 mg

Volumen de metanol: 10 ml

Temperatura: 40°C

Presión pre-administración del recipiente de precipitación: 120 bares

Presión post-administración del recipiente de precipitación: 136,8 bares

En este ejemplo, se disolvieron 2000 mg de HP β CD en 10 ml de metanol para formar una solución de trabajo. Después de purgar la cámara de precipitación 7 de aire con CO₂ (99,5% - Linde), se introdujo CO₂ en la cámara de precipitación 7 a través de un serpentín de calentamiento en espiral 4 con una bomba de jeringa 3 (ISCO 500D) a la presión de trabajo deseada; la cámara 7 se selló luego. Las presiones de trabajo seleccionadas en este estudio

estuvieron por encima de la presión de saturación del sistema de CO₂/metanol. La cámara de precipitación 7 se dejó 30 minutos para alcanzar el equilibrio. La solución de trabajo se introdujo a continuación en la cámara de inyección 6 con una jeringa a través de V₅. La cámara de inyección 6 y el recipiente de contrapresión 5 se cargaron luego con nitrógeno (99,999% - Linde) a una presión de 50 bares en exceso del recipiente de precipitación 7 y se sellaron. Se utilizó nitrógeno para alcanzar el diferencial de presión debido a su baja solubilidad en la solución de trabajo para evitar la expansión indeseable y la precipitación antes del suministro.

Al abrir rápidamente V₆ durante un período de 5 segundos, la solución de trabajo fue administrada energéticamente en la cámara de precipitación 7 a través del tubo 8 de 3,2 mm. Al abrir V₆, la cámara de inyección 6 experimentó una despresurización brusca, debido a que sus contenidos se vaciaron en el recipiente de precipitación 7 casi instantáneamente. La presión de la cámara de precipitación 7 experimentó un aumento simultáneo. El contenido de la cámara de precipitación 7 se dejó luego reposar durante 10 minutos para lograr una presión estable. Luego se hizo pasar CO₂ a través de la cámara de precipitación 7 bajo condiciones isobáricas e isotérmicas para purgar el sistema de metanol. El precipitado se retuvo en la cámara de precipitación 7 con una frita de 0,5 micras en la base, al tiempo que se permite que el disolvente y el anti-disolvente extraídos salgan de la cámara de precipitación 7.

15 **2) Eudragit S100 (Fig. 13)**

Masa de Eudragit S100: 200 mg

Volumen de acetona: 10 ml

Temperatura: 40°C

Vaso de precipitación Presión de pre-administración: 120 bar

20 Vaso de precipitación Presión post-administración: 128,8 bares

En este ejemplo, se disolvieron 200 mg de Eudragit S100 en 10 ml de acetona. Después de purgar la cámara de precipitación 7 de aire con CO₂ (99,5% - Linde), se introdujo CO₂ en la cámara de precipitación 7 a través de un serpentín de calentamiento en espiral 4 con una bomba de jeringa 3 (ISCO 500D) a la presión de trabajo deseada; la cámara 7 se selló luego. Las presiones de trabajo seleccionadas en este estudio fueron superiores a la presión de saturación del sistema de CO₂/acetona. La cámara de precipitación 7 se dejó 30 min para alcanzar el equilibrio. La solución de trabajo se introdujo a continuación en la cámara de inyección 6 con una jeringa a través de V₅. La cámara de inyección 6 y el recipiente de contrapresión 5 se cargaron luego con nitrógeno (99,999% - Linde) a una presión de 50 bares en exceso del recipiente de precipitación 7 y se sellaron. Se utilizó nitrógeno para alcanzar el diferencial de presión debido a su baja solubilidad en la solución de trabajo para evitar la expansión indeseable y la precipitación antes de la administración.

Al abrir rápidamente V₆ durante un período de 5 segundos, la solución de trabajo fue administrada energéticamente en la cámara de precipitación 7 a través del tubo 8 de 3,2 mm. Al abrir V₆, la cámara de inyección 6 experimentó una despresurización brusca, dado que sus contenidos se vaciaron en el recipiente de precipitación 7 casi instantáneamente. La presión de la cámara de precipitación 7 experimentó un aumento simultáneo. El contenido de la cámara de precipitación 7 se dejó luego reposar durante 10 minutos para lograr una presión estable. Luego se hizo pasar CO₂ a través de la cámara de precipitación 7 bajo condiciones isobáricas e isotérmicas para purgar el sistema de acetona. El precipitado se retuvo en la cámara de precipitación 7 con una frita de 0,5 micras en la base, al tiempo que se permitía que el disolvente y el anti-disolvente extraídos salieran de la cámara de precipitación 7.

3) Óxido de Hierro (Fe₃O₄) encapsulado con beta-Ciclodextrina Hidroxipropilada (HP βCD) (Figs. 14 y 15)

40 Masa de HP βCD: 1000 mg

Masa de Fe₃O₄: 60 mg

Volumen de metanol: 10 ml

Temperatura: 40°C

Recipiente de precipitación Presión pre-administración: 120 bares

45 Recipiente de precipitación Presión post-administración: 138,7 bares

En este ejemplo, 60 mg de Fe₃O₄ se añadieron a 1000 mg de HP βCD y seguidamente se añadieron 10 ml de metanol a la mezcla de polvo. HP βCD se disolvió en metanol, mientras que Fe₃O₄ permaneció sin disolver. Después de purgar la cámara de precipitación 7 de aire con CO₂ (99,5% - Linde), se introdujo CO₂ en la cámara de

- precipitación 7 a través de un serpentín de calentamiento en espiral 4 con una bomba de jeringa 3 (ISCO 500D) a la presión de trabajo deseada; la cámara 7 se selló luego. Las presiones de trabajo seleccionadas en este estudio fueron superiores a la presión de saturación del sistema CO₂/metanol. La cámara de precipitación 7 se dejó 30 minutos para alcanzar el equilibrio. La suspensión de trabajo que comprende HP βCD disuelta en metanol y Fe₃O₄ en suspensión se introdujo a continuación en la cámara de inyección 6 con una jeringa a través de V₅. La cámara de inyección 6 y el recipiente de contrapresión 5 se cargaron luego con nitrógeno (99,999% - Linde) a una presión de 50 bares en exceso del recipiente de precipitación 7 y se sellaron. Se utilizó nitrógeno para alcanzar el diferencial de presión debido a su baja solubilidad en la suspensión de trabajo para evitar la expansión indeseable y la precipitación antes de la administración .
- 5
- 10 Al abrir rápidamente V₆ durante un período de 5 segundos, la solución de trabajo fue administrada energéticamente en la cámara de precipitación 7 a través del tubo 8 de 3,2 mm. Al abrir V₆, la cámara de inyección 6 experimentó una despresurización brusca, dado que sus contenidos se vaciaron en el recipiente de precipitación 7 casi instantáneamente. La presión de la cámara de precipitación 7 experimentó un aumento simultáneo. El contenido de la cámara de precipitación 7 se dejó luego reposar durante 10 minutos para lograr una presión estable. Luego se hizo pasar CO₂ a través de la cámara de precipitación 7 bajo condiciones isobáricas e isotérmicas para purgar el sistema de metanol. El precipitado se retuvo en la cámara de precipitación 7 con una frita de 0,5 micras en la base, al tiempo que se permitía que el disolvente y el anti-disolvente extraídos salieran de la cámara de precipitación 7.
- 15
- 20 De las Figs. 12 a 14 se puede ver que el procedimiento de la presente invención proporciona en cada caso un material más ligero, más esponjoso, con una densidad aparente mucho más baja ("después") que su sustancia precursora ("antes"). La Fig. 15 ilustra las propiedades magnéticas de las partículas producidas utilizando una sustancia magnética como precursor. Así, en la Fig. 15, las partículas que tienen un núcleo magnético son atraídas por el imán en la parte superior del recipiente, lo que demuestra que las partículas del núcleo magnético se han encapsulado.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir partículas de una sustancia, que comprende:
- administrar una solución de la sustancia en un disolvente a través de un conducto a un caudal de al menos 1 L/s en al menos un bolo desde una cámara de inyección presurizable a un fluido supercrítico dispuesto en una cámara de precipitación, siendo dicho fluido supercrítico un no disolvente para la sustancia y siendo miscible con el disolvente, y
 - formar partículas de la sustancia, distribuyéndose dichas partículas en una mezcla del disolvente y el fluido supercrítico,
- efectuándose dicho procedimiento sin el uso de boquillas u orificios capilares para efectuar la atomización de la solución.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa de administración comprende administrar la solución en un único bolo inyección en el fluido supercrítico, o en más de una dosis simultáneamente en el fluido supercrítico.
3. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la etapa de administración se lleva a cabo con la suficiente rapidez como para que la solución sea distribuida a lo largo del fluido supercrítico después de dicha administración.
4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente la etapa de presurizar la solución con un gas a una presión mayor que la del fluido supercrítico antes de administrar la solución al fluido supercrítico, teniendo dicho gas baja solubilidad en la solución.
5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la etapa de formación consiste en formar las partículas por toda la mezcla del disolvente y el fluido supercrítico.
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende adicionalmente separar las partículas de la mezcla del disolvente y el fluido supercrítico, al tiempo que se mantiene dicha mezcla en su estado supercrítico.
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la sustancia es una sustancia farmacéuticamente activa.
8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la solución comprende partículas del núcleo, con lo que las partículas de la sustancia comprenden las partículas del núcleo revestidas al menos parcialmente con la sustancia.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente los pasos de:
- administrar una solución de una segunda sustancia en un segundo disolvente en al menos un bolo en el fluido supercrítico, siendo dicho fluido supercrítico un no disolvente para la segunda sustancia y siendo miscible con el segundo disolvente, y
 - formar partículas al menos parcialmente revestidas que comprenden las partículas de la sustancia revestidas al menos parcialmente por la segunda sustancia, distribuyéndose dichas partículas al menos parcialmente revestidas en una mezcla del disolvente, el segundo disolvente y el fluido supercrítico.
10. Una sustancia en partículas, obtenible mediante el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que tiene un tamaño medio de partícula de entre 10 y 200 nm, según se mide por difracción láser y una densidad aparente entre 1 y 50 mg/ml, comprendiendo dicha sustancia en partículas un fármaco para la administración pulmonar.
11. La sustancia en partículas de la reivindicación 10, que tiene un área superficial específica mayor que 10 m²/g, medida mediante difracción láser.

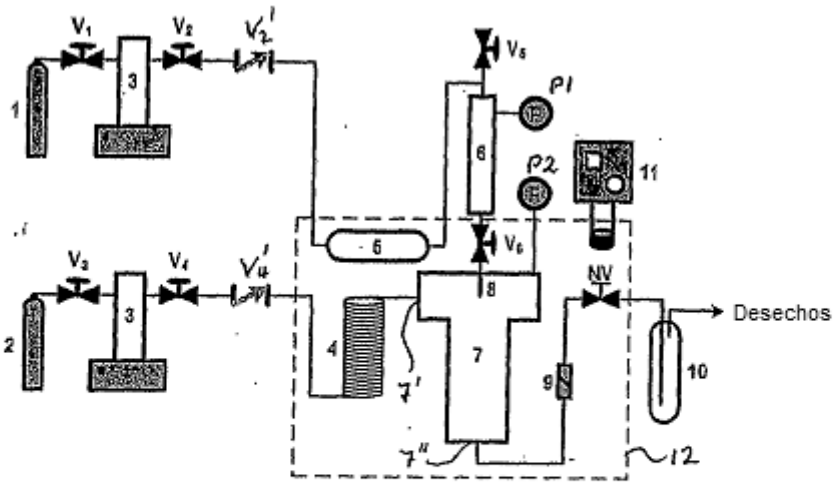


Fig. 1

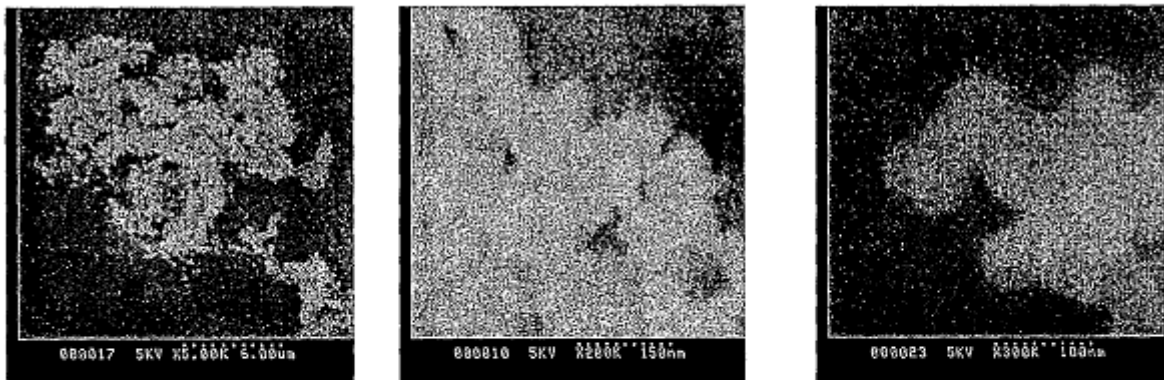


Fig. 2

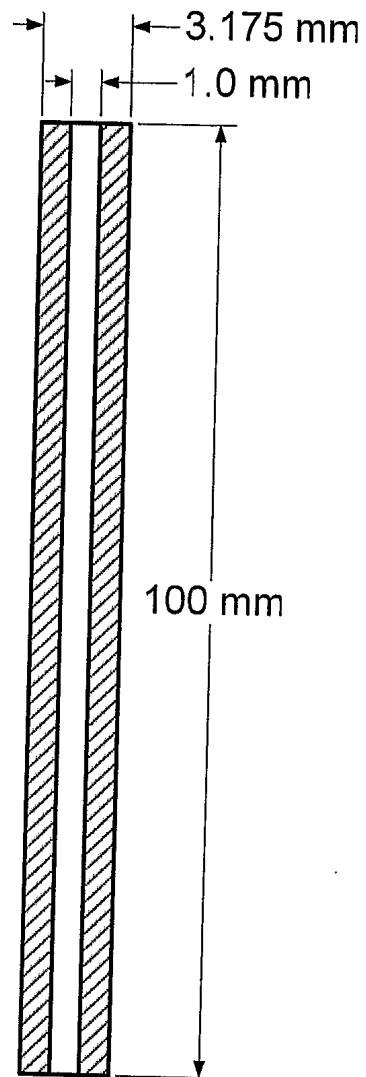


Fig. 3

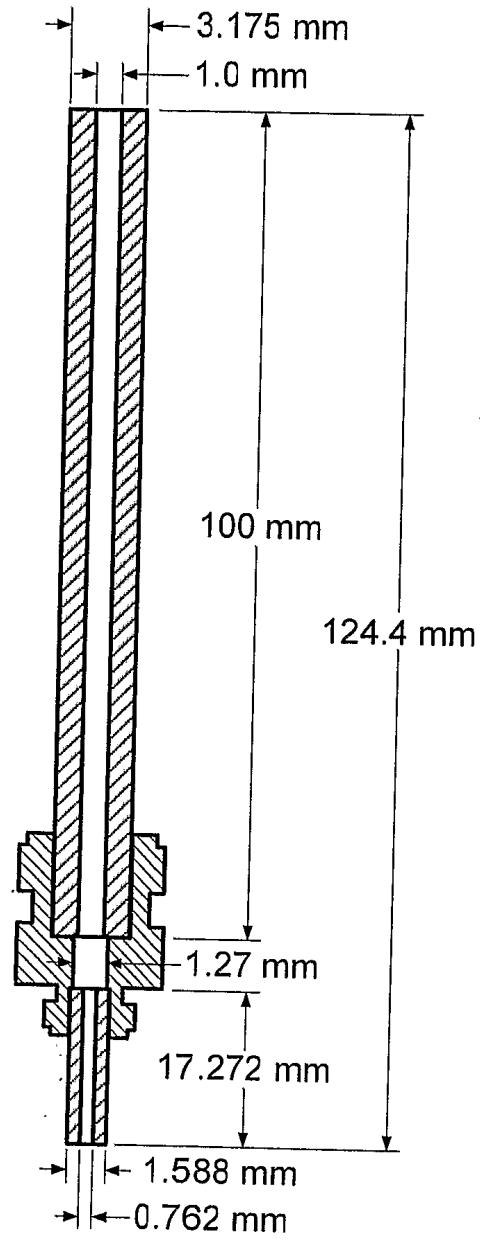


Fig. 4

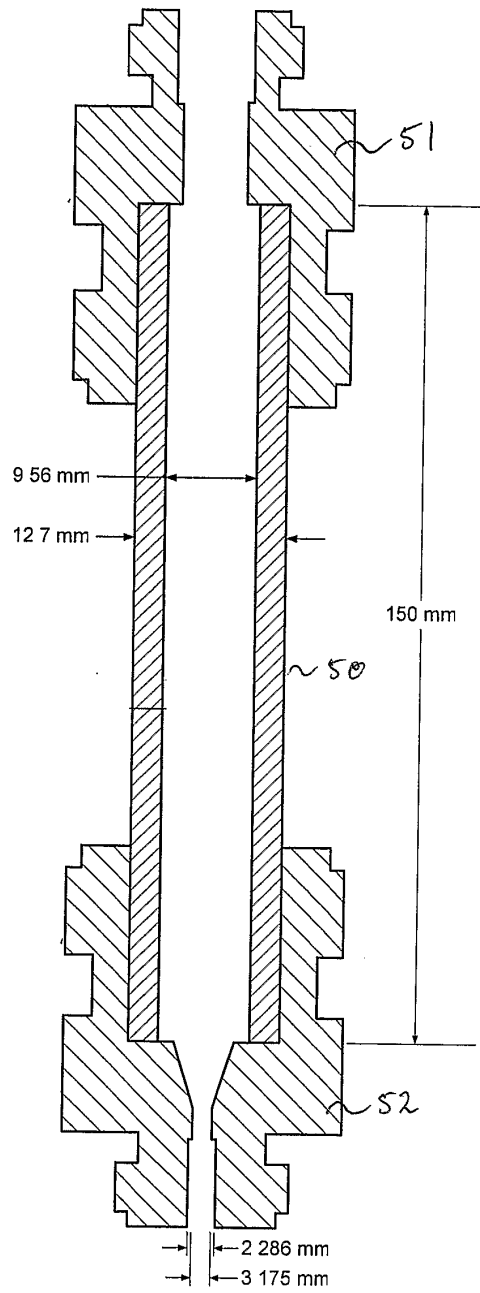


Fig. 5

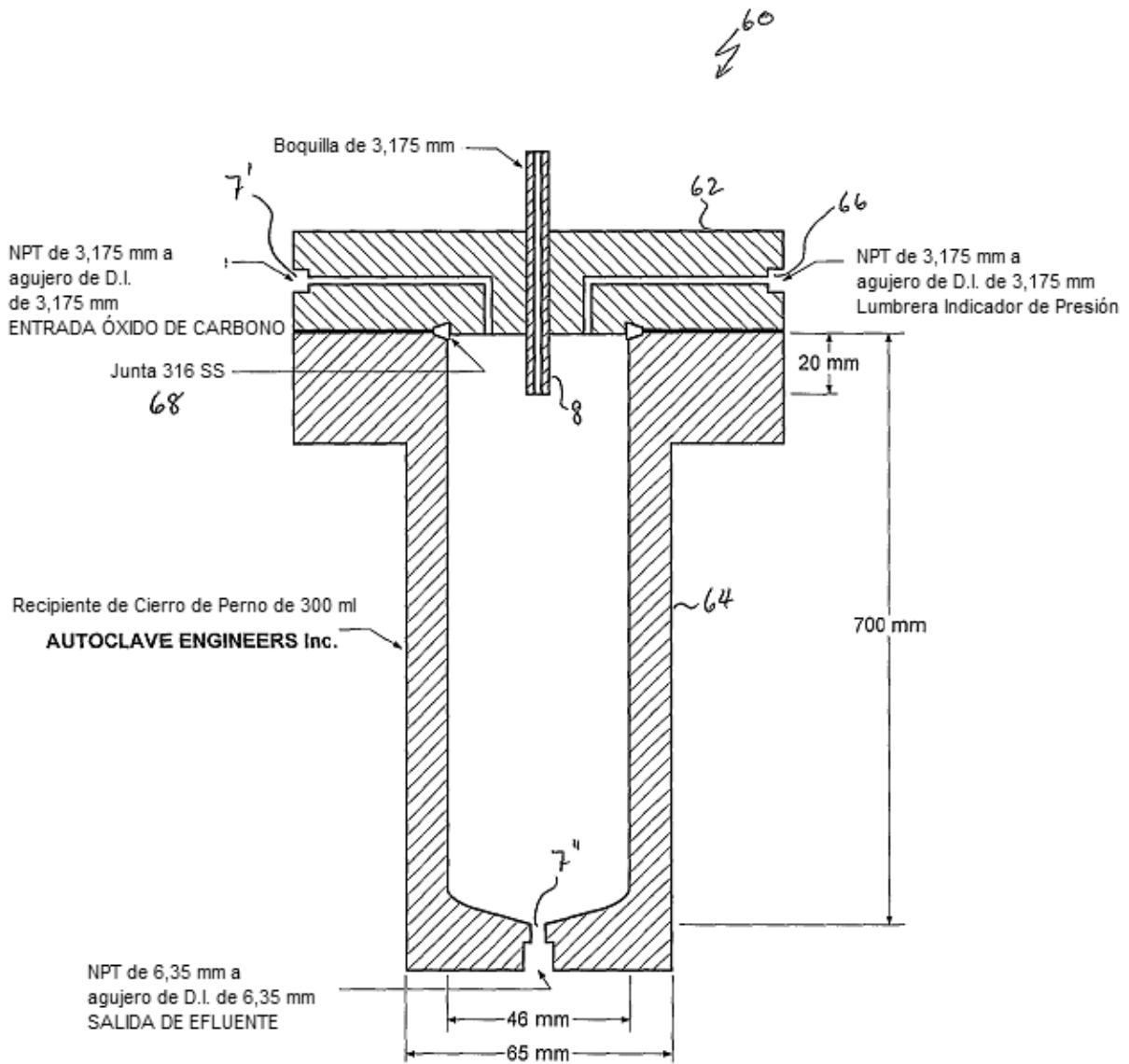


Fig. 6



Fig. 7

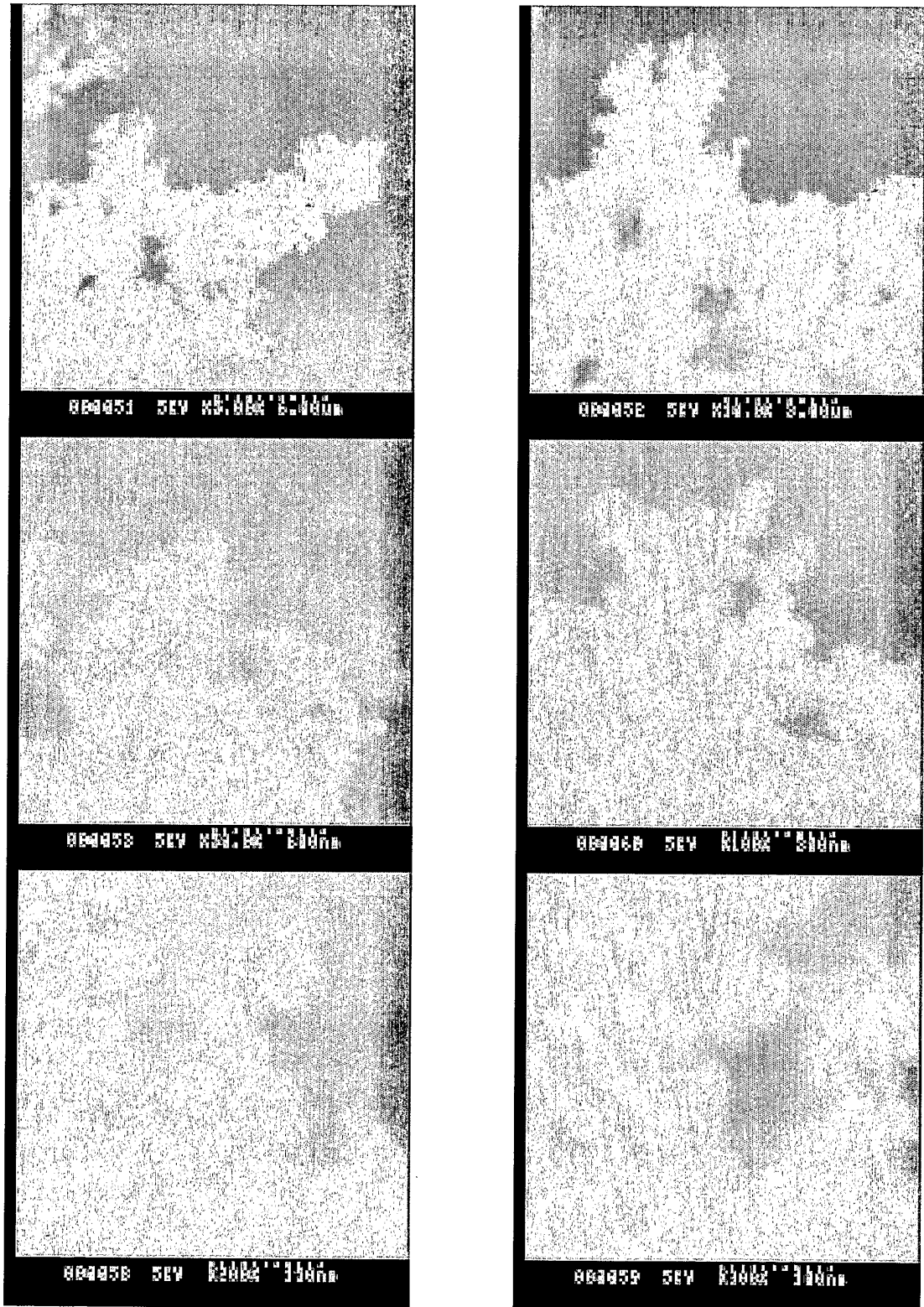


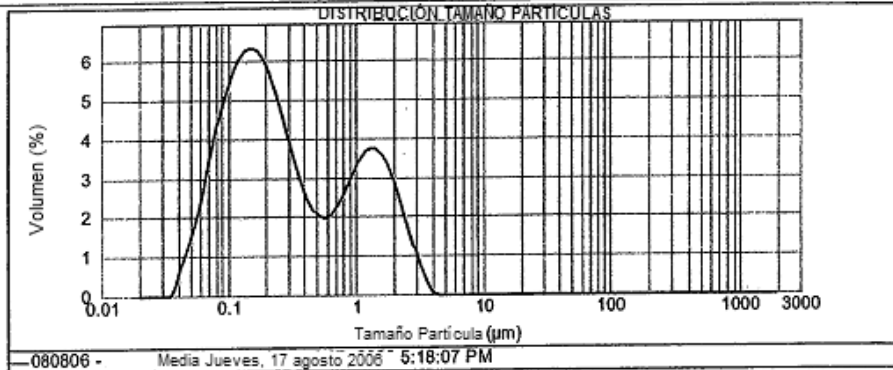
Fig. 8



Informe Análisis de Resultados

Nombre de la muestra: 080806 - Average	Nombre SCP	Medido Jueves, 17 agosto 2006 5:18:07 PM	
Fuente y tipo de Muestra: Works	Medido por: Roderick	Analizado: Jueves, 17 agosto 2006 5:18:08 PM	
Ref. lote a granel de muestra	Fuente Resultados: Promediada		
Nombre Partícula: Insulina	Nombre Accesorio: Hydro 2000µP (A)	Modelo Análisis: Fin general	Selectividad: Normal
RI Partícula: 1.500	Absorción: 0	Intervalo tamaño: 0.020 a 2000.000 µm	Oscuración: 3.96 %
Nombre Dispersante: Etanol	RI Dispersante: 1.360	Residuo Ponderado: 1.661 %	Emulación Resultado: Off
Concentración: 0048 %Vol	Extensión: 6.758	Uniformidad: 1.94	Unidades Resultado: Volumen
Área Superficial específica 22.3 m ² /g	Superficie Media Ponderada D[3,2] 0.160 µm	Vol. Media Ponderada D[4,3] 0.586 µm	

d(0.1): 0.081 µm d(0.5): 0.235 µm d(0.9): 1.670 µm



0.010	0.015	0.020	0.025	0.030	0.035	0.040	0.045	0.050	0.055	0.060	0.065	0.070	0.075	0.080	0.085	0.090	0.095	0.100	0.110	0.120	0.130	0.140	0.150	0.160	0.170	0.180	0.190	0.200	0.220	0.240	0.260	0.280	0.300	0.320	0.340	0.360	0.380	0.400	0.420	0.440	0.460	0.480	0.500	0.550	0.600	0.650	0.700	0.750	0.800	0.850	0.900	0.950	1.000	1.100	1.200	1.300	1.400	1.500	1.600	1.700	1.800	1.900	2.000	2.200	2.400	2.600	2.800	3.000	3.200	3.400	3.600	3.800	4.000	4.200	4.400	4.600	4.800	5.000	5.500	6.000	6.500	7.000	7.500	8.000	8.500	9.000	9.500	10.000	11.000	12.000	13.000	14.000	15.000	16.000	17.000	18.000	19.000	20.000	22.000	24.000	26.000	28.000	30.000	32.000	34.000	36.000	38.000	40.000	42.000	44.000	46.000	48.000	50.000	55.000	60.000	65.000	70.000	75.000	80.000	85.000	90.000	95.000	100.000	110.000	120.000	130.000	140.000	150.000	160.000	170.000	180.000	190.000	200.000	220.000	240.000	260.000	280.000	300.000	320.000	340.000	360.000	380.000	400.000	420.000	440.000	460.000	480.000	500.000	550.000	600.000	650.000	700.000	750.000	800.000	850.000	900.000	950.000	1000.000	1100.000	1200.000	1300.000	1400.000	1500.000	1600.000	1700.000	1800.000	1900.000	2000.000	2200.000	2400.000	2600.000	2800.000	3000.000	3200.000	3400.000	3600.000	3800.000	4000.000	4200.000	4400.000	4600.000	4800.000	5000.000	5500.000	6000.000	6500.000	7000.000	7500.000	8000.000	8500.000	9000.000	9500.000	10000.000	11000.000	12000.000	13000.000	14000.000	15000.000	16000.000	17000.000	18000.000	19000.000	20000.000	22000.000	24000.000	26000.000	28000.000	30000.000	32000.000	34000.000	36000.000	38000.000	40000.000	42000.000	44000.000	46000.000	48000.000	50000.000	55000.000	60000.000	65000.000	70000.000	75000.000	80000.000	85000.000	90000.000	95000.000	100000.000	110000.000	120000.000	130000.000	140000.000	150000.000	160000.000	170000.000	180000.000	190000.000	200000.000	220000.000	240000.000	260000.000	280000.000	300000.000	320000.000	340000.000	360000.000	380000.000	400000.000	420000.000	440000.000	460000.000	480000.000	500000.000	550000.000	600000.000	650000.000	700000.000	750000.000	800000.000	850000.000	900000.000	950000.000	1000000.000	1100000.000	1200000.000	1300000.000	1400000.000	1500000.000	1600000.000	1700000.000	1800000.000	1900000.000	2000000.000	2200000.000	2400000.000	2600000.000	2800000.000	3000000.000	3200000.000	3400000.000	3600000.000	3800000.000	4000000.000	4200000.000	4400000.000	4600000.000	4800000.000	5000000.000	5500000.000	6000000.000	6500000.000	7000000.000	7500000.000	8000000.000	8500000.000	9000000.000	9500000.000	10000000.000	11000000.000	12000000.000	13000000.000	14000000.000	15000000.000	16000000.000	17000000.000	18000000.000	19000000.000	20000000.000	22000000.000	24000000.000	26000000.000	28000000.000	30000000.000	32000000.000	34000000.000	36000000.000	38000000.000	40000000.000	42000000.000	44000000.000	46000000.000	48000000.000	50000000.000	55000000.000	60000000.000	65000000.000	70000000.000	75000000.000	80000000.000	85000000.000	90000000.000	95000000.000	100000000.000	110000000.000	120000000.000	130000000.000	140000000.000	150000000.000	160000000.000	170000000.000	180000000.000	190000000.000	200000000.000	220000000.000	240000000.000	260000000.000	280000000.000	300000000.000	320000000.000	340000000.000	360000000.000	380000000.000	400000000.000	420000000.000	440000000.000	460000000.000	480000000.000	500000000.000	550000000.000	600000000.000	650000000.000	700000000.000	750000000.000	800000000.000	850000000.000	900000000.000	950000000.000	1000000000.000	1100000000.000	1200000000.000	1300000000.000	1400000000.000	1500000000.000	1600000000.000	1700000000.000	1800000000.000	1900000000.000	2000000000.000	2200000000.000	2400000000.000	2600000000.000	2800000000.000	3000000000.000	3200000000.000	3400000000.000	3600000000.000	3800000000.000	4000000000.000	4200000000.000	4400000000.000	4600000000.000	4800000000.000	5000000000.000	5500000000.000	6000000000.000	6500000000.000	7000000000.000	7500000000.000	8000000000.000	8500000000.000	9000000000.000	9500000000.000	10000000000.000	11000000000.000	12000000000.000	13000000000.000	14000000000.000	15000000000.000	16000000000.000	17000000000.000	18000000000.000	19000000000.000	20000000000.000	22000000000.000	24000000000.000	26000000000.000	28000000000.000	30000000000.000	32000000000.000	34000000000.000	36000000000.000	38000000000.000	40000000000.000	42000000000.000	44000000000.000	46000000000.000	48000000000.000	50000000000.000	55000000000.000	60000000000.000	65000000000.000	70000000000.000	75000000000.000	80000000000.000	85000000000.000	90000000000.000	95000000000.000	100000000000.000	110000000000.000	120000000000.000	130000000000.000	140000000000.000	150000000000.000	160000000000.000	170000000000.000	180000000000.000	190000000000.000	200000000000.000	220000000000.000	240000000000.000	260000000000.000	280000000000.000	300000000000.000	320000000000.000	340000000000.000	360000000000.000	380000000000.000	400000000000.000	420000000000.000	440000000000.000	460000000000.000	480000000000.000	500000000000.000	550000000000.000	600000000000.000	650000000000.000	700000000000.000	750000000000.000	800000000000.000	850000000000.000	900000000000.000	950000000000.000	1000000000000.000	1100000000000.000	1200000000000.000	1300000000000.000	1400000000000.000	1500000000000.000	1600000000000.000	1700000000000.000	1800000000000.000	1900000000000.000	2000000000000.000	2200000000000.000	2400000000000.000	2600000000000.000	2800000000000.000	3000000000000.000	3200000000000.000	3400000000000.000	3600000000000.000	3800000000000.000	4000000000000.000	4200000000000.000	4400000000000.000	4600000000000.000	4800000000000.000	5000000000000.000	5500000000000.000	6000000000000.000	6500000000000.000	7000000000000.000	7500000000000.000	8000000000000.000	8500000000000.000	9000000000000.000	9500000000000.000	10000000000000.000	11000000000000.000	12000000000000.000	13000000000000.000	14000000000000.000	15000000000000.000	16000000000000.000	17000000000000.000	18000000000000.000	19000000000000.000	20000000000000.000	22000000000000.000	24000000000000.000	26000000000000.000	28000000000000.000	30000000000000.000	32000000000000.000	34000000000000.000	36000000000000.000	38000000000000.000	40000000000000.000	42000000000000.000	44000000000000.000	46000000000000.000	48000000000000.000	50000000000000.000	55000000000000.000	60000000000000.000	65000000000000.000	70000000000000.000	75000000000000.000	80000000000000.000	85000000000000.000	90000000000000.000	95000000000000.000	100000000000000.000	110000000000000.000	120000000000000.000	130000000000000.000	140000000000000.000	150000000000000.000	160000000000000.000	170000000000000.000	180000000000000.000	190000000000000.000	200000000000000.000	220000000000000.000	240000000000000.000	260000000000000.000	280000000000000.000	300000000000000.000	320000000000000.000	340000000000000.000	360000000000000.000	380000000000000.000	400000000000000.000	420000000000000.000	440000000000000.000	460000000000000.000	480000000000000.000	500000000000000.000	550000000000000.000	600000000000000.000	650000000000000.000	700000000000000.000	750000000000000.000	800000000000000.000	850000000000000.000	900000000000000.000	950000000000000.000	1000000000000000.000	1100000000000000.000	1200000000000000.000	1300000000000000.000	1400000000000000.000	1500000000000000.000	1600000000000000.000	1700000000000000.000	1800000000000000.000	1900000000000000.000	2000000000000000.000	2200000000000000.000	2400000000000000.000	2600000000000000.000	2800000000000000.000	3000000000000000.000	3200000000000000.000	3400000000000000.000	3600000000000000.000	3800000000000000.000	4000000000000000.000	4200000000000000.000	4400000000000000.000	4600000000000000.000	4800000000000000.000	5000000000000000.000	5500000000000000.000	6000000000000000.000	6500000000000000.000	7000000000000000.000	7500000000000000.000	8000000000000000.000	8500000000000000.000	9000000000000000.000	9500000000000000.000	10000000000000000.000	11000000000000000.000	12000000000000000.000	13000000000000000.000	14000000000000000.000	15000000000000000.000	16000000000000000.000	17000000000000000.000	18000000000000000.000	19000000000000000.000	20000000000000000.000	22000000000000000.000	24000000000000000.000	26000000000000000.000	28000000000000000.000	30000000000000000.000	32000000000000000.000	34000000000000000.000	36000000000000000.000	38000000000000000.000	40000000000000000.000	42000000000000000.000	44000000000000000.000	46000000000000000.000	48000000000000000.000	50000000000000000.000	55000000000000000.000	60000000000000000.000	65000000000000000.000	70000000000000000.000	75000000000000000.000	80000000000000000.000	85000000000000000.000	90000000000000000.000	95000000000000000.000	10000000000000000
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-------------------



MASTERSIZER



Informe de Parámetros

Nombre de la muestra: 060806 - Average	Nombre SOP:	Medido: Jueves, 17 agosto 2006 5:18:07 PM	
Fuente y Tipo de Muestra Works	Medido por: Roderick	Analizado: Jueves, 17 agosto 2006 5:18:08 PM	
Ref. lote a granel de muestra	Fuente Resultados: Promediado		
Modelo Instrumento: Mastersizer 2000	Canales de datos mostrados 02	Longitud haz: 1.35 mm	
Número de serie Instrumento: MAL100459	Versión kernel instrumento 1.00	Número de firma instrumento: 1.05	
Versión software: 5.22			
Nombre accesorio Hydro 2000µP (A)	Código Accesorio: 6		
Nombre partícula: Insulina RI Partícula: 1.600	Modelo Análisis: Fin general Absorción: 0 RI Dispersante: 1.360	Sensibilidad: Normal Intervalo de Tamaños: 0.020 a 2000.000 um Número de bandas de resultado: 70	Emulación Resultado: Apagado Unidades Resultado: Volumen
Nombre Dispersante: Etanol			
Número serie plano focal: 2688-LOS	Caracterizado el: viernes, 14 octubre 2006, 12:08:46 PM		
Número serie dispersión lateral: 11711977-S	Caracterizado el: miércoles, 19 marzo 2003, 1:39:31 PM		
Número serie ángulo grande: 11612665-S	Caracterizado el: miércoles, 19 marzo 2003, 1:39:32 PM		
Número serie dispersión trasera: 12612210-S	Caracterizado el: miércoles, 19 marzo 2003, 1:39:32 PM		
Número serie monitor láser: 11911965-S	Caracterizado el: miércoles, 19 marzo 2003, 1:39:33 PM		
Número serie luz azul: 1611950-S	Caracterizado el: miércoles, 19 marzo 2003, 1:39:33 PM		
Medición tiempo integración: 5000 ms	Autodilución: Apagada	Tiempo pausa autodilución: 0 seconds	Concentración: 0.0048
Alarma de concentración: Apagada	Alarma baja concentración disparada: No	Alarma alta concentración disparada: No	
Alarma de alineamiento disparada: No	Nivel alarma alineamiento: 60.0		
Alarma de fondo: Apagada	Alarma de fondo disparada: No		
Nombre expediente emulación resultado:	Datos expediente emulación resultados:		

Fig. 9 b

D.I. Muestra 080806

Compuesto: Insulina Bovina
 Disolvente: HCl 0,1N

Longitud de onda UV (nm): 276

Caudal: 28.3 l/min

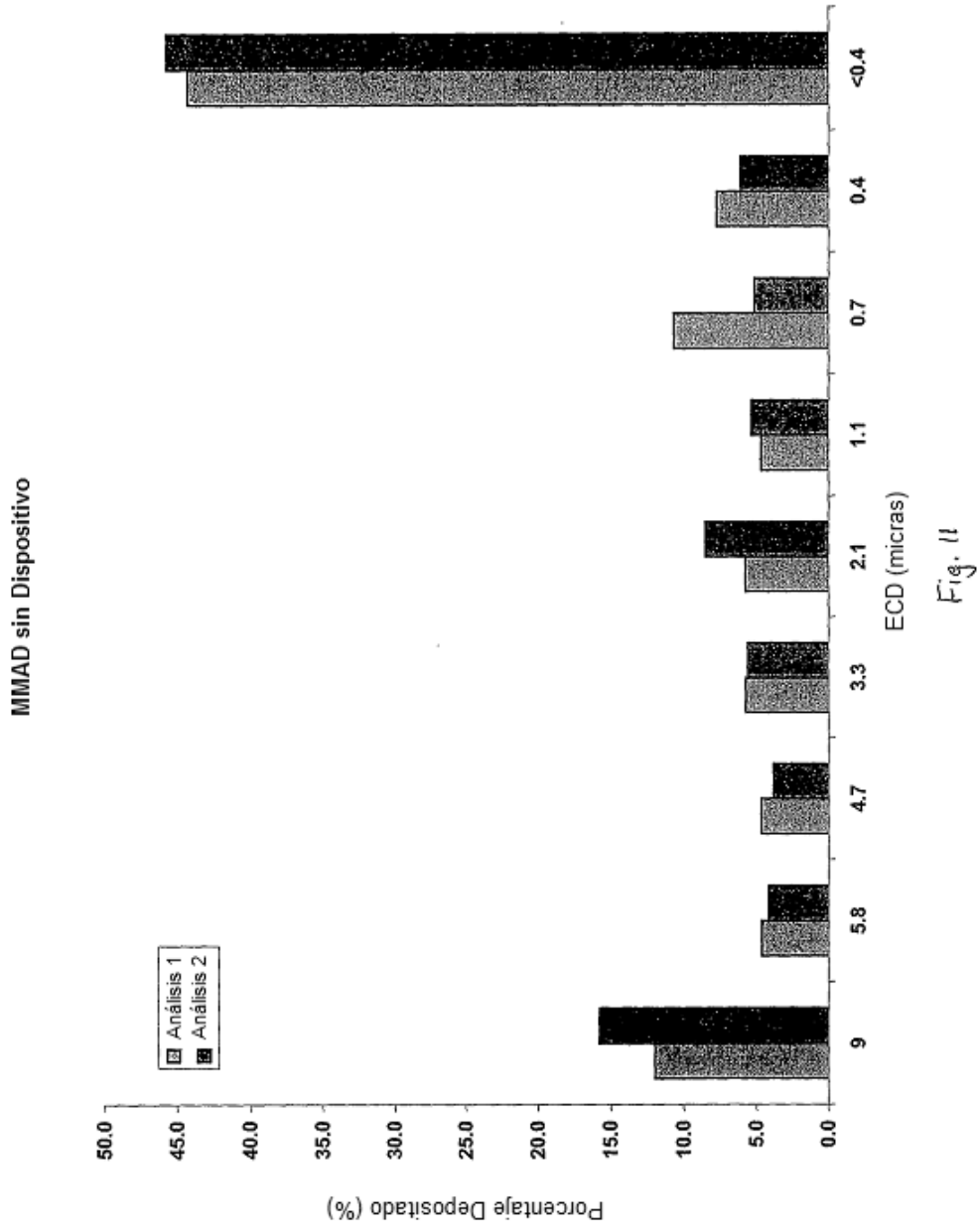
Duración: 10 segundos

Dispositivo: Handihaler (Boehringer Ingelheim)

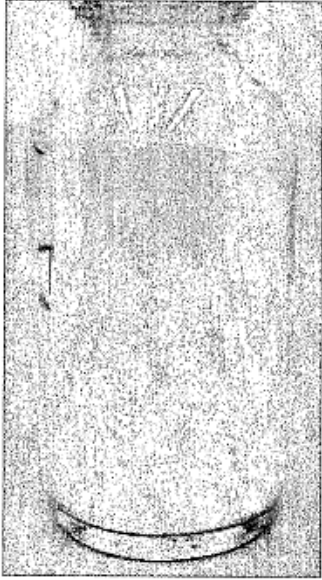
Cápsula: No.3 (Capsugel)

Comportamiento Aerosol de Muestra 080806						
Fase	ECD (µm)	Análisis 1			Análisis 2	
		Retención Cápsula	MMAD (%) con Dispositivo	MMAD (%) sin Dispositivo	MMAD (%) con Dispositivo	MMAD (%) sin Dispositivo
Cápsula + Dispositivo			6.4	-	6.1	-
0 + preseparator	9	11.2		12.0	14.8	15.8
1	5.8	4.3		4.6	3.9	4.1
2	4.7	4.4		4.7	3.6	3.8
3	3.3	5.4		5.7	5.2	5.6
4	2.1	5.4		5.8	7.9	8.4
5	1.1	4.3		4.6	5.0	5.3
6	0.7	9.9		10.6	4.8	5.1
7	0.4	7.2		7.7	5.7	6.1
Filtro	<0.4	41.5		44.3	43.0	45.8
Total		100.0		100.0	100.0	100.0
Dosis Cargada (mg)		3.0				1.8
Fración Inhalable (%)		88				84.2
Dosis Emitida (%)		94.1				94.1
Dosis Recuperada (%)		91.2				97.5

Fig. 10



Antes



Después



Fig. 12

Antes



Después



Fig. 13

Antes

Después



Fig. 14

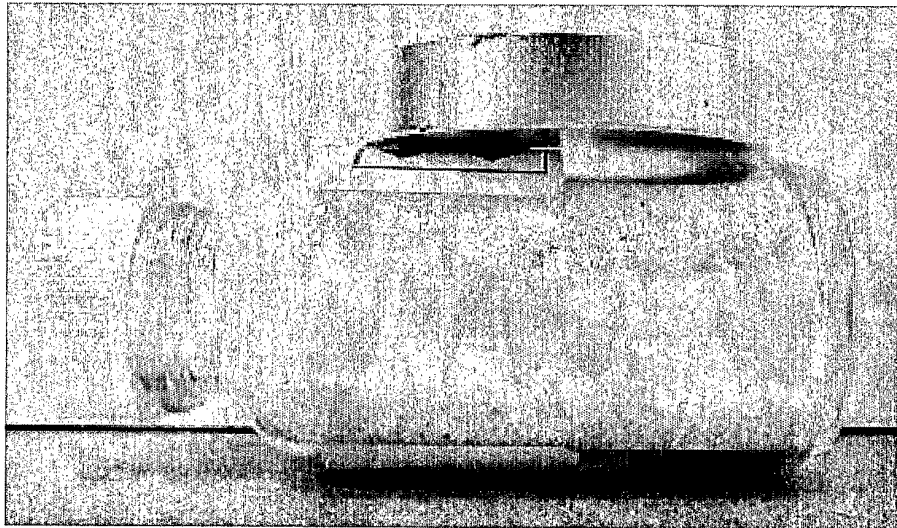
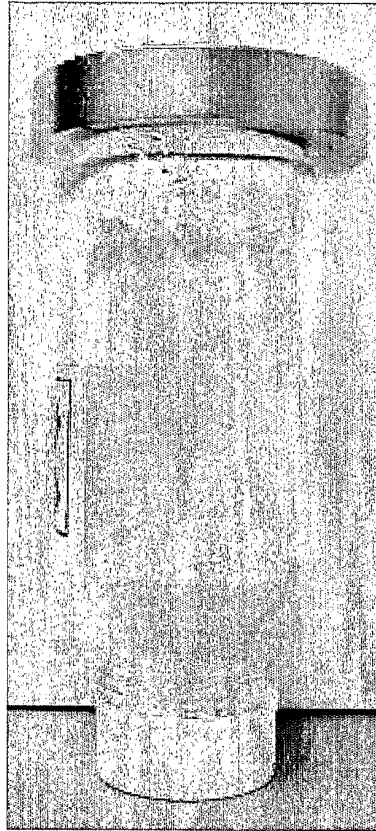


Fig. 15