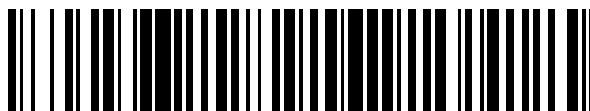


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 148**

51 Int. Cl.:

**B01J 19/26** (2006.01)

**B01J 2/04** (2006.01)

**B01J 4/00** (2006.01)

**B01J 2/06** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2008 PCT/SE2008/000683**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2009 WO09072953**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2008 E 08857378 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2219771**

54 Título: **Método para producir partículas usando fluidos subcríticos**

30 Prioridad:

**07.12.2007 SE 0702735**

**07.01.2008 US 19391**

**07.02.2008 US 13758**

**01.12.2008 WO PCT/SE2008/000674**

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

**21.02.2020**

73 Titular/es:

**XSPRAY PHARMA AB (PUBL) (100.0%)**

**Gunnar Asplunds Allé 32**

**171 63 Solna, SE**

72 Inventor/es:

**DEMIRBÜKER, MUSTAFA**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 744 148 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Método para producir partículas usando fluidos subcríticos

### 5 Campo técnico

La invención se refiere a un método para la producción controlada de un lote de partículas de tamaños y/o morfología predeterminados a partir de una solución que comprende una sustancia formadora de partículas disuelta o dispersa en un solvente. El método comprende i) mezclar la solución con un fluido dentro de una boquilla de pulverización, ii) 10 forzar a la mezcla a salir de la boquilla como un chorro (pulverización) a través de una salida de pulverización de la boquilla, y iii) separar y recolectar las partículas formadas de la mezcla. La nucleación y la formación de partículas tienen lugar después de la mezcla en la boquilla.

Las partículas formadas están destinadas típicamente a usarse en composiciones para uso in vivo, aunque también 15 son posibles otros usos.

Los términos “controlado(a)” y “control” se refieren principalmente a la producción repetible de lotes donde las partículas están dentro de los límites preestablecidos con respecto a las características de tamaño, como el tamaño medio de partícula, la distribución del tamaño de partícula, etc., y la homogeneidad entre partículas con respecto a la 20 morfología (es decir, las características cristalinas de las partículas individuales, por ejemplo, grado de amorfismo y/o propiedades cristalinas).

Todas las solicitudes de patentes y patentes emitidas citadas en la memoria descriptiva se incorporan en su totalidad como bibliografía. 25

### Antecedentes de la técnica

En los siguientes documentos, se describen varias disposiciones que incluyen boquillas que pueden usarse en la técnica de formación de partículas indicada anteriormente: EE.UU. 5.851.453 (WO 9501221), EE.UU. 6.063.188 y 30 EE.UU. 2006073087 (WO 9600610), EE.UU. 6.440.337 (WO 9836825), WO 9944733, EE.UU. 6.576.262 (WO 9959710), EE.UU. 7.150.766 y EE.UU. 6.860.907 (WO 0103821), WO 0115664, EE.UU. 2007116650 (WO 05061090), etc.

Véase también nuestra solicitud de patente internacional en trámite “Method and arrangement for the production of 35 particles” (Método y disposición para la producción de partículas), PCT/SE2008/000674, depositada el 1 de diciembre de 2008.

La dispersión mejorada de la solución por fluidos supercríticos (técnica SEDS) es una técnica de formación de 40 partículas del tipo definido anteriormente.

El uso de fluidos supercríticos ha dado resultados prometedores, pero funcionó principalmente para la producción a escala de laboratorio. Al escalar a escala de planta piloto, ha habido problemas crecientes con la obtención de partículas suficientemente pequeñas (tamaño medio) y/o partículas que presentan una distribución de tamaño 45 suficientemente estrecha.

Los solventes para la sustancia formadora de partículas han sido acuosos o no acuosos, dependiendo de las características de solubilidad y el tipo de sustancia a transformar en un estado particulado. Para los solventes acuosos, el problema con el tamaño y la distribución del tamaño ha sido más pronunciado que para los solventes no acuosos debido a una tendencia más fuerte a que las partículas formadas principalmente se agreguen. Para sustancias 50 biológicamente activas, como la mayoría de las proteínas, que requieren una estructura tridimensional específica para la actividad, y otros biopolímeros, normalmente se prefieren los solventes acuosos, ya que los solventes no acuosos y/o solventes orgánicos a menudo son desnaturizantes.

Una boquilla de pulverización típica ha contenido conductos internos separados para la solución y el fluido. Estos 55 conductos se han fusionado en una disposición de mezcla ascendente o en la salida de pulverización de la boquilla. En una variante típica, uno de los conductos se coloca dentro del otro conducto al menos al acercarse a la salida de pulverización y/o la disposición de mezcla, por ejemplo, con el conducto externo cilíndrico y coaxial con el conducto interno y un ángulo de fusión entre los dos conductos y entre las dos corrientes de esencialmente 0°. La boquilla se ha colocado típicamente en una cámara (cámara de recolección de partículas) donde las partículas formadas se han 60 separado y han sido recolectadas del solvente y el fluido usado. La productividad de las partículas ha sido baja. El

aumento de escala ha sido difícil principalmente debido al hecho de que las características y/o la morfología del tamaño de partícula cambiarán al aumentar la productividad al aumentar los parámetros de la boquilla, como las velocidades de flujo, las dimensiones del conducto interno, la concentración de la sustancia formadora de partículas en la solución, etc. Los intervalos disponibles para los tamaños medios y las distribuciones de tamaño de las partículas han sido 5 insatisfactorios para muchas sustancias, en particular para las partículas destinadas a usos farmacéuticos. Estos problemas se han acentuado más en lotes donde el tamaño de partícula medio deseado está en la parte más baja del intervalo de  $\mu\text{m}$ , por ejemplo,  $\leq 10 \mu\text{m}$ , como  $\leq 5 \mu\text{m}$  o  $\leq 3 \mu\text{m}$ .

Una solución prometedora para estos problemas se proporciona a través de la boquilla pulverizadora presentada en 10 el documento WO 2005061090. En esta boquilla, la corriente de fluido se fusiona con la corriente de la solución que contiene la sustancia en un ángulo  $\beta$  que está en el intervalo de  $30^\circ$  a  $150^\circ$ . En las variantes más importantes, el flujo de una de las corrientes, por ejemplo, la corriente de solución, en el punto de fusión, es cilíndrico con una dirección que coincide con la dirección del eje de este flujo cilíndrico, mientras que el flujo de la otra corriente es anular y se dirige radialmente hacia afuera con un centro posicionado en el eje del flujo cilíndrico. Véanse las figuras 1 a 3 del 15 documento WO 2005061090. Se ha demostrado que el diseño de la boquilla presentado en el documento WO 2005061090 facilitará una mayor productividad y un mejor control de la morfología, del tamaño medio de partículas y de la distribución de tamaños. Por lo tanto, ha sido posible reducir los tamaños medios y preparar lotes con distribuciones de tamaño más estrechas. A pesar de los resultados prometedores obtenidos con esta boquilla, todavía existe la necesidad de mejoras que faciliten una productividad aún mayor y/o el control de intervalos más amplios del 20 tamaño y la morfología para cubrir una mayor diversidad de sustancias y sus diferentes usos.

Los solventes orgánicos miscibles en agua, como el etanol, se han incluido como un modificador en la solución que contiene la sustancia formadora de partículas para facilitar la extracción de agua en el fluido, promoviendo así la nucleación y la formación de partículas. Véanse, por ejemplo, los documentos de los EE.UU. 6.063.188 y 2006073087 25 (WO 9600610). En otras variantes, el fluido ha estado en un estado supercrítico y contenía el modificador:

- Los documentos de los EE.UU. 7.108.867 y 2007009604 (WO 2002058674) describen un procedimiento donde la sustancia formadora de partículas se disuelve en agua junto con un agente que presenta una solubilidad con una dependencia negativa de la temperatura, y el fluido supercrítico contiene un líquido que es miscible tanto con agua 30 como con el fluido supercrítico. El procedimiento se lleva a cabo a una temperatura por encima del punto de turbidez del agente.
- El documento de los EE.UU. 6.461.642 (WO 0030613) describe un procedimiento donde se incluye agua en el fluido supercrítico antes de mezclarlo con la solución que contiene la sustancia formadora de partículas.

35 Véanse también los documentos de los EE.UU. 5.851.453 (WO 9501221), 6.063.188 y 2006073087 (WO 9600610).

Los fluidos supercríticos que contienen un solvente también se han usado para modificar partículas preformadas. Véase el documento de los EE.UU. 6.475.524 (WO 0030614). En los documentos WO 9501221 y WO 9600610 se ha sugerido reciclar el fluido supercrítico y/o llevar a cabo un 40 procedimiento SEDS en una disposición que comprende varias cámaras de recolección de partículas. Se sugiere que las cámaras se ejecuten en secuencia con la recolección de una cámara mientras se inicia otra cámara, es decir, un tipo de procedimiento continuo.

En el documento de los EE.UU. 20080193518 (Schering-Plough Corp.) se proporciona una discusión de la producción 45 de partículas por precipitación antisolvente de una solución que contiene la sustancia formadora de partículas en forma disuelta.

A pesar de los buenos resultados con el fluido supercrítico, se ha demostrado que hay sustancias para las cuales la técnica de formación de partículas a la que se hizo referencia anteriormente es insuficiente con respecto a la obtención 50 de lotes con las características de partículas deseadas. Se desean métodos alternativos económicamente factibles que puedan usarse para sustancias formadoras de partículas que sean problemáticas cuando se usan métodos que normalmente se consideran factibles, teniendo en cuenta los costos relacionados con a) el fluido, b) el aparato usado para producir las partículas y c) la facilidad de aumentar la productividad, etc.

## 55 OBJETOS DE LA INVENCION

Los objetivos principales son proporcionar mejoras con respecto a al menos uno de los problemas mencionados anteriormente, en particular resolver problemas relacionados con la productividad y/o el control del tamaño y/o la morfología. 60

Por lo tanto, un primer objeto es diseñar un nuevo método económicamente factible que sea del mismo tipo que el método definido bajo el título "Campo técnico". El nuevo método debería ser aplicable preferentemente a una o más sustancias formadoras de partículas, incluyendo preferentemente al menos una sustancia para la cual la escala de laboratorio, la escala de la planta piloto y/o la producción a gran escala de partículas de características predeterminadas y deseadas son problemáticas a la hora de usar dióxido de carbono supercrítico como el fluido.

5 Un segundo objeto es producir lotes de partículas de manera controlada, cada uno de los cuales presenta partículas con

10 a) un diámetro medio de partícula en el intervalo  $\leq 20 \mu\text{m}$ , como  $\leq 10 \mu\text{m}$ ,  $\leq 5 \mu\text{m}$ ,  $\leq 3 \mu\text{m}$  o  $\leq 2 \mu\text{m}$ , con un límite inferior de  $0,1 \mu\text{m}$  o  $0,5 \mu\text{m}$ , y/o

b) una distribución del tamaño de partícula con  $\geq 80 \%$  de las partículas dentro de un intervalo de un ancho de  $\leq 30 \mu\text{m}$ , como  $\leq 20 \mu\text{m}$ ,  $\leq 15 \mu\text{m}$ ,  $\leq 10 \mu\text{m}$ ,  $\leq 5 \mu\text{m}$ ,  $\leq 3 \mu\text{m}$  o  $\leq 2 \mu\text{m}$ . Se pueden concebir lotes donde el ancho es aún menor, como  $\leq 1 \mu\text{m}$  o  $\leq 0,5 \mu\text{m}$ , preferentemente para lotes con tamaños medios de partículas de  $\leq 3 \mu\text{m}$ , y/o

15 c) una distribución de tamaño de partícula donde al menos el  $80 \%$  de las partículas está dentro de un intervalo de tamaño que presenta un ancho de  $\leq 75 \%$ , tal como  $\leq \pm 50 \%$  o  $\leq \pm 25 \%$  del diámetro medio de partícula.

20 Los términos "tamaño de partícula", "diámetro de tamaño de partícula" y "distribución del tamaño de partícula" en esta memoria descriptiva se refieren a valores obtenidos como se indica en la Parte experimental (difracción láser mediante el uso del Mastersizer 2000 de Malvern Instruments Ltd, Worcestershire, Reino Unido). Para el significado de "tamaño medio de partícula" o "diámetro medio de partícula", véase también la Parte experimental.

25 Un tercer objeto es permitir la producción controlada de lotes de partículas, cada uno de los cuales presenta partículas con una homogeneidad entre partículas mejorada con respecto a las características morfológicas, tales como el tipo de cristal o el grado de amorfismo y/o características cristalinas. En otras palabras, este subobjeto generalmente significa la producción de lotes donde  $\geq 50 \%$ , como  $\geq 60 \%$ ,  $\geq 70 \%$ ,  $\geq 80 \%$ ,  $\geq 90 \%$  o  $\geq 95 \%$  de las partículas individuales de un lote presentan el mismo equilibrio entre características cristalinas y de amorfismo y/o entre diferentes formas cristalinas.

30 Un cuarto objeto es hacer posible la producción controlada de lotes de partículas con una productividad de  $\geq 0,5 \text{ g/h}$ , como  $\geq 1,0 \text{ g/h}$ ,  $\geq 2,0 \text{ g/h}$ ,  $\geq 5,0 \text{ g/h}$  o  $\geq 10 \text{ g/h}$  por cámara usada para separar y recolectar las partículas producidas o por disposición de producción donde hay una o más cámaras de recolección de partículas. Este subobjeto incluye proporcionar una disposición de producción donde estos intervalos sean factibles.

35 Un quinto objeto es lograr una combinación de dos o más de los objetos y/o subobjetos indicados anteriormente. Las combinaciones preferidas incluyen niveles de productividad como se indicó anteriormente.

## FIGURAS

La **figura 1** ilustra una variante típica de una boquilla de la disposición inventiva

40 La **figura 2** ilustra una boquilla preferida y corresponde a las figuras 1 a 3 del documento WO 2005061090.

La **figura 3** ilustra otra boquilla preferida y corresponde a la figura 5 del documento WO 2005061090.

Las **figuras 4a y 4b** ilustran una cámara de recolección que contiene dos o más boquillas de pulverización. La fig. 4a muestra la cámara de recolección desde arriba, mientras que la fig. 4b proporciona una vista lateral.

45 Las **figuras 5a y 5b** ilustran la presencia de dos o más cámaras de recolección de partículas en la misma disposición de producción. La fig. 5a muestra las cámaras de recolección desde arriba, mientras que la fig. 5b proporciona una vista lateral de las mismas.

Las **figuras 6a y 6b** ilustran una disposición con una boquilla basada en dos conductos de transporte interno coaxial (uno para el fluido y otro para la solución) y un ángulo de fusión de aproximadamente  $0^\circ$ .

50 La **figura 7** ilustra otra disposición con la boquilla descrita en la fig. 2. Dos conductos de transporte interno coaxial (uno para el fluido y otro para la solución) y un ángulo de fusión de aproximadamente  $0^\circ$ .

Los números de referencia en las figuras comprenden tres dígitos. El primer dígito se refiere al número de la figura y el segundo y el tercer dígito al elemento específico. Los elementos correspondientes en las diferentes figuras presentan, por regla general, el mismo segundo y tercer dígito.

## 55 LA INVENCION

El presente inventor ha reconocido que estos objetos pueden lograrse al menos parcialmente si se usa agua en estado subcrítico como el fluido en el método definido en la página 1, 1<sup>er</sup> párrafo. Se ha descubierto además que resulta favorable para el método y la disposición si la boquilla presenta dos conductos de transporte interno que son coaxiales entre sí como se discute a continuación en esta memoria descriptiva. Uno de estos conductos es para el fluido y el

otro para la solución.

El presente inventor además ha reconocido que también se puede lograr un logro parcial si se permite que el fluido que ingresa a la mezcla (etapa (i)) contenga un agente que influya en los tamaños de las partículas obtenidas, es decir, un denominado "agente de compensación", preferentemente sin causar la separación del fluido o de la mezcla de fluidos/solución en fases distintas (una fase líquida y una fase fluida, por ejemplo). El agente de compensación se puede introducir en la corriente de fluido, es decir, de manera ascendente respecto de la posición de la mezcla de la corriente de fluido con la corriente de líquido. Las posiciones típicas para la introducción son: a) un tanque de almacenamiento para el fluido ubicado de manera ascendente respecto de la boquilla de pulverización, o b) un conducto de transporte entre dicho tanque de almacenamiento y la boquilla, que incluye varias funciones que pueden ser parte o estar conectadas a (= ubicadas a lo largo de) el conducto, o c) a un conducto de transporte para el fluido dentro de la boquilla, es decir, entre la entrada de este conducto y la posición de mezcla en la etapa (i). Los efectos de agregar un agente de compensación que no causa separaciones de fase líquida/fluida, en estas posiciones, en los tamaños de partícula y/o la morfología son tremendos e inesperados.

El presente inventor también ha reconocido que no es posible alcanzar un aumento suficiente de la productividad para una producción rentable a gran escala de partículas mediante a) dimensiones crecientes de boquillas o parámetros tales como velocidad de flujo, concentraciones, etc., o b) la ejecución de varias boquillas/cámaras en secuencia. En cambio, es más factible igualar la etapa de pulverización en la disposición ejecutando varias boquillas de pulverización al menos parcialmente en paralelo. En otras palabras, mediante el uso de una disposición de producción donde hay (i) dos o más boquillas de pulverización colocadas en la misma cámara de recolección y/o (ii) dos o más cámaras de recolección que contienen una, dos o más boquillas de pulverización.

Un aspecto principal de la invención es un método para producir un lote de partículas de una sustancia donde las partículas presentan tamaños predeterminados (medidos principalmente como diámetro medio de partículas y/o distribución de tamaños de partículas) y/o morfología. El método comprende las etapas de:

- (i) mezclar dentro de una boquilla de pulverización (101, 201, 301) y bajo condiciones de flujo una corriente de una solución (102, 202) donde la sustancia formadora de partículas se disuelve o dispersa en un solvente con una corriente de un fluido (103, 203) que es capaz de actuar como un antisolvente,
- (ii) pasar la mezcla obtenida en la etapa (i) en forma de una pulverización (204) a través de una salida de pulverización (109, 209, 309) de la boquilla (101, 201, 301), y
- (iii) separar y recolectar las partículas de dicha mezcla.

La relación entre las velocidades de flujo volumétrico en la corriente de solución (102, 202) y la corriente de fluido (103, 203) y/o la concentración de la sustancia formadora de partículas en la solución se seleccionan para promover la nucleación y la formación de las partículas en la mezcla. La boquilla (101, 201, 301, 401, 501) está en comunicación de pulverización con una cámara de recolección de partículas (105, 405, 505) donde se lleva a cabo la etapa (iii). La comunicación de pulverización en este contexto significa que la pulverización se dirige a la cámara de recolección.

El rasgo característico principal del método comprende que el solvente es un líquido y el fluido está en un estado subcrítico en forma de un líquido acuoso. Con preferencia, la boquilla comprende al menos dos conductos de transporte interno que son coaxiales entre sí y están destinados al transporte interno de fluido y solución de la boquilla, respectivamente. Los detalles adicionales sobre el solvente, el fluido y los conductos coaxiales se proporcionan a continuación bajo los títulos "La corriente de fluido y la corriente de solución" y "La boquilla de pulverización".

En aspectos secundarios, el método puede comprender, además:

- A) la etapa adicional (iv) de proporcionar uno o más agentes de compensación (107, 207) a la corriente de fluido (103, 203), es decir, en una posición ascendente de la posición de mezcla (108), y/o
- B) llevar a cabo al menos las etapas (i) y (ii) simultáneamente en dos o más boquillas de pulverización separadas (401a, b..., 501a, b...) que pertenecen a la misma disposición de producción donde hay una, dos o más cámaras de recolección de partículas en comunicación de pulverización con las boquillas de pulverización con
- (a) al menos dos de las boquillas colocadas en comunicación de pulverización con la misma cámara de recolección de partículas (405), y/o
- (b) cada una de las dos o más cámaras de recolección de partículas (505a, b...) que contienen al menos una boquilla (501a, b...) (que contiene = colocado en comunicación de pulverización con).

El método se lleva a cabo típicamente en la disposición de producción que se describe a continuación. En el caso de

haber varias boquillas de pulverización y cámaras de recolección de partículas, las mismas forman parte de la misma disposición de producción. El significado del término “simultáneo” se proporciona a continuación.

El tamaño medio, la distribución del tamaño y la morfología de las partículas en los lotes producidos están típicamente dentro de los límites proporcionados bajo el título “Objetos de la invención”.

Las etapas (i) a (iii), posiblemente con una o más etapas adicionales insertadas entre las etapas (i) y (ii), y/o entre las etapas (ii) y (iii).

10 La caída de presión a través de la boquilla (101, 201, 301), el tipo de solvente en la solución, el tipo de fluido, la relación entre las velocidades de flujo volumétrico de la solución y las corrientes de fluido en la mezcla, la(s) concentración(es) y el tipo de agente(s) de compensación en el fluido en la mezcla, etc., se seleccionan para que sean eficaces en la promoción de la nucleación y la formación de partículas, proporcionando partículas de los tamaños y/o morfología predeterminados en la salida de pulverización (109, 209, 309). Preferentemente, ni la mezcla de la corriente de fluido con la corriente de solución, ni el agente de compensación con la corriente de fluido deberían causar la separación de fases en fases líquidas/fluidas, es decir, se prefiere un sistema de una fase (excepto por las partículas deseadas formadas en el procedimiento).

Otro aspecto principal de la descripción es una disposición de producción (100) (= aparato, equipo de producción, aparato de producción) que se usará en el método definido en la página 1, 1<sup>er</sup> párrafo. La disposición se ilustra en los dibujos y comprende al menos:

a) una boquilla de pulverización (101, 201, 301) que presenta un conducto de transporte interno (210 o 212, 310 o 312) con una entrada (111, 113, 211, 213) para el fluido, un conducto de transporte interno (210 o 212, 310 o 312) con una entrada (111, 113, 211, 213) para la solución, y una disposición de mezcla (114, 214, 314) para mezclar el fluido y la solución entre sí de manera descendente respecto de los conductos de transporte interno (210, 212, 310, 312), y una salida de pulverización (109, 209, 309),

b) una cámara (105) que contiene la salida de pulverización (109) y una función de separación (115) para separar y recolectar las partículas producidas de la mezcla de fluidos/solución (= cámara de recolección de partículas), y

c) un conducto de transporte (116, 216) externo a la boquilla para transferir fluido (103, 203) a la entrada de fluido (111, 113, 211, 213) de la boquilla (101, 201).

El término “que contiene” en el inciso (b) significa que la pulverización se dirige a la cámara de recolección de partículas (105), es decir, está en comunicación de pulverización con la cámara.

El rasgo característico principal de la disposición es que comprende

a) uno o más conductos de entrada para introducir un agente de compensación (107, 207) y/o fluido previamente usado (106, 206) en el procedimiento (método) en una posición en la corriente de fluido (103, 203) de manera ascendente respecto de la disposición de mezcla (114, 214), por ejemplo, a través de la entrada/conductos (117/139, 217/239 y 118/119, 218/219, respectivamente) en la corriente de fluido (103, 203) del procedimiento, es decir, y/o

b) dos o más boquillas de pulverización (401a, b..., 501a, b...) con al menos dos de ellas en comunicación de pulverización con

i) la misma cámara de recolección (405) y/o

ii) diferentes cámaras de recolección (505a, b...) cada una de las cuales contiene al menos una, dos o más boquillas de pulverización, y/o

c) una función de reciclaje (118 + 119 + 120, 218 + 219) para reciclar fluido (106, 206) usada en el procedimiento hacia dentro de la corriente de fluido (103, 203) a través de al menos una entrada (118, 218), es decir, en una posición ascendente respecto de la disposición de mezcla (114, 214).

La función de reciclaje está destinada principalmente a variantes de los métodos definidos en la página 1, 1<sup>er</sup> párrafo, para los cuales el fluido es un fluido orgánico o inorgánico supercrítico o subcrítico no acuoso. Véase, por ejemplo, la discusión sobre fluidos a continuación.

Como se ilustra en los dibujos, la disposición (100) también comprende un conducto de transporte (121, 221) para transferir la solución a la boquilla (101, 201) además del conducto de transporte de fluido (116, 216) ya mencionado.

Uno o ambos conductos de transporte externo de la boquilla se pueden conectar en su extremo ascendente a un tanque de almacenamiento para el fluido o la solución (122 y 123, respectivamente). Normalmente también están

equipados con las funciones apropiadas para el control de la temperatura (incluyendo, por ejemplo, elementos de calentamiento (141) y/o de control de presión y flujo (124a, b, c) (incluyendo, por ejemplo, válvulas, bombas, etc.) para soportar la temperatura, las velocidades de flujo y/o las presiones requeridas en la cámara de recolección (105) y en la corriente de fluido (103, 203) ascendente de esta cámara (105), por ejemplo, soportando un estado subcrítico o supercrítico del fluido y/o la mezcla de fluidos/solución y/o el tamaño medio predeterminado, la distribución del tamaño y/o la morfología de las partículas a producir. Un tanque de almacenamiento, por ejemplo, para el fluido (122), puede tener la forma de un tubo presurizado o puede conectarse a dicho tubo si se usa un fluido supercrítico.

Si la función de reciclaje (c) está presente, preferentemente hay una función (120) para separar el fluido de la mezcla de fluidos/solución, es decir, para proporcionar un fluido disminuido en el solvente. Esta función (120) se coloca de manera ascendente respecto de la cámara de recolección de partículas (105). Si está presente, esta función (120) generalmente presenta la forma de un ciclón. El extremo descendente (salida) de la cámara de recolección (105) y el extremo ascendente de la función de separación de fluidos (120) se conectan entre sí a través de un conducto de transporte (125) que normalmente contiene un regulador de contrapresión (126) para permitir cambios en la velocidad de flujo a través de la salida de pulverización (109). La función de separación de fluidos (120) típicamente contiene un conducto de salida (127) con una válvula (128) para permitir la salida del solvente liberado de (por ejemplo, disminuido en) fluido y una salida (129) para el fluido liberado de (por ejemplo, disminuido en) solvente. En esta posición, el solvente está en estado líquido y el fluido en el estado gaseoso si se usa en un estado supercrítico en la boquilla. En las variantes adaptadas para la recirculación de fluido de regreso al procedimiento, el conducto de salida de fluido (119, 219) de la función de separación de fluido (120) se conecta típicamente a través de un conducto de entrada (118, 218) a la corriente de fluido (103, 203), es decir, en una posición ascendente de la disposición de mezcla (114, 214) como se discute en otra parte de esta memoria descriptiva.

### La boquilla de pulverización

Como ya se mencionó, la boquilla de pulverización comprende una salida (109, 209, 309) donde se puede formar una pulverización (chorro), una disposición para mezclar (214, 314) la solución con el fluido y conductos de transporte interno (210, 212, 310, 312) para el fluido y la solución, respectivamente. En variantes preferidas, la boquilla también comprende una microcavidad de mezcla (214') como parte de la disposición de mezcla (214) y/o un conducto de transporte de salida (230) que guía la mezcla desde la disposición de mezcla (214) a la salida de pulverización (109). Si tanto un conducto de salida (230) como una cavidad de mezcla (214') están presentes, los mismos pueden coincidir de manera parcial o total. En las variantes preferidas, uno de los conductos de transporte mencionados anteriormente (210, 212, 310, 312) está dentro del otro, preferentemente por ser coaxial entre sí, como se describió anteriormente para las boquillas de pulverización antes conocidas y usadas en el campo.

La mezcla en la disposición de mezcla (214, 314) se promueve mediante la creación de turbulencia cuando la corriente de fluido y la corriente de solución se fusionan. Para este propósito, la disposición de mezcla puede contener algún tipo de obstáculo para el flujo directo en o ascendente respecto de la posición donde se fusionan la corriente de solución y la corriente de fluido, por ejemplo, diseñando los conductos en cuestión (por ejemplo, como una cavidad de mezcla) con medios mecánicos de alteración del flujo, como con un giro o doblez abrupto (típicamente  $\geq 30^\circ$ ) y/o un cambio abrupto en la dimensión transversal (ensanchamiento o estrechamiento). Las disposiciones de mezcla adecuadas comprenden que la corriente de solución (202, 302) y la corriente de fluido (203, 303) se fusionen en un ángulo  $\beta$  seleccionado de entre el intervalo de  $0^\circ$  a  $180^\circ$ , típicamente con una cavidad de mezcla descendente respecto del punto de fusión. Los ángulos de fusión preferidos  $\beta$  se seleccionan de entre el intervalo de  $30^\circ$  a  $150^\circ$ , tal como de  $85^\circ$  a  $105^\circ$ , siendo  $90^\circ$  el valor más preferido. En la mayoría de los casos, esto también significa que los conductos de transporte interno de la boquilla (210, 212, 310, 312) para la solución y el fluido, respectivamente, se fusionan en un ángulo  $\beta'$  que también se selecciona de entre el mismo intervalo que el ángulo  $\beta$  con las mismas preferencias.

Los conductos de transporte interno de las boquillas preferidas son coaxiales y se ilustran en las figuras 2 y 3 con absoluta preferencia por el tipo descrito en la figura 2. Estas boquillas presentan una parte descendente (231, 331) y una parte ascendente (232, 332). La parte descendente obstaculiza el flujo directo a través del extremo descendente de al menos uno de los conductos de transporte interno de la boquilla (210, 212, 310, 312), transformando así la dirección del flujo de la corriente que pasa a través de este extremo en un flujo anular en forma de disco que comprende un componente radial dirigido hacia afuera y que pasa a través de una ranura (233, 333) definida entre la parte descendente (231, 331) y la parte ascendente (232, 332). Después, este flujo en forma de disco se fusiona con el flujo del otro conducto de transporte interno en un ángulo de fusión  $\beta$  que está en el intervalo indicado anteriormente con las mismas preferencias. El flujo combinado sale de la boquilla como una pulverización anular que preferentemente se dirige de manera radial hacia afuera, posiblemente comprendiendo un componente axial. Si no hay ningún componente axial disponible, la dirección de pulverización definirá un ángulo de  $90^\circ$  con la dirección axial de los conductos de transporte interno coaxial (= de la boquilla). Si un componente axial se encuentra presente, el ángulo se

desviará de 90°. Cada conducto de transporte interno (210, 212) finaliza cuando se fusiona con el otro (en la disposición de mezcla), es decir, un conducto de transporte interno de boquilla para el cual el flujo ha sido obstaculizado mediante la parte descendente (231, 331) también comprende también una parte (234 + 235, 334 + 335) de la ranura (233, 333).

5

- Por lo tanto, la variante de la figura 2 comprende una parte descendente (231) y una parte ascendente (232) (= la parte inferior y la parte superior en el dibujo). En la parte ascendente (232) hay un conducto de transporte interno (212) y un conducto de transporte cilíndrico externo (210) coaxial con el conducto de transporte interno (212). La ranura (233) definida entre las partes descendentes y ascendentes (231, 232) abarca en la dirección descendente un
- 10 conducto anular en forma de disco (234 + 235) más una disposición de mezcla anular/cavidad de mezcla (214/214') más un conducto de salida anular (230) para la mezcla obtenida más una salida de pulverización anular (209). El flujo directo en el conducto de transporte cilíndrico exterior (210) es obstaculizado por la parte descendente (231) y se transforma en un flujo anular en forma de disco dirigido radialmente hacia afuera en el conducto en forma de disco (234, 235). La parte descendente (231) también está diseñada para obstaculizar el flujo directo de la corriente en un
- 15 conducto de transporte interno (212), pero la obstaculización se lleva a cabo dentro de la parte descendente (231) mediante la transformación la corriente interna en una corriente cilíndrica de dirección de flujo opuesta con un diámetro que es mayor que el diámetro del flujo cilíndrico de la corriente externa original. Esta última transformación de flujo se logra diseñando la parte descendente (231) con una extensión hacia adelante (236) del conducto de transporte interno (212) seguida de un conducto en forma de disco (237) y un conducto cilíndrico conectado (238) al mismo que entra
- 20 una dirección que es opuesta a la dirección de la extensión delantera (236) para que pueda fusionarse con parte (234) del conducto en forma de disco (234 + 235) de manera ascendente del conducto de transporte externo (210) en el extremo ascendente de la disposición de mezcla (214). El ángulo de fusión  $\beta'$  es de 90° en esta figura 2. Otros ángulos de fusión se pueden lograr al
- 25 a) diseñar la superficie de la parte descendente (231) en el punto de la fusión con un ángulo  $< \text{o} > 90^\circ$  en relación con el eje del conducto cilíndrico (238), o  
b) hacer que el conducto cilíndrico (238) sea cónico.

Si se crean ángulos de fusión diferentes de 90° de esta manera, entonces es apropiado diseñar también la superficie

30 de acoplamiento de la parte ascendente con una curvatura coincidente.

La figura 3 proporciona una variante con una parte de obstaculización descendente (331) que no contiene partes de los conductos internos de transporte de fluido y solución. La parte ascendente (332) comprende los conductos de transporte cilíndricos coaxiales (310, 312), uno para la solución y otro para el fluido. La parte descendente (331)

35 obstaculiza el flujo directo en ambos conductos en la misma posición. La ranura (333) entre las dos partes proporciona la transformación de una corriente cilíndrica en una corriente en forma de disco con un flujo dirigido radialmente hacia afuera en el conducto en forma de disco (334 + 335), mezclándose con la corriente cilíndrica exterior en la disposición de mezcla anular (314), y el transporte de la mezcla en el conducto de transporte de salida anular (330) a una salida de pulverización anular (309). Los ángulos de fusión  $\beta$  y  $\beta'$  son de 90°. Se pueden lograr otros ángulos de fusión

40 haciendo que la superficie de la parte descendente en el punto de fusión sea cónica y diseñando la superficie de acoplamiento de la parte ascendente con una curvatura coincidente.

Para las variantes de boquilla donde los conductos de transporte interno (210, 212, 310, 312) son coaxiales, se prefiere usar un conducto de transporte interno (212, 312) para la corriente de solución (202, 302) y un conducto de transporte

45 externo (210, 310) para la corriente de fluido (203, 303) como se indica en los dibujos

En incluso otras variantes de boquillas de pulverización que contienen conductos de transporte interno de tipo exterior e interior, no hay ninguna parte descendente que obstaculice el flujo directo de las corrientes. Se cree que estos tipos de boquillas son menos preferidas y se ilustran en las figuras 3 y 4 del documento de los EE.UU. 5.851.453 (WO

50 9501221). La disposición de mezcla de las boquillas ilustradas en estas figuras comienza en la salida del conducto interno (31) y se extiende hasta la salida del conducto externo (41) que también es la salida de la boquilla de pulverización. La cavidad de mezcla se define entre las salidas de los conductos interno y externo. El ángulo de fusión entre los conductos de transporte para la solución y el fluido, respectivamente, será de aproximadamente 0°. Los números de referencia son los mismos que se indican en el documento WO 9501221 (EE.UU. 5.851.453). Véanse

55 también los documentos WO 9600610 (EE.UU. 6.063.188 y EE.UU. 2006073087).

En otras variantes de boquillas, la mezcla de fluidos/solución se mezcla con otras corrientes, por ejemplo, que contienen un fluido subcrítico o supercrítico o un líquido/solvente, antes de salir a través de la salida de pulverización/hacia la cámara de recolección de partículas. Véase, por ejemplo, el documento de los EE.UU. 6.440.337

60 (WO 9836825).



La dirección de pulverización de las boquillas de pulverización mencionadas anteriormente donde uno de los conductos de transporte se coloca dentro del otro puede ser puramente axial y/o puramente radial en relación con estos conductos de transporte.

5

El ajuste de la velocidad de flujo a través de la boquilla se lleva a cabo ajustando la diferencia de presión a través de la boquilla (201, 301), por ejemplo, ajustando el regulador de contrapresión (126) de manera descendente respecto de la cámara de recolección de partículas (105) y/o cambiando la salida de los medios de regulación de presión (bombas, válvulas, etc.) (124a, b) de manera ascendente respecto de la boquilla. En las variantes que presentan

10 obstáculos de flujo ajustables, estos se pueden usar para ajustar con precisión la velocidad del flujo a través de la salida de pulverización (209, 309). Por ejemplo, en el tipo de boquillas que se ilustra en las figuras 2 y 3 y también en el documento de los EE.UU. 2007116650 (WO 05061090), el ancho de la ranura (233, 333) formada entre la parte descendente (231, 331) y la parte ascendente (232, 332) es típicamente ajustable mediante la disposición de manera tal que una o ambas de las dos partes sean axialmente móviles una en relación con la otra. Al cambiar el ancho de la

15 ranura, la velocidad del flujo volumétrico a través de la ranura (233, 333) cambiará. El ajuste fino de la velocidad de flujo a través del ancho se obtiene si las dos partes (231, 232, 331, 332) se presionan entre sí mediante una cadena, un amortiguador de gas u otros medios elásticos y/o compresibles unidos a una fuerza de compresión ajustable. Véase además el documento de los EE.UU. 2007116650(WO 05061090).

20 Las dimensiones adecuadas de los conductos y las aberturas en las boquillas indicadas anteriormente se pueden encontrar en las patentes y las solicitudes de patentes antes citadas.

Durante el método definido en la página 1, 1<sup>er</sup> párrafo, usando fluidos subcríticos que a presión atmosférica y temperatura ambiente son líquidos, la presión dentro de la disposición inmediatamente ascendente y descendente de

25 la boquilla es típica y significativamente menor que cuando se usan fluidos supercríticos, pero típicamente > 1 bar, como  $\geq 1,25$  bar,  $\geq 2$  bar o  $\geq 5$  bar, con límites superiores típicos de 30 bar, 20 bar o 10 bar. La temperatura puede bajar a temperatura ambiente o incluso menos, siempre que el fluido permanezca en estado líquido. El método de la invención cae en esta categoría, es decir, el fluido es un líquido acuoso.

30 Para las variantes del método definido en la página 1, 1<sup>er</sup> párrafo, usando fluidos supercríticos, la presión dentro de la disposición inmediatamente ascendente y descendente de la boquilla se ubica típicamente por encima de la presión crítica ( $P_c$ ) y la temperatura crítica ( $T_c$ ) del fluido usado. Para la presión, esto generalmente significa una presión en el intervalo  $(1,0-7,0) \times P_c$  o en el intervalo  $\geq 10$  bar, adecuadamente  $\geq 20$  bar, con preferencia por  $\geq 30$  bar, mayor que la  $P_c$  con límites superiores ilustrativos de 100 bar, 200 bar y 300 bar más alto que la  $P_c$ . La expresión "por encima de

35 la  $T_c$ " (en °C) generalmente significa dentro de  $(1,0-4,0) \times T_c$  o dentro del intervalo de  $\geq 5$  °C, adecuadamente  $\geq 10$  °C, con preferencia por  $\geq 15$  °C por encima de la  $T_c$  con límites superiores ilustrativos de 10 °C, 40 °C y 50 °C por encima de la  $T_c$ .

Para los fluidos que están en estado gaseoso a temperatura ambiente y a presión atmosférica y se usan en un estado

40 subcrítico, la presión se encuentra típicamente dentro de los intervalos indicados anteriormente y la temperatura se ubica por debajo de la temperatura crítica, como en el intervalo  $(0,9-1,0) \times T_c$

Para los métodos definidos en la página 1, 1<sup>er</sup> párrafo, usando fluidos subcríticos, las caídas de presión adecuadas a través de la boquilla (201, 301) se encuentran típicamente en el intervalo  $\geq 1,25$  bar,  $\geq 2$  bar o  $\geq 5$  bar, con límites

45 superiores típicos de 30 bar, 20 bar 10 bar, con valores preferidos en el intervalo 1,5-10 bar, tal como de 2 a 5 bar. Para los métodos que usan fluidos supercríticos, se pueden encontrar caídas de presión adecuadas en el intervalo de 10 a 60 bar, como  $\geq 10$  bar, pero  $\leq 50$  bar, como  $\leq 40$  bar o  $\leq 30$  bar.

La velocidad de flujo a través de la salida de pulverización (209, 309) debe seleccionarse de entre el intervalo de 50 a

50 200 ml/min, con valores preferidos en muchos casos de al menos 75 ml/min. En el extremo ascendente de la disposición de mezcla (114, 214, 314), la velocidad de flujo volumétrico de la corriente de solución (102, 202, 302) que contiene la sustancia formadora de partículas se selecciona típicamente para que sea menor, como  $\leq 90$  %,  $\leq 80$  % o  $\leq 70$  %, que la velocidad de flujo que proporciona la saturación del solvente de la solución en el fluido supercrítico a la presión y a la temperatura predominantes, es decir, se deben evitar las separaciones de fase solvente/fluido. En

55 variantes típicas, se pueden encontrar velocidades de flujo volumétrico adecuadas de la corriente de solución (102, 202, 302) en el extremo ascendente de la disposición de mezcla (114, 214, 314) en el intervalo de 0,01 a 20 %, como  $\geq 0,1$  %,  $\geq 0,5$  %,  $\geq 1$  % y/o  $\leq 15$  %,  $\leq 10$  % o  $\leq 5$  %, de la velocidad de flujo de la corriente de fluido (103, 203, 303). Si se usa un agente de compensación, la velocidad de flujo volumétrico de la corriente del agente de compensación (107, 207) en su mezcla con la corriente de fluido en el conducto de entrada (117, 217) se selecciona

60 típicamente de entre el mismo intervalo de porcentaje relativo que la velocidad de flujo de la solución que contiene la

sustancia formadora de partículas, típicamente sin causar separaciones de fases cuando las corrientes se mezclan. Si el agente de compensación está presente en el fluido reciclado (106, 206), se pueden encontrar velocidades de flujo adecuadas del agente de compensación como tales en relación con la velocidad de la corriente de fluido en el conducto de entrada (118, 218) en la parte inferior del intervalo del 0,01 al 20 %, por ejemplo,  $\leq 5\%$ ,  $\leq 3\%$  o  $\leq 1\%$ , dependiendo de cuán efectiva sea la función de separación de fluidos (120) o si se han agregado más agentes de compensación, vehículos, etc. de manera descendente de la función de separación (120).

### La cámara de recolección de partículas

10 En la disposición hay al menos una cámara de recolección de partículas (105, 405, 505). Una cámara de recolección de partículas puede contener al menos una boquilla de pulverización (101, 401a, b..., 501a, b...).

En la figura 1, se ilustra una variante de la cámara de recolección de partículas a la que se asocia una boquilla. Esta variante se discutió anteriormente. Véase también a continuación.

15

En las figuras 4a y 4b se muestra una cámara de recolección (405) que lleva dos o más boquillas (401a, b...) con salidas de pulverización (409a, b...). Los conductos de transporte para el fluido (416a, b...), para la solución (421a, b...) y para el agente de compensación (439a, b...) se conectan, en dirección ascendente, a un tanque de almacenamiento para el fluido, la solución y el agente de compensación, respectivamente. En el lado descendente de

20 la cámara hay un conducto de salida (425) con un regulador de contrapresión (426). El conducto de salida (425) puede transportar, de manera descendente respecto del regulador de contrapresión, la mezcla de solvente/fluido a los residuos o a una función de separación donde el fluido se separa del solvente y posiblemente se recicla para regresar a la corriente de fluido.

25 Las salidas de pulverización (409a, b...) de las boquillas (401a, b...) en la misma cámara (405) se colocan típicamente al mismo nivel, simétricamente alrededor de un eje central de la cámara, y en una parte superior de la cámara con el eje de los conductos cilíndricos y/o los conductos coaxiales típicamente dirigidos de manera vertical, preferentemente con una dirección de flujo hacia abajo. El número de boquillas en una cámara es típicamente uno, dos, tres, cuatro, cinco o más, con un límite superior típicamente de 10 o 20.

30

El número máximo de boquillas colocadas de manera óptima en una cámara está determinado por el diámetro de la cámara perpendicular al eje central de la cámara. Para una cámara que presenta un diámetro transversal de 20 cm, el número máximo óptimo de las boquillas del documento de los EE.UU. 2007116650 (WO 05061090) es siete. Estas siete boquillas se deben colocar con una boquilla en el eje central de la cámara y las otras seis boquillas

35 simétricamente alrededor de este eje. Esto es análogo al posicionamiento preferido para una cámara que presenta tres boquillas. Véase la figura 4.

Las disposiciones ilustradas en las figuras 5a y 5b contienen dos o más cámaras de recolección (505a, b...) con al menos una, dos o más boquillas por cámara de recolección. Los conductos de transporte externo de la boquilla para

40 el fluido (516a, b...), para la solución (521a, b...) y para el agente de compensación (539a, b...) se conectan en dirección ascendente a un tanque de almacenamiento para el fluido, la solución y/o el agente de compensación, respectivamente (no se muestra). El tanque de almacenamiento para el mismo tipo de líquido, fluido y agente puede ser común para las boquillas/cámaras de recolección. En el lado descendente de la cámara hay un conducto de salida (525a, b...) con un regulador de contrapresión (526a, b...). Los conductos de salida (525a, b...) pueden fusionarse antes o después

45 del regulador de contrapresión en un conducto común (542) que transporta la mezcla de solvente/fluido a desechos o a una función de separación en la cual el fluido se separa del solvente y se recicla para regresar a la corriente de fluido de la disposición.

El transporte de fluido o solución a varias boquillas de pulverización desde un tanque de almacenamiento común

50 puede efectuarse a través de un conducto separado para cada boquilla, sin ramificación, o mediante un conducto común de partida que se divide, en una o más posiciones, en uno, dos o más conductos de rama (conductos de rama primaria) cada uno de los cuales se conecta a una o más boquillas de pulverización. Si un conducto de rama primaria se conecta a dos o más boquillas de pulverización, el conducto de rama primaria se ramifica de manera adicional en conductos de ramificación secundaria, etc. Puede ser apropiado incluir una función de control de flujo y/o presión

55 adecuada para el transporte equitativo de solución y fluido hacia cada conducto de rama con destino a una boquilla de pulverización, a fin de facilitar una variabilidad baja aceptable entre boquillas, con respecto a los tamaños de partícula y la morfología, para poder alcanzar los valores preestablecidos (= predeterminados) para el tamaño medio, la distribución del tamaño y la morfología. Este tipo de función debe regular y controlar el o los reguladores de contrapresión descendentes respecto de las cámaras de recolección y/o las bombas, y/o las válvulas de manera

60 ascendente respecto de la boquilla y/o la fuerza que presiona las partes ascendentes y descendentes (231, 331, 232,

332) juntas.

Como se ve en las figuras 4 y 5, una cámara de recolección de partículas presenta preferentemente una sección transversal circular, al menos al nivel de las boquillas de pulverización.

5

El número de cámaras de recolección de partículas en una disposición es típicamente uno, pero también puede ser dos, tres, cuatro, cinco o más, con límites superiores típicos de 10 o 20.

10 En el extremo ascendente de una cámara (105), típicamente hay una salida para la salida selectiva de la mezcla de fluidos/solución disminuida con respecto a la sustancia formadora de partículas, es decir, desprovista de las partículas producidas en la cámara. Para lograr esto, una función (115) para separar la mezcla de las partículas formadas, como un filtro, se incluye típicamente en el extremo descendente de la cámara de recolección de partículas (105). Esta salida se coloca típicamente a un nivel por debajo de la(s) salida(s) de pulverización de las boquillas.

15 En el caso de que la disposición de producción comprenda dos o más cámaras y/o dos o más boquillas como se discutió anteriormente, estas cámaras y/o boquillas pueden funcionar en secuencia para producir un gran lote de partículas que tengan un tamaño y características morfológicas predeterminados. En otras palabras, las partículas producidas en una cámara pueden recolectarse mientras se inicia otra cámara. Véanse, por ejemplo, los documentos de los EE.UU. 5.851.453(WO 9501221),6.063.188 y 2006073087(WO 9600610). Alternativamente o con el fin de  
20 aumentar aún más la productividad en relación con un lote en particular, varias boquillas y/o cámaras que están presentes en la misma disposición de producción pueden funcionar simultáneamente. El término "simultáneamente" en el contexto de una disposición de producción que comprende dos o más cámaras/boquillas incluye que los períodos de tiempo durante los cuales se usa una cámara/boquilla se superpongan, al menos parcialmente, con los períodos de tiempo en que la misma es usada por una, dos o más de las otras cámaras/boquillas de la disposición. La  
25 superposición puede ser cualquiera desde el 100 % hasta por encima del 0 %, como  $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$ ,  $\geq 25\%$  o  $\geq 50\%$ , etc. La superposición exacta depende de consideraciones prácticas, pero la productividad más alta para una disposición de producción debe ser posible para una superposición del 100 %. Las cámaras y las boquillas usadas tanto en el modo secuencial como en el simultáneo deben ser esencialmente iguales.

### 30 El agente de compensación

Un agente de compensación es un agente que cuando está presente en el fluido influye en el tamaño medio, la distribución del tamaño y/o la morfología de las partículas. El fluido puede estar en un estado subcrítico en la mezcla como se indica para el método innovador, pero, para otros tipos del método definido en la página 1, 1<sup>er</sup> párrafo, el  
35 fluido puede estar en un estado supercrítico.

Un tipo de agentes de compensación típicos promueve la nucleación y/o la formación de partículas de la sustancia formadora de partículas en la solución y/o en la mezcla de fluidos/solución, por ejemplo, es un antisolvente para la sustancia formadora de partículas. Este tipo de agentes también actúa típicamente como agente precipitante.  
40

Otro tipo de agentes de compensación típicos promueve la solubilización de la sustancia formadora de partículas, por ejemplo, es un solvente para la sustancia formadora de partículas.

Los agentes de compensación típicos pueden seleccionarse de entre líquidos que son capaces de afectar la sustancia formadora de partículas como se indicó en los párrafos anteriores. Preferentemente deben ser parcialmente miscibles con o solubles en el fluido y/o el solvente de la solución. En otras palabras, los agentes de compensación preferidos no causan separaciones de fase distintas a la formación de las partículas deseadas. Los candidatos se proporcionan bajo el título "La corriente de solución y la corriente de fluido". Los líquidos que forman azeótropos con uno o más componentes del solvente de la solución pueden deshidratar o hidratar las partículas formadas, etc., y, por lo tanto,  
50 resultan de particular interés.

El agente de compensación puede, en principio, introducirse en la disposición en cualquier posición en la corriente de fluido, es decir, en cualquier posición ascendente respecto de la disposición de mezcla (114). Por lo tanto, la introducción puede ser a través de un conducto de entrada separado (217) conectado a  
55

A) el conducto de transporte interno (210) para el fluido (dentro de la boquilla (201)), y/o

B) el conducto de transporte externo (116,216) que guía el fluido a la boquilla (101, 201), por ejemplo, en una función de calentamiento (141), y/o

60 C) la disposición en una posición ascendente del conducto de transporte externo (116), por ejemplo, a un tanque de almacenamiento (122) para el fluido unido directa o indirectamente al extremo ascendente del conducto de transporte

externo (116) para el fluido, a una posición de calentamiento (141) colocada a lo largo del conducto de transporte externo (116).

Al sistema, se le puede agregar un agente de compensación solo o en combinación con uno o más componentes.

- 5 Estos otros componentes pueden abarcar otros agentes de compensación, un vehículo que preferentemente es miscible con el fluido y/o es un solvente para el agente de compensación en cuestión, etc. Esto incluye que el fluido también puede usarse como un vehículo para el agente de compensación. La composición usada para la introducción de un agente de compensación puede o no estar en el mismo estado que el fluido, es decir, en un estado subcrítico o supercrítico. El conducto (139, 239) a través del cual se agrega un agente de compensación a la corriente de fluido
- 10 (103) está equipado con la función de válvula apropiada, bombas y otras funciones (140, 240) para controlar la velocidad de flujo en relación con el flujo de fluido (103).

La posición preferida donde se agrega el agente de compensación está dentro del conducto de transporte externo (116, 216) que transfiere fluido a la boquilla.

15

La adición de un agente de compensación puede estar en una, dos o más posiciones en la corriente de fluido. Se puede introducir el mismo o diferentes agentes en diferentes posiciones.

- Se puede lograr una forma de agregar un agente de compensación si el fluido posterior a la etapa (iii) se separa del solvente/solución y se recicla para una de las posiciones donde el agente de compensación se introduce en el sistema/disposición. En muchos casos, el fluido reciclado de esta manera contendrá cantidades residuales del solvente donde la sustancia se disolvió o dispersó inicialmente. Estas cantidades residuales típicamente influirán en el tamaño de partícula y/o la morfología de las partículas formadas, actuando así como un agente de compensación. También es posible agregar un agente de compensación separado al fluido reciclado durante su transporte de regreso a la
- 20 corriente de fluido principal, es decir, agregar este tipo de agente al conducto de reciclaje (119).
- 25

La proporción de agente de compensación incorporado en la corriente de fluido se discute en otra parte de esta memoria descriptiva.

### 30 La corriente de fluido y la corriente de solución

El solvente y el fluido son miscibles entre sí. La sustancia formadora de partículas es soluble en el solvente, pero no en el fluido. Las expresiones "soluble" y "pero no" en este contexto significan "más soluble" en el solvente "que en el fluido". Véase a continuación.

35

- Los fluidos ilustrativos que se usan en un estado subcrítico en el aspecto del método de la invención son líquidos acuosos a temperatura ambiente y presiones atmosféricas. Preferentemente, también son volátiles a temperatura ambiente y a presión atmosférica. El contenido de agua en fluidos útiles es típicamente  $\geq 50\%$ , como  $\geq 60\%$ , con preferencias por  $\geq 75\%$ , como  $\geq 90\%$  o  $\geq 99\%$  (v/v-%). Además del agua, estos fluidos también pueden contener
- 40 otros componentes líquidos y/u otros agentes que harán que el fluido sea capaz de actuar como un agente atomizador y un antisolvente. Se pueden seleccionar componentes líquidos distintos al agua entre los diferentes solventes discutidos para la solución. Dichos componentes líquidos son típicamente miscibles en agua. Véase a continuación. Otros agentes incluyen agentes que aumentan o disminuyen el pH, como ácidos, bases y/o componentes de amortiguación del pH que habilitan fluidos que, cuando se mezclan con la solución, causan la nucleación y la formación
- 45 de partículas en la mezcla, por ejemplo, la precipitación.

Los fluidos ilustrativos que pueden usarse como fluido supercrítico en el aspecto de disposición de la invención son típicamente gaseosos a temperatura ambiente y a presiones atmosféricas. En cuanto a los fluidos del párrafo anterior, se seleccionan típicamente como capaces de actuar como agentes atomizadores y antisolventes contra la sustancia

50 formadora de partículas. Los compuestos/elementos particulares entre los que se puede seleccionar son: el dióxido de carbono ( $P_c = 74$  bar y  $T_c = 31$  °C), el óxido nitroso ( $P_c = 72$  bar y  $T_c = 36$  °C), el hexafluoruro de azufre ( $P_c = 37$  bar y  $T_c = 45$  °C), el etano ( $P_c = 48$  bar y  $T_c = 32$  °C), el etileno ( $P_c = 51$  bar y  $T_c = 10$  °C), el xenón ( $P_c = 58$  bar y  $T_c = 16$  °C), el trifluorometano ( $P_c = 47$  bar y  $T_c = 26$  °C) y el clorotrifluorometano ( $P_c = 39$  bar y  $T_c = 29$  °C) y las mezclas.  $P_c$  significa presión crítica y  $T_c$  temperatura crítica.

55

- Los líquidos ilustrativos que se usan como solventes en la solución junto con el fluido supercrítico o subcrítico están típicamente en estado líquido, pero son volátiles a temperatura ambiente y a presión atmosférica. Por lo general, también son capaces de mantener la sustancia formadora de partículas en forma disuelta en la solución a la temperatura de procedimiento de la corriente de la solución, es decir, la concentración de la sustancia disuelta debe
- 60 estar por debajo de la concentración de saturación de la sustancia, típicamente  $\leq 80\%$  de la concentración de

5 saturación a las presiones y la temperatura aplicadas de manera ascendente respecto de la disposición de mezcla. Las concentraciones adecuadas de la sustancia formadora de partículas en las soluciones se encuentran típicamente en el intervalo  $\leq 20\%$ , como  $\leq 10\%$ ,  $\leq 5\%$  o  $\leq 3\%$  con límites inferiores a  $\leq 0,05\%$  o  $0,1\%$  (todo en w/v -%). El término “volátil” para los solventes en el contexto de la invención típicamente significa puntos de ebullición de  $\leq 150\text{ }^\circ\text{C}$ , tales como  $\leq 110\text{ }^\circ\text{C}$  o  $\leq 100\text{ }^\circ\text{C}$ , a presión atmosférica. Los ejemplos son solventes inorgánicos, que incluyen agua, así como también solventes inorgánicos no acuosos, y solventes orgánicos que incluyen dialquilcetonas C<sub>1-5</sub> simétricas y asimétricas, como acetona, butanona, pentanonas, etc., dialquileteres C<sub>1-5</sub> simétricos y asimétricos, tales como el dietiléter, metilpropiléter, metilbutiléter, metilpentiléter, etilpropiléter, etc., alcoholes C<sub>1-5</sub> que incluyen formas fluoradas y diversas formas primarias, secundarias y terciarias de los mismos, tales como el metanol, el etanol, el isopropanol, el n-propanol, diversos butanoles y pentanoles, etc., ésteres de alquilo C<sub>1-5</sub> de ácidos carboxílicos C<sub>1-5</sub>, tales como el acetato de etilo, el dimetilsulfóxido, la N,N-dimetilformamida, el acrilonitrilo, etc. Un alcohol fluorado útil potencial es el trifluoroetanol. El término solvente incluye mezclas de líquidos miscibles. Las soluciones pueden contener agentes que mejoran o disminuyen la solubilidad de la sustancia formadora de partículas, por ejemplo, componentes de aumento de pH, de disminución de pH y/o de tampón. En particular, esto puede aplicarse si el solvente es acuoso y se usa junto con un fluido acuoso en el aspecto del método de la presente invención.

20 En el aspecto del método de la invención, el contenido de agua del solvente de la solución puede variar dentro de límites amplios con la condición de que altos contenidos de agua (por ejemplo,  $> 25\text{ v/v-\%}$ ) típicamente significa que la solución debe contener un agente potenciador de la solubilidad y/o el fluido debe contener un agente reductor de solubilidad, preferentemente un agente precipitante. Por lo tanto, el contenido de agua del solvente es típicamente  $\leq 50\%$ , como  $\leq 40\%$  con preferencias para  $\leq 25\%$ , como  $\leq 10\%$  o  $\leq 1\%$  (v/v-%). La solubilidad en este contexto se refiere a la solubilidad de la sustancia formadora de partículas.

#### 25 **Sustancia formadora de partículas**

El término “sustancia” se interpretará en el contexto de la invención en términos generales, incluyendo compuestos individuales, así como también mezclas de compuestos, incluso si la sustancia típica a transformar representa un compuesto único o una mezcla de compuestos que presentan características químicas y físicas similares. Muchas de las sustancias que se transformarán en partículas en el método son biológicamente activas o funcionan como un vehículo, un aditivo, un excipiente, etc. en las composiciones donde las partículas deben incorporarse después de su producción según la invención. Las sustancias más importantes deben usarse farmacológicamente, lo que significa que el término “biológicamente activo” también significa “terapéuticamente activo”. En la solución a usar en la invención, las sustancias pueden ser solubles en agua o insolubles en agua, en la concentración deseada. Estas pueden exhibir una estructura polipeptídica y/o una estructura no polipeptídica, como una estructura de nucleótidos, una estructura de carbohidratos, una estructura de lípidos, una estructura de esteroides, ser una hormona, un sedante, una sustancia antiinflamatoria, etc.

La sustancia formadora de partículas es soluble en el solvente, pero no en el fluido y, por lo tanto, típicamente presenta una mayor solubilidad en el solvente que en el fluido, por ejemplo, con un factor  $\geq 5$ , como  $\geq 10$ ,  $\geq 25$ ,  $\geq 50$  o  $\geq 100$ . Un aumento en el factor conducirá típicamente a ventajas en el aspecto del método de la invención.

Una formulación farmacéutica comprende un componente terapéuticamente activo (fármaco) que se ha incorporado a la formulación junto con vehículos/vehículos, aditivos, etc. farmacéuticamente aceptables y opcionales. Al menos uno de los componentes de la formulación, típicamente un ingrediente terapéuticamente activo, como el fármaco, o un vehículo o un aditivo, se ha usado en la forma de partículas fabricadas según el método presentado en la presente memoria. Las formulaciones típicas son tabletas, cápsulas, píldoras, gránulos, dispersiones, aerosoles, pomadas, soluciones, etc.

### 50 **PARTE EXPERIMENTAL**

**Ejemplo 1:** Se introdujo una solución de budesonida al  $2\%$  p/v en acetona en la boquilla de la figura 2 colocada en la disposición de la figura 1 (excepto por la capacidad de reciclaje) usando una bomba de cromatografía líquida de alto rendimiento separada de  $1,4\text{ ml/min}$ , junto con los  $125\text{ g/min}$  de  $\text{scCO}_2$  (aproximadamente  $150\text{ ml/min}$ ) que se modificó con los  $4,2\text{ ml/min}$  de acetona del agente de compensación. La presión en el sistema fue de  $100\text{ atm}$  y la temperatura estaba a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ . Todas las corrientes entran en contacto dentro de la boquilla y el polvo de budesonida se forma y se recolecta en la cámara de recolección de partículas. El  $\text{scCO}_2$  y la acetona se drenaron a través de la salida del regulador de contrapresión. Después, se llevó a cabo un procedimiento de lavado adicional para eliminar el solvente mezclado en el  $\text{scCO}_2$ . Después del procedimiento de lavado, el  $\text{CO}_2$  se drenó lentamente de la cámara. Una vez que el  $\text{CO}_2$  se eliminó por completo, se recolectaron las partículas en el filtro y en la pared para el análisis. Las partículas se caracterizaron por difracción láser en un Mastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd, Worcestershire, Reino Unido)

**Ejemplo 2:** Se llevó a cabo otro experimento con el aparato usado en el Ejemplo 1. Los parámetros del procedimiento se establecieron en los mismos valores que en el Ejemplo 1, excepto por la velocidad de flujo del agente de compensación que ahora era de 2,1 ml/min.

5

**Ejemplo 3:** Se llevó a cabo otro experimento con el aparato usado en el Ejemplo 1, para el control de la reproducibilidad. Los parámetros del procedimiento se establecieron en los mismos valores que en el Ejemplo 1.

**Ejemplo 4:** Se llevó a cabo otro experimento con el aparato usado en el Ejemplo 1. Los parámetros del procedimiento se establecieron en los mismos valores que en el Ejemplo 1, excepto por la velocidad de flujo del agente de compensación que ahora era de 1,4 ml/h.

10

**Ejemplo 5:** Se llevó a cabo otro experimento con el aparato usado en el Ejemplo 1. La boquilla usada se cambió por una boquilla recientemente fabricada del mismo tipo. Los parámetros del procedimiento se establecieron en los mismos valores que en el Ejemplo 1.

15

**Resultados de los ejemplos 1 a 5**

Ejemplo	Distribución del tamaño de partícula			Área superficial espec. m <sup>2</sup> /g
	D(0,1)'	d(0,5)'	d(0,9)'	
1	≤ 1,9 μm	≤ 4,0 μm	≤ 7,9 μm	1,7
2	≤ 1,1 μm	≤ 1,9 μm	≤ 3,4 μm	1,7
3	≤ 2,2 μm	≤ 4,2 μm	≤ 8,7 μm	1,6
4	≤ 6,3 μm	≤ 14,2 μm	≤ 26,7 μm	0,6
5	≤ 2,0 μm	≤ 4,1 μm	≤ 7,9 μm	1,7

\* Las columnas d(0,1), d(0,5) y d(0,9) proporcionan el diámetro de las partículas más pequeñas hasta el 10 %, 50 % y 90 % del material analizado. El valor de la columna d(0,5) en esta memoria descriptiva se denominará tamaño medio de partícula del lote estudiado.

**20 EJEMPLO 6 (SOLVENTE = ACETONA Y FLUIDO = AGUA)**

La disposición de producción usada se muestra en la figura 6. La misma presentaba dos bombas de alta presión (Jasco PU 980). Una de las bombas (624b) se usó para alimentar la solución (0,2 ml/min de Piroxicam en acetona (2 % p/v) (602) a través de un conducto de transporte (621) y la otra bomba (624a) se usó para alimentar 10 ml/min de agua (fluido, antisolvente) (603) a través del conducto de transporte (616) a una boquilla de pulverización (601) colocada en una cámara de recolección de partículas (605) que contiene, en su salida (625), una función para separar partículas (filtro) (615). Los conductos de transporte interno de la boquilla fueron dos tubos de acero inoxidable (610, 612) que se colocaron coaxialmente entre sí con el interior (612) conectado a la bomba (624b) para la solución y el exterior (610) conectado a la bomba (624a) para el fluido. Después de que se formaron las partículas, la cámara (605) se purgó con N<sub>2</sub> para eliminar el agua y la acetona. La morfología y el tamaño de las partículas se examinaron usando el microscopio electrónico de barrido Hitachi TM-1000. Se determinó que los tamaños de partícula eran inferiores a 3 μm. Se pudieron observar algunos aglomerados.

25

30

**Ejemplo 7**

La disposición de producción usada se muestra en la figura 7. Se usó una bomba de alta presión (Thar P50) (724a) para alimentar 50 ml/min de agua (fluido, antisolvente) (703) a través de un conducto de transporte (716), y se usó una bomba de alta presión (Jasco PU 980) (724b) para alimentar 1 ml/min de solución de Piroxicam en acetona (2 % p/v) (702) a través del conducto de transporte (721) a una boquilla (701) colocada en una cámara de recolección de partículas (705) que contiene en su salida (725) una función de separación de partículas en forma de una copa de filtro (715). La boquilla era del mismo tipo que se indica en la figura 2. El conducto de transporte (716) para la corriente de fluido (703) se conectó al conducto externo, y el conducto de transporte (721) para la corriente de solución (702) al conducto interno. Después de que se formaron las partículas, la cámara (705) se purgó con N<sub>2</sub> para eliminar el agua y la acetona. La morfología y el tamaño de los cristales en la copa del filtro se determinaron usando el microscopio electrónico de barrido Hitachi TM1000. Se determinó que los tamaños de partícula eran de entre 0,5 a 2 μm. Se observaron algunos aglomerados.

35

40

45

## REIVINDICACIONES

1. Un método para controlar las características de tamaño y/o morfología de las partículas cuando se produce un lote de partículas de una sustancia en una disposición de producción, con dichas partículas presentando tamaños y/o morfología predeterminados, que comprende las etapas de:
- 5 i) mezclar dentro de una boquilla de pulverización (101, 201) y bajo condiciones de flujo una corriente de solución de una solución líquida (102, 202) donde dicha sustancia se disuelve o se dispersa con una corriente de fluido de un fluido (103, 203), con el tipo de solvente en dicha solución líquida, el tipo de fluido y la proporción del volumen de dicha solución líquida en relación con el volumen de dicho fluido siendo seleccionados para promover la nucleación y la formación de partículas de dicha sustancia en dicha mezcla,
- 10 ii) pasar dicha mezcla en forma de una pulverización (204) a través de una salida de pulverización (109, 209, 309) de dicha boquilla de pulverización (101, 201, 301) en una cámara de recolección de partículas (105, 205), y
- 15 iii) separar y recolectar dentro de dicha cámara de recolección de partículas (105, 205) dichas partículas de dicha mezcla, donde dicho solvente es un líquido y dicho fluido es un líquido acuoso en un estado subcrítico.
2. El método de la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho fluido y dicho solvente son miscibles entre sí y no causan la separación de fases en fases líquidas/fluidas al mezclar.
- 20 3. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** las velocidades de flujo volumétrico de dicha corriente de solución (102, 202, 302) en el extremo ascendente de una disposición de mezcla (114, 214, 314) se encuentran en el intervalo del 0,01 al 20 %, como  $\geq 0,1$  % y/o  $\leq 15$  %, de la velocidad de flujo de dicha corriente de fluido (103, 203, 303).
- 25 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la concentración de dicha sustancia en dicha solución líquida está por debajo de la concentración de saturación de dicha sustancia, típicamente  $\leq 80$  % y/o  $\geq 1$  %, de dicha concentración de saturación a las presiones y a la temperatura aplicadas en la mezcla.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** las etapas (i) y (ii) se llevan a cabo simultáneamente en dos o más boquillas de pulverización separadas y esencialmente idénticas (401a, b...) que pertenecen a dicha disposición de producción que contiene al menos una cámara de recolección de partículas (405, 505a, b...) con a) al menos dos de dichas boquillas de pulverización en comunicación de pulverización con una misma cámara de recolección de partículas (405), y/o b) cada una de dichas cámaras de recolección de partículas (505a, b...) que contienen al menos una pulverización boquilla (501a, b...).
- 30 35
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** el diámetro medio predeterminado de dichas partículas de dicho lote se selecciona para que sea  $\leq 20$   $\mu\text{m}$  o  $\leq 10$   $\mu\text{m}$  y/o la distribución de tamaño de dichas partículas en dicho lote sea que  $\geq 80$  % de dichas partículas presenten tamaños con un intervalo con el ancho de  $\leq 20$   $\mu\text{m}$ .
- 40
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** dicha mezcla se inicia fusionando dicha corriente de fluido y dicha corriente de solución en un ángulo seleccionado de entre el intervalo de  $30^\circ$  a  $150^\circ$ .
- 45 8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque**
- A) dicha boquilla de pulverización (201, 301) comprende
- a) dos conductos de transporte interno para dicha solución líquida y dicho fluido, respectivamente (202, 203, 203, 303),
- 50 cuyos conductos de transporte interno son coaxiales al menos en sus partes ascendentes y, en sus extremos descendentes (238, 234), se fusionan entre sí en
- b) una disposición de mezcla (214, 314) seguida de y/o que coincide con
- c) una salida de pulverización (209, 309), donde
- 55 a1) la parte descendente (238, 342) de uno de dichos dos conductos de transporte interno (210, 212, 310, 312) es cilíndrica y proporciona un flujo cilíndrico en la posición de fusión con el otro conducto de transporte interno, y la parte descendente (234, 334) del otro de dichos dos conductos de transporte interno presenta una forma de disco y proporciona un flujo anular que se dirige radialmente hacia afuera desde un centro que coincide con el eje de dicho flujo cilíndrico, seleccionándose el ángulo de fusión de entre dichos dos conductos de transporte interno de entre el
- 60 intervalo de  $30^\circ$  a  $150^\circ$ ,

b1) dicha disposición de mezcla (214, 314) es anular y comprende un extremo anular ascendente en la fusión de dichos dos conductos de transporte interno (210, 212, 310, 312) y un extremo anular descendente, y  
c1) dicha salida de pulverización (209) es anular y se comunica en la dirección ascendente con dicho extremo anular descendente de dicha disposición de mezcla, y

5

B) llevar a cabo la etapa (i) en dicha disposición de mezcla y la etapa (ii) en dicha salida de pulverización.

9. El método de la reivindicación 8, **caracterizado porque** el interior (212) de dichos dos conductos de transporte interno (210, 212) es cilíndrico en su extremo descendente (238) y el exterior (210) presenta una forma de disco en su extremo descendente (234).

10. El método de la reivindicación 8, **caracterizado porque** dichos dos conductos de transporte interno son coaxiales a su punto de fusión.

15 11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, **caracterizado por** el paso de dicha corriente de solución a través del interior (212, 312) de dichos dos conductos de transporte interno (210, 212, 310, 312) que son coaxiales en su extremo ascendente y el paso de dicha corriente de fluido a través del exterior (210,310) de dichos dos conductos de transporte interno (210,212,310,312).

20 12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** dichas partículas obtenidas en la etapa (iii) se incorporan como un ingrediente en una formulación farmacéutica que contiene una sustancia terapéuticamente activa posiblemente combinada con un vehículo o un aditivo, con preferencia de que dicha sustancia sea la sustancia terapéuticamente activa antes mencionada.

25 13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** la presión ascendente y descendente de dicha boquilla de pulverización es  $> 1$  bar y  $\leq 30$  bar.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado porque** una caída de presión a través de dicha boquilla de pulverización es  $\leq 30$  bar.

30

15. El método de la reivindicación 14, **caracterizado porque** dicha caída de presión a través de dicha boquilla de pulverización es  $\geq 1,25$  bar.

16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado porque** dicho fluido presenta un contenido de agua de  $\geq 50$  % (v/v), preferentemente un contenido de agua de  $\geq 90$  % (v/v).

35



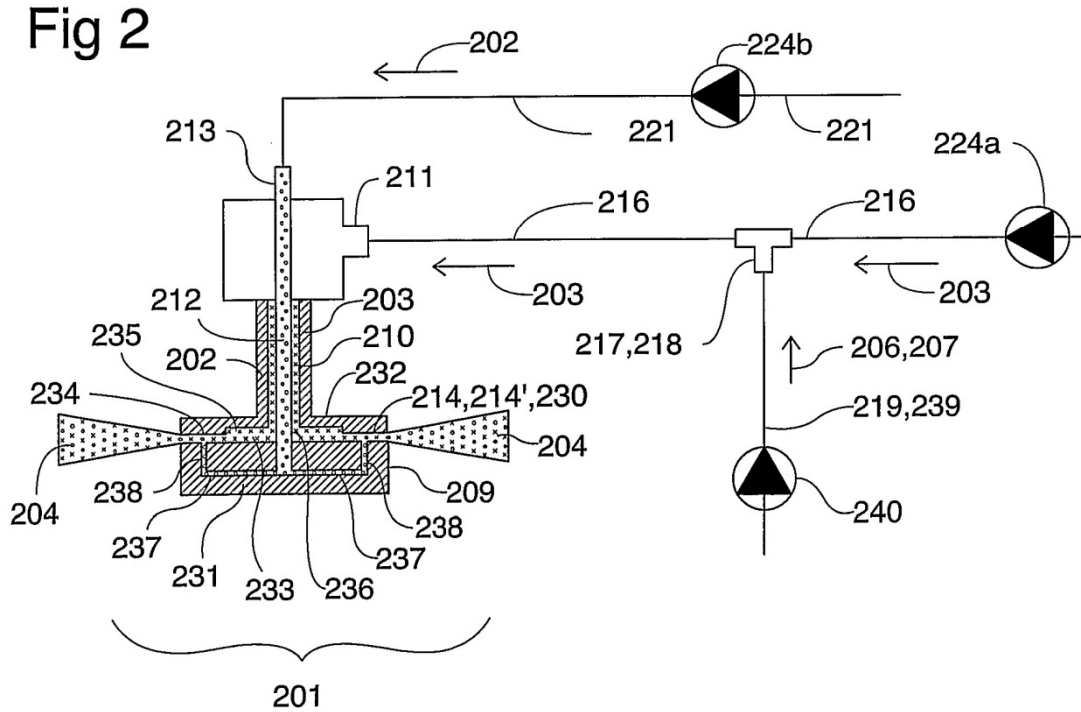
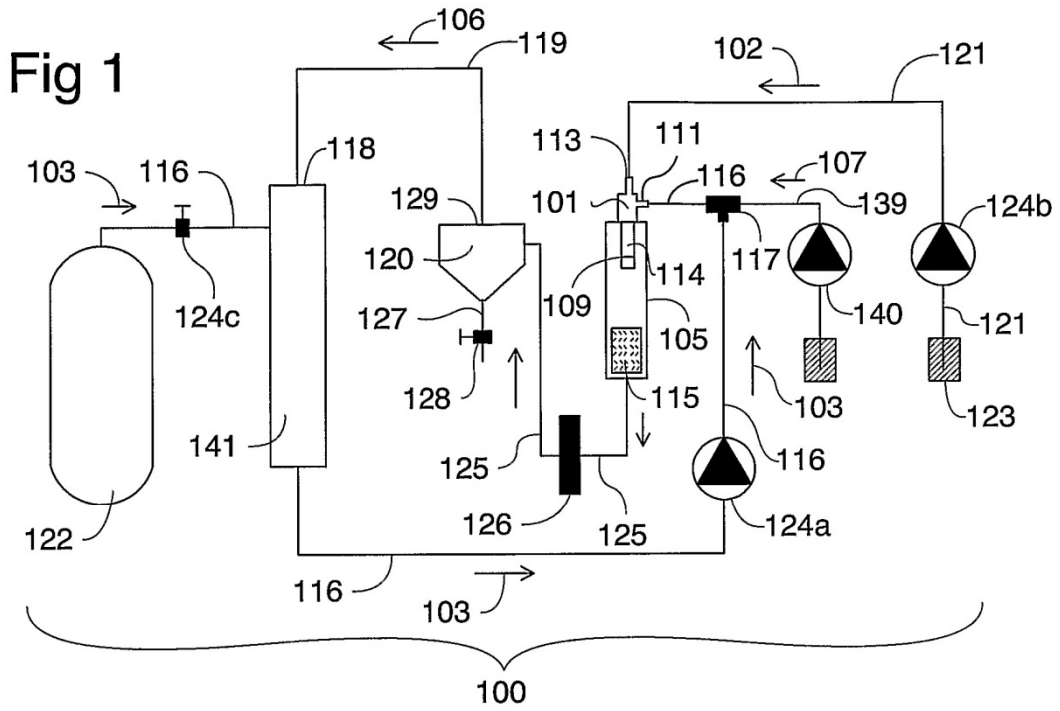


Fig 3

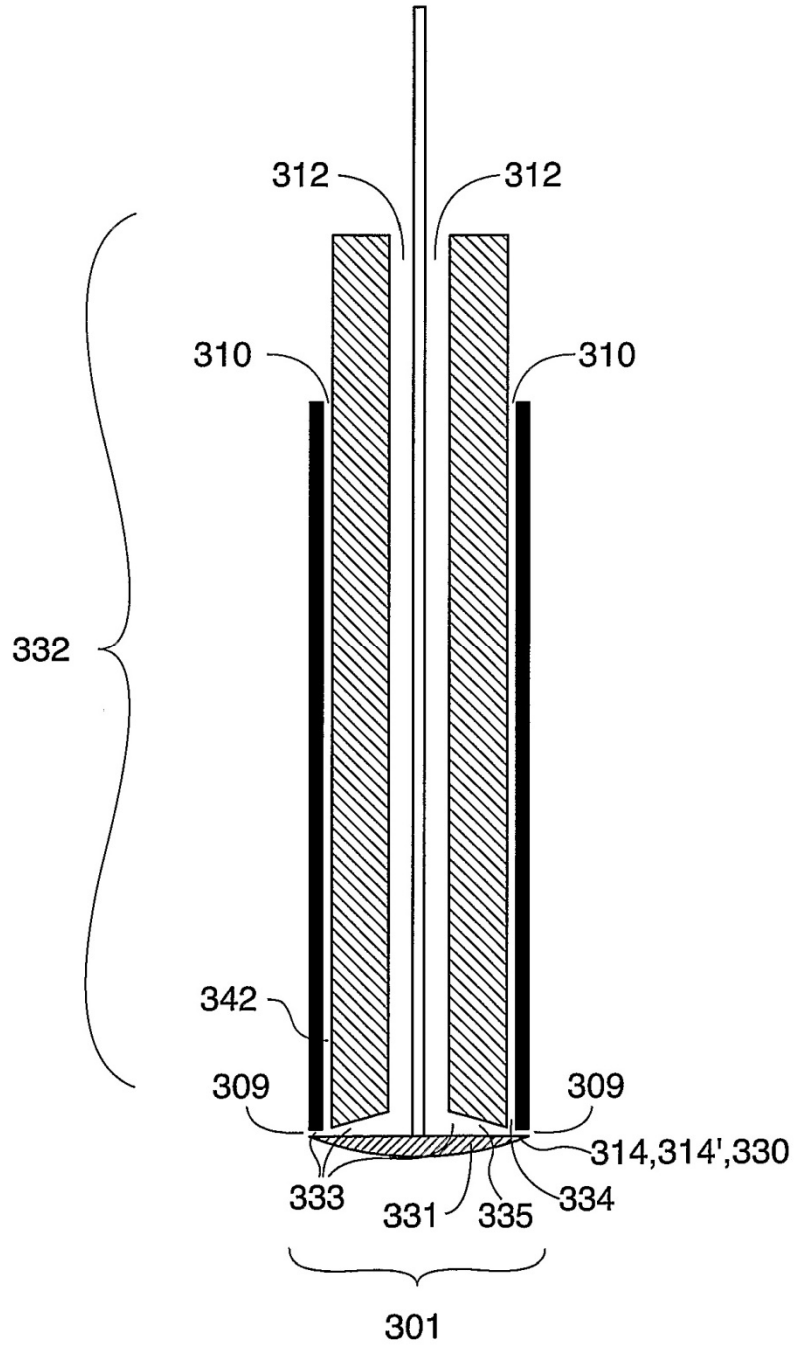


Fig 4a

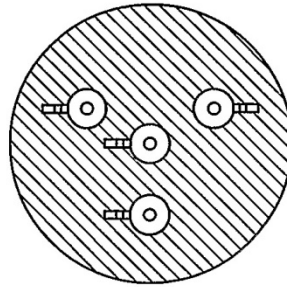


Fig 4b

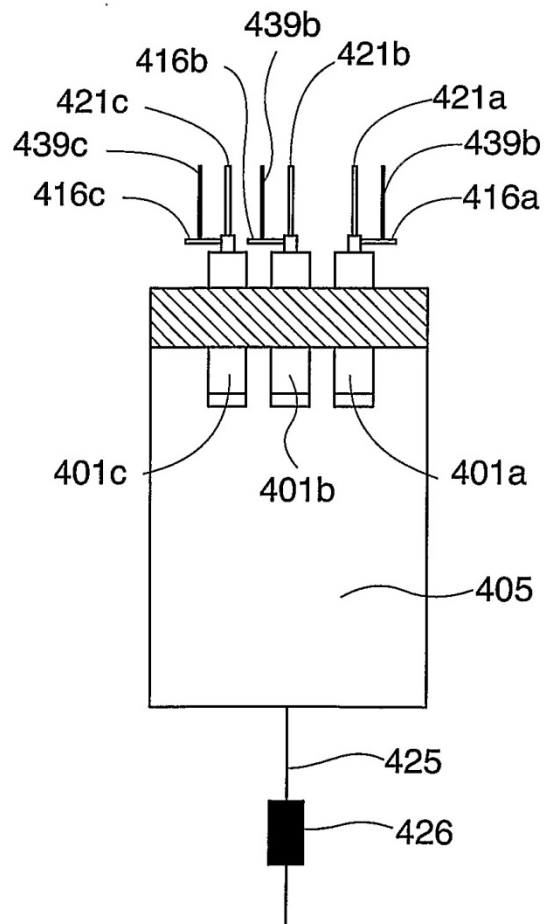


Fig 5a

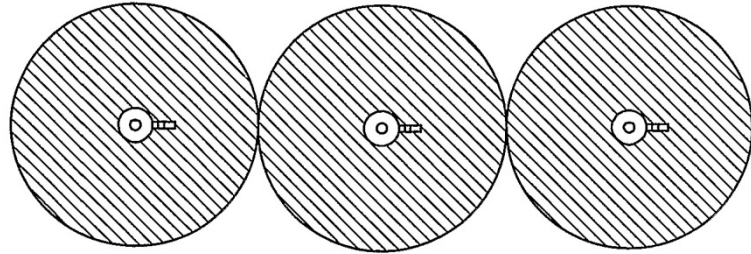


Fig 5b

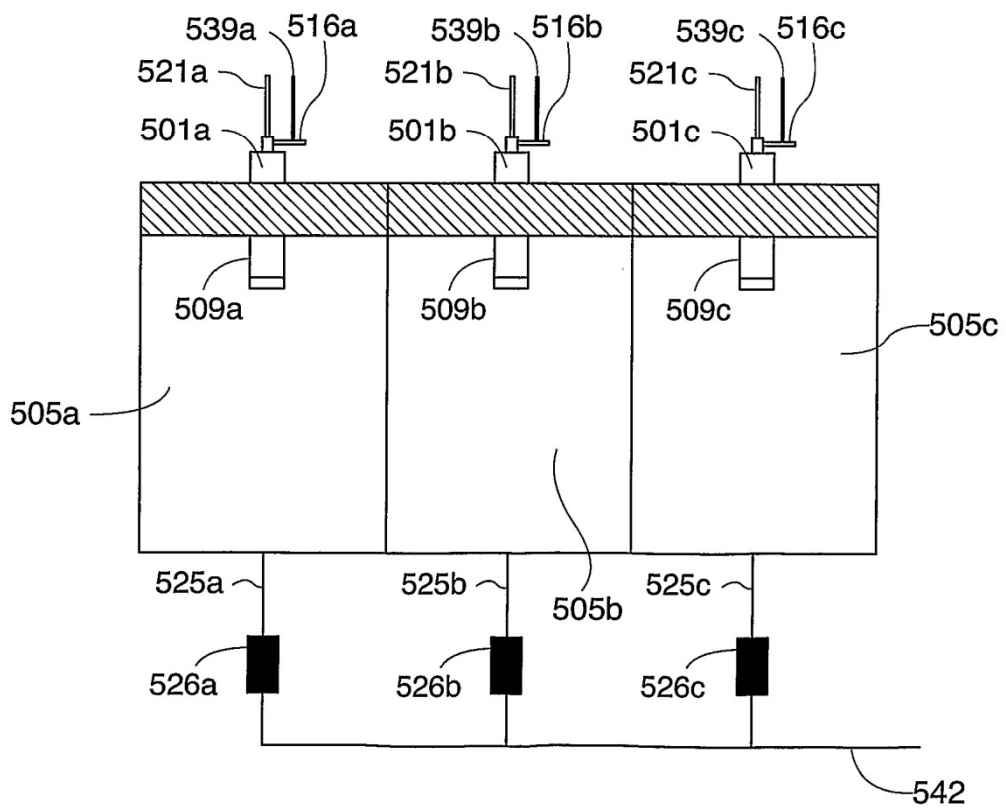


Fig. 6a

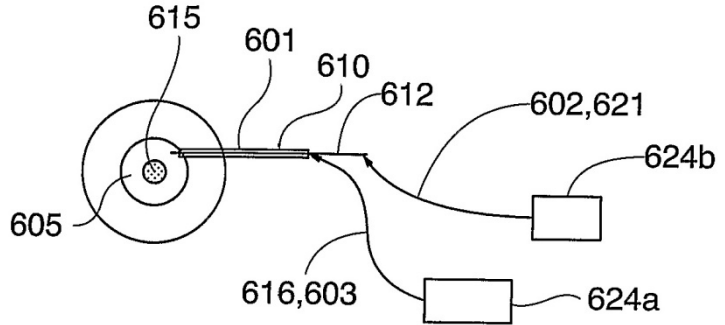


Fig. 6b

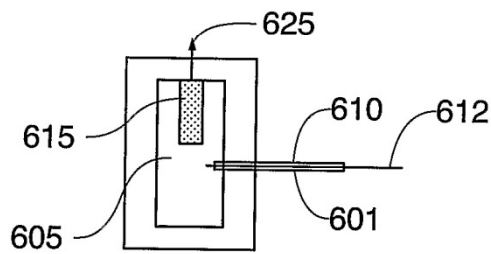


Fig. 7

