República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0720550-3 A2

(22) Data de Depósito: 05/10/2007
(43) Data da Publicação: 08/07/2014
(RPI 2270)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/00
A61K 31/00
B01J 2/04
A61K 9/14
B01J 2/02

(54) Título: FORMAÇÃO DE PARTÍCULAS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 06/10/2006 AU 2006905571

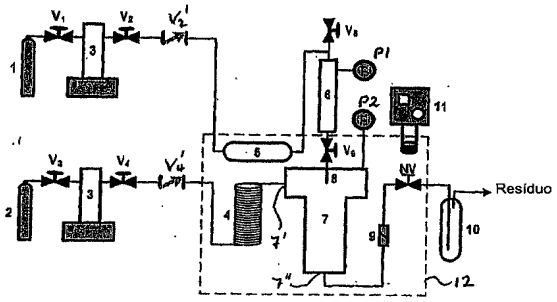
(73) Titular(es): Newsouth Innovations Pty Limited

(72) Inventor(es): Neil Russell Foster, Roderick Peng Tze Sih

(74) Procurador(es): DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA

(86) Pedido Internacional: PCT AU2007001515 de 05/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/040094de 10/04/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMAÇÃO DE PARTÍCULAS".**

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a um método para a formação de partículas pequenas.

Antecedentes da Invenção

Os benefícios de diminuição dos tamanhos de partícula de compostos farmacêuticos são bem conhecidos. Comumente referida como micronização, a redução dos tamanhos de partícula de compostos farmacêuticos tem levado a aperfeiçoamentos nos perfis de dissolução, bem como métodos de distribuição mais convenientes. As técnicas mais comuns para a micronização de compostos farmacêuticos com a tecnologia de Gás Denso (DG) incluem o processo de Expansão Rápida de Soluções Supercríticas (RESS), o processo de Antissolvente Gasoso (GAS), o processo de Sistema de Extração com Solvente em Aerossol (ASES) e, mais recentemente, o processo de Despressurização de um Solvente Orgânico Líquido Expandido (DELOS). Dióxido de carbono (CO_2) é um DG comumente usado devido, em parte, à sua vasta abundância e facilidade de aplicabilidade. Enquanto os processos RESS e DELOS utilizem CO_2 denso ou supercrítico como um solvente e/ou cossolvente para processamento de composto farmacêutico, os processos GAS e ASES exploram o efeito antissolvente do CO_2 condensado em soluções orgânicas contendo compostos farmacêuticos.

Características chave desses processos são esboçadas abaixo.

GAS: Um volume de solução contendo composto(s) farmacêutico(s) dissolvido ou solução de trabalho é introduzido em um vaso vedado em pressão atmosférica. Antissolvente é, então, introduzido no vaso a partir do fundo através de um difusor. A solução de trabalho é expandida e precipitação dos compostos previamente dissolvidos ocorre. O precipitado é enxaguado passando dióxido de carbono (CO_2) a partir de cima do vaso.

ASES: O processo ASES também é conhecido como Sistema de Antissolvente Supercrítico (SAS). Outro processo que é tecnicamente similar ao processo ASES é a Dispersão Intensificada de Solução através de

Fluidos Supercríticos (SEDS). No ASES, solução de trabalho é fisicamente bombeada em uma taxa de fluxo constante em um vaso contendo antissolvente através de um bocal capilar (faixa de tamanho de mícron). A taxa de fluxo da solução de trabalho está, tipicamente, na região de 0,1 a 4 ml/min. Existem diferentes configurações de bocal onde a solução de trabalho é introduzido concorrentemente com o antissolvente, o bocal é energizado com ultrassom, etc. Com o SEDS, a solução de trabalho é introduzida coaxialmente com o antissolvente para obter melhor mistura entre os dois. Após distribuição, por exemplo, pulverização, da solução de trabalho, o precipitado é enxaguado com CO_2 para remover o solvente residual.

DELOS: Solução de trabalho é introduzida em um vaso vedado e é, em seguida, parcialmente expandida com CO_2, similar ao processo GAS, mas sem que precipitação ocorra. A solução expandida é, então, lentamente despressurizada sobre uma válvula em outro vaso sob condições isobáricas. Precipitação ocorre após despressurização como um resultado de resfriamento crítico da solução de trabalho expandida como flashes de CO_2. O precipitado é enxaguado passando CO_2 ou nitrogênio em baixa pressão.

RESS: O RESS é tecnicamente diferente dos processos descritos acima. O RESS usa fluidos supercríticos como o solvente primário para dissolver o composto farmacêutico. Solventes orgânicos são adicionados (se houver) em quantidades muito pequenas para modificar/aumentar a solubilidade do composto farmacêutico em dióxido de carbono supercrítico. Assim, compostos farmacêuticos são carregados em um vaso vedado montado com uma frita na saída para prevenir carreamento de compostos farmacêuticos sólidos para fora do vaso. O vaso é pressurizado com fluido supercrítico para condições de operação capazes de dissolver o composto farmacêutico. Quando necessário, soluções orgânicas (co-solventes) podem ser adicionados para modificar e aumentar a solubilidade do composto farmacêutico na fase supercrítica. Após saturação do dióxido de carbono supercrítico com o composto farmacêutico, o fluido supercrítico é despressurizado em outro vaso através de um bocal capilar em uma pressão muito menor. Despressuri-

zação do fluido supercrítico causa uma diminuição dramática em seu poder de solvatação e a precipitação dos compostos farmacêuticos previamente dissolvidos é realizada. O precipitado é retido no segundo vaso, tipicamente com um filtro.

Várias técnicas de cristalização, tais como SEDS e SAS, usam bocais capilares e baixas taxas de fluxo (0,1 a 4 ml/min) para atomizar soluções de trabalho para precipitação. Tais taxas baixas de distribuição de soluções de trabalho tornam o processamento muito lento e tedioso. As técnicas de recristalização de SCF (fluido supercrítico) existentes introduzem antissolvente em uma solução de trabalho ou vice versa gradualmente em quantidades eluídas, levando à formação de gradientes de concentração. Como um resultado, nucleação secundária e crescimento de cristal ocorrem em diferentes taxas, dependendo das concentrações localizadas. Isso pode levar a amplas distribuições de tamanho de partícula e resultados inconsistentes.

Os processos da técnica anterior são frequentemente difíceis de escalonar de uma escala de laboratório para escala de produção em virtude de fatores de escalonamento com bocais, taxas de fluxo, etc. Proporções exatas de solução de trabalho/antissolvente também são frequentemente difíceis, se não impossíveis de estabelecer. Alguns dos processos acima requerem equipamento muito complexo, resultando em gastos adicionais com equipamento. Os processos existentes comumente provam ser difíceis de escalonar porque os padrões de pulverização do bocal capilar como uma função de taxas de fluxo de solução de trabalho aumentadas são difíceis de prever (ASES/SAS). Também, esses processos requerem um design complicado do equipamento crítico, por exemplo, extrapolação de geometria do design de bocal com SEDS. Os bocais capilares usados nos processos existentes são propensos à obstrução e à formação de um precipitado na ponta do bocal interfere com a atomização da solução de trabalho. Adicionalmente, os processos existentes operam com gradientes de concentração existentes na câmara de precipitação. Escalonamento do equipamento desses processos alteraria a posição e natureza desses gradientes de concentração.

Objetivo da Invenção

É o objetivo da presente invenção superar substancialmente ou pelo menos aliviar uma ou mais das desvantagens acima.

Sumário da Invenção

Em um primeiro aspecto da invenção, é proporcionado um processo para a produção de partículas de uma substância compreendendo:

• distribuição de uma solução da substância em um solvente em pelo menos uma carga em um fluido supercrítico, o referido fluido supercrítico sendo um não-solvente para a substância e sendo miscível com o solvente e

• formação de partículas da substância, as referidas partículas sendo distribuídas em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico.

O processo pode ser conduzido sem o uso de bocais capilares ou orifícios para realizar atomização.

A etapa de distribuição pode ser conduzida como uma distribuição em um único bolo da solução. Ela pode compreender distribuição (por exemplo, injeção) da solução em uma única carga no fluido supercrítico. Ela pode ser conduzida com uma taxa de fluxo da solução no fluido supercrítico de pelo menos cerca de 1 L/s ou com uma taxa de fluxo de entre cerca de 0,5 e cerca de 100 L/s. A distribuição pode ser instantânea ou quase instantânea ou rápida. Ela pode ocorrer dentro do espaço de cerca de 0,1 e 500 ms. A etapa de distribuição da solução pode ser suficientemente rápida, de modo que o tempo para a referida distribuição é mais curto do que o tempo para formação das partículas. A taxa de distribuição pode ser suficientemente rápida, de modo que gotículas da solução são distribuídas por todo o fluido supercrítico antes de formação das partículas. A taxa de distribuição pode ser suficientemente energizada, de modo que gotículas da solução são distribuídas por todo o fluido supercrítico antes de formação das partículas. Ela pode ser suficientemente rápida e/ou energizada, de modo que a solução é distribuída por todo o fluido supercrítico após a referida distribuição. Ela pode ser suficientemente rápida e/ou energizada, de modo que gotículas da solução são distribuídas de modo substancialmente homogêneo ou homo-

geneamente por todo o fluido supercrítico após a referida distribuição.

Se mais de uma carga é usada, as cargas podem estar nas mesmas ou em diferentes câmaras de precipitação. Se mais de uma única carga é usada e se as cargas estão na mesma câmara de precipitação, elas serão substancialmente simultâneas ou simultaneamente. Se as cargas estão em diferentes câmaras de precipitação, elas podem ou não ser simultâneas.

Nesse contexto, o termo substancialmente simultâneas pode se referir a eventos que são espaçados de modo suficientemente próximo que o tamanho de partícula das partículas formadas através do processo é o mesmo que ou menor do que aquele obtido a partir de uma única carga. As cargas podem ser separadas por menos de cerca de 500 ms ou menos do que cerca de 100 ms ou 10 ms ou entre cerca de 0 e cerca de 500 ms, entre cerca de 0 e cerca de 100 ms ou entre cerca de 0 e 10 ms.

Na etapa de distribuição, a proporção das quantidades do solvente e do fluido supercrítico pode ser tal que a substância tem baixa solubilidade em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico na referida proporção. A proporção pode ser, por exemplo, de menos de cerca de 1:10 em uma base volumétrica, uma base em peso ou uma base molar. Essa proporção pode se referir à quantidade de solvente em uma única carga ou à quantidade total de solvente nas cargas na referida etapa de distribuição. Durante e imediatamente após a etapa de formação das partículas, as condições (temperatura e pressão) na câmara de precipitação deverão ser tais que a mistura de fluido supercrítico e solvente está em seu estado supercrítico. Comumente, durante essa etapa, a temperatura da mistura será cerca da mesma (por exemplo, dentro de cerca de 5 graus Celsius) que aquela do fluido supercrítico antes da etapa de distribuição e a pressão da mistura será ligeiramente maior (por exemplo, cerca de 0,1 a 2 MPa (1 a 20 bar) maior) do que aquela do fluido supercrítico antes da etapa de distribuição.

O processo pode, adicionalmente, compreender a etapa de pressurização da solução com um gás para uma pressão maior do que aquela do fluido supercrítico antes de distribuição da solução ao fluido super-

crítico, o referido gás tendo solubilidade na solução ou sendo substancialmente insolúvel na solução.

O processo pode, adicionalmente, compreender pressurização da solução para uma pressão pelo menos cerca de (20 bar) maior do que a pressão do fluido supercrítico antes de distribuição da solução no fluido supercrítico.

A etapa de distribuição pode compreender abertura de uma válvula de injeção de modo a permitir que a solução combine com o fluido supercrítico. A válvula de injeção pode ser, por exemplo, uma válvula de esfera ou alguma outra válvula que é capaz de ser aberta rapidamente.

A etapa de formação pode consistir em formação de partículas por toda a mistura do solvente e do fluido supercrítico. A etapa de formação pode consistir em formação de partículas homogeneamente ou de modo substancialmente homogêneo por toda a mistura do solvente e do fluido supercrítico.

O processo pode, adicionalmente, compreender separação das partículas da mistura do solvente e do fluido supercrítico. A etapa de separação pode ser conduzida, enquanto se mantém a mistura em seu estado supercrítico. O processo pode, adicionalmente, compreender lavagem das partículas com o fluido supercrítico.

O processo pode, adicionalmente, compreender despressurização das partículas para a pressão ambiente após a referida separação.

O fluido supercrítico pode compreender dióxido de carbono supercrítico. O solvente pode ser um solvente polar. Ele pode ser um solvente não aquoso ou um solvente aquoso. A substância pode ser ou pode compreender uma substância farmaceuticamente ativa. A substância pode ser terapeuticamente ativa. A substância pode ser, por exemplo, insulina, beta ciclodextrina hidroxipropilada, Budesonida ou Eudragit S100 ou qualquer combinação dos mesmos. A insulina pode ser uma insulina natural, insulina sintética, um análogo de insulina, um derivado de insulina ou qualquer combinação dos mesmos. A substância pode ser um veículo ou pode ser um veículo farmacêutico ou veterinariamente aceitável em combinação com uma

substância farmacêutica ou veterinariamente aceitável. A substância pode ser um peptídeo, uma proteína ou análogo da mesma, um ácido nucleico, um produto químico orgânico ou um antibiótico (por exemplo, gentamicina). A substância pode ser ou pode compreender uma vacina em pó seco, um broncodilatador, hormônio de crescimento humano, análogo de hormônio de crescimento humano, derivado de hormônio de crescimento humano, heparina, eritropoietina, epoietina, Fator VIII, G-CSF, Interferon Alfa, Interferon Beta, Interferon Gama, Interleucina-2, Actimmune (If γ), Activase (TPA), BeneFix (F IX), Betaseron (If β), Humulin, Novolin, Lispro, Insulin Aspart, Glargine, Pegademase (AD), Epogen, Regranex (PDGF), Novoseven (F VIIa), Íntron-A, Neupogen, Pulmozyme, Infergen, um anticorpo, um de anticorpo monoclonal, uma enzima ou um carboidrato ou excipientes Geralmente Considerados como Seguros (GRAS), polietileno glicol (PEG) ou óxido de polietileno (PEO), um oligômero de polietileno glicol, um oligômero de óxido de polietileno ou qualquer combinação dos mesmos, por exemplo, ou pode compreender uma combinação de qualquer um ou mais dos acima com um veículo farmacêutica ou veterinariamente aceitável.

A solução pode compreender partículas suspensas. Nesse caso, o processo pode ser um processo para revestimento, pelo menos parcialmente, das partículas suspensas com a substância. Ele pode ser um processo para a produção de partículas, cada uma das quais compreende uma partícula central pelo menos parcialmente revestida com a substância. Assim, a solução pode compreender partículas centrais, pelo que as partículas da substância produzida através do processo compreendem as partículas centrais pelo menos parcialmente revestidas com a substância.

O processo pode, adicionalmente, compreender as etapas de:

• distribuição de uma solução de uma segunda substância em um segundo solvente em pelo menos uma carga ao fluido supercrítico, o referido fluido supercrítico sendo um não solvente para a segunda substância e sendo miscível com o segundo solvente e

• formação de partículas pelo menos parcialmente revestidas compreendendo as partículas da substância pelo menos parcialmente reves-

tida pela segunda substância, as referidas partículas pelo menos parcialmente revestidas sendo distribuídas em uma mistura do solvente, do segundo solvente e do fluido supercrítico.

Qualquer uma ou mais das opções acima podem, onde apropriado, ser combinadas em uma modalidade particular da invenção.

Em uma modalidade da invenção, é proporcionado um processo para a produção de partículas de uma substância compreendendo:

• distribuição de uma solução da substância em um solvente em uma única carga em um fluido supercrítico, o referido fluido supercrítico sendo um não solvente para a substância e sendo miscível com o solvente e

• formação de partículas da substância, as referidas partículas sendo distribuídas em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico.

Em outra modalidade da invenção é proporcionado um processo para a produção de partículas de uma substância compreendendo:

• pressurização de uma solução da substância em um solvente polar com um gás, o referido gás tendo solubilidade baixa, opcionalmente negligenciável na solução,

• distribuição da solução em uma única carga em um fluido supercrítico, o referido fluido supercrítico sendo um não solvente para a substância e sendo miscível com o solvente e o referido fluido supercrítico estando em uma pressão de pelo menos cerca de 2 MPa (20 bar) a menos do que aquela da solução após a etapa de pressurização e antes da etapa de distribuição,

• formação de partículas da substância, as referidas partículas sendo distribuídas em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico,

• separação das partículas da mistura do solvente e do fluido supercrítico enquanto se mantém a mistura em seu estado supercrítico e

• lavagem das partículas com o fluido supercrítico em que a proporção das quantidades do solvente e do fluido supercrítico é tal que a substância tem baixa solubilidade em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico na referida proporção.

Em outra modalidade da invenção é proporcionado um processo

para produção de partículas de uma substância compreendendo:

• pressurização de uma solução da substância em um solvente polar com nitrogênio para entre cerca de 14 MPa (140 bar) e cerca de 20 MPa (200 bar),

• distribuição da solução dentro de um período de tempo de entre cerca de 1 e cerca de 500 ms ou entre cerca de 1 e 100 ms em dióxido de carbono supercrítico, o referido dióxido de carbono supercrítico estando em uma pressão na faixa de cerca de 2 MPa (20 bar) e cerca de 10 MPa (100 bar) a menos do que aquela da solução após a etapa de pressurização e antes da etapa de distribuição,

• formação de partículas da substância, as referidas partículas sendo distribuídas em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico,

• separação das partículas da mistura do solvente e do dióxido de carbono supercrítico, enquanto se mantém a mistura em seu estado supercrítico e

• lavagem das partículas com fluido supercrítico;

em que a proporção (volume:volume, mol:mol ou peso:peso) das quantidades do solvente e do dióxido de carbono supercrítico está entre cerca de 1:10 e cerca de 1:50.

Em outra modalidade da invenção, é proporcionado um processo para a produção de partículas de uma substância compreendendo:

• pressurização de uma solução da substância em um solvente polar com nitrogênio para entre cerca de 14 MPa (140 bar) e cerca de 20 MPa (200 bar),

• distribuição da solução em dióxido de carbono supercrítico, o referido dióxido de carbono supercrítico estando em uma pressão na faixa de cerca de 2 MPa (20 bar) a cerca de 10 MPa (100 bar) a menos do que aquela da solução após a etapa de pressurização e antes da etapa de distribuição,

• formação de partículas da substância, as referidas partículas sendo distribuídas em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico,

• separação das partículas da mistura do solvente e do dióxido

de carbono supercrítico, enquanto se mantém a mistura em seu estado supercrítico e

• lavagem das partículas com fluido supercrítico,

em que a proporção (volume:volume, mol:mol ou peso:peso) das quantidades do solvente e do dióxido de carbono supercrítico está entre cerca de 1:10 e cerca de 1:50 e em que a distribuição é em uma taxa suficiente, de modo que as partículas sejam formadas com um diâmetro médio de entre cerca de 10 e cerca de 200 nm ou entre cerca de 10 e 100 nm e/ou com uma densidade volumétrica de mais de cerca de 1 e 50 mg/ml e/ou com uma área de superfície específica de mais de cerca de 10 m^2/g.

A taxa pode estar entre cerca de 0,01 e 100 L/s ou entre cerca de 1 e 100 L/s ou entre cerca de 10 e 100 L/s.

Em outra modalidade, é proporcionado um processo para a produção de partículas encapsuladas de uma substância compreendendo:

a) distribuição, em uma primeira solução compreendendo a substância dissolvida em um primeiro solvente, em uma única carga em um fluido supercrítico, o referido fluido supercrítico sendo um não-solvente para a substância e sendo miscível com o primeiro solvente,

b) formação de partículas da substância, as referidas partículas sendo distribuídas em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico,

c) distribuição de uma segunda solução compreendendo um agente de encapsulação dissolvido em um segundo solvente, em uma única carga, no fluido supercrítico tendo as partículas distribuídas no mesmo, o referido fluido supercrítico sendo um não-solvente para o agente de encapsulação e sendo miscível com o segundo solvente e

d) formação de um revestimento do agente de encapsulação sobre pelo menos algumas das componentes da substância.

A etapa c) deverá ser conduzida após a etapa a), de preferência após a etapa b). O agente de encapsulação pode ser um material protetor de forma a proteger a substância de um ambiente no qual as partículas encapsuladas são colocadas ou pode ser um material de disfarce de sabor de forma a disfarçar o sabor da substância durante ingestão oral das partículas

encapsuladas. O agente de encapsulação pode ser biocompatível e/ou biodegradável no corpo humano. Durante a degradação retardada do agente de encapsulação in vivo, liberação sustentada ou retardada do material revestido no corpo pode ser obtida. O agente de encapsulação pode compreender um ou mais tipos de lipídio, polietileno glicol ou outros excipientes Geralmente Considerados como Seguros ou uma combinação de qualquer dois ou mais desses. O primeiro solvente pode ser o mesmo que o segundo solvente ou pode ser diferente. Deve ser entendido que, usando uma modificação dessa modalidade, camadas adicionais podem também ser formadas sobre as partículas repetindo as etapas c) e d) uma ou mais vezes (por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou mais de 4 vezes). Se essas etapas são repetidas, o solvente e o agente de encapsulação, em cada repetição, pode ser o mesmo ou diferente do solvente e do agente de encapsulação, respectivamente, de outra repetição. A presente invenção proporciona partículas em camadas quando feitas através do processo descrito aqui. As partículas podem ter 1, 2, 3, 4, 5 ou mais de 5 camadas. Cada vez que a etapa c) é conduzida, a quantidade e natureza do solvente deverão ser tais que a mistura de fluido supercrítico e solventes esteja em uma única fase, de preferência uma única fase supercrítica e é um não-solvente para as partículas e as partículas encapsuladas. Portanto, cada revestimento formado na etapa d) pode ser um revestimento completo sobre as partículas ou pode ser um revestimento parcial (por exemplo, um revestimento de pelo menos cerca de 50, 60, 70, 80, 90 ou 95%) sobre as partículas.

Partículas sólidas a serem revestidas podem ser preparadas como uma suspensão em um solvente, em que o solvente contém um agente de encapsulação dissolvido. Essa suspensão pode, então, ser distribuída ao fluido supercrítico. Após a referida distribuição, o agente de encapsulação pode formar um revestimento sobre pelo menos algumas das partículas sólidas. Partículas sólidas adequadas para tal técnica de revestimento incluem, mas não estão limitadas a, partículas de óxido de ferro magnéticas, ingredientes farmacêuticos sólidos e seus derivados, microcápsulas e biodispositivos implantáveis, agentes terapêuticos, tais como eritropoietina, epoietina,

células tronco humanas, nucleotídeos e outros cofatores, agentes usados para a formação de imagem in vivo e agentes biológicos que requerem proteção contra dano ambiental.

Assim, em outra modalidade, é proporcionado um processo para a produção de partículas, as referidas partículas compreendendo partículas centrais pelo menos parcialmente encapsuladas por um agente de encapsulação, o referido processo compreendendo:

- distribuição de uma dispersão das partículas centrais em um solvente, a referida dispersão compreendendo o agente de encapsulação em solução, em pelo menos uma carga em um fluido supercrítico, o referido fluido supercrítico sendo um não-solvente para as partículas centrais e para o agente de encapsulação e sendo miscível com o solvente, e
- formação das partículas, as referidas partículas sendo distribuídas em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico.

Em outra modalidade da invenção, a substância compreende mais de um composto, por exemplo, 2, 3, 4, 5 ou mais de 5 compostos. Esses podem todos estar em solução no solvente durante a etapa de distribuição da solução ao fluido supercrítico ou um ou mais dos mesmos podem estar em solução ou de outro modo dispersos no solvente. Compostos que não estão em solução deverão ser divididos de modo suficientemente fino e em uma concentração suficientemente baixa no solvente, de modo que eles não impeçam substancialmente a distribuição da solução no fluido supercrítico. Nessa modalidade, o mais de um composto pode ser coprecipitado no fluido supercrítico. O processo pode formar partículas, cada uma das quais ou a maioria das quais compreende cada um dos referidos compostos. Em um exemplo, um dos compostos pode ser um veículo para uma ou mais substâncias ativas (por exemplo, substâncias farmacêutica ou veterinariamente ativas). Em outro exemplo, os compostos compreendem dois ou mais compostos farmacêuticos os quais atuam sinergisticamente.

Também é proporcionado um processo para a produção de partículas de uma substância compreendendo:

- distribuição de uma solução da substância em um solvente em

mais de uma única carga em um fluido supercrítico, o referido fluido supercrítico sendo um não-solvente para a substância e sendo miscível com o solvente e

• formação de partículas da substância, as referidas partículas sendo distribuídas em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico.

O fluido supercrítico pode estar localizado em uma ou mais câmaras de precipitação. As cargas podem estar na mesma ou em diferentes câmaras de precipitação. Se as cargas estão na mesma câmara de precipitação, elas deverão ser distribuídas simultaneamente ou de modo substancialmente simultâneo (por exemplo, dentro de cerca de 0 e cerca de 500 ms). Nesse caso, pode ser preferível usar uma precipitação que é suficientemente grande e ter pontos de distribuição para distribuição da solução ao fluido supercrítico na câmara de precipitação suficientemente espaçados, de modo que o tamanho de partícula das partículas formadas através do processo seja o mesmo ou menor do que aquele obtido a partir de uma única carga. Se as cargas estão em diferentes câmaras de precipitação, elas podem ou não ser simultâneas.

Em um segundo aspecto da invenção, é proporcionado um aparelho para a produção de partículas de uma substância, o referido aparelho compreendendo:

• uma câmara de injeção pressurizável capaz de receber uma solução da substância em um solvente;

• uma câmara de precipitação capaz de manter condições supercríticas para um fluido supercrítico, o referido fluido supercrítico sendo um não-solvente para a substância e sendo miscível com o solvente, a referida câmara de precipitação sendo adaptada com um orifício de entrada para admissão do fluido supercrítico na mesma;

• um conduto que conecta a câmara de injeção e a câmara de precipitação, o referido conduto compreendendo uma válvula de injeção disposta de modo que, quando a válvula de injeção está em uma condição aberta, a câmara de injeção se comunica com a câmara de precipitação e, quando a válvula de injeção está em uma condição fechada, a câmara de

injeção está isolada da câmara de precipitação; e

• um orifício de saída que se comunica com a câmara de precipitação para permitir que uma mistura do fluido supercrítico e do solvente saia da câmara de precipitação.

Em uso, a câmara de injeção deverá ser pressurizada para uma pressão maior do que a pressão na câmara de precipitação. A diferença de pressão entre a câmara de injeção e a câmara de precipitação pode ser de uma magnitude de modo a causar distribuição rápida de uma carga da solução da substância na câmara de injeção e na câmara de precipitação quando a válvula de injeção está em uma condição aberta.

O aparelho pode não ter nenhum bocal ou orifício capilar para realizar atomização. O aparelho pode, adicionalmente, compreender um dispositivo de separação para separação das partículas da mistura do solvente e do fluido supercrítico enquanto se mantém a mistura em seu estado supercrítico. O dispositivo de separação pode compreender um filtro, por exemplo, uma frita. Ele pode estar localizado em uma saída da câmara de pré ou pode estar localizado em-linha separado da câmara de precipitação.

O aparelho pode compreender um pressurizador para pressurização da câmara de injeção. O pressurizador pode ser capaz de pressurização da câmara de injeção para uma pressão maior do que a pressão requerida para manter condições supercríticas para o fluido supercrítico.

O conduto pode se estender na câmara de precipitação. O diâmetro interno mínimo do conduto pode ser suficientemente grande para permitir distribuição, em uma única carga, da solução no fluido supercrítico. Ele pode ser suficientemente grande para permitir distribuição em uma única carga, por exemplo, rápida, instantânea ou quase instantânea da solução no fluido supercrítico. O conduto pode terminar em um bocal, o referido bocal estando localizado dentro da câmara de precipitação. O bocal pode ser um bocal não capilar. Ele pode ter um diâmetro suficientemente grande, de modo que distribuição da solução através do bocal possa ocorrer sem fluxo obstruído. O conduto pode ser tal que ele não compreende um bocal ou orifício capilar.

O volume da câmara de precipitação pode ser pelo menos cerca de 10 vezes o volume da câmara de injeção.

Qualquer uma ou mais das opções acima pode, onde apropriado, ser combinada em uma modalidade particular da invenção.

Em um terceiro da invenção, é proporcionada uma substância em partícula, as partículas da referida substância em partícula sendo feitas através de um processo compreendendo:

• distribuição de uma solução da substância em um solvente em uma única carga em um fluido supercrítico, o referido fluido supercrítico sendo um não-solvente para a substância e sendo miscível com o solvente e

• formação de partículas da substância, as referidas partículas sendo distribuídas em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico.

A proporção das quantidades do solvente e do fluido supercrítico deverá ser tal que a substância tenha baixa solubilidade em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico na referida proporção.

A substância em partícula pode ser feita através do processo do primeiro aspecto da invenção, opcionalmente com uma ou mais das características opcionais do mesmo descrito acima.

As partículas da substância em partícula podem ter um tamanho médio de partícula de menos de cerca de 100 nm. A substância em partícula pode ter uma área de superfície específica de pelo menos cerca de 10 m^2/g ou pelo menos cerca de 20 m^2/g e pode estar na faixa de cerca de 10 m^2/g a cerca de 100 m^2/g. As partículas podem ser agregadas em agregados frouxamente ligados. Os agregados frouxos podem ter um diâmetro médio de menos do que cerca de 20 mícrons de diâmetro médio ou entre cerca de 1 e cerca de 20 mícrons.

Em um quarto aspecto da invenção, é proporcionada uma substância em partícula tendo um tamanho médio de partícula de entre cerca de 10 e cerca de 200 nm, a referida substância em partícula compreendendo um fármaco para distribuição pulmonar. A substância em particular pode ter uma densidade volumétrica entre cerca de 1 e cerca de 50 mg/ml ou entre cerca de 5 e cerca de 20 mg/ml. A substância em partícula pode ter uma á-

rea de superfície específica de mais de cerca 10 m^2/g ou entre cerca de 10 e cerca de 100 m^2/g. Ela pode estar na forma de agregados frouxos tendo um diâmetro de menos de cerca de 20 mícrons ou entre cerca de 1 e cerca de 20 mícrons.

Em um quinto aspecto da invenção, é proporcionado um método para tratamento de uma condição em um paciente, o referido método compreendendo administração de uma substância em partícula de acordo com os terceiro ou quarto aspectos da invenção ao paciente, a referida substância sendo indicada para o tratamento da condição. A administração pode ser administração pulmonar. Ela pode ser através de inalação. Ela pode ser através de inalação nasal ou através de inalação oral. A substância em partícula pode ser administrada em uma quantidade terapêutica ou veterinariamente eficaz. A administração pode ser auto-administração.

Em um sexto aspecto da invenção, é proporcionada uma substância em partícula em que a densidade volumétrica da substância em partícula é suficientemente baixa, de modo que suas propriedades aerodinâmicas são mais dependentes de sua densidade volumétrica do que o tamanho de partícula (isto é, do que o tamanho de partícula da substância em partícula). Isso pode ser evidenciado através de diferentes distribuições de tamanho de partícula obtidas a partir de difração a laser e impacto em cascata. A densidade volumétrica da substância em particular pode ser suficientemente baixa, de modo que suas propriedades aerodinâmicas sejam menos dependentes do diâmetro geométrico médio de partícula das partículas da substância em partícula do que da densidade volumétrica da substância em partícula. A substância em partícula pode ter um tamanho de partícula geométrico médio de entre cerca de 10 e cerca de 200 nm. A substância em partícula pode compreender um fármaco para distribuição pulmonar. A substância em partícula pode ter uma densidade volumétrica entre cerca de 1 e cerca de 50 mg/ml ou entre cerca de 5 e cerca de 20 mg/ml. A substância em partícula pode ter uma área de superfície volumétrica específica de mais de cerca de 10 m2/g ou entre cerca de 10 e cerca de 100 m2/g. Ela pode estar na forma de agregados frouxos tendo um diâmetro médio de menos de cer-

ca de 20 mícrons ou entre cerca de 1 e cerca de 20 mícrons. A substância em partícula pode ter sido manipulada para uma densidade volumétrica que permite depósito sítio-específico da substância em partícula nos pulmões de um paciente usando um dispositivo inalador simples. A substância em partícula pode ter sido feita através do processo da presente invenção. Também é proporcionado um dispositivo inalador carregado com um fármaco para distribuição pulmonar, o referido fármaco estando na forma de uma substância em partícula, conforme descrito nos terceiro, quarto ou sexto aspectos da invenção.

O processo da presente invenção pode ser usado para gerar uma substância em particular com propriedades (por exemplo, densidade volumétrica, tamanho médio de partícula, distribuição de tamanho de partícula) que permite que a substância em partícula seja distribuída após inalação da mesma especificamente para depósito laringeal, traqueal, brônquico ou periférico ou qualquer combinação dos mesmos. Isso pode ser útil para o tratamento terapêutico de distúrbios localizados, tais como dano laringeal e reabilitação das cordas vocais, tratamento de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (COPD), antirrejeição a aloenxerto ou para o tratamento de distúrbios via introdução de agentes farmacêuticos na circulação sistêmica.

Também, é proporcionado o uso de uma substância em partícula de acordo com o terceiro, quarto ou sexto aspecto da invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição para a qual a substância é indicada.

Breve Descrição dos Desenhos

Uma modalidade preferida da presente invenção será agora descrita, à guisa de um exemplo apenas, com referência aos desenhos em anexo, em que:

a figura 1 é uma representação diagramática de um aparelho para condução do processo da presente invenção;

a figura 2 mostra fotografias por SEM (microscópio de exploração eletrônica) de partículas de insulina produzidas usando o processo da presente invenção;

a figura 3 é um esquema de um bocal com D.I. de 1,0 mm;

a figura 4 é um esquema de um bocal com D.I. de 0,762 mm;

a figura 5 mostra um diagrama esquemático da câmara de injeção usada no exemplo;

a figura 6 mostra um diagrama esquemático da câmara de precipitação usada no exemplo;

a figura 7 mostra fotografias de insulina (esquerda) e partículas de insulina preparadas através da presente invenção (direita);

a figura 8 mostra micrografias eletrônicas de substâncias em partícula produzidas através do processo da presente invenção;

a figura 9 mostra um relatório de análise de tamanho de partícula de partículas de insulina produzidas através do processo da presente invenção;

a figura 10 mostra os resultados numéricos de testagem de capacidade de inalação in vitro de partículas de insulina produzidas através do processo da presente invenção;

a figura 11 mostra um gráfico dos resultados de testagem de capacidade de inalação in vitro de partículas de insulina produzidas através do processo da presente invenção;

a figura 12 mostra fotografias de beta-ciclodextrina hidróxipropila (HP βCD) antes e após formação em partículas através do processo da presente invenção;

a figura 13 mostra fotografias de Eudragit S100 antes e após formação em partículas através do processo da presente invenção;

a figura 14 mostra fotografias de: (antes) óxido de ferro (Fe_3C_4) e Beta-ciclodextrina hidróxipropila (HP βCD) misturadas e (após) óxido de ferro encapsulado com HP βCD; e

a figura 15 mostra fotografias de partículas de ferro encapsuladas da figura 14. Um ímã é aplicado por cima da garrafa para ilustrar as propriedades magnéticas das partículas.

Descrição Detalhada das Modalidades Preferidas

A presente invenção se refere a um método para formação de

pequenas partículas de densidade volumétrica extremamente baixa e desempenho aerodinâmico intensificado. O processo da invenção pode ser usado para produzir partículas de uma única substância ou partículas compreendendo uma mistura homogênea de duas ou mais substâncias. O método pode também ser usado para processar suspensões e desempenhar aplicações de revestimento. A ausência de bocais capilares no presente processo permite a injeção de suspensões na câmara de precipitação e a subsequente formação de partículas revestidas. Processos da técnica anterior tinham dificuldade em obter isso, uma vez que o uso de bocais capilares pode levar à obstrução do bocal com as partículas em suspensão.

A presente invenção refere-se a um processo para a produção de partículas de uma substância compreendendo distribuição de uma solução da substância em um solvente (isto é, uma solução de trabalho) em uma única carga em um fluido supercrítico. A distribuição pode tomar a forma de uma única injeção em bolo. A distribuição pode ser tal que o volume todo da solução de trabalho é distribuído ao fluido supercrítico dentro de um tempo muito curto ou em torno do mesmo tempo ou em um único bolo. O fluido supercrítico é um não-solvente para a substância e é miscível com o solvente. Após a distribuição, as partículas da substância são formadas, as referidas partículas sendo distribuídas em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico. Esse processo é referido como ARISE (Injeção Rápida Atomizada para Extração de Solvente).

Acredita-se que, uma vez que, na presente invenção, o volume todo de solução de trabalho é introduzido em antissolvente (fluido supercrítico) em torno do mesmo tempo de forma a obter uma mistura homogênea de solução de trabalho com antissolvente, o grasso do precipitado experimentará taxas similares de formação, levando a um produto mais homogêneo do que é obtido usando processos da técnica anterior. No contexto da presente invenção, os termos "antissolvente" e "não-solvente" podem ser considerados permutáveis. Uma vez que volume em excesso é tornado disponível para que recristalização ocorra, a densidade de nucleação pode ser diminuída, fazendo com que a formação de precipitado ocorra sobre um volume espa-

cial grande. A baixa densidade de nucleação pode permitir a formação de produto com menores densidades volumétricas do que aqueles anteriormente obtidos. A presente invenção é, de preferência, operada de modo que a atomização não é uma função da abertura do bocal (conduto) ou pelo menos o efeito da abertura do bocal sobre a atomização é menor com relação a outros fatores. Isso pode ser obtido usando tamanhos de bocal em uma faixa na qual o tamanho de bocal não é um fator de controle para a taxa de distribuição do fluido de trabalho ao fluido supercrítico. Isso permite a simplificação do design do equipamento e elimina o uso de bocais capilares. A injeção pode ocorrer através de um único bocal (conduto) ou através de múltiplos bocais (condutos), cada um dos quais se conforma à descrição acima.

Se mais de uma única carga é usada e se as cargas estão na mesma câmara de precipitação, elas deverão ser substancialmente simultâneas ou simultaneamente. Elas podem ocorrer suficientemente próximas, de modo que nenhuma carga é feita após formação de partícula a partir da solução distribuída em uma carga precedente. As cargas podem ocorrer dentro de um período de tempo de menos de cerca de 500 ms ou menos de cerca de 400, 300, 200, 100, 50, 20 ou 10ms, ou entre cerca de 5 e cerca de 500 ms ou entre cerca de 10 e 500, 20 e 500, 50 e 500, 100 e 500, 200 e 500, 5 e 200, 5 e 100, 5 e 50, 5 e 20, 20 e 50, 50 e 100, 100 e 200, 200 e 300, 300 e 400, 10 e 100, 10 e 50 ou 20 e 50 ms, por exemplo, cerca de 5, 10,15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ou 500 ms. A taxa de distribuição da ou de cada carga pode ser suficientemente rápida que gotículas da solução são distribuídas por todo o fluido supercrítico antes de formação das partículas. A taxa de distribuição da ou de cada carga pode ser suficientemente energizada, de modo que gotículas da solução são distribuídas por todo o fluido supercrítico antes de formação das partículas. A taxa de distribuição da ou de cada carga pode ser suficientemente rápida e/ou energizada, de modo que a solução é distribuída por todo o fluido supercrítico após a referida distribuição. A taxa de distribuição da ou de cada carga pode ser suficientemente rápida e/ou energizada, de modo que gotículas da solução são distribuídas de modo substancialmente homo-

gêneo ou homogeneamente por todo o fluido supercrítico após a referida distribuição. Se mais de uma carga é distribuída, as cargas podem ser distribuídas a partir da mesma câmara de injeção ou de diferentes câmaras de injeção. Elas podem ser feitas através do mesmo conduto ou de condutos diferentes. Elas podem entrar na(s) câmara(s) de precipitação através do mesmo bocal ou através de bocais diferentes. O aparelho para produção das partículas pode compreender um controlador para controle de sincronização da distribuição da solução. O controlador pode ser um controlador programável e deverá ser acoplado eletronicamente a uma ou mais válvulas do aparelho as quais controlam a distribuição da solução à(s) câmara(s) de precipitação. O controlador também pode controlar outras válvulas no aparelho, por exemplo, aqueles através dos quais fluido supercrítico, opcionalmente junto com as partículas, saem da câmara de precipitação.

A presente invenção objetiva minimizar a ocorrência de gradientes de concentração na câmara de precipitação usando uma câmara de precipitação superdimensionada. Superdimensionamento da câmara de precipitação também permite aumento de produção do processo simplesmente através de aumento do volume de solução de trabalho introduzida. Isso pode, adicionalmente, ser obtido sem operar muito próximo do limite de não-idealidade (isto é, o ponto no qual o nível de saturação da solução de trabalho no antissolvente é excedido).

Em um aspecto, a presente invenção proporciona um método para o preparo de uma substância na forma em partícula compreendendo introdução de uma solução da substância em um solvente em uma câmara de precipitação contendo um fluido supercrítico antissolvente e permitindo que o fluido supercrítico extraia o solvente da solução para formar partículas da substância. A pressão e temperatura na câmara de precipitação deverão estar acima da pressão crítica e temperatura crítica, respectivamente, do fluido supercrítico. A solução deverá ser introduzida em uma única carga ou em mais de uma carga ou em uma distribuição em um único bolo ou uma distribuição em mais de um bolo.

Uma carga, conforme usado aqui, pode se referir à solução em

uma distribuição em um único bolo ou à distribuição da solução em 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou mais cargas ou distribuições em bolo em um único volume. O volume único pode estar entre 3 e 100 vezes o volume de uma única carga. Assim, a distribuição de uma carga da solução pode distribuir a solução de modo suficientemente rápido que a carga toda é distribuída antes de formação de partículas a partir de gotículas da solução. Uma única carga pode compreender entre cerca de 0,2 e cerca de 20 cm^3 de volume ou entre cerca de 0,2 e 10, 0,2 e 5, 0,2 e 2, 0,2 e 1, 0,5 e 20, 0,5 e 10, 0,5 e 5, 1 e 20, 50 e 20, 10 e 20, 1 e 5, 5 e 10, 5 e 20, 10 e 20, 5 e 15 ou 8 e 12 cm^3, por exemplo, cerca 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 ou 20 cm^3. Onde há mais de uma distribuição em bolo, o volume de cada carga ou distribuição em bolo pode estar entre cerca de [(0,2 e cerca de 20 cm^3)/número total de cargas], em um único volume.

A distribuição deverá, de preferência, ser suficientemente rápida, de modo que a solução seja distribuída, por exemplo, pulverizada, no fluido supercrítico e gotículas da solução sejam dispersas através do mesmo antes de formação das partículas. Assim, a formação de partícula ocorre, de preferência, por toda a câmara de precipitação e, como tal, por todo o fluido supercrítico. Acredita-se que isso ocorra através de um processo pelo qual o solvente da solução é diluído pelo fluido supercrítico até o ponto em que a combinação seja um solvente pobre para as partículas.

A distribuição pode ser sob condições, na câmara de precipitação, que evitam ou minimizam a aglomeração de gotículas na câmara de precipitação. Ela pode ser sob condições (pressões, taxas) que promovem a nucleação dentro de gotículas do fluido na câmara de precipitação. A distribuição pode ser sob condições, na câmara de precipitação, pelas quais as partículas não são formadas a partir de gotículas agregadas. A solução, antes de distribuição da câmara de injeção na câmara de precipitação, pode não ter nenhuma partícula na mesma. Alternativamente, ela pode ter partículas na mesma, contanto que as partículas sejam suspensas no solvente e sejam de um diâmetro suficientemente pequeno e em uma concentração

suficientemente baixa de modo que elas não obstruem ou obstruem parcialmente o conduto ou bocal. A distribuição deverá ser tal que pelo menos um pouco da substância se precipita, isto é, é transformada em partículas. Ela pode ser tal que pelo menos cerca de 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% da substância se precipitam ou entre cerca de 80 e 100, 80 e 99, 80 e 98, 80 e 97, 80 e 96, 80 e 95, 80 e 90, 85 e 100, 90 e 100, 95 e 100, 96 e 100, 97 e 100, 98 e 100 ou 99 e 100%. A distribuição pode ser tal de modo a formar uma substância em partícula tendo uma distribuição biomodal quando medida usando um aparelho de dispersão de luz a laser. A distribuição bimodal pode ser tal que o menor dos dois modos tem um pico em torno de 10 e 200 nm ou entre cerca de 20 e 200, 50 e 200, 100 e 200, 10 e 150, 10 e 100, 10 e 50, 10 e 40, 20 e 100, 20 e 50 ou 20 e 40 nm, por exemplo, cerca de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 nm e o maior dos dois modos tem um pico em menos de cerca de 20 mícrons ou menos de cerca de 10, 5, 2 ou 1 mícron ou entre cerca de 1 e cerca de 20 mícrons ou entre cerca de 1 e 10, 1 e 5, 5 e 20, 10 e 20, 2 e 10 ou 2 e 5 mícrons, por exemplo, cerca de 1, 2, 3,4,5,6,7,8,9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,17, 18, 19 ou 20 mícrons. A biomodalidade pode ser em virtude de alguma agregação das partículas de substância para formar agregados frouxos.

A distribuição pode ser em uma taxa de pelo menos cerca de 0,01 L/s ou pelo menos cerca de 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 ou 20 L/s, ou entre cerca de 0,01 e 100, 0,1 e 100, 0,01 e 50, 0,01 e 10, 0,01 e 5, 0,01 e 1, 0,01 e 0,1, 0,1 e 10, 0,1 e 1, 1 e 100, 1 e 50, 1 e 25, 1 e 10, 1 e 5, 5 e 100, 20 e 100, 50 e 100, 5 e 50, 10 e 50, 25 e 50, 5 e 20 ou 5 e 15 L/s, por exemplo, cerca de 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, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 ou 100 L/s. Em algumas circunstâncias, a taxa de fluxo pode ser maior do que isso, por exemplo, cerca de 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ou 500 L/s. A distribuição pode ser sob uma queda de pressão de pelo menos cerca de 20 bar ou pelo menos cerca de 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5 ou 10,0 MPa (25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80,

85, 90, 95 ou 100 bar) ou entre cerca de 2 e 10 MPa (20 e 100 bar) ou entre cerca de 2 e 6, 2 e 5, 2 e 3, 3 e 10, 5 e 10, 3 e 7 ou 4 e 6 MPa (20 e 60, 20 e 50, 20 e 30, 30 e 100, 50 e 100, 30 e 70 ou 40 e 60 bar) ou maior, por exemplo, cerca de 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5 ou 10 MPa (20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ou 100 bar. A taxa de fluxo pode ser tal que a queda de pressão ao longo do bocal é menor do que cerca de 1 MPa (10 bar) ou menor do que cerca de 0,5, 0,21, 0,05 ou 0,01 MPa (5, 2,1, 0,5 ou 0,1 bar) ou entre cerca de 0,001 MPa (0,01 bar) e cerca de 1 MPa (10 bar) ou entre cerca de 0,001 e 0,5, 0,001 e 0,2, 0,001 e 0,2, 0,001 e 0,005, 0,01 e 1, 0,01 e 0,5, 0,01 e 0,2, 0,01 e 0,11 e 1,01 e 0,5 ou 0,5 e 1 MPa (0,01 e 5, 0,01 e 2, 0,01 e 1, 0,01 e 0,5, 0,1 e 10, 0,1 e 5, 0,1 e 2, 0,1 e 1,1 e 10,1 e 5 ou 5 e 10 bar), por exemplo, cerca de 0,001, 0,005, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35, 0,40, 0,45, 0,50, 0,60, 0,70, 0,80, 0,90 ou 1,00 MPa (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 ou 10 bar. A distribuição pode ser rápida, instantânea ou quase instantânea. Ela pode ocorrer dentro do espaço de cerca de .1 e 500 ms, ou entre cerca de 0,1 e 200, 0,1 e 100, 0,1 e 50, 0,1 e 10, 0,1 e 5, 0,1 e 2, 0,1 e 1, 1 e 100, 10 e 100, 50 e 100, 0,5 e 10, 0,5 e 5, 0,5 e 2, 1 e 50, 100 e 500, 200 e 500, 50 e 200, 10 e 200 ou 1 e 10 ms, por exemplo, cerca de 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 ou 500 ms. O tempo para a distribuição da solução ao fluido supercrítico dependerá da natureza (particularmente a viscosidade) da solução, a natureza (particularmente a viscosidade) do fluido supercrítico, a diferença pressão entre a solução e o fluido supercrítico imediatamente antes de distribuição e de outros fatores. A distribuição pode ser suficientemente rápida para que a solução seja distribuída por todo o fluido supercrítico após a referida distribuição. A taxa de fluxo linear da solução através do bocal pode estar entre cerca de 10 e 500 m/s ou entre cerca de 10 e 200, 10 e 100, 10 e 50, 50 e 500, 100 e 500, 200 e 500, 50 e 200 ou 100 e 200 m/s, por exemplo, cerca de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100,

150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ou 500 m/s ou pode ser menor do que cerca de 10 ou maior do que cerca de 100 m/s.

Durante a distribuição, cada carga da solução pode se expandir em um volume do fluido supercrítico de pelo menos cerca de 10 vezes o volume da solução ou pelo menos cerca de 15, 20, 25, 30, 35 ou 40 vezes o volume ou cerca de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ou 50 vezes o volume da solução ou entre cerca de 10 e 50, 20 e 50, 30 e 50, 10 e 40, 10 e 30, 20 e 40 ou 25 e 35 vezes o volume da solução.

A presente invenção objetiva, em modalidades particulares, obter distribuição do volume todo de solução de trabalho em uma única ação rápida. Isso permite a redução do tempo de processamento eliminando a necessidade de distribuir solução de trabalho em baixas taxas de fluxo, conforme é comum nos processos existentes. A liberação de solução de trabalho deverá ser tão altamente energizada quanto possível. Assim, a distribuição da solução de trabalho em taxas de fluxo muito altas através de bocais de aberturas relativamente grandes, conforme praticado na presente invenção, desenvolve pulverizações atomizadas. Acredita-se que os gradientes de concentração provavelmente são pequenos, negligenciáveis ou ausentes se a solução de trabalho é suficientemente distribuída energeticamente por toda a câmara de precipitação. As técnicas de distribuição rápida da presente invenção comumente usam gás comprimido para introduzir a solução de trabalho na câmara de precipitação em uma única etapa energética, isto é, em uma única carga.

A proporção das quantidades do solvente e fluido supercrítico pode ser tal que a substância tem baixa solubilidade em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico na referida proporção. A proporção pode ser tal que, sob as condições pertinentes na câmara de distribuição da solução no fluido supercrítico, a mistura do solvente e do fluido supercrítico na referida proporção está em um estado supercrítico. Assim, a mistura do solvente e do fluido supercrítico pode, após formação da mesma, estar acima da temperatura crítica para a mistura. Antes da etapa de distribuição, portanto, o fluido supercrítico está, de preferência, suficientemente distante de seu es-

tado crítico, de modo que a mistura a qual é formada durante e imediatamente após a distribuição, esteja em seu estado supercrítico. A mistura inicialmente será uma mistura homogênea ou com uma única fase. A solubilidade da substância na mistura pode ser suficientemente baixa, de modo que pelo menos cerca de 80% da substância presente na solução são precipitados ou pelo menos cerca de 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 ou 99,9% são precipitados ou na faixa de entre cerca de 80 e 100% são precipitados ou entre cerca de 80 e 95, 80 e 90, 80 e 85, 85 e 100, 90 e 100, 95 e 100, 96 e 100, 97 e 100, 98 e 100, 99 e 100, 85 e 95 ou 90 e 95% são precipitados. A solubilidade da substância na mistura, na temperatura e pressão após distribuição, pode ser de menos do que cerca de 200 mg/l ou menos do que cerca de 150, 100, 80, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2 ou 1 mg/L ou entre cerca de 0,1 e cerca de 200 mg/L ou entre cerca de 0,1 e 100, 0,1 e 50, 0,1 e 20, 0,1 e 10, 0,1 e 5, 0,1 e 2, 0,1 e 1, 1 e 200, 50 e 200, 100 e 200,1 e 50, 1 e 20, 1 e 10, 1 e 5 ou 5 e 50 mg/L e pode ser cerca de 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 ou 200 mg/L. A solubilidade pode ser menor do que cerca de 1 mM ou menor do que cerca de 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 mM ou pode estar entre cerca de 0,001 e 1 mM ou entre cerca de 0,001 e 0,1, 0,001 e 0,01, 0,01 e 1, 0,1 e 1, 0,01 e 0,1 ou 0,005 e 0,05, por exemplo, cerca de 0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5 ou 1 mM. A substância pode ser de solubilidade baixa, negligenciável ou zero no fluido supercrítico. Ela pode ter uma solubilidade de menos do que cerca de 200 mg/l ou menos do que cerca de 150, 100, 80, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2 ou 1 mg/L ou entre cerca de 0,1 e cerca de 200 mg/L ou entre cerca de 0,1 e 100, 0,1 e 50, 0,1 e 20, 0,1 e 10, 0,1 e 5, 0,1 e 2, 0,1 e 1, 1 e 200, 10 e 200, 50 e 200, 100 e 200, 1 e 50, 1 e 20, 1 e 10, 1 e 5 ou 5 e 50 mg/L e pode ser cerca de 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 ou 200 mg/L. A solubilidade pode ser de menos do que cerca de 1 mM ou menos do que cerca de 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005 ou 0,001 mM ou pode estar entre cerca de 0,001 e 1 mM

ou entre cerca de 0,001 e 0,1, 0,001 e 0,01, 0,01 e 1, 0,1 e 1, 0,01 e 0,1 ou 0,005 e 0,05, por exemplo, cerca de 0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5 ou 1 mM. Se a substância é uma mistura de componentes, cada um dos componentes pode, independentemente, ter uma solubilidade conforme descrito acima. A proporção do solvente para o fluido supercrítico pode ser, por exemplo, de menos do que cerca de 1:10 em uma base volumétrica, uma base em peso ou uma base molar ou menos do que cerca de 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45 ou 1:50 e.g. cerca de 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45 ou 1:50 ou entre cerca de 1:10 e cerca de 1:50 ou entre cerca de 1:10 e 1:40, 1:10 e 1:30, 1:10 e 1:20, 1:20 e 1:50, 1:30 e 1:50, 1:20 e 1:40 ou 1:10 e 1:30, por exemplo, cerca de 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45 ou 1:50 por exemplo, cerca de 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45 ou 1:50. O fluido supercrítico pode estar presente em excesso com relação ao solvente em uma base volumétrica, uma base em peso ou molar. Nesse contexto, a proporção deverá ser determinada determinando o volume de solvente na solução antes de distribuição ao fluido supercrítico e comparação do mesmo com o volume do fluido supercrítico antes de distribuição.

O processo pode, adicionalmente, compreender a etapa de pressurização da solução com um gás para uma pressão maior do que aquela do fluido supercrítico antes de distribuição da solução ao fluido supercrítico. O gás deverá ter solubilidade baixa ou negligenciável na solução ou pode ser substancialmente insolúvel na mesma, de modo que a solução não sofra expansão substancial durante pressurização em virtude do gás. Gases adequados para pressurização de uma solução compreendendo um solvente polar incluem nitrogênio, hélio, neon ou argônio. "Substancialmente insolúvel", nesse contexto, pode envolver uma solubilidade de menos do que cerca de 10% v/v ou uma solubilidade de menos do que cerca de 5, 2, 1, 0,5 ou 0,1% ou uma solubilidade entre cerca de 10 e 0,01%, 5 e 0,01, 1 e 0,01, 0,5 e 0,01, 0,1 e 0,01, 0,05 e 0,01 ou 1 e 0,1%, por exemplo, cerca de 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 ou 10% v/v. A expansão da solução pode ser uma expansão de menos do que cerca

de 10% em volume ou menos do que cerca de 5, 2, 1, 0,5 ou 0,1%. Sob algumas circunstâncias, a expansão pode ser maior do que isso, por exemplo, entre cerca de 10 e 50% ou entre cerca de 10 e 20%. A expansão pode estar entre cerca de 0 e cerca de 20% ou entre cerca de 0 e 10, 0 e 5, 0 e 2, 0 e 1, 0 e 0,5 ou 0 e 0,2%, por exemplo, cerca de 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 ou 20%. O gás usado para pressurização pode estar contido em uma câmara de contrapressão, a referida câmara de contrapressão se comunicando com a câmara de injeção.

A expansão da solução pode ser uma expansão volumétrica de menos do que cerca de 10% ou menos do que cerca de 5, 2, 1, 0,5 ou 0,1%. Sob algumas circunstâncias, a expansão pode ser maior do que isso, por exemplo, entre cerca de 10 e 50% ou entre cerca de 10 e 20%. A expansão pode ser entre cerca de 0 e cerca de 20% ou entre cerca de 0 e 10, 0 e 5, 0 e 2, 0 e 1, 0 e 0,5 ou 0 e 0,2%, por exemplo, cerca de 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 ou 20%. O gás usado para pressurização pode estar contido em uma câmara de contrapressão, a referida câmara de contrapressão se comunicando com a câmara de injeção. A câmara de contrapressão pode estar conectada a uma fonte do gás, por exemplo, um cilindro de gás. Alternativamente, a pressurização pode empregar algum outro meio. Por exemplo, a solução pode ser pressurizada por meio de um pistão. Assim, a câmara de injeção pode estar na forma de um cilindro tendo um pistão adaptado ao mesmo. A solução pode, então, ser pressurizada através de aplicação de uma pressão (por exemplo, uma pressão hidráulica ou mecânica) ao pistão. Pode haver uma vedação entre o pistão e o cilindro, a referida vedação sendo capaz de suportar a pressão máxima usada na câmara de injeção sem vazamento. A vedação deverá ser resistente à solução a ser usada na câmara de injeção.

A pressurização pode ser para uma pressão de pelo menos cerca de 2 MPa (20 bar) maior do que a pressão do fluido supercrítico antes de distribuição da solução ao fluido supercrítico ou pelo menos cerca de 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5 ou 10,0 MPa

(25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ou 100 bar) ou maior ou entre cerca de 2 e 10 MPa (20 e 100 bar) ou maior ou entre cerca de 2 e 6, 2 e 5, 2 e 3, 3 e 10, 5 e 10, 3 e 7 ou 4 e 6 MPa (20 e 60, 20 e 50, 20 e 30, 30 e 100, 50 e 100, 30 e 70 ou 40 e 60 bar) ou maior, por exemplo, cerca de 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, ou 10 MPa (20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ou 100 bar) ou maior. A pressurização pode ser para uma pressão de entre cerca de 10 MPa (100 bar) e cerca de 25 MPa (250 bar) ou entre cerca de 12 e 25, 15 e 25, 20 e 25, 10 e 20, 10 e 15, 10 e 13, 12 e 20, 15 e 20, 12 e 15 ou 14 e 17 MPa (120 e 250, 150 e 250, 200 e 250, 100 e 200, 100 e 150, 100 e 130, 120 e 200, 150 e 200 120 e 150 ou 140 e 170 bar), por exemplo, cerca de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25 (100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 ou 250 bar). A pressão do fluido supercrítico antes de distribuição pode estar entre cerca de 5 e 20 MPa (50 e 200 bar) ou entre cerca de 5 e 15, 5 e 10, 10 e 20, 15 e 20 ou 10 e 15 MPa (50 e 150, 50 e 100, 100 e 200, 150 e 200 ou 100 e 150 bar), Por exemplo, cerca de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 MPa (50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 bar). Comumente, as pressões na câmara de injeção e na câmara de precipitação durante o processo são controladas para ter uma tolerância de cerca de ± 1,0 MPa ou ±0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 ou 0,1 MPa (±10 bar ou ±9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ou 1 bar). A temperatura do fluido supercrítico pode ser tal que a substância não é degradada e de modo que o fluido seja supercrítico. Comumente, a temperatura estará entre cerca de 10 e cerca de 60°C ou entre cerca de 20 e 60, 40 e 60, 10 e 40, 10 e 20, 20 e 50 ou 30 e 50°C, por exemplo, cerca de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 ou 60°C. O aparelho da invenção pode compreender um dispositivo para manter a temperatura desejada. Esse pode, por exemplo, um banho de água e o banho deverá ser proporcionado com um controlador de temperatura. O banho (ou outro dispositivo para manutenção de temperatura) pode manter sua temperatura dentro de cerca de 2 graus Celsius ou cerca de 1,5, 1, 0,5, 0,2 ou 0,1 graus Celsius.

Convenientemente, a etapa de distribuição pode compreender abertura de uma válvula de injeção de modo a permitir que a solução se combine com o fluido supercrítico. A válvula de injeção deverá ser capaz de ser aberta rapidamente de forma a facilitar a distribuição rápida da solução. Ela pode, por exemplo, ser uma válvula de esfera, uma válvula solenóide ou alguma outra válvula capaz de acionamento rápido. Assim, sob o gradiente de pressão entre a solução e o fluido supercrítico, a solução é rapidamente propelida no fluido supercrítico, de modo que gotículas finas são dispersas por todo o fluido supercrítico. Uma vez que as partículas são formadas dessas gotículas, as partículas são formadas por toda a mistura de solvente e do fluido supercrítico. Isso pode levar à formação de partículas muito finas, com uma distribuição de tamanho de partícula relativamente limitada. As partículas podem ter um diâmetro meio de menos de 100 mm ou um diâmetro médio de menos do que cerca de 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30 ou 20 nm ou entre cerca de 20 e 100, 40 e 100, 60 e 100, 20 e 80, 20 e 60, 20 e 40, 20 e 60 ou 30 e 50 nm ou pode ter um diâmetro médio de cerca de 20, 30, 40, 50, 60, 60, 80, 90 ou 100 nm. Elas podem ter polidispersividade (definido pelo tamanho gravimétrico médio de partícula dividido pelo tamanho numérico médio de partícula) de menos do que cerca de 5 ou menos do que cerca de 4, 3, 2,5, 2, 1,5, 1,4, 1,3 ou 1,2. As partículas podem ficar juntas para formar agregados. Os agregados podem ser agregados frouxamente ligados. Os agregados podem ter um diâmetro médio de menos do que 20 mícrons ou menos do que cerca de 15, 10, 5, 2 ou 1 mícron ou entre cerca de 1 e 20, 1 e 10, 1 e 5, 5 e 20, 10 e 20, 1 e 2, 2 e 5 ou 5 e 10 mícrons e podem ter cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 1,5 16, 17, 18, 19 ou 20 mícrons de diâmetro. Elas podem ter uma proporção d(0,9) para d(0,5), conforme medido através de dispersão de luz, de entre cerca de 1,1 e 10, ou entre cerca de 1,5 e 10, 2 e 10, 5 e 10, 1,1 e 2, 1,1 e 1,5 ou 1,2 e 1,5, por exemplo, cerca de 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 ou 10 ou, opcionalmente, mais de 10.

Durante a distribuição, a pressão na câmara de injeção aumentará, uma vez que a solução está inicialmente em uma pressão maior do que

o fluido supercrítico. O aumento de pressão dependerá da diferença de pressão e volumes relativos entre a câmara de injeção e a câmara de precipitação. O aumento pode estar entre cerca de 1 e 10 bar ou entre cerca de 1 e 5, 1 e 2, 2 e 10, 5 e 10, 2 e 8 ou 2 e 5 bar, por exemplo, cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 bar.

O processo pode, adicionalmente, compreender separação das partículas da mistura do solvente e do fluido supercrítico. A separação pode compreender assentamento, centrifugação, filtração ou algum outro processo para separação. A etapa de separação é, de preferência, conduzida, enquanto se mantém o fluido supercrítico em seu estado supercrítico. Isso promove a separação do solvente das partículas de modo que, quando as partículas são despressurizadas para pressões ambiente, as partículas podem ser substancialmente isentas de solvente. O processo pode, adicionalmente, compreender lavagem das partículas com fluido supercrítico antes de despressurização das partículas. Assim, após separação das partículas do fluido supercrítico, fluido supercrítico adicional pode ser passado na câmara de precipitação e contatado com as partículas. Ele pode, então, ser separado das partículas, conforme descrito acima. Esse processo pode servir para remover traços de solvente que restam sobre as partículas. A etapa de separação envolve, de preferência, filtração. Isso pode ser obtido usando uma frita ou filtro similar adaptado ao orifício de saída da câmara de precipitação ou adaptado a uma tubulação que sai do orifício de saída da câmara de precipitação. Assim, a frita ou filtro pode ser um filtro em-linha. A frita ou filtro deverá ser inerte a e insolúvel no fluido supercrítico e, de preferência, o solvente. Ele pode, por exemplo, compreender uma frita de metal ou vidro sinterizado. Ele pode ter um corte de tamanho de partícula de menos do que cerca de 5 mícrons ou menos do que cerca de 4, 3, 2, 1, 0,5 ou 0,1 mícron ou entre cerca de 0,1 e 5, 0,5 e 5, 1 e 5, 2 e 5, 0,5 e 5, 1 e 5 ou 2 e 5, por exemplo, cerca de 0,1, 0,2, 0,45, 0,5, 0,7, 1, 2, 3, 4 ou 5 mícrons, dependendo do tamanho dos agregados formados. Ele pode ter uma válvula, por exemplo, uma válvula de agulha, a jusante do filtro ou frita de modo a permitir fluxo através do filtro ou frita enquanto se mantém condições supercríticas

no filtro ou frita.

O processo pode, adicionalmente, compreender despressurização das partículas para a pressão ambiente após a referida separação.

O termo "fluido supercrítico", conforme usado aqui, se refere a um fluido em ou acima de sua pressão crítica P_0 e temperatura crítica T_0, simultaneamente. O fluido supercrítico será mantido em uma pressão de entre cerca de 1.01 a 10 vezes a P_0 ou 1,1 a 10, 1,2 a 10, 1,3 a 10, 1,4 a 10, 1,5 a 10, 1,6 a 10, 1,7 a 10, 1,8 a 10, 1,9 a 10, 2 a 10, 3 a 10, 4 a 10, 5 a 10, 1,01 a 5, 1,01 a 2,1,01 a 1,5, 1,01 a 1,1, 1,01 a 1,05, 1,1 a 1 ou 1,1 a 1,5 vezes a P_0, por exemplo, cerca 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 ou 10 vezes a P_0. Ele pode ser mantido em uma temperatura de entre cerca de 1,01 e 4 vezes a T_0 (onde a T_0 é medida em Kelvin) ou entre cerca de 1,1 a 4, 2 a 4, 3 a 4, 1,01 a 3, 1,01 a 2, 1,01 a 1,5, 1,01, a 1,1, 1,01 a 1,05, 1,1 a 1 ou 1,1 a 1,5 vezes a T_0, por exemplo, cerca 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 ou 4 vezes a T_0. O fluido supercrítico pode compreender dióxido de carbono supercrítico ou uma mistura de dióxido de carbono supercrítico com um álcool (por exemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol ou mais de um desses). Se uma mistura é usada, ela deverá estar em uma proporção de modo que a mistura forme uma mistura supercrítica. A fração molar do álcool (ou outro modificador) no dióxido de carbono pode ser de menos do que cerca de 0,4 ou menos do que cerca de 0,3, 0,2, 0,1 ou 0,05 ou entre cerca de 0 e cerca de 0,4 ou entre cerca de 0 e 0,3, 0 e 0,2, 0 e 0,1, 0,1 e 0,4, 0,2 e 0,4 ou 0,1 e 0,3 e pode ser cerca de 0, 0,01, 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35 ou 0,4. Outros fluidos supercríticos que podem ser usados incluem nitrogênio supercrítico, óxido nitroso, hexafluoreto de enxofre, xenônio, etano, etileno, clorotrifluoro metano, clorodifluoro metano, diclorometano, trifluorometano, hélio, neon ou uma mistura supercrítica de quaisquer dois ou mais desses ou uma mistura supercrítica de qualquer um desses com dióxido de carbono. O fluido supercrítico pode compreender um modificador em uma proporção adequada, de

modo que o fluido seja supercrítico sob as condições usadas na presente invenção. O modificador pode ser, por exemplo, um líquido orgânico, por exemplo, um álcool, um éter, um éster ou algum outro líquido orgânico. Vantagens do uso de fluidos supercríticos na invenção incluem o fato de que eles têm baixa viscosidade. Isso permite a mistura muito rápida do solvente e do fluido supercrítico durante formação de partícula. Acredita-se que isso reduz a possibilidade de coalescência de gotícula, levando a tamanhos de partícula relativamente uniformes. A viscosidade do fluido supercrítico pode ser de menos do que cerca de 0,1 cP ou menos do que cerca de 0,05, 0,02, 0,01 ou 0,005 cP ou entre cerca de 0,001 e cerca de 0,1 cP ou entre cerca de 0,001 e 0,01, 0,01 e 0,1, 0,005 e 0,05, 0,05 e 0,01 ou 0,01 e 0,05 e pode ser cerca de 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 ou 0,1 cP. Por exemplo, a viscosidade do dióxido de carbono supercrítico pode ser cerca de 0,004 cP e do dióxido de carbono supercrítico tendo uma fração de cerca de 0,3 moles de etanol cerca de 0,04 cP. Uma outra vantagem do uso de fluidos supercríticos é que, quando de redução da pressão para a pressão ambiente, eles podem ser convertidos ao estado gasoso e, desse modo, prontamente separados das partículas sólidas. O fluido supercrítico deverá ser um não-solvente para a substância a partir da qual as partículas são feitas. Deve ser entendido que a maioria das substâncias têm uma solubilidade finita em um solvente. Nesse contexto, o termo "não-solvente" deverá ser entendido como significando que a solubilidade da substância no fluido supercrítico é muito baixa. Ela pode ser, por exemplo, menos do que cerca de 10 mg/L ou menos do que cerca de 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 ou 0,1 mg/L e pode estar entre cerca de 0,1 e cerca de 10 mg/L ou entre cerca de 0,01 e 5, 0,01 e 1, 0,01 e 5, 0,5 e 10, 1 e 10, 1 e 5 ou 0,5 e 5, por exemplo, cerca de 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 ou 10 mg/L. Ela pode ser suficientemente baixa, de modo que as partículas da substância possam ser lavadas com o fluido supercrítico sem perda de quantidades substanciais de partículas (isto é, sem perder mais do que cerca de 10% das mesmas ou menos do que cerca de 5, 2,1, 0,5, 0,2 ou

0,1% das mesmas).

O solvente pode ser um solvente polar. Ele pode ser um solvente não aquoso. Ele pode ser um solvente aprótico dipolar. Ele pode ser, por exemplo, sulfóxido de dimetila, dimetilformamida, N-metil pirrolidona, hexametil fosforamida, carbonato de propileno, diclorometano ou algum outro solvente ou pode ser uma mistura de quaisquer dois ou mais desses. O solvente deverá ser capaz de dissolver a substância a partir da qual as partículas são feitas. O solvente e o fluido supercrítico podem ser miscíveis nas proporções nas quais eles estão presentes após distribuição da solução à câmara de injeção, quer como uma única carga ou em mais de uma carga. Eles podem ser miscíveis em todas as proporções ou eles podem não ser miscíveis em todas as proporções (isto é, eles podem ser miscíveis em apenas algumas proporções).

A substância pode ser cristalina ou não-cristalina ou parcialmente cristalina. Ela pode ser uma mistura de substâncias ou pode ser uma substância pura. Ela pode ser orgânica ou organometálica, polimérica, oligomérica ou monomérica, hidrofílica, hidrofóbica ou anfifílica. A substância pode ser ou compreender uma substância farmaceuticamente ativa ou uma substância veterinariamente ativa. Ela pode ser um fármaco. Ela pode ser uma proteína, um peptídeo, um polissacarídeo, uma enzima, um anticorpo, um fragmento de anticorpo ou algum outro tipo de substância. A substância pode ser, por exemplo, insulina ou um análogo da mesma, eritropoietina ou um análogo da mesma, epoietina ou um análogo da mesma, beta-ciclodextrina hidroxipropilada, Budesonida ou Eudragit S100. A substância pode ser usada ou capaz de ser usada para o tratamento de uma condição em um paciente, o referido tratamento compreendendo inalação da referida substância em partícula, a referida substância sendo indicada para o tratamento da condição. O paciente pode ser, por exemplo, um paciente humano. O paciente pode ser um paciente mamífero. O paciente pode ser um paciente mamífero não-humano, por exemplo, um cão, um gato, um cavalo, uma vaca, um boi, etc. A condição pode ser, por exemplo, diabetes, asma ou alguma outra condição a qual é tratável através de inalação de uma substân-

cia em partícula. A substância pode ser administrada através de inalação, por exemplo, através de inalação nasal. Substâncias para inalação nasal comumente não requerem propriedades gastrorresistentes as quais são comumente requeridas para substâncias administradas intestinalmente. Substâncias para inalação nasal comumente requerem um diâmetro de partícula de menos do que cerca de 5 mícrons de forma a reduzir a eliminação mucociliar e obter uma biodisponibilidade reproduzível das substâncias nasalmente administradas. A presente invenção não está limitada a qualquer substância em particular a ser administrada. A substância pode ser um agente terapêutico. O agente terapêutico pode ser qualquer fármaco, peptídeo biologicamente ativo (monopeptídeo, dipeptídeo, oligopeptídeo ou polipeptídeo, por exemplo, hormônios tais como testosterona, nandroleno, menotropinas, progesterona, insulina e urofolltropina, eritropoietina e epoietina, linfocinas, tais como interferon-alfa, interferon-beta, interferon-gama, interleucina-1, interleucina-2, interleucina-4 e interleucina-8, globulinas, tais como alfa-globulinas, beta-globulinas, gama-globulinas e imunoglobulina, por exemplo, IgG polivalente ou IgG, IgA e IgM específicas, por exemplo, anticorpos antitétano, albuminas, tais como albumina de soro humano e ovalbumina), vacina (por exemplo, antígenos peptídicos e microorganismos atenuados e vírus, por exemplo, a subunidade β da enterotoxina termicamente lábil de E. coli enterotoxigênica, a subunidade β de toxina do cólera, antígenos capsulares de patógenos entéricos, fimbrias ou cílios de patógenos entéricos, antígenos na superfície do HIV, alérgenos de poeira e alérgenos de ácaro) ou qualquer outra porção. Exemplos de fármacos os quais podem ser usados na presente invenção incluem fármacos os quais atuam sobre o sistema cardiovascular (por exemplo, lidocaína, adenosina, dobutamina, dopamina, epinefrina, norepinefrina, fentolamina), fármacos os quais atuam sobre o sistema nervoso central (por exemplo, doxapram, alfentanila, dezocina, nalbufina, buprenorfina, naloxona, cetorolac, midazolam, propofol, metacurina, mivacúrio, succinilcolina), fármacos antineoplásicos (por exemplo, citarabina, mitomicina, doxorrubicina, vincristina, vinblastina) e antibióticos (por exemplo, meticilina, mezlocilina, piperacilina, cetoxitina, cefonicid, cefmetazola e aztreo-

nam). Quando o agente terapêutico é insulina, a substância em partícula da presente invenção pode ser útil no tratamento de diabetes. A quantidade da substância administrada ao paciente pode variar, dependendo da substância em particular, da doença ou condição que está sendo tratada, bem como a idade, peso e sexo do indivíduo que está sendo tratado.

A substância pode, em algumas modalidades, ser um herbicida, um pesticida, um rodenticida, um fungicida ou alguma outra substância.

O processo da invenção pode ser usado para formar partículas revestidas. As partículas podem ser parcialmente revestidas. Elas podem ser completamente revestidas. Elas podem ser revestidas por um agente de encapsulação. Elas podem ser pelo menos parcialmente encapsuladas pelo agente de encapsulação. Tais partículas podem ser feitas através de diferentes modalidades da invenção.

Em uma modalidade, o processo compreende distribuição de uma dispersão de partículas de núcleo em um solvente, a referida dispersão compreendendo o agente de encapsulação em solução, em um fluido supercrítico, o referido fluido supercrítico sendo um não-solvente para as partículas de núcleo e para o agente de encapsulação e sendo miscível com o solvente. As partículas, à medida que elas são formadas, são distribuídas em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico. Assim, à medida que a dispersão é injetada no fluido supercrítico, o agente de encapsulação forma um revestimento ou um revestimento parcial envolvendo as partículas de núcleo. A dispersão pode ser uma suspensão. Ela pode ser uma dispersão coloidal. A proporção entre as partículas de núcleo e o agente de encapsulação na dispersão pode estar entre cerca de 1:20 e cerca de 20:1 em uma base em peso ou molar. Ela pode ser cerca de 1:10 e 10:1, 1:5 e 5:1, 1:2 e 2:1, 1:20 e 1:1, 1:1 e 20:1, 1:5 e 1:1 ou 1:1 e 5:1, por exemplo, e pode ser cerca de 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 ou 1:20 ou pode ser alguma outra proporção desejada. Essa modalidade é útil para partículas de núcleo que são difíceis de dissolver em um solvente adequado. Essas partículas de núcleo incluem partículas orgânicas, tais como sais, metais, por exemplo, óxido de ferro, ferro, etc. O agente de encapsulação, nes-

se caso, pode ser um material polimérico ou pode ser conforme descrito para a substância anteriormente, que pode ser transformada em partículas de acordo com a presente invenção.

Em outra modalidade, as partículas de núcleo são produzidas usando o processo da invenção. Assim, um processo adequado compreende distribuição de uma primeira solução compreendendo a substância dissolvida em um primeiro solvente, em fluido supercrítico, o referido fluido supercrítico sendo um não-solvente para a substância e sendo miscível com o primeiro solvente. Isso resulta na formação de partículas de núcleo da substância, as referidas partículas sendo distribuídas em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico. Uma segunda solução, compreendendo um agente de encapsulação dissolvido em um segundo solvente é, então, distribuída ao fluido supercrítico tendo as partículas distribuídas na mesma, o referido fluido supercrítico sendo um não-solvente para o agente de encapsulação e sendo miscível com o segundo solvente. Isso, então, resulta na formação de um revestimento (parcial ou completo) do agente de encapsulação sobre pelo menos algumas das partículas da substância. Assim, nessa modalidade, as partículas de núcleo são formadas in situ usando o processo da invenção e o processo é, então, usado novamente de modo a formar o revestimento de agente de encapsulação. As proporções de substância e agente de encapsulação são descritas para a modalidade anterior para formação de partículas revestidas. Essa modalidade pode ser adequada para a produção de partículas revestidas nas quais as partículas de núcleo compreendem uma substância que pode ser prontamente dissolvida em solventes adequados. Ela pode, por exemplo, ser usada para aplicação de um revestimento, através de liberação lenta ou liberação controlada, de um revestimento sobre partículas de um fármaco. Nesse caso, um revestimento adequado pode ser um polímero capaz de controlar a liberação da substância das partículas de núcleo.

Um aparelho adequado para a produção de partículas de uma substância usando o método acima compreende uma câmara de injeção pressurizável e uma câmara de precipitação. Um conduto conecta a câmara

de injeção e a câmara de precipitação e é adaptado com uma válvula de injeção de modo que, quando a válvula é aberta, a câmara de injeção se comunica com a câmara de precipitação e, quando a válvula é fechada, a câmara de injeção é isolada da câmara de precipitação. A câmara de precipitação deverá ser capaz de manter condições supercríticas (pressão e temperatura) para um fluido supercrítico. Assim, a câmara de precipitação pode ter um controlador de temperatura. Esse pode ser um controlador elétrico ou pode compreender um banho aquecido (por exemplo, banho de água) no qual a câmara de precipitação pode ser pelo menos parcialmente imersa. A câmara de pré deverá ter uma entrada, a qual pode ser acoplada a uma fonte de fluido supercrítico e um orifício de saída para permitir egresso de fluido supercrítico.

O conduto pode ser um tubo ou um cano. Ele compreende uma válvula de injeção de modo que, quando a válvula de injeção é aberta, um líquido pode passar através do conduto e, quando a válvula de injeção é fechada, nenhum líquido pode passar através do conduto.

Assim, quando a câmara de injeção é carregada com solução e pressurizada para mais do que a pressão na câmara de precipitação com a válvula fechada, abertura da válvula leva a uma rápida expulsão da solução da câmara de injeção na câmara de precipitação, desse modo, formando uma pulverização fina da solução através da câmara de precipitação.

É conveniente, na presente invenção, usar uma câmara de precipitação com um gargalo de acesso relativamente largo para permitir visualização do depósito de precipitação e, consequentemente, do padrão de pulverização de solução de trabalho. Acesso amplo também facilita a recuperação de precipitado. Em uma modalidade, a câmara de precipitação compreende um orifício para introdução de fluido supercrítico, um orifício para introdução da solução de trabalho (isto é, o conduto), um orifício para monitoramento de pressão e um orifício para descarga de fluido supercrítico da câmara.

A câmara de injeção pode ser construída de qualquer material adequado que é física e quimicamente resistente às condições e materiais

usados no processo. Um material adequado é uma tubulação de aço inoxidável com D.E. de 12,57 mm. O comprimento da tubulação pode ser selecionado para conter o volume desejado de solução de trabalho, por exemplo, 10 ml.

A superfície interna da câmara de injeção é, de preferência, lisa para minimizar retenção de solução de trabalho ao longo dos lados da câmara, desse modo, facilitando a distribuição da quantidade máxima de solução na câmara de precipitação. Assim, a superfície interna da câmara de injeção pode ser polida como um acabamento altamente liso.

A câmara de injeção e a câmara de precipitação deverão ser capazes de suportar alterações súbitas de pressão e deverão ser construídas dessa forma. Adequadamente, um vaso com fechamento com ferrolho de 300 ml é capaz de suportar o choque de pressão e pode ser usado como a câmara de precipitação.

Descobriu-se que aumento do volume do gás usado para pressurização da solução de trabalho diminui a pressão requerida para sua distribuição energizada uma vez que, em uma massa constante de gás de contrapressão requerido, um menor volume contido implica em uma maior pressão. Também, maximizando o volume de gás, há menos necessidade de controlar a pressão dentro da câmara de contrapressão. Em uma modalidade prática da invenção, uma câmara de contrapressão de 150 ml (cilindro de amostra Whitney de 150 ml) foi acoplado diretamente à câmara de injeção.

É preferível que o gás de contrapressão não se liquefaça dentro das pressões de operação requeridas (por exemplo, dentro da faixa de cerca de 1 a cerca de 200 bar a 25°C a 40°C). Também, o gás de contrapressão não deverá interagir com a solução de trabalho e a solução de trabalho (em particular o solvente) não deverão evaporar excessivamente no gás. Nitrogênio tem baixa solubilidade na fase líquida de muitas soluções orgânicas e a solubilidade de vapores orgânicos no nitrogênio (evaporação) diminui à medida que a pressão aumenta. Portanto, em altas pressões, conforme usado na câmara de injeção, espera-se que a evaporação do solvente em gás nitrogênio seja tão baixa quanto requerido. Consequentemente, nitrogênio é

um gás de contrapressão adequado para uso na presente invenção.

O aparelho pode, adicionalmente, compreender um dispositivo de separação para separação das partículas da mistura do solvente e do fluido supercrítico, enquanto se mantém o fluido supercrítico em seu estado supercrítico. Conforme notado acima, esse pode compreender um filtro, por exemplo, uma frita, para filtração das partículas. Ele também deverá compreender válvulas e/ou controladores de pressão para permitir que a separação ocorra sob condições supercríticas para o fluido. O aparelho deverá ser projetado de modo que o filtro seja acessível, de modo a permitir recuperação das partículas assim filtradas do fluido supercrítico. Isso pode ser por meio de uma adaptação de rosca ou similar.

O aparelho pode compreender um pressurizador para pressurização da câmara de injeção. Esse pode, por exemplo, compreender uma fonte de alta pressão de um gás que é de baixa solubilidade no solvente. A câmara de injeção também deverá ter meios para admissão da solução na mesma. Esses podem, por exemplo, ser um orifício de inserção passível de abertura ou podem compreender um orifício com septo liberável ou podem ser qualquer outro meio adequado.

O conduto pode se estender na câmara de precipitação. Ele pode se estender entre cerca de 5 e 50 mm na câmara, embora essa distância não pareça ser crítica. Ele pode se estender cerca de 5 e 30, 5 e 20, 5 e 10, 10 e 50, 20 e 50, 30 e 50 ou 20 e 40 mm na câmara, por exemplo, cerca de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ou 50 mm. O diâmetro interno mínimo do conduto pode ser suficientemente grande para permitir distribuição em uma única carga da solução no fluido supercrítico. Comumente, o diâmetro estará entre cerca de 0,5 e 2 mm ou entre cerca de 0,5 e 1,5, 0,5 e 1,1 e 2 ou 1 e 1,5 mm, por exemplo, cerca de 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 ou 2 mm. O diâmetro deverá ser suficientemente grande para permitir a expulsão rápida da solução na câmara de precipitação, conforme descrito anteriormente. Uma vantagem da presente invenção é que a atomização da solução de trabalho pode ocorrer sem o uso de um bocal capilar (conforme é usado em alguns dispositivos existentes). Alta densidade

de nucleação que, tipicamente, ocorre nas pontas de bocais capilares pode levar a um produto com alta densidade volumétrica. Adicionalmente, a ausência de um bocal capilar melhora a capacidade de escalonamento do processo removendo o efeito de pulverização do bocal durante intensificação do processo (isto é, otimização ou escalonamento). Em algumas modalidades da presente invenção, a câmara de injeção é acoplada diretamente por cima da câmara de precipitação e está conectada à mesma através de uma válvula de esfera. Essa disposição minimiza curvas no conduto as quais, de outro modo, poderiam resultar em perdas de energia de fluxo da solução de trabalho à medida que ela passa da câmara de injeção para a câmara de precipitação. Assim, o conduto pode ser um conduto reto ou substancialmente reto. Ele pode não ter nenhuma curva.

O volume da câmara de precipitação pode ser pelo menos cerca de 10 vezes o volume da câmara de injeção. A proporção entre os volumes da câmara de injeção e da câmara de precipitação pode estar entre cerca de 10 e cerca de 50 ou entre cerca de 10 e 40, 10 e 30, 10 e 20, 20 e 50, 30 e 50 ou 20 e 40 e pode ser cerca de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ou 50. Em algumas modalidades, a câmara de injeção tem um volume entre cerca de 2 e cerca de 20 cm^3 ou entre cerca de 2 e 10, 2 e 5, 5 e 20, 10 e 20 e 5 e 15 ou 8 e 12 cm^3, por exemplo, cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 cm^3. O volume da câmara de precipitação pode estar entre cerca de 200 e 500 cm^3 ou entre cerca de 200 e 400, 200 e 300, 300 e 500, 400 e 500, 250 e 400 ou 250 e 350 cm^3, por exemplo, cerca de 200, 250, 300, 350, 400, 450 ou 500 cm^3.

De forma a escalonar o aparelho para volumes de produção maiores, o aparelho descrito acima pode ser reproduzido uma série de vezes. Assim, para aumentar a taxa de produção em um fator de x, o aparelho descrito acima pode ser reproduzido x vezes. Alternativamente, múltiplas câmaras de injeção (isto é, x), conforme descrito acima, podem ser conectadas a uma única câmara de precipitação através de múltiplos condutos (isto é, x), em que a câmara de precipitação tem um volume cerca de x vezes maior do que aquele usado com uma única câmara de injeção. Como outra

alternativa, uma única câmara de injeção, tendo um volume cerca de x vezes maior do que aquele usado com uma única câmara de precipitação, pode ser conectada usando múltiplos condutos (isto é, x) à múltiplas câmaras de precipitação. Nesse caso, x pode ser qualquer múltiplo desejado. Ele pode ser de 2 a 1000 ou mais, dependendo da taxa de produção desejada. Ele pode ser de 2 a 500, 2 a 100, 2 a 50, 2 a 20, 10 a 1000, 100 a 1000, 500 a 1000, 100 a 500 ou 100 to 200, por exemplo, cerca 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 ou 1000.

A substância em partícula da presente invenção pode ter um tamanho médio de partícula entre cerca de 10 e 200 nm ou entre cerca de 20 e 200, 50 e 200, 100 e 200, 10 e 150, 10 e 100, 10 e 50, 10 e 40, 20 e 100, 20 e 50 ou 20 e 40 nm, por exemplo, cerca de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 ou 200 nm. A substância em partícula pode ter uma distribuição de tamanho de partícula bimodal. O menor dos dois modos pode ser conforme descrito acima para o tamanho médio de partícula. O maior dos dois modos pode ser conforme descrito abaixo para os agregados. A substância em partícula pode compreender um fármaco para distribuição pulmonar. A substância em partícula pode ter uma densidade volumétrica entre cerca de 1 e cerca de 50 mg/ml ou entre cerca de 5 e 20, 1 e 30, 1 e 20, 1 e 10, 1 e 5, 5 e 50, 10 e 50, 20 e 50, 5 e 30 ou 5 e 10 mg/ml, por exemplo, cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ou 50 mg/ml. A substância em partícula pode ter uma área de superfície específica maior do que cerca de 10 m^2/g ou maior do que cerca de 15, 20, 25, 30, 35 ou 40m^2/g ou entre cerca de 10 e 100 m^2/g ou entre cerca de 10 e cerca de 50 m^2/g ou entre cerca de 10 e 40, 10 e 30, 20 e 50, 30 e 50, 20 e 40, 50 e 100 ou 25 e 35 m^2/g, por exemplo, cerca de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 ou 100 m^2/g. Ela também pode estar na forma de agregados frouxos tendo um diâmetro médio de menos do que cerca de 20 mícrons ou menos do que cerca de 10, 5, 2 ou 1 mícron ou entre cerca de 1 e cerca de 20 mícrons ou entre cerca de 1 e 10, 1 e 5, 5 e 20, 10 e 20, 2 e 10 ou 2 e 5 mícrons, por exemplo, cerca de 1, 2,

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 mícrons.

As partículas da substância em partícula podem ser esféricas, poliédricas (com entre cerca de 6 e cerca de 50 lados), de formato irregular, ovóides, aciculares, com formato de plaquetas, esferóide oblonga ou algum outro formato.

A presente invenção proporciona benefícios inerentes associados a gases operacionais densos sob alta pressão. Os produtos precipitados usando o processo da invenção podem ser esterilizados in situ, como um resultado das altas pressões usadas no processo. A ausência de oxigênio durante precipitação do produto pode servir para inibir, reduzir ou eliminar a degradação oxidativa das partículas. Assim, o processo pode ser realizado sob condições substancialmente anóxicas. A espumação de matrizes semissólidas pode também ser realizada durante liberação de pressão após a formação de partículas, quando gases densos revertem para a fase gasosa.

As características chave do presente processo incluem:

- Usando um diferencial de pressão, um volume de solução de trabalho contendo composto(s) farmacêutico(s) dissolvido(s) é completamente distribuído a um vaso vedado contendo antissolvente.
- A distribuição da solução é descontrolada e a duração da distribuição é quase instantânea, se não instantânea.
- O diferencial de pressão é usado para atomizar energeticamente a solução de trabalho durante distribuição, eliminando o uso de bocais capilares.
- A solução de trabalho não é substancialmente pré-expandida antes de distribuição.
- A distribuição rápida da solução de trabalho permite uma redução nos tempos de operação.
- Um volume em excesso de antissolvente é usado - quando a solução de trabalho é distribuída, ela é distribuída ao vaso todo contendo antissolvente, obtendo uma mistura homogênea de solução de trabalho e antissolvente, com uma concentração de solução de trabalho muito menor no vaso.

• Essa menor concentração de solução de trabalho no vaso permite a formação de um precipitado com densidades volumétricas muito menores.

• Com a distribuição quase que instantânea do volume todo de solução de trabalho, efeitos localizados de extração de solvente são minimizados, com o todo da solução de trabalho experimentando o mesmo nível de extração de solvente, permitindo um produto com características mais uniformes (distribuição de tamanho de partícula mais limitada).

• A ausência de bocais capilares e, como uma consequência, ausência do efeito de alterações nos padrões de pulverização em virtude de diferentes taxas de fluxo através dos bocais capilares contribuem para o maior grau de capacidade de escalonamento do processo.

Similar aos processos GAS e ASES, o presente processo utiliza as capacidades antissolventes de um não solvente supercrítico, tal como CO2, para realizar a precipitação de compostos previamente dissolvidos a partir de um solvente. A liberação rápida, energizada de soluções em um meio ambiente com antissolvente do presente processo, contudo, oferece a vantagem fundamental com relação às outras plataformas de processamento. As características operacionais dos processos mencionados acima são resumidamente comparadas na Tabela 1.

Processo	Solvente	Antissolvente	Atomizador	Mecanismo de precipitação
RESS	CO_2	Nil	Bocal/orifício capilar	Redução de pressão e temperatura
GAS	Solvente orgânico	CO_2	Frita sinterizada	antissolvente
ASES	Solvente orgânico	CO_2	Bocal/orifício capilar	antissolvente
DELOS	CO_2 e solvente orgânico	Nil	Diferencial de pressão	Redução de temperatura
ARISE	Solvente orgânico	CO_2	Diferencial de pressão e tubulação com I.D. de 1 mm	antissolvente

Tabela 1: Características operacionais de vários processos de formação de partículas SCF

Exemplo

Materiais e Método

Um esquema do aparelho usado nos exemplos é apresentado na Figura 1. Na figura 1, o cilindro de nitrogênio 1 e o cilindro de dióxido de carbono 2 são proporcionados para fornecimento de gases ao aparelho. As bombas de seringa 3 e 3' são proporcionadas para pressurização do nitrogênio e dióxido de carbono, respectivamente. O cilindro 1 é conectado à bomba de seringa 3 através de uma válvula de esfera V_1, a qual é capaz de isolar o cilindro 1 da bomba de seringa 3. Similarmente, o cilindro 2 está conectado à bomba de seringa 3' através da válvula de esfera V_3, a qual é capaz de isolar o cilindro 2 da bomba de seringa 3'. A bobina de aquecimento 4 é proporcionada para aquecimento do dióxido de carbono comprimido para a temperatura desejada para uso. A válvula V_4 e a válvula de retenção V_4' são proporcionadas entre a bomba de seringa 3' e a bobina 4 para abrir ou fechar a conexão entre a bomba 3' e a bobina 4 e impedir refluxo de dióxido de carbono na bomba de seringa 3'. A câmara de contrapressão 5 é fornecida como um reservatório de nitrogênio comprimido para pressurização da solução de trabalho antes de distribuição. A válvula V_2 e a válvula de retenção V_2' são proporcionadas entre a bomba de seringa 3 e a câmara de contrapressão 5 para abrir ou fechar a conexão entre a bomba 3 e a câmara 5 e impedir refluxo de dióxido de carbono na bomba de seringa 3. A câmara de injeção 6 está conectada à câmara de contrapressão 5 e é adaptada com um transdutor de pressão P1 para determinação da pressão na câmara 5 e com a válvula V_5 para admissão de solução de trabalho na câmara de injeção 6 e para vedar a câmara de contrapressão 5 e a câmara de injeção 6 da atmosfera. A câmara de precipitação 7 tem um orifício 7' conectado à bobina 4 para admissão de dióxido de carbono supercrítico à câmara 7. A câmara 6 se comunica com a câmara 7 via a válvula de esfera V_6, a qual está conectada ao bocal 8, o qual se estende na câmara 7. A câmara 7 também é adaptada com um transdutor de pressão V_2 para determinação da pressão

dentro da câmara 7. A saída 7" da câmara 7 está conectada a uma válvula de agulha NV via um filtro em-linha 9, o qual é proporcionado para coletar o produto precipitado. O filtro 9 é passível de abertura e fechamento, de modo a acessar o produto feito no aparelho. A válvula de agulha NV é proporcionada para assegurar que a pressão no filtro em-linha 9 é suficiente para manter a válvula de agulha NV, de forma a conter o solvente o qual retorna ao estado líquido quando a mistura de fluido supercrítico e solvente é retornada para condições não supercríticas. A saída do sifão 10 é aberta para resíduos. O aquecedor de água 11 e o banho de água 12 são proporcionados para manutenção dos componentes críticos do aparelho na temperatura desejada. Assim, em operação, aquelas partes do aparelho que é requerido conter fluido supercrítico são imersas no banho de água 12 de forma a assegurar que temperaturas supercríticas corretas são mantidas.

As partes úmidas foram todas construídas de aço inoxidável de Grau 316. Um vaso com fechamento com ferrolho de 300 ml (Autoclave Engineers) foi usado como câmara de precipitação 7, enquanto que a câmara de injeção 6 foi padronizada de uma tubulação com comprimento de 12,7 mm. O volume interno da câmara de injeção 6 era de cerca de 10 ml. Um cilindro de amostra de 150 ml (Whitey) foi conectado diretamente à câmara de injeção 6 com uma tubulação de 6,4 mm para proporcionar contrapressão durante distribuição de solução. A câmara de injeção 6 e a câmara de precipitação 7 foram conectadas através de uma tubulação de 3,2 mm com diâmetro interno de cerca de 1 mm. A tubulação de 3,2 mm se estendia para ultrapassar a cobertura da câmara de precipitação 7 em cerca de 30 mm, funcionando como um bocal (8) durante distribuição de solução. Os conteúdos de ambas as câmaras foram separados com uma válvula de esfera V_6. As pressões internas da câmara de injeção 6 e da câmara de precipitação 7 foram separadamente monitorados através de dois transdutores de pressão (Pressão) P1 e P2, respectivamente. Os componentes críticos do processo foram imersos em um banho de água com temperatura controlada, o qual foi mantido a 40°C.

Produtos químicos e compostos

Produto químico	**Fornecedor**	**Lote Nº**	**Pureza**
Dióxido de carbono	Linde Aust.	-	≥ 99,5%
Nitrogênio	Linde Aust.	-	≥ 99,999%
Metanol	Ajax Finechem Aust.	403041	≥ 99,7%
Etanol	Merck Aust.	36739	≥ 99,7
Acetona	Ajax Finechem Aust.	AH310108	≥ 99,5%
Sulfóxido de dimetila	Ajax Finechem Aust.	AH412153	≥ 99,9%
Água desionizada	Da Milli-Q Academic Water Purification System	-	18,2 Ω.cm
Eudragit S100	Degussa GmbH Pharma Polymere	0490305044	-
Beta-ciclodextrina hidróxipropilada	Wacker-Chemie GmbH	·	≥
Insulina bovina	Sigma-Aldrich GmbH	054K1375	28 USP unidades/mg (HPLC)
Insulina humana	Biocon Limited	B-0510741C /00073	99,3%
Nanopartículas de óxido de ferro (Fe_3O_4)	Nanomaterials Pte. Ltda	NMT-Fe-070806-1	

Equipamento sob medida (números dos desenhos se referem à figura 1)

Desenho Nº	**Equipamento**	**Fabricante/Modelo**
3.	Bomba de seringa	Isco Modelo 500D, capacidade de 500 ml
7.	Autoclave de 300 ml	Vaso com Fechamento com ferrolho de 300 ml da Autoclave Engineers Inc.
P1, P2	Transdutor de pressão	Pressão, zero a 350 bar
v_n	Válvula de esfera (também usada para isolar a câmara de injeção do vaso de precipitação)	Swagelok, Série 41, SS-41S2, diâmetro mínimo de orifício de 2,4 mm

Equipamento padronizado

Bocal com D.I. de 1,0 mm		
Material	**Dimensões**	**Parte Nº**
316 SS	Comprimento: 100 mm D.E.: 3,175 mm D.I.: 1,0 mm	
* O bocal foi cortado do comprimento da tubulação; as extremidades foram tornadas quadradas, as rebarbas retiradas e polidas para assegurar um padrão de distribuição simétrico.		
Bocal com D.I. de 0,762 mm Bocal com D.I. de 1,0 mm Bocal mais as partes listadas abaixo		
Bocal com D.I. de 0,762 mm		
Material	**Dimensões**	**Parte Nº**
Aço inoxidável		União de Redução Swagelok SS-200-6-1
Aço inoxidável	Comprimento: 17,272 mm D.E.: 1,588 mm D.I.: 0,762 mm	Conector de orifício Swagelok SS-101-PC
Comprimento total de 0,762 mm D.I. Bocal = 124,4 mm		

Câmara de injeção		
Cobertura superior		
Material	**Dimensões**	**Parte Nº**
Aço inoxidável		União de Redução Swagelok SS-810-6-4
Cobertura inferior		
Material	**Dimensões**	**Parte Nº**
Aço inoxidável		União de Redução Swagelok SS-810-6-2
Corpo		
Aço inoxidável	Comprimento: 150 mm D.E.: 12,7 mm D.I.: 9,56 mm	
*O furo interno do corpo foi polido em um acabamento altamente liso para reduzir a aderência de solução de trabalho sobre a superfície (retenção) durante distribuição.		

Volume da câmara de contrapressão e circuito da câmara de injeção: 182,0 ± 0,6 ml

Volume do circuito do vaso de precipitação: 355,3 ± 1,3 ml

Preparo de solução

- A quantidade pesada de composto é carregada a um frasco de vidro limpo de 50 ml.

- A quantidade medida de solvente é adicionada ao frasco de vidro de 50 ml.

- O frasco de vidro é imerso em um banho de ultrassom durante 15 minutos para dissolver completamente o composto, se necessário.

- O composto é determinado como estando completamente dissolvido quando uma solução clara é obtida.

Preparo de insulina em solução de água desionizada acidificada

- A quantidade pesada de insulina é carregada a um frasco de vidro limpo de 50 ml.

- 5 ml de água desionizada são adicionados ao frasco de vidro de 50 ml.

- Para elevar a solubilidade da insulina em água, 14 gotas de HCl a 0,1N são adicionadas gradualmente enquanto se agita o frasco de 50 ml para acidificar a solução.

- Após uma solução clara ser obtida, 2 gotas de NaOH a 0,1N são introduzidas no frasco de 50 ml enquanto se agita para obter uma solução com um pH de cerca de 5.

Preparo do sistema de antissolvente de etanol expandido com dióxido de carbono

- A quantidade de etanol requerida para preparar o sistema de antissolvente é adicionada à câmara de precipitação exatamente antes da câmara de precipitação ser montada.

- Dióxido de carbono a 5 MPa (50 bar) é adicionado ao aparelho e o aparelho é subsequentemente despressurizado a partir de cima para purgar o aparelho com ar atmosférico.

- Dióxido de carbono é, em seguida, adicionado a partir do fundo

da câmara de precipitação para expandir o etanol à medida que ele condensa na fase de etanol. As pressões de operação e temperaturas selecionadas para experimentação correspondiam todas àquelas obtidas em sistemas com uma única fase, isto é, a ausência de uma fase líquida e uma vapor dentro da câmara de precipitação.

- Dióxido de carbono adicional é adicionado à câmara de precipitação conforme necessário e o sistema é deixado descansar durante a noite (duração excessiva) para atingir o equilíbrio.

Método Geral

- A câmara de precipitação 7 é enchida com CO_2 nas condições experimentais estipuladas e subsequentemente despressurizada para purgar o sistema com CO_2 e verificar o sistema com relação a vazamentos.

- Para preparar o sistema de antissolvente no processo ARISE, a câmara de precipitação é carregada com:

• Dióxido de carbono para obter condições experimentais estipuladas; ou

• Dióxido de carbono modificado com etanol conforme previamente descrito.

- É permitido um tempo para que o sistema de antissolvente atinja o equilíbrio, 30 minutos para CO_2 e durante a noite para etanol modificado com CO_2.

- A solução de trabalho preparada conforme anteriormente descrito é introduzida na câmara de injeção 6 com uma seringa.

- Nitrogênio é adicionado na câmara de contrapressão 5 e na câmara de injeção 6 até uma pressão em excesso da câmara de precipitação 7, tipicamente 5 MPa (50 bar) em excesso.

- Foram fornecidos 5 minutos para que a câmara de contrapressão 5 e a câmara de injeção 6 atingissem uma pressão constante.

- V_6 foi aberta durante um período de 5 segundos.

- O Processo todo foi deixado descansar durante 10 minutos para que as pressões estabilizassem.

- O volume estipulado de CO_2 foi, em seguida, passado através

da câmara de precipitação 7 sob condições isobáricas e isotérmicas em uma taxa de fluxo constante para submeter o vaso a fluxo de solvente residual.

- O precipitado foi retido na câmara de precipitação com um filtro de aço inoxidável de 0,5 mícrons na base.

- A câmara de precipitação 7 foi desconectada do sistema e desmontada para recuperar o precipitado. Durante desmontagem, o vaso foi manipulado cuidadosamente e não invertido para minimizar a perturbação do depósito de precipitado dentro da câmara de precipitação 7.

- A câmara de injeção 6 foi desconectada e desmontada para inspecionar com relação a qualquer solução de trabalho retida; quantidades muito pequenas (~0,05 ml) foram retidas em casos muito raros.

Método Particular

Nesse exemplo, 200 mg de insulina (Pâncreas Bovino - Sigma-Aldrich ou Insulina Recombinante Humana - Biocon Limited) foram dissolvidos em 10 ml de sulfóxido de dimetila (DMSO a 99,5% - AJAX Finechem) para formar uma solução de trabalho. Após purgação da câmara de precipitação 7 de ar com CO_2 (99,5% - Linde), CO_2 foi introduzido na câmara de precipitação 7 através de uma bobina de aquecimento em espiral 4 com uma bomba de seringa 3 (ISCO 500D) até a pressão de trabalho desejada; a câmara 7 foi, então, vedada. Pressões de trabalho selecionadas nesse estudo estavam acima da pressão de saturação do sistema de CO_2/DMSO. A câmara de precipitação 7 foi deixada 30 mins para obter o equilíbrio. A solução de trabalho foi, em seguida, introduzida na câmara de injeção 6 com uma seringa através de V_5. A câmara de injeção 6 e o vaso de contrapressão 5 foram, então, carregados com nitrogênio (99,999% - Linde) até uma pressão de 50 bar em excesso do vaso de precipitação 7 e vedados. Nitrogênio foi usado para obter o diferencial de pressão em virtude de sua baixa solubilidade na suspensão de trabalho, de modo a prevenir expansão e precipitação indesejáveis antes de distribuição.

Abrindo rapidamente V_6 durante um período de 5 segundos, a solução de trabalho foi energeticamente distribuída na câmara de precipitação 7 através da tubulação 8 de 3,2 mm. Quando de abertura de V_6, a câma-

ra de injeção 6 experimentou uma despressurização abrupta, uma vez que seus conteúdos foram esvaziados no vaso de precipitação 7 quase que instantaneamente. A pressão da câmara 7 experimentou um aumento simultâneo. Os conteúdos da câmara de precipitação 7 foram, então, deixados descansar durante 10 minutos para obter uma pressão estável. CO_2 foi, em seguida, passado através da câmara de precipitação 7 sob condições isobáricas e isotérmicas para submeter o sistema a fluxo de DMSO. O precipitado foi retido na câmara de precipitação 7 com uma frita de 0,5 mícrons na base, enquanto permitia que o solvente e antissolvente extraídos saíssem da câmara de precipitação 7.

Resultados e Discussão

As condições experimentais e as distribuições de tamanho de partícula de cinco experimentos ARISE são resumidas na Tabela 2. As distribuições de tamanho de partícula dos pós foram obtidas a partir de dispersão de luz (Malvern Mastersizer 2000) usando etanol como um dispersante. Todas as operações foram conduzidas a 40°C, com 10 ml de solução de trabalho contendo 200 mg de insulina e com a pressão inicial da câmara de injeção em um excesso de 5 MPa (50 bar).

Caso Nº	Pressão no vaso de precipitação MPa (bar)		Resultados de dispersão de luz (μm)		
	Pré-distribuição	Pós-distribuição	d(0,1)	d(0,5)	d(0,9)
1	9 (90)	9,71 (97,1)	3,875	6,318	10,134
2	12 (120)	12,47 (124,7)	0,082	0,245	1,942
3	12 (120)	12,47 (124,7)	0,083	0,253	2,282
4	12 (120)	12,47 (124,7)	0,083	0,250	2,103
5	15 (150)	15,84 (158,4)	0,081	0,239	2,532

Tabela 2: Condições experimentais e resultados de precipitação de insulina pelo ARISE

Os cinco experimentos ARISE demonstram a capacidade do processo de precipitar partículas de insulina com tamanho de mícron e mesmo submícron. As distribuições de tamanho de partícula similares obtidas com os casos 2, 3 e 4 validam a reprodutibilidade do processo. As con-

dições contrastantes entre os casos 1, 2 e 5 também ilustram a natureza variável do processo - as características do produto foram facilmente alteradas simplesmente variando a pressão inicial da câmara de precipitação.

Imagens por microscopia eletrônica (Hitachi S900) do produto do caso 4 revelam que a insulina recuperada do processamento ARISE consiste em partículas individuais em submícron altamente agregadas.

Os pós obtidos de todos os cinco casos foram observados como tendo sofrido uma redução dramática na densidade volumétrica. Acredita-se que a baixa densidade volumétrica do produto é o resultado de precipitação que ocorre dentro do volume todo da câmara de precipitação e não em uma interface localizada, conforme experimentado com o ASES e suas plataformas derivadas. Com a liberação em alta energia da solução de trabalho durante distribuição, a solução de trabalho seria, invariavelmente, distribuída por toda a câmara de precipitação.

Conclusão

A micronização de insulina foi demonstrada com sucesso com o processo ARISE recentemente desenvolvido. O processo ARISE é fundamentalmente diferente dos processos existentes pelo fato de que ele explora um diferencial de pressão e técnicas de distribuição rápida para atomizar energeticamente uma solução de trabalho em um antissolvente sem o uso de bocais capilares. Aproveitando a inércia da solução de trabalho para intensificar a mistura, precipitação pode ocorrer dentro do volume todo da câmara de precipitação. Acredita-se que isso é que confere as densidades volumétricas caracteristicamente baixas aos pós processados com o processo ARISE.

As figuras fornecidas mostram vários aspectos do processo, aparelho e produtos descritos no exemplo ou processos relacionados.

A figura 2 mostra micrografias eletrônicas de insulina em partícula produzida usando o processo da presente invenção. As três são micrografias, em diferentes ampliações, mostrando os agregados frouxos de partículas que são produzidos através do processo e, em ampliações maiores, as partículas primárias podem ser observadas, mostrando que elas têm uma

distribuição de tamanho de partícula relativamente limitada.

As figuras 3 a 6 mostram esquemas de partes do aparelho usado. Assim, a figura 3 mostra um bocal com D.I. de 1,0 mm para uso como bocal 8 da figura 1. As extremidades do bocal são polidas e isentas de rebarbas de forma a facilitar a distribuição uniforme da solução à câmara de precipitação. A figura 4 mostra um esquema de um bocal com D.I. de 0,762 mm. Nesse caso, um bocal de 1,0 mm, conforme mostrado na figura 3, é unido por meio de um acoplador de redução (união de redução Swagelok® SS-200-6-1) a um tubo com D.I. de 0,762 mm (conector de orifício Swagelok® SS-101-PC). A figura 5 mostra um esquema da câmara de injeção usada nesse exemplo. Na figura 5, o corpo da câmara de injeção é um tubo de aço inoxidável 50, D.I. de 9,56 mm, espessura de parede 12,7 mm, comprimento de 150 mm. Esse é adaptado com o conector de redução 51, o qual se conecta à câmara 5 (figura 1). A extremidade externa do tubo 50 é adaptada com um conector de redução 52 (união de redução Swagelok® SS-810-6-2), com um diâmetro externo de 3,175 mm, adaptado para receber o bocal mostrado na figura 4. A figura 6 mostra um esquema da câmara de precipitação usada no exemplo. A câmara de precipitação 60 é um vaso com fechamento com ferrolho de 300 ml feito de aço inoxidável. Ele compreende a tampa 62 e o corpo 64, os quais podem ser vedavelmente montados juntos. A tampa 62 é adaptada com o bocal 8 (veja figura 1), o qual se estende cerca de 20 mm no interior da câmara 60. A tampa 62 tem também um orifício 7 (veja figura 1) para admissão de dióxido de carbono e orifício 66 adaptado para receber um transdutor de pressão P2 (figura 1). A gaxeta de aço inoxidável é proporcionada para vedação entre a tampa 62 e o corpo 64 quando a câmara 60 está fechada. O corpo 64 é proporcionado no fundo com o orifício de saída 7 para permitir que materiais (produto, fluido, solvente) saiam da câmara 60. A altura global do interior da câmara 60 é de 700 mm e o diâmetro é de 46 mm.

A figura 7 mostra fotografias de insulina bovina. A fotografia da esquerda mostra a insulina antes de processamento e a fotografia da direita mostra a mesma massa de insulina após ser transformada em partículas de

acordo com a presente invenção. O diâmetro dos frascos é cerca de 38 mm. Está claro que a densidade volumétrica do produto feito através do presente processo é muito menor do que o material do qual ele é produzido.

A figura 8 mostra micrografias eletrônicas de substâncias em partícula produzidas através do processo da presente invenção. Em diferentes ampliações, a natureza aberta, frouxa dos agregados e a natureza homogênea das partículas que compreendem os agregados podem ser observadas.

A figura 9 mostra um relatório de análise de tamanho de partícula de partículas de insulina produzidas através do processo da presente invenção. Duas espécies distintas podem ser observadas, uma centralizada em torno de 0,1-0,2 mícron e a outra em torno de 1-2 mícrons. A primeira representa as partículas primárias produzidas no processo, enquanto que a última representa os agregados frouxos de partículas primárias.

A figura 10 mostra os resultados numéricos de testagem de capacidade de inalação in vitro de partículas de insulina produzidas através do processo da presente invenção. O gráfico indica uma distribuição simulada de produto no pulmão humano. MMAD é o "diâmetro aerodinâmico mediano de massa" e se refere ao caráter aerodinâmico do produto. As barras indicam o depósito simulado dentro do pulmão humano, com as barras à direita indicando o depósito no pulmão profundamente. As barras emparelhadas juntas indicam os resultados de duas análises distintas.

A figura 11 mostra gráficos mostrando os resultados de capacidade de inalação com e sem dispositivo de partículas de insulina produzido através do processo da presente invenção. Em ambos os casos, uma grande proporção de partículas têm um ECD de menos do que 0,4 mícron, indicando que os fármacos seriam eficientemente distribuídos aos pulmões durante inalação. O ECD é o Diâmetro de Corte Eficaz, o qual reflete o caráter aerodinâmico do produto durante testagem. Deve ser notado que diâmetros aerodinâmicos podem ser muito diferentes dos diâmetros geométricos.

Usando procedimentos baseados naqueles esboçados acima, os seguintes experimentos foram realizados:

1) Beta-ciclodextrina hidróxipropilada (HP βCD) (figura 12)

Massa da HP βCD: 2000 mg

Volume de metanol: 10 ml

Temperatura: 40°C

Pressão pré-distribuição do vaso de precipitação: 120 bar

Pressão pós-distribuição do vaso de precipitação: 136,8 bar

Nesse exemplo, 200 mg de HP βCD foram dissolvidos em 10 ml de metanol para formar uma solução de trabalho. Após purgação da câmara de precipitação 7 de ar com CO_2 (99,5% - Linde), CO_2 foi introduzido na câmara de precipitação 7 através de uma bobina de aquecimento em espiral 4 com uma bomba de seringa 3 (ISCO 500D) até a pressão de trabalho desejada; a câmara 7 foi, então, vedada. Pressões de trabalho selecionadas nesse estudo estavam acima da pressão de saturação do sistema de CO_2/metanol. A câmara de precipitação 7 foi deixada 30 mins para obter o equilíbrio. A solução de trabalho foi, em seguida, introduzida na câmara de injeção 6 com uma seringa através de V_5. A câmara de injeção 6 e o vaso de contrapressão 5 foram, então, carregados com nitrogênio (99,999% - Linde) até uma pressão de 50 bar em excesso do vaso de precipitação 7 e vedados. Nitrogênio foi usado para obter o diferencial de pressão em virtude de sua baixa solubilidade na suspensão de trabalho, de modo a prevenir expansão e precipitação indesejáveis antes de distribuição.

Abrindo rapidamente V_6 durante um período de 5 segundos, a solução de trabalho foi energeticamente distribuída na câmara de precipitação 7 através da tubulação 8 de 3,2 mm. Quando de abertura de V_6, a câmara de injeção 6 experimentou uma despressurização abrupta, uma vez que seus conteúdos foram esvaziados no vaso de precipitação 7 quase que instantaneamente. A pressão da câmara 7 experimentou um aumento simultâneo. Os conteúdos da câmara de precipitação 7 foram, então, deixados descansar durante 10 minutos para obter uma pressão estável. CO_2 foi, em seguida, passado através da câmara de precipitação 7 sob condições isobáricas e isotérmicas para submeter o sistema a fluxo de metanol. O precipitado foi retido na câmara de precipitação 7 com uma frita de 0,5 mícrons na base,

enquanto permitia que o solvente e antissolvente extraídos saíssem da câmara de precipitação 7.

2) Eudragit S100 (figura 13)

Massa do Eudragit S100: 200 mg

Volume de acetona: 10 ml

Temperatura: 40°C

Pressão pré-distribuição do vaso de precipitação: 120 bar

Pressão pós-distribuição do vaso de precipitação: 128,8 bar

Nesse exemplo, 200 mg de Eudragit S100 foram dissolvidos em 10 ml de acetona. Após purgação da câmara de precipitação 7 de ar com CO_2 (99,5% - Linde), CO_2 foi introduzido na câmara de precipitação 7 através de uma bobina de aquecimento em espiral 4 com uma bomba de seringa 3 (ISCO 500D) até a pressão de trabalho desejada; a câmara 7 foi, então, vedada. Pressões de trabalho selecionadas nesse estudo estavam acima da pressão de saturação do sistema de CO_2/acetona. A câmara de precipitação 7 foi deixada 30 mins para obter o equilíbrio. A solução de trabalho foi, em seguida, introduzida na câmara de injeção 6 com uma seringa através de V_5. A câmara de injeção 6 e o vaso de contrapressão 5 foram, então, carregados com nitrogênio (99,999% - Linde) até uma pressão de 5 MPa (50 bar) em excesso do vaso de precipitação 7 e vedados. Nitrogênio foi usado para obter o diferencial de pressão em virtude de sua baixa solubilidade na suspensão de trabalho, de modo a prevenir expansão e precipitação indesejáveis antes de distribuição.

Abrindo rapidamente V_6 durante um período de 5 segundos, a solução de trabalho foi energeticamente distribuída na câmara de precipitação 7 através da tubulação 8 de 3,2 mm. Quando de abertura de V_6, a câmara de injeção 6 experimentou uma despressurização abrupta, uma vez que seus conteúdos foram esvaziados no vaso de precipitação 7 quase que instantaneamente. A pressão da câmara 7 experimentou um aumento simultâneo. Os conteúdos da câmara de precipitação 7 foram, então, deixados descansar durante 10 minutos para obter uma pressão estável. CO_2 foi, em seguida, passado através da câmara de precipitação 7 sob condições isobári-

cas e isotérmicas para submeter o sistema a fluxo de metanol. O precipitado foi retido na câmara de precipitação 7 com uma frita de 0,5 mícrons na base, enquanto permitia que o solvente e antissolvente extraídos saíssem da câmara de precipitação 7.

3) Óxido de Ferro (Fe_3O_4) encapsulado com beta-ciclodextrina hidróxipropilada (HP βCD) (figuras 14 e 15)

Massa da HP βCD: 1000 mg

Massa do Fe_3O_4: 60 mg

Volume de metanol: 10 ml

Temperatura: 40°C

Pressão pré-distribuição do vaso de precipitação: 12 MPa (120 bar)

Pressão pós-distribuição do vaso de precipitação: 12,87 MPa (138,7 bar)

Nesse exemplo, 60 mg de Fe_3O_4 foram adicionados a 1000 mg de HP βCD e 10 ml de metanol foram, em seguida, adicionados à mistura em pó. HP βCD dissolveu no metanol, enquanto que o Fe_3O_4 permaneceu não dissolvido. Após purgação da câmara de precipitação 7 de ar com CO_2 (99,5% - Linde), CO_2 foi introduzido na câmara de precipitação 7 através de uma bobina de aquecimento em espiral 4 com uma bomba de seringa 3 (ISCO 500D) até a pressão de trabalho desejada; a câmara 7 foi, então, vedada. Pressões de trabalho selecionadas nesse estudo estavam acima da pressão de saturação do sistema de CO_2/metanol. A câmara de precipitação 7 foi deixada 30 mins para obter o equilíbrio. A suspensão de trabalho compreendendo HP βCD dissolvida em metanol e F_3O_4 na suspensão foi, em seguida, introduzida na câmara de injeção 6 com uma seringa através de V_5. A câmara de injeção 6 e o vaso de contrapressão 5 foram, então, carregados com nitrogênio (99,999% - Linde) até uma pressão de 50 bar em excesso do vaso de precipitação 7 e vedados. Nitrogênio foi usado para obter o diferencial de pressão em virtude de sua baixa solubilidade na suspensão de trabalho, de modo a prevenir expansão e precipitação indesejáveis antes de distribuição.

Abrindo rapidamente V_6 durante um período de 5 segundos, a suspensão de trabalho foi energeticamente distribuída na câmara de precipi-

tação 7 através da tubulação 8 de 3,2 mm. Quando de abertura de V_6, a câmara de injeção 6 experimentou uma despressurização abrupta, uma vez que seus conteúdos foram esvaziados no vaso de precipitação 7 quase que instantaneamente. A pressão da câmara 7 experimentou um aumento. Os conteúdos da câmara de precipitação 7 foram, então, deixados descansar durante 10 minutos para obter uma pressão estável. CO_2 foi, em seguida, passado através da câmara de precipitação 7 sob condições isobáricas e isotérmicas para submeter o sistema a fluxo de metanol. O precipitado foi retido na câmara de precipitação 7 com uma frita de 0,5 mícron na base, enquanto permitia que o solvente e antissolvente extraídos saíssem da câmara de precipitação 7.

A partir das figuras 12 a 14, pode ser observado que o processo da presente invenção proporciona, em cada caso, um material mais fofo, mais leve com uma densidade volumétrica muito menor ("depois") do que sua substância precursora ("antes"). A figura 15 ilustra as propriedades magnéticas das partículas produzidas usando uma substância magnética como um precursor. Assim, na figura 15, as partículas tendo um núcleo magnético são atraídas para o ímã em cima do recipiente, mostrando que as partículas no núcleo magnético foram, na verdade, encapsuladas.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a produção de partículas de uma substância compreendendo:

• distribuição de uma solução da substância em um solvente em pelo menos uma carga a um fluido supercrítico, o referido fluido supercrítico sendo um não-solvente para a substância e sendo miscível com o solvente e

• formação de partículas da substância, as referidas partículas sendo distribuídas em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a etapa de distribuição compreende distribuição da solução em um único carga ao fluido supercrítico.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a etapa de distribuição compreende distribuição da solução em mais de uma carga simultaneamente ao fluido supercrítico.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que a etapa de distribuição é conduzida de modo suficientemente rápido para que a solução seja distribuída através do fluido supercrítico após a referida distribuição.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que a etapa de distribuição é conduzida com uma taxa de fluxo da solução no fluido supercrítico de pelo menos um 1 L/s ou com uma taxa de fluxo de entre cerca de 1 e cerca de 100 L/s.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, compreendendo, adicionalmente, a etapa de pressurização da solução com um gás até uma pressão maior do que aquela do fluido supercrítico antes de distribuição da solução ao fluido supercrítico, o referido gás tendo baixa solubilidade na solução.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, compreendendo pressurização da solução até uma pressão de pelo menos cerca de 20 bar maior do que a pressão do fluido supercrítico antes de distribuição da solução ao fluido supercrítico.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a

7, em que o processo de distribuição compreende abertura de uma válvula de injeção de modo a permitir que a solução se combine com o fluido supercrítico.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que a etapa de formação de consiste de formação das partículas através da mistura do solvente e do fluido supercrítico.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, compreendendo, adicionalmente, separação das partículas da mistura do solvente e do fluido supercrítico.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que a referida separação é conduzida enquanto se mantém a referida mistura em seu estado supercrítico.

12. Processo de acordo com a reivindicação 10 ou a reivindicação 11, compreendendo, adicionalmente, lavagem das partículas com o fluido supercrítico.

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, compreendendo, adicionalmente, despressurização das partículas para a pressão ambiente após a referida separação.

14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que o fluido supercrítico compreende dióxido de carbono supercrítico.

15. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que a substância é uma substância farmaceuticamente ativa.

16. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, em que a substância é selecionada do grupo consistindo de insulina, beta-ciclodextrina hidróxipropilada, Budesonida, Eudragit S100, lidocaína, adenosina, dobutamina, dopamina, epinefrina, norepinefrina, fentolamina, doxapram, alfentanila, dezocina, nalbufina, buprenorfina, naloxona, cetorolac, midazolam, propofol, metacurina, mivacúrio, succinilcolina, meticilina, mezlocilina, piperacilina, cetoxitina cefonicid, cefmetazola e aztreonam e combinações dos mesmos.

17. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a solu-

ção compreende partículas de núcleo, pelo que as partículas da substância compreendem as partículas de núcleo pelo menos parcialmente revestidas com a substância.

18. Processo de acordo com a reivindicação 1, compreendendo, adicionalmente, as etapas de:

• distribuição de uma solução de uma segunda substância em um segundo solvente em pelo menos uma carga ao fluido supercrítico e sendo miscível com o segundo solvente e

• formação de pelo uma segunda substância em um segundo solvente em pelo menos uma carga ao fluido supercrítico, o referido fluido supercrítico sendo um não-solvente para a segunda substância e sendo miscível com o segundo solvente e

• formação de partículas pelo menos parcialmente revestidas compreendendo as partículas da substância pelo menos parcialmente revestidas pela segunda substância, as referidas partículas pelo menos parcialmente revestidas sendo distribuídas em uma mistura do solvente, do segundo solvente e o fluido supercrítico.

19. Aparelho para a produção de partículas de uma substância, o referido aparelho compreendendo:

• uma câmara de injeção pressurizável capaz de receber uma solução da substância em um solvente;

• uma câmara de precipitação capaz de manter condições supercríticas para um fluido supercrítico, o referido fluido supercrítico sendo um não-solvente para a substância e sendo miscível com o solvente, a referida câmara de precipitação sendo adaptada com um orifício de entrada para admissão de fluido supercrítica na mesma;

• um conduto conectando a câmara de injeção e a câmara de precipitação, o referido conduto compreendendo uma válvula de injeção disposta de modo que, quando a referida válvula de injeção está em uma condição aberta, a câmara de injeção se comunica com a câmara de precipitação e, quando a referida válvula de injeção está em uma condição fechada, a câmara de injeção é isolada da câmara de precipitação; e

• um orifício de saída se comunicando com a câmara de precipitação para permitir que uma mistura de fluido supercrítico e do solvente saia pela câmara de precipitação.

20. Aparelho de acordo com a reivindicação 19, compreendendo, adicionalmente, um dispositivo de separação para separação das partículas da mistura do solvente e do fluido supercrítico enquanto se mantém a referida mistura em seu estado supercrítico.

21. Aparelho de acordo com a reivindicação 19 ou a reivindicação 20, compreendendo um pressurizador para pressurização da câmara de injeção.

22. Aparelho de acordo com a reivindicação 21, em que o pressurizador é capaz de pressurização da câmara de injeção até uma pressão maior do que a pressão requerida para manter condições supercríticas para o fluido supercrítico.

23. Aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 22, em que o conduto se estende na câmara de precipitação.

24. Aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 23, em que o diâmetro interno mínimo do conduto é suficientemente grande para permitir rápida distribuição da solução ao fluido supercrítico.

25. Aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 24, em que o volume da câmara de precipitação é pelo menos cerca de 10 vezes o volume da câmara de injeção.

26. Substância em partícula, as partículas da referida substância em partículas sendo feitas através de um processo compreendendo:

• distribuição de uma solução da substância em um solvente em pelo menos uma carga a um fluido supercrítico, o referido fluido supercrítico sendo um não-solvente para a substância e sendo miscível com o solvente e

• formação de partículas da substância, as referidas partículas sendo distribuídas em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico.

27. Substância em partículas de acordo com a reivindicação 26, as referidas partículas tendo um tamanho médio de partícula de menos de cerca de 200 nm.

28. Substância em partículas tendo um tamanho médio de partícula de entre cerca de 10 e cerca de 200 nm e uma densidade volumétrica de entre cerca de 1 e cerca de 50 mg/ml, a referida substância em partícula compreendendo um fármaco para distribuição pulmonar.

29. Substância em partícula tendo um tamanho médio de partícula de entre cerca de 10 e cerca de 200 nm e uma área de superfície específica de mais de cerca de 10 m^2/g, a referida substância em partículas compreendendo um fármaco para distribuição pulmonar.

30. Substância em partículas de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 29, tendo um tamanho médio de partícula de entre cerca de 10 e cerca de 50 nm.

31. Método para tratamento de uma condição em um paciente, o referido método compreendendo inalação de uma substância em partículas como definidas em qualquer uma das reivindicações 26 a 30, pelo paciente, a referida substância sendo indicada para o tratamento da condição.

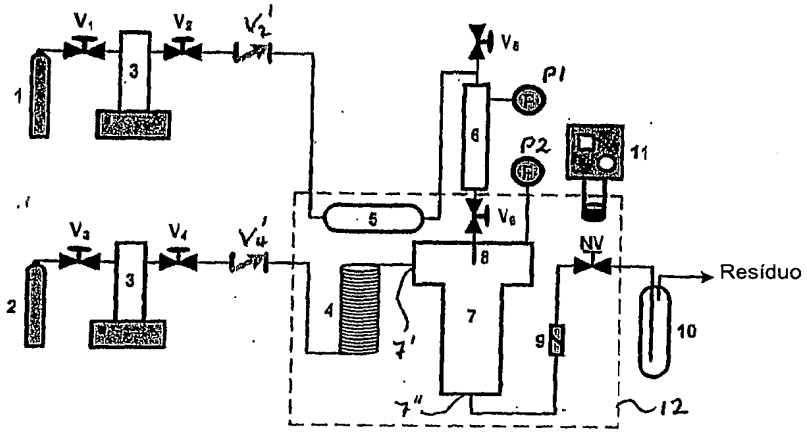

V1
V2
V2'
V6
P1
P2
11
1
3
6
5
V5
V3
V4
V4'
NV
Resíduo
2
4
7'
7
8
9
10
7"
12

Fig. 1

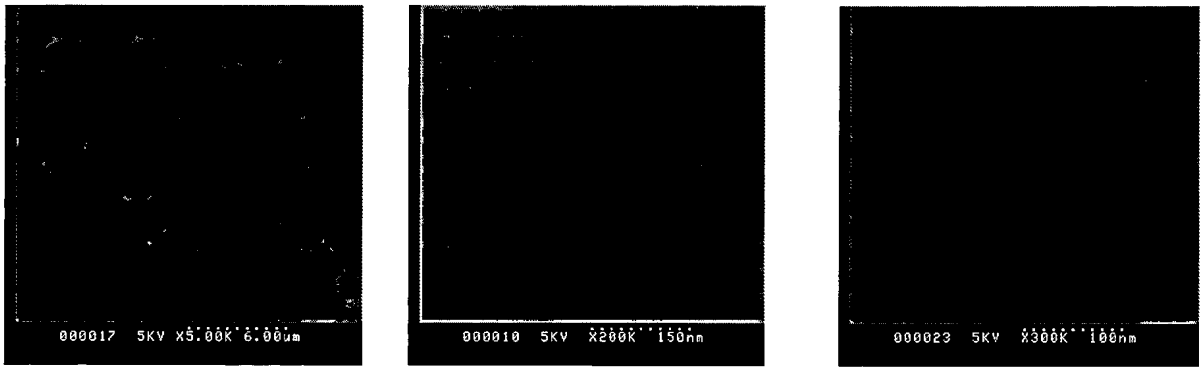

000017 5KV X5.00K 6.00um
000010 5KV X200K 150nm
000023 5KV X300K 100nm

Fig. 2

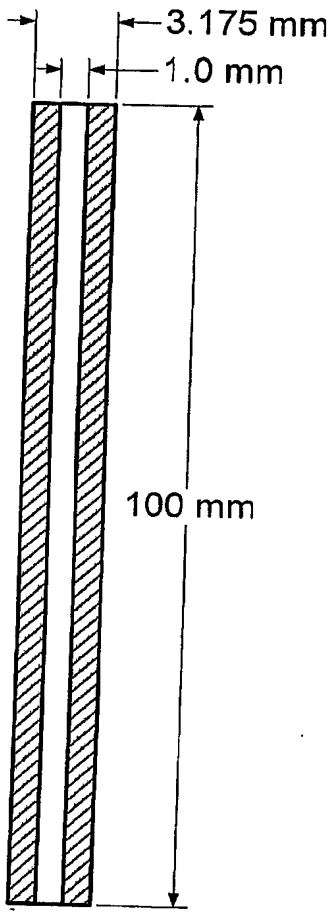


Fig. 3

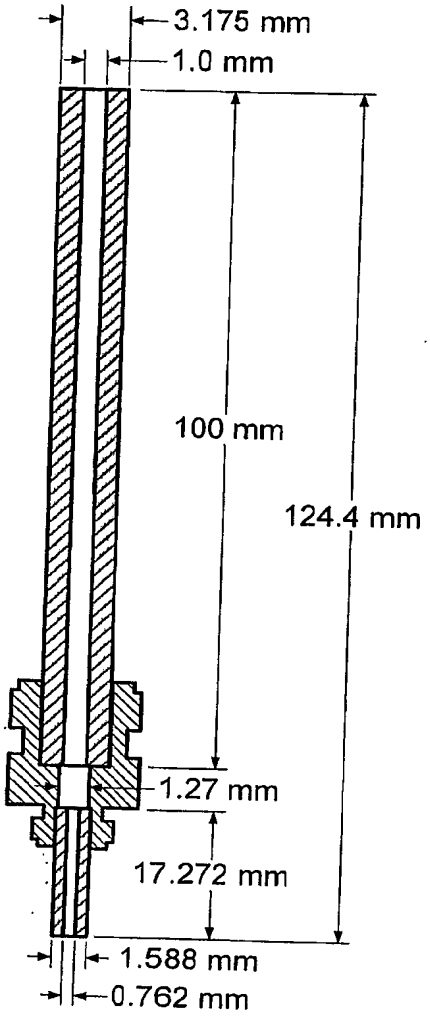


Fig. 4

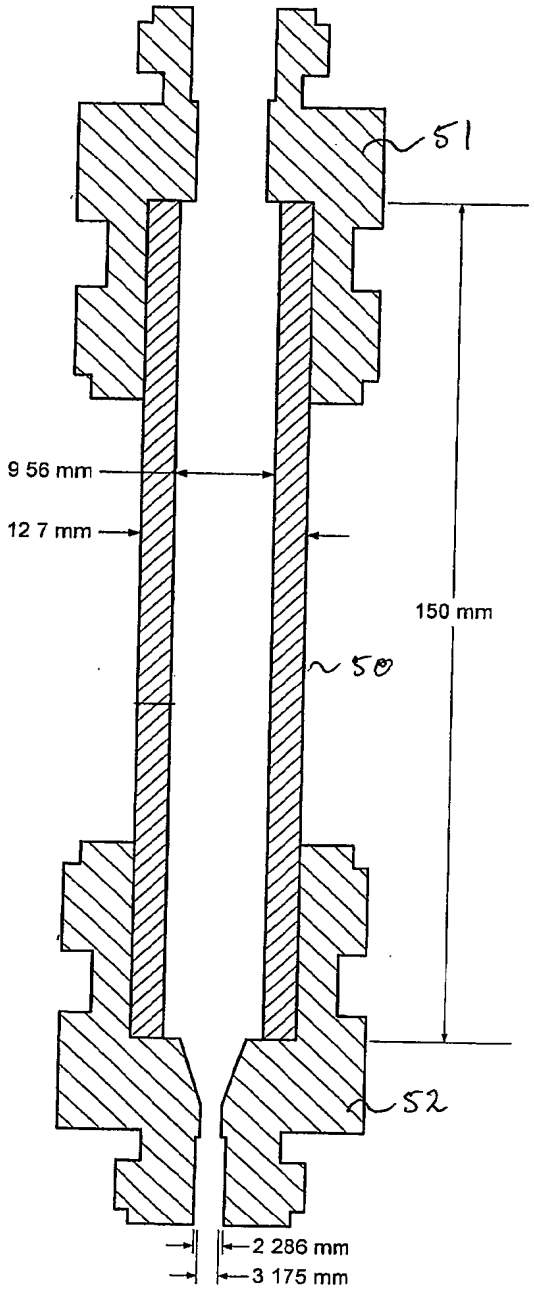


Fig. 5

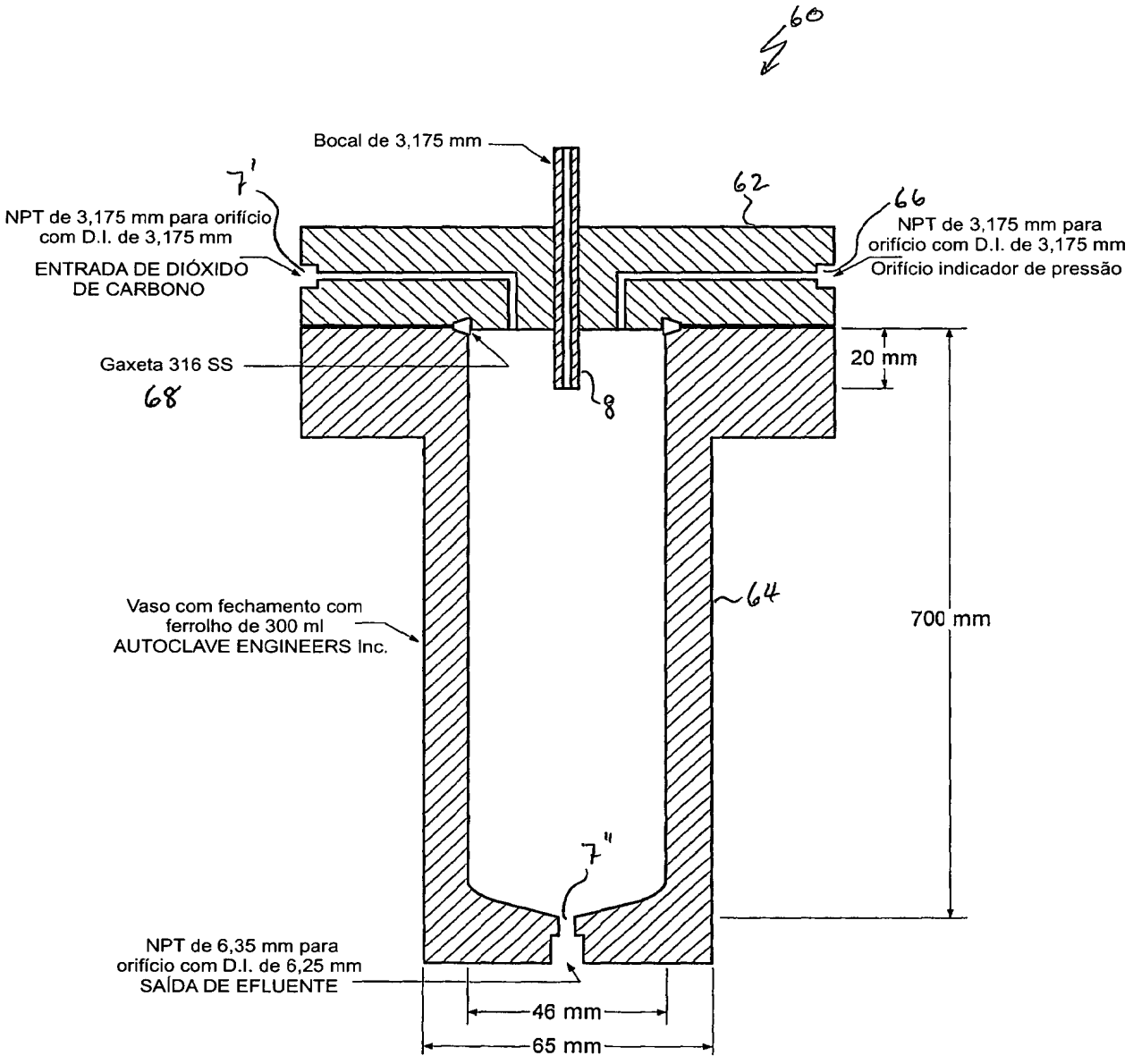

60
Bocal de 3,175 mm
7'
NPT de 3,175 mm para orifício com D.I. de 3,175 mm
ENTRADA DE DIÓXIDO DE CARBONO
62
66
NPT de 3,175 mm para orifício com D.I. de 3,175 mm
Orifício indicador de pressão
Gaxeta 316 SS
68
8
20 mm
Vaso com fechamento com ferrolho de 300 ml AUTOCLAVE ENGINEERS Inc.
64
700 mm
7"
NPT de 6,35 mm para orifício com D.I. de 6,25 mm
SAÍDA DE EFLUENTE
46 mm
65 mm

Fig. 6

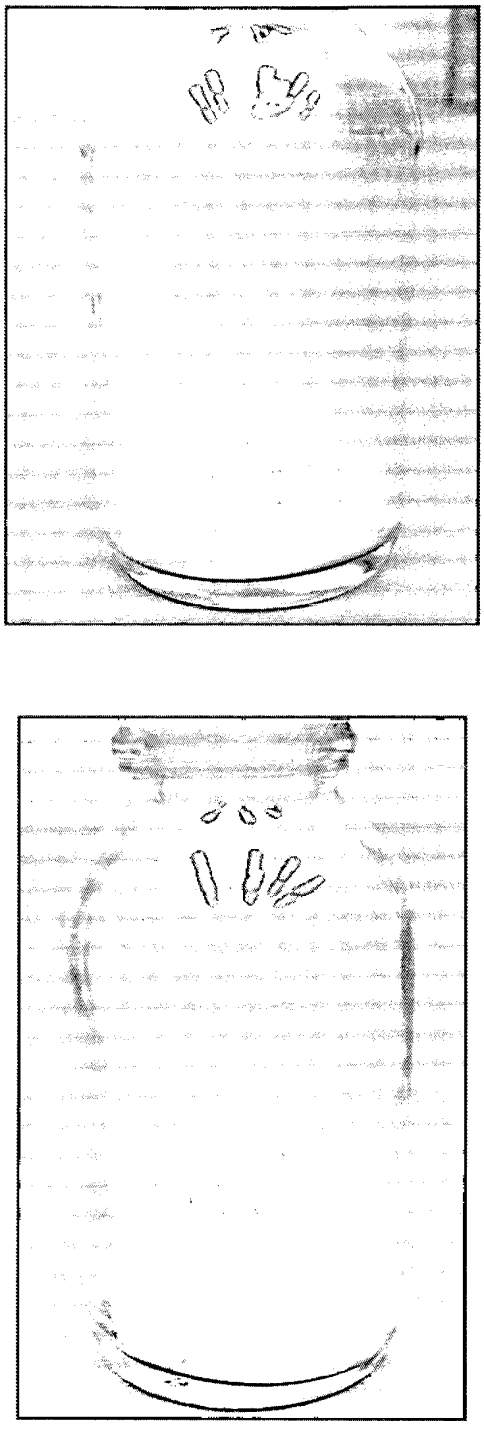


Fig. 7

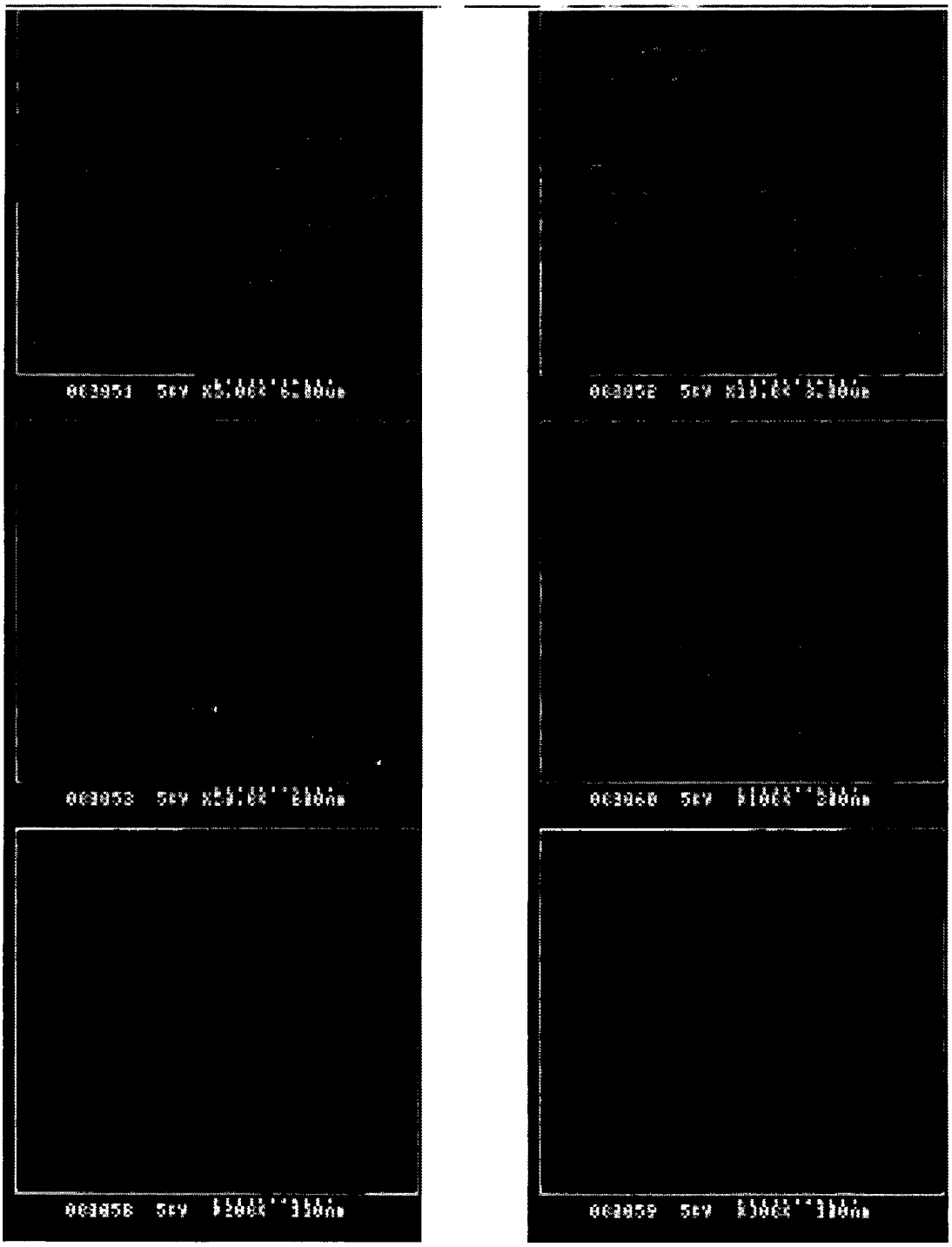


Fig. 8

MALVERN INSTRUMENTS

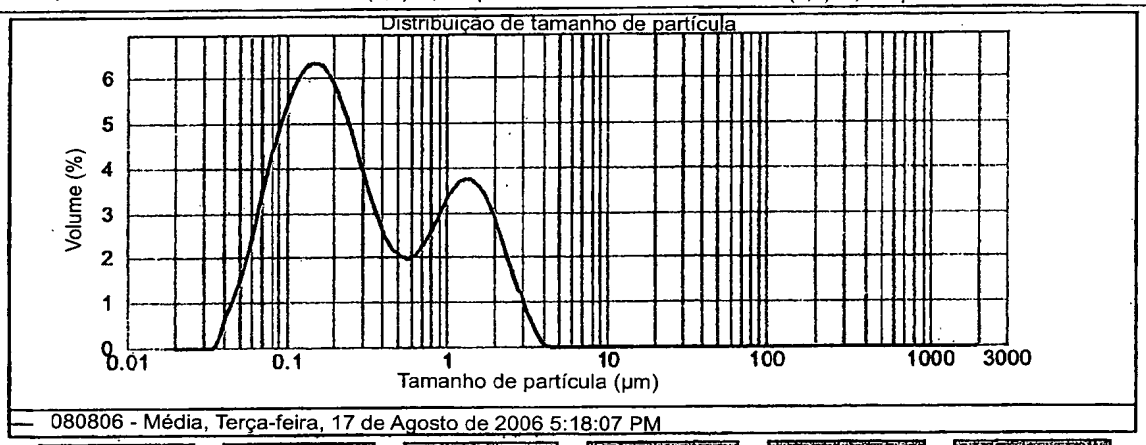
MASTERSIZER 2000

Relatório de Análise de Resultados

Nome da amostra:	Nome SOP:	Medido:	
080806 - Média		Quinta-feira, 17 de Agosto de 2006 5:18:07 PM	
Fonte & tipo da amostra:	Medido por:	Analisado:	
Works	Roderick	Quinta-feira, 17 de Agosto de 2006 5:18:08 PM	
Ref. Lote amostra bruta:	Fonte de resultado: Média		

Nome da partícula:	Nome do Acessório:	Modelo de Análise:	Sensibilidade:
Insulina	Hydro 2000 µP (A)	Finalidade geral	Normal
RI de Partícula:	Absorção:	Faixa de tamanho:	Obscuração:
1,500	0	0,020 a 2000.000 µm	3,96%
Nome do Dispersante:	RI do Dispersante:	Residual ponderado:	Emulação de resultado:
Etanol	1.360	1,661%	Desligado

Concentração:	Abrangência:	Uniformidade:	Unidades de resultado:
0,048% vol	6,758	1,94	Volume
Área de superfície específica:	Média ponderada de superfície D[3,2]:	Média Ponderada em Vol. D[4,3]:	
22,3 m2/g	0,180 µm	0,586 µm	
d(0,1): 0,081 µm	d(0,5): 0,235 µm	d(0,9): 1,670 µm	



Tamanho	Volume
0.010	0.00
0.011	0.00
0.013	0.00
0.015	0.00
0.017	0.00
0.020	0.00
0.023	0.00
0.026	0.00
0.030	0.00
0.035	0.00
0.040	0.10
0.046	0.68
0.052	1.14
0.060	1.72
0.069	2.43
0.079	3.29
0.091	4.09
0.105	4.75

Tamanho	Volume
0.105	5.25
0.120	5.57
0.138	5.70
0.158	5.63
0.182	5.38
0.209	4.95
0.240	4.36
0.275	3.75
0.316	3.10
0.363	2.51
0.417	2.09
0.479	1.94
0.550	1.78
0.631	1.82
0.724	2.22
0.832	2.81
0.955	2.89
1.096	

Tamanho	Volume
1.096	3.27
1.259	3.36
1.445	3.29
1.660	3.02
1.905	2.57
2.188	2.00
2.512	1.36
2.884	0.80
3.311	0.34
3.802	0.04
4.365	0.00
5.012	0.00
5.754	0.00
6.607	0.00
7.586	0.00
8.710	0.00
10.000	0.00
11.482	

Tamanho	Volume
11.482	0.00
13.183	0.00
15.136	0.00
17.378	0.00
19.953	0.00
22.909	0.00
26.303	0.00
30.200	0.00
34.674	0.00
39.811	0.00
45.709	0.00
52.481	0.00
60.256	0.00
69.183	0.00
79.433	0.00
91.201	0.00
104.713	0.00
120.226	

Tamanho	Volume
120.226	0.00
138.038	0.00
158.489	0.00
181.970	0.00
208.930	0.00
239.883	0.00
275.423	0.00
316.228	0.00
363.078	0.00
416.869	0.00
478.630	0.00
549.541	0.00
630.957	0.00
724.436	0.00
831.764	0.00
954.993	0.00
1096.478	0.00
1258.925	

Tamanho	Volume
1258.925	0.00
1445.440	0.00
1659.587	0.00
1905.461	0.00
2187.762	0.00
2511.886	0.00
2884.032	0.00
3311.311	0.00
3801.894	0.00
4365.158	0.00
5011.872	0.00
5754.399	0.00
6606.934	0.00
7585.776	0.00
8709.636	0.00
10000.000	

Notas o operador:

Fig. 9a

Malvern Instruments Ltda.	Mastersizer 2000 Ver. 5.22	Nome Arquivo: Insulin 040606 a 10380
Malvern, Reino Unido	Número de Série: MAL100459	Número Registro: 64

MALVERN INSTRUMENTS

MASTERSIZER 2000

Relatório de Parâmetros

Nome da amostra: 080806 - Média Fonte & tipo da amostra: Works Ref. Lote amostra bruta:	Nome SOP: Medido por: Roderick Fonte de resultado: Média	Medido: Quinta-feira, 17 de Agosto de 2006 5:18:07 PM Analisado: Quinta-feira, 17 de Agosto de 2006 5:18:08 PM

Modelo do Instrumento: Mastersizer 2000 Número de Série do Instrumento: MALI 00459 Versão do Software: 5.22	Canais de dados visualizados: 52 Versão de Kernel do Instrumento: 1.00	Comprimento de feixe: 1,35 mm Número de Firmware do Instrumento: 1.05

Nome do Acessório: Hydro 2000 µP (A)	Código do Acessório: 6

Nome da partícula: Insulina RI de Partícula: 1,500 Nome do Dispersante: Etanol	Modelo de Análise: Finalidade geral Absorção: 0 RI do Dispersante: 1,360	Sensibilidade: Normal Tamanho de Faixa: 0,020 a 2000.000 µm Número de bandas resultantes: 70	Emulação de Resultado Desligado Unidades do resultado: Volume

Número de Série do Plano Focal: 2688-LOS	Caracterizado em: Sexta-feira, 14 de Outubro de 2005 12:08:36 PM
Número de série do dispersor lateral: 11711977-S	Caracterizado em: Quarta-feira, 19 de Março de 2003 1:39:31 PM
Número de Série do Ângulo Largo: 11612665-S	Caracterizado em: Quarta-feira, 19 de Março de 2003 1:39:32 PM
Número de série do Re-dispersor: 12512210-S	Caracterizado em: Quarta-feira, 19 de Março de 2003 1:39:32 PM
Número de série do Monitor a Laser: 11911965-S	Caracterizado em: Quarta-feira, 19 de Março de 2003 1:39:33 PM
Número de série da luz azul: 38611950-S	Caracterizado em: Quarta-feira, 19 de Março de 2003 1:39:33 PM

Tempo de integração de medição: 5000 ms Alarme de concentração: Desligado Alarme de alerta disparado: Não Alarme de Interferência: Desligado	Auto-diluição: Desligada Alarme de baixa concentração disparado: Não Nível de alarme de alerta: 50,0 Alarme de interferência disparado: Não	Tempo de pausa de auto-diluição: 0 segundo Alarme de alta concentração disparado: Não	Concentração: 0,0048

Fig. 9b

D.I. da amostra 080806

Composto: Insulina bovina

Solvente: HCl a 0,1N

Comprimento de onda UV (nm): 276

Taxa de fluxo: 28,3 l/min
Duração: 10 segundos
Dispositivo: Handihaler (Boehringer Ingelheim)
Cápsula: No. 3 (Capsugel)

Desempenho de aerossol da Amostra 080806					
		Análise 1		Análise 2	
Estágio	ECD (µm)	MMAD (%) com dispositivo	MMAD (%) sem dispositivo	MMAD (%) com dispositivo	MMAD (%) sem dispositivo
Cápsula + Dispositivo	Retenção de cápsula	6,4	-	6,1	-
0 + pré-separador	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
Dose carregada (mg)		3,0		1,8	
Fração inalável (%)		88		84,2	
Dose emitida (%)		94,1		94,1	
Dose recuperada (%)		91,2		97,5	

Fig. 10

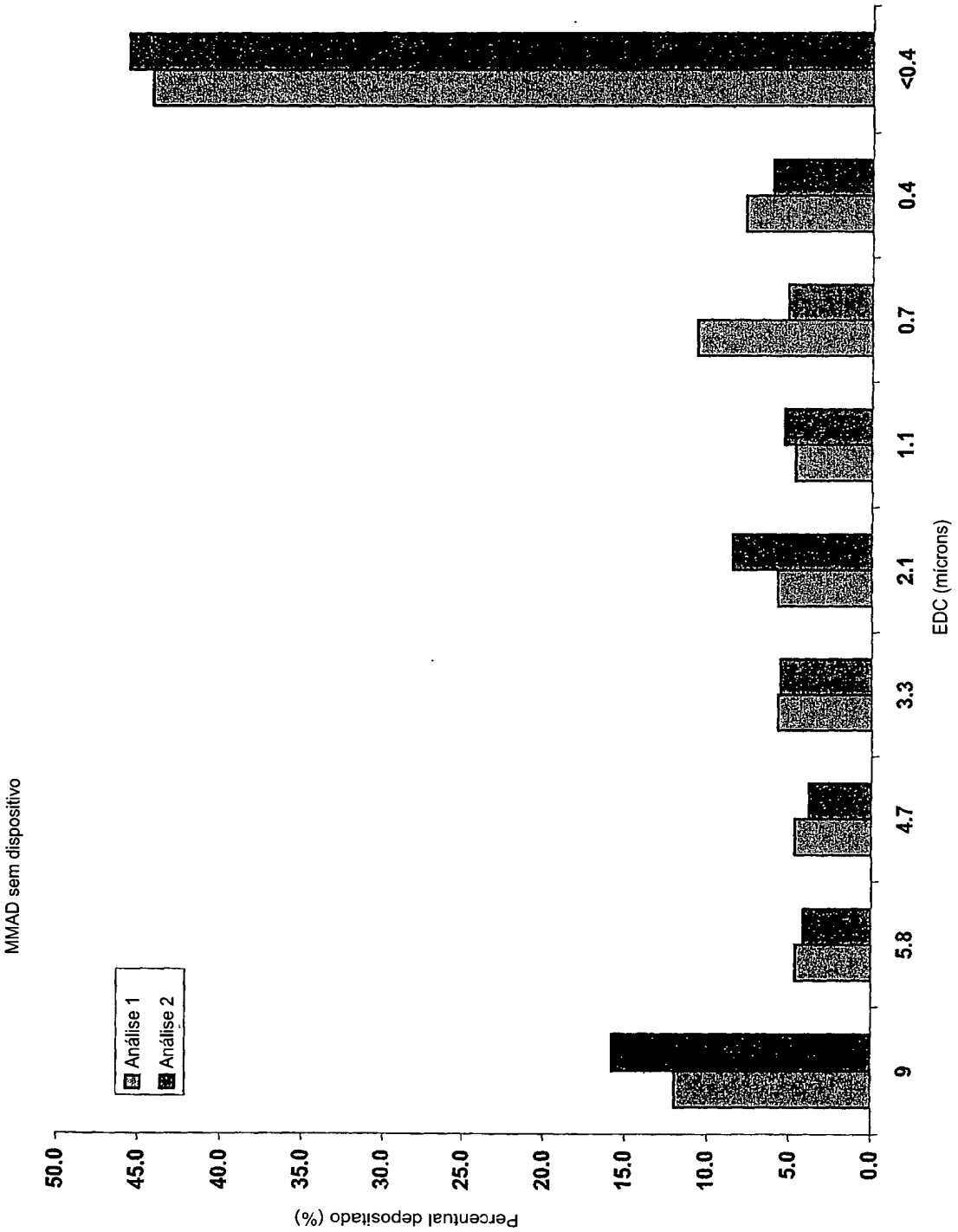

MMAD sem dispositivo
Análise 1
Análise 2
Percentual depositado (%)
50.0
45.0
40.0
35.0
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
9
5.8
4.7
3.3
2.1
1.1
0.7
0.4
<0.4
EDC (microns)

Fig. 11

Antes

Depois

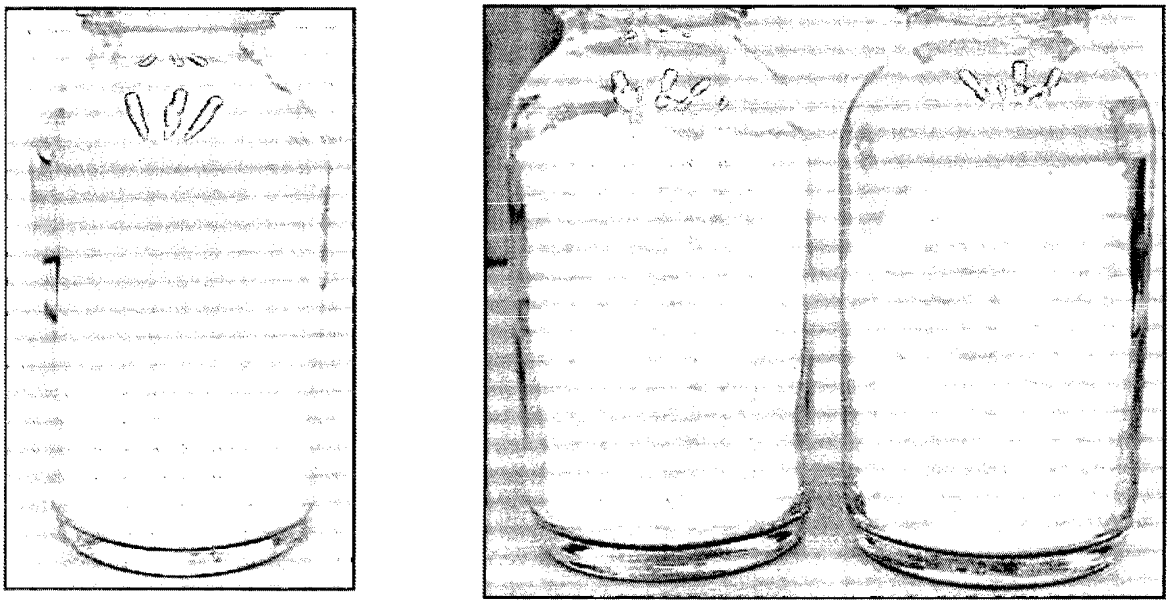


Fig. 12

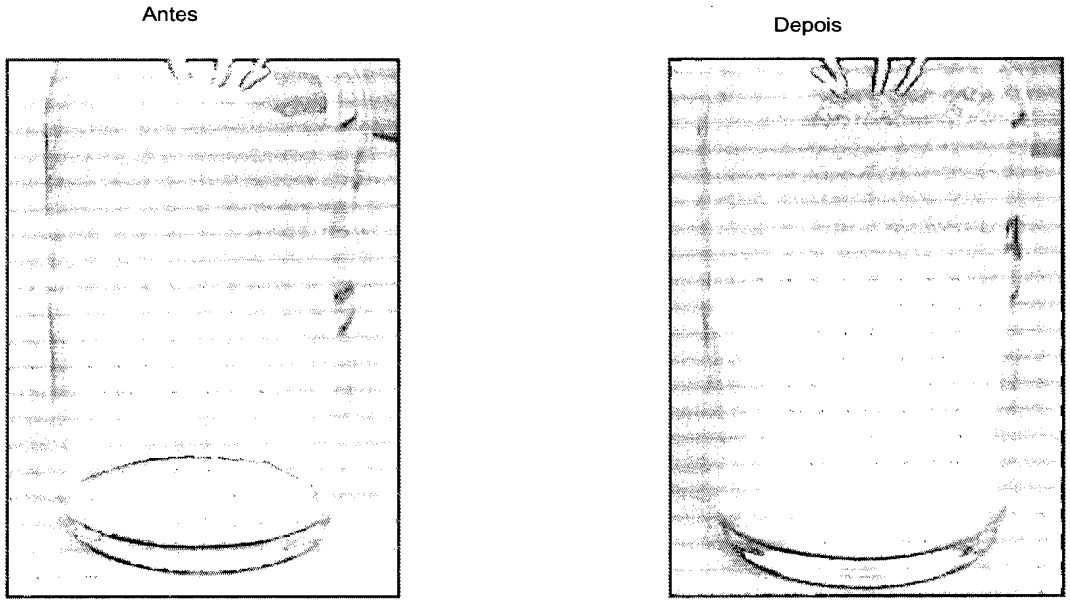
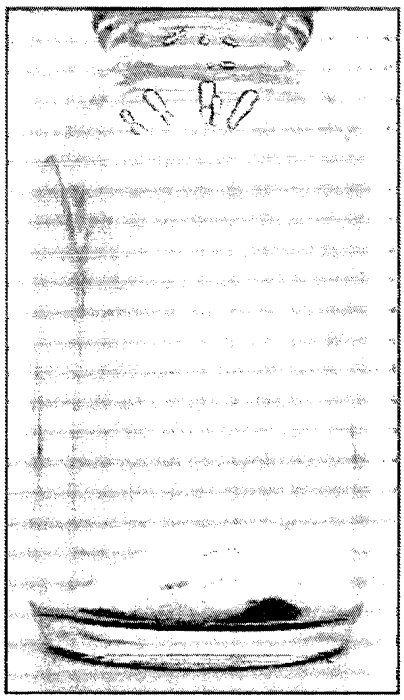


Fig. 13

Antes



Depois

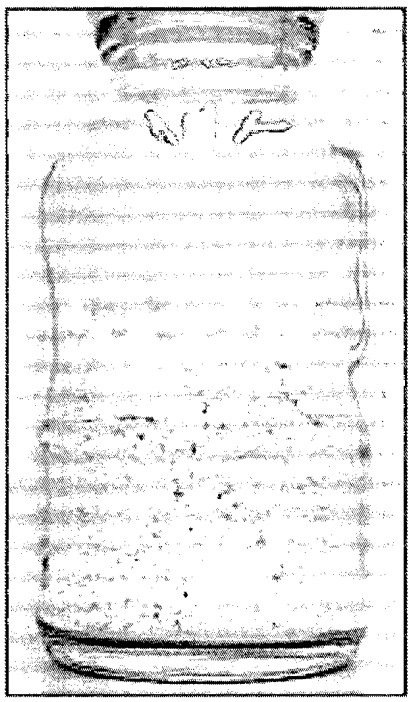
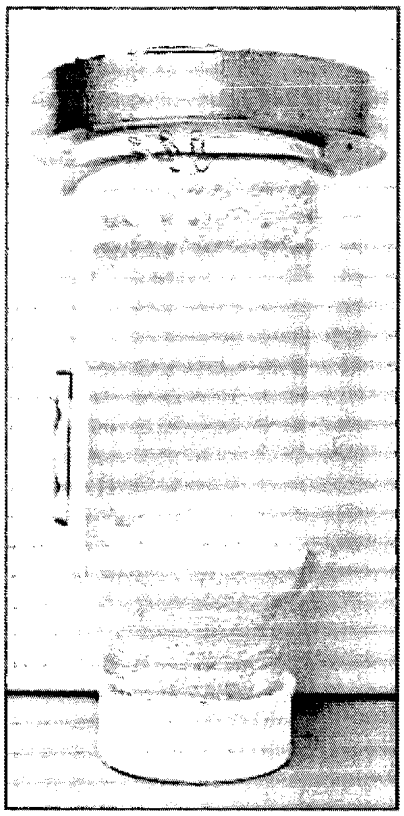


Fig. 14



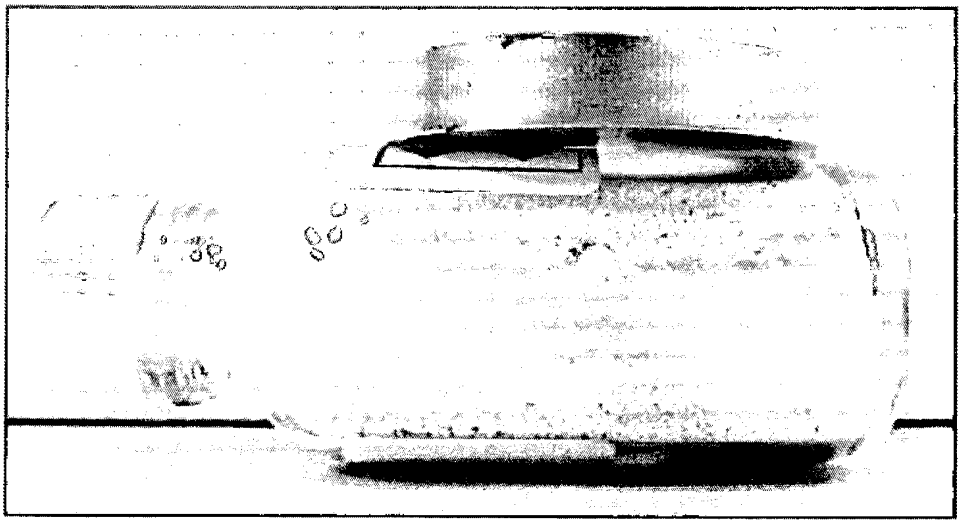


Fig. 15

RESUMO

Patente da Invenção: **"FORMAÇÃO DE PARTÍCULAS".**

Um processo para a produção de partículas de uma substância é descrito, em que uma solução da substância em um solvente é distribuída em pelo menos uma carga em um fluido supercrítico. O fluido supercrítico é um não-solvente para a substância e é miscível com o solvente. Partículas da substância distribuídas em uma mistura do solvente e do fluido supercrítico são formadas.