



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 23 806 T2** 2005.04.28

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 961 651 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 23 806.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB98/00538**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 907 005.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/036825**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.02.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **27.08.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.12.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **12.05.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.04.2005**

(51) Int Cl.⁷: **B01J 2/04**

A61K 9/16, B05B 7/06, B05B 7/08

(30) Unionspriorität:

9703673 21.02.1997 GB

(73) Patentinhaber:

**Nektar Therapeutics UK Ltd., Bradford, West
Yorkshire, GB**

(74) Vertreter:

**Barz, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 80803
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LI, NL, PT,
SE**

(72) Erfinder:

**HANNA, Mazen, Bradford BD9 6PQ, GB; YORK,
Peter, West Yorkshire LS29 9PR, GB**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR HERSTELLUNG VON TEILCHEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Diese Erfindung bezieht sich auf die gesteuerte Bildung von teilchenförmigen Produkten mittels überkritischer Fluide. Sie liefert ein Verfahren und eine Vorrichtung für die Bildung von Substanzen in Teilchenform und ebenfalls das teilchenförmige Produkt des Verfahrens.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Erfindung bezieht sich im Allgemeinen auf die Bildung von Teilchen einer Substanz von Interesse aus einer Lösung oder Suspension dieser Substanz in einem geeigneten Trägermedium mittels eines überkritischen Fluids, um das Trägermedium zu extrahieren und somit die Ausfällung eines teilchenförmigen Produkts zu verursachen.

[0003] Genauer gesagt betrifft sie Modifikationen an einer existierenden Technik zur Teilchenbildung mittels überkritischer Fluide, die in der WO-95/01221 und (in einer modifizierten Form) in der WO-96/00610 beschrieben ist. Die Technik ist als „SEDS“ (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids) bekannt. Ihr Wesen besteht darin, dass eine Lösung oder eine Suspension einer Substanz von Interesse in einem geeigneten Trägermedium in einen Teilchenbildungsbehälter mit einem überkritischen Fluid auf eine solche Art und Weise eingeführt wird, dass die Dispersion und Extraktion des Trägermediums im Wesentlichen gleichzeitig durch die Wirkung des überkritischen Fluids und im Wesentlichen sofort bei der Einführung der Fluids in den Behälter erfolgt. Der Druck und die Temperatur in dem Teilchenbildungsbehälter werden während dieses Verfahrens sorgfältig gesteuert.

[0004] SEDS ermöglicht einen hohen Grad der Steuerung über Bedingungen, wie beispielsweise dem Druck, der Temperatur und Fluiddurchflussraten, und über die physikalische Dispersion der Lösung/Suspension an dem genauen Punkt, wo die Teilchenbildung erfolgt (d. h. an dem Punkt, wo das Trägermedium in das überkritische Fluid extrahiert wird). Sie ermöglicht somit eine ausgezeichnete Steuerung über die Größe, Form und anderen physikalischen und/oder chemischen Eigenschaften der gebildeten Teilchen.

[0005] Die vorliegende Erfindung baut auf dieser existierenden Technologie auf. Sie liefert eine Modifikation der SEDS-Technik, die zu einer stark verbesserten Steuerung über die Eigenschaften des teilchenförmigen Produktes führen kann.

[0006] Demgemäß finden die meisten der technischen Merkmale von SEDS, wie bei der WO-95/01221 und der WO-96/00610 offenbart, ebenfalls auf die vorliegende Erfindung Anwendung. Die in den früheren Veröffentlichungen enthaltene technische Information hinsichtlich der Ausführung von SEDS ist ebenfalls anwendbar, wenn die vorliegende Erfindung ausgeführt wird, und als solche sind die WO-95/01221 und die WO-96/00610 bestimmt, zusammen mit der vorliegenden Anmeldung gelesen zu werden.

Aussagen der Erfindung

[0007] Gemäß einem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zum Bilden von Teilchen einer Substanz bereitgestellt, wobei das Verfahren umfasst (a) Einführen in eine Teilchenbildungskammer, in der die Temperatur und der Druck gesteuert werden, eines ersten überkritischen Fluids und einer Lösung oder Suspension der Substanz in einem Trägermedium; (b) gleichzeitiges Einführen in die Teilchenbildungskammer eines auftreffenden Stroms eines zweiten überkritischen Fluids mit einem Winkel zu und gerichtet auf die Richtung des Stroms des ersten überkritischen Fluids, wobei die ersten und zweiten überkritischen Fluide in die Teilchenbildungskammer getrennt eintreten; und (c) Verwenden sowohl des ersten als auch des zweiten überkritischen Fluids, um die Lösung oder Suspension zu dispergieren und das Trägermedium daraus zu extrahieren, im Wesentlichen gleichzeitig und im Wesentlichen sofort bei Einführung der Fluide in die Teilchenbildungskammer.

[0008] Dieses Verfahren behält alle Vorteile der SEDS-Technik bei. Die gleichzeitige Einführung der Lösung oder Suspension und der überkritischen Fluide in eine Kammer, in der Druck und Temperatur gesteuert werden, ermöglicht einen hohen Grad der Steuerung von Betriebsparametern an dem genauen Punkt, wenn die Fluide miteinander in Kontakt kommen, und somit an dem Punkt der tatsächlichen Teilchenbildung. Bedeutenderweise wird die mechanische Aktion der überkritischen Fluide verwendet, um die Lösung/Suspension zu dispergieren, während sie zur gleichen Zeit das Trägermedium daraus extrahieren – deswegen ermöglicht das

Steuern der relativen Durchflussraten der Fluide eine genaue Steuerung über die Größe der Fluidelemente (z. B. Tröpfchen), die bei der Dispersion der Lösung/Suspension gebildet werden, und somit der Teilchen, die im Wesentlichen gleichzeitig durch Extraktion des Trägermediums in das/die überkritische(n) Fluide gebildet werden.

[0009] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung ermöglicht jedoch eine stark verbesserte Dispersion der Lösung oder Suspension der Substanz von Interesse durch den zusätzlichen auftreffenden (vorzugsweise gegenströmenden) Strom des zweiten überkritischen Fluids. Diese verbesserte Dispersion kann dem verbesserten physikalischen Kontakt zwischen der Lösung/Suspension und der (gewöhnlich relativ hohen Geschwindigkeit und somit ebenfalls hohen kinetischen Energie) von überkritischen Fluiden zugeschrieben werden, womit die Bildung von sehr feinen Teilchen mit einer extrem schmalen Größenverteilung bewirkt wird. Die beiden überkritischen Fluidströme, die aufeinander und gewöhnlich im Wesentlichen in entgegengesetzten Richtungen gerichtet sind, übertragen jeweils ihre kinetische Energie auf die Lösung oder Suspension, wobei sie dazu dienen, sie in einzelne Fluidelemente aufzubrechen; wobei die Größe und die Größenverteilung dieser Elemente sehr genau durch Einstellung der Durchflussraten der verschiedenen Fluide und anderer Arbeitsbedingungen, wie beispielsweise der Temperatur und dem Druck, in der Teilchenbildungskammer gesteuert werden. Die Lösung/Suspension kann einem sehr hohen Dispersionsgrad aufgrund der hohen Gesamtgeschwindigkeit des überkritischen Fluids (d. h. der hohen kinetischen Gesamtenergie) unterworfen werden, und ihre wirksame Dispersion im Wesentlichen zur gleichen Zeit wie das von ihr extrahierte Trägermedium kann ihrerseits einen hohen Grad von Gleichmäßigkeit bei den gebildeten Teilchen bereitstellen.

[0010] Ein weiterer Vorteil des Verwendens zweier überkritischer Fluidströme und somit des Einführens eines höheren Niveaus von kinetischer Energie in die Lösung/Suspension an oder nahe dem Punkt der Teilchenbildung besteht darin, dass aus der Lösung oder Suspension gebildeten Teilchen schnell von dem Punkt der Teilchenbildung weggezogen werden können, und somit können Vorrichtungsblockierungen (die ansonsten in dem Einlassmittel auftreten können, das verwendet wird, um die Fluide in die Teilchenbildungskammer einzuführen) verringert oder sogar vermieden werden. Die überkritischen Fluide dienen somit dazu, die Lösung oder Suspension zu dispergieren, das Trägermedium daraus zu extrahieren und teilchenförmige Produkte aus der Region der Teilchenbildung zu entfernen. Die hohen Geschwindigkeiten der überkritischen Fluide ermöglichen eine schnelle Entfernung der Teilchen, wobei gewährleistet wird, dass sie sich nicht mit Fluidelementen erneut verbinden, miteinander aggregieren oder anderweitig die Region der Teilchenbildung verstopfen können.

[0011] Die Richtungen des Stroms des ersten überkritischen Fluids und der Lösung oder Suspension können im Wesentlichen parallel, beispielsweise koaxial sein, wie bei der WO-95/01221 und WO-96/00610 beschrieben. Die Lösung oder Suspension kann jedoch bei der vorliegenden Erfindung mit einem Winkel (beispielsweise bis zu 90°) zu dem Strom des ersten überkritischen Fluids eingeführt werden, solange wie sie dann durch das/die überkritische(n) Fluide) sofort dispergiert wird, wenn sie in Kontakt mit ihnen kommt. Allgemein gesagt sollten die Richtungen des Stroms aller Fluide gewählt werden, um das Ausmaß des physikalischen Kontakts zwischen ihnen in der Region der Teilchenbildung zu maximieren; dies dient seinerseits dazu, das Ausmaß der von den überkritischen Fluiden zu der Lösung/Suspension und zu den teilchenförmigen Produkten transferierten kinetischen Energie zu maximieren, womit die Dispersion verbessert und Teilchen effizienter aus den Bereichen möglicher Blockierung entfernt werden. Die Verwendung von zwei überkritischen Fluidströmen zusammen verbessert diese Verfahren noch weiter und gewährleistet eine bessere Steuerung über den Mechanismus der Teilchenbildung.

[0012] Gemäß einem zweiten Aspekt liefert die vorliegende Erfindung eine Vorrichtung, die zum Ausführen des oben beschriebenen Verfahrens geeignet ist. Die Vorrichtung umfasst eine Teilchenbildungskammer, ein Mittel zum Steuern der Temperatur in der Kammer auf ein gewünschtes Niveau; ein Mittel zum Steuern des Drucks in der Kammer auf ein gewünschtes Niveau; ein erstes Fluideinlassmittel für die getrennte Einführung in die Kammer von (i) einem ersten überkritischen Fluid und (ii) einer Lösung oder Suspension der Substanz in einem Trägermedium; einer Pumpe zum Befördern der Lösung oder Suspension zu dem ersten Fluideinlassmittel; und ein zweites Fluideinlassmittel zum gleichzeitigen Einführen eines auftreffenden Stroms eines zweiten überkritischen Fluids mit einem Winkel zu und gerichtet auf die Richtung des Stroms des ersten überkritischen Fluids, wobei die Vorrichtung derart ist, um zu ermöglichen, dass eine Dispersion der Lösung oder Suspension und eine Extraktion des Trägermediums, im Wesentlichen gleichzeitig und im Wesentlichen sofort bei der Einführung der Fluide in die Teilchenbildungskammer, durch die Wirkung von sowohl dem ersten als auch dem zweiten überkritischen Fluid erfolgen.

[0013] Das erste Fluideinlassmittel ermöglicht vorzugsweise erneut die Miteinführung des ersten überkritischen Fluids und der Lösung oder Suspension beispielsweise in im Wesentlichen parallelen Richtungen oder

sogar koaxial.

[0014] Bei sowohl dem ersten als auch dem zweiten Aspekt der Erfindung fließt das zweite überkritische Fluid vorzugsweise in einer Richtung im Wesentlichen entgegengesetzt zu derjenigen des ersten, d. h. der Winkel, mit der es auf den ersten überkritischen Fluidstrom gerichtet ist, beträgt vorzugsweise etwa 180° . Andere auftretende Winkel können jedoch gewählt werden, wobei der allgemeine Gedanke erneut darin besteht, den physikalischen Kontakt zwischen den Fluiden in der Region der Teilchenbildung zu maximieren. Die ersten und zweiten überkritischen Fluide werden sich gewöhnlich, obwohl nicht notwendigerweise, bei oder sehr nahe an dem Punkt der Teilchenbildung treffen, d. h. dem Punkt, bei dem sie die Lösung oder Suspension kontaktieren.

[0015] Bei der vorliegenden Erfindung und deren aktuellen Beschreibung bedeutet der Begriff „überkritisches Fluid“ ein Fluid, das im Wesentlichen gleichzeitig bei oder über seinem kritischen Druck (P_c) und seiner kritischen Temperatur (T_c) ist. In der Praxis ist es wahrscheinlich, dass der Druck des Fluids in dem Bereich von $(1,01-7,0)P_c$ und seine Temperatur in dem Bereich $(1,01-4,0)T_c$ liegt.

[0016] Der Begriff „Trägermedium“ bedeutet ein Fluid, das im Stande ist, einen Feststoff oder Feststoffe in Lösung oder Suspension zu befördern. Ein Trägermedium kann aus einem Fluid oder einem Fluid mit mehreren Bestandteilen aufgebaut sein. Das bei der vorliegenden Erfindung verwendete Trägermedium sollte im Wesentlichen in den gewählten überkritischen Fluiden löslich sein, um seine Extraktion an dem Punkt der Teilchenbildung zu ermöglichen.

[0017] Der Begriff „überkritische Lösung“, wie hier verwendet, bedeutet ein oder mehrere überkritische Fluide zusammen mit einem oder mehreren Trägermedien, die es oder sie extrahiert und aufgelöst haben. Die Lösung wird gewöhnlich, obwohl nicht notwendigerweise, selber zumindest innerhalb der Teilchenbildungskammer in dem überkritischen Zustand sein.

[0018] Das Verb „dispergieren“ bezieht sich, es sei denn, dass der Kontext klar etwas anderes erfordert, auf die Bildung von Teilchen oder auf andere analoge Fluidelemente der Lösung oder Suspension und/oder des Trägermediums.

[0019] Die Substanz, auf das die Verfahren der Erfindung angewendet wird, kann jede Substanz sein, die in einer Teilchenform erzeugt werden muss. Sie kann eine Substanz zur Verwendung bei einem oder als ein Arzneimittel sein. Das teilchenförmige Produkt kann jedoch ebenfalls ein Produkt zur Verwendung in der Keramik-, Sprengstoff- oder Photographie-Industrie; ein Lebensmittel; ein Farbstoff; eine Beschichtung; etc. sein. In jedem Fall bleibt das Prinzip hinter dem Verfahren der Erfindung das Gleiche; der Techniker muss nur die Betriebsbedingungen einstellen, um eine ordnungsgemäße Steuerung über die Eigenschaften der gebildeten Teilchen zu bewirken.

[0020] Die Substanz kann in einer Einzel- oder Mehrkomponentenform sein – sie könnte beispielsweise eine enge Mischung von zwei Materialien oder einem Material in einer Matrix eines anderen oder einem auf einem Substrat eines anderen beschichtetem Materials oder ähnliche Mischungen sein. Das aus der Substanz mittels des Verfahrens der Erfindung gebildete teilchenförmige Produkt kann ebenfalls in einer Mehrkomponentenform sein – derartige Produkte können aus Lösungen oder Suspensionen hergestellt werden, die nur Einzelkomponenten-Ausgangsmaterialien umfassen, vorausgesetzt dass die Lösung/Suspensionen mit den überkritischen Fluiden auf die richtige Art und Weise eingeführt werden (mehr als eine Lösungen/Suspension kann in die Teilchenbildungskammer mit den überkritischen Fluiden eingeführt werden). Das teilchenförmige Produkt kann ebenfalls eine Substanz sein, die aus einer in-situ-Reaktion (d. h. direkt vor oder bei der Dispersion des/der überkritischen Fluids(e)) zwischen zwei oder mehr reagierenden Substanzen gebildet werden, die jeweils von einem geeigneten Trägermedium befördert werden. Derartige Modifikationen an dem SEDS-Verfahren, die die Verwendung von in-situ-Reaktionen und/oder mehr als einer Lösung oder Suspension einer Substanz von Interesse beinhalten, werden in der WO-95/01221 und der WO-96/00610 beschrieben und können ebenfalls beim Ausführen der vorliegenden Erfindung angewendet werden.

[0021] Jedes der ersten und zweiten überkritischen Fluide kann jedes geeignete überkritische Fluid, beispielsweise überkritisches Kohlenstoffdioxid, Stickstoff, Distickstoffoxid, Schwefelhexafluorid, Xenon, Ethylen, Chlorotrifluoromethan, Ethan, Trifluoromethan oder Mischungen dieser sein. Ein besonders bevorzugtes überkritisches Fluid ist überkritisches Kohlenstoffdioxid aufgrund seiner relativ niedrigen Kosten, Giftigkeit, Flammbarkeit und kritischen Temperatur.

[0022] Die zweiten und ersten überkritischen Fluide sind vorzugsweise, jedoch nicht notwendigerweise, die

gleichen; erneut sind zweckmäßigerweise beide überkritisches Kohlenstoffdioxid.

[0023] Eines der oder beide der überkritischen Fluide können optional einen oder mehrere Modifizierer, beispielsweise Methanol, Ethanol, Isopropanol, Aceton oder Wasser enthalten. Wenn verwendet, bildet ein Modifizierer bevorzugt nicht mehr als 20% und noch bevorzugter zwischen 1% und 10% des Molenbruchs des überkritischen Fluids. Der Begriff „Modifizierer“ selbst ist Fachleuten bekannt. Ein Modifizierer (oder Co-Lösungsmittel) kann als eine Chemikalie beschrieben werden, die, wenn zu einem überkritischen Fluid hinzugefügt, die intrinsischen Eigenschaften des Fluids in oder um seinen kritischen Punkt ändert.

[0024] Das Trägermedium kann jedes passende Fluid sein, das die Substanz von Interesse entweder auflöst oder suspendiert und selbst in dem gewählten überkritischen Fluiden im Wesentlichen löslich ist. Die Wahl des Trägermediums in jedem besonderen Fall wird von der Natur der Substanz, von den überkritischen Fluiden und von anderen praktischen Kriterien einschließlich denjenigen abhängen, die das gewünschte Endprodukt bestimmen. Der Begriff „Trägermedium“ umfasst eine Mischung von zwei oder mehr Fluiden, die zusammen die notwendigen Eigenschaften gegenüber der Substanz von Interesse und den überkritischen Fluiden aufweisen.

[0025] Die Wahl einer geeigneten Kombination von überkritischen Fluiden, des Modifizierers (wo gewünscht) und des Trägermediums für jedes gewünschte Produkt wird vollauf in den Fähigkeiten eines Fachmanns liegen.

[0026] Die relativen Durchflussraten der in die Teilchenbildungskammer eingeführten Fluide können verwendet werden, um die Größe, Größenverteilung und andere Eigenschaften der gebildeten Teilchen zu steuern. Jede Fluiddurchflussrate kann getrennt eingestellt werden. Vorzugsweise sind die Durchflussraten der beiden überkritischen Fluide viel höher als diejenigen der Lösung oder Suspension.

[0027] Typischerweise wird das Verhältnis der Lösung/Suspension-Durchflussrate zu jeder überkritischen Fluiddurchflussrate zwischen 0,001 und 0,2; bevorzugt zwischen 0,001 und 0,1; und noch bevorzugter zwischen 0,01 und 0,07 liegen. Die in jedem besonderen Fall gewählten Fluiddurchflussraten werden jedoch vollständig von der Substanz von Interesse und den Arten der verwendeten Fluide abhängen.

[0028] Die Durchflussraten der überkritischen Fluide bezüglich denen der Lösung/Suspension sind besonders bedeutsam, da die überkritischen Fluide wirken, um die Lösung/Suspension zu dispergieren und Teilchen aus der Region der Teilchenbildung zu entfernen. Ihre Durchflussraten beeinflussen daher die Größe der durch die Dispersion verursachten Fluidelemente und folglich der durch Extrahieren des Trägermediums aus diesen Fluidelementen gebildeten Teilchen. Sie helfen ebenfalls, Blockierungen in der Teilchenbildungsvorrichtung zu vermeiden.

[0029] Durch die Druck- und Temperatursteuerung in der Teilchenbildungskammer (und der Steuerung der Fluiddurchflussraten), können überkritische Bedingungen in der Kammer zu allen Zeiten beibehalten werden. Die Durchflussraten der überkritischen Fluide bezüglich denen der Lösung oder Suspension und die Drücke und Temperaturen der Fluide sollten ausreichend sein, um den überkritischen Fluiden zu ermöglichen, das Trägermedium unterzubringen (im Allgemeinen wird das Trägermedium nicht mehr als etwa 5% des Molenbruchs der überkritischen Fluide darstellen), so dass das Trägermedium aus der Lösung/Suspension extrahiert werden kann, um Teilchenbildung zu verursachen. Eine sorgfältige Auswahl derartiger Betriebsbedingungen kann die Existenz von nur einer einzigen Phase während des größten Teils des Teilchenbildungsverfahrens in der Lösung sicherstellen, die die überkritischen Fluide und das extrahierte Trägermedium enthält. Dies ermöglicht ihrerseits eine verbesserte Steuerung über die Teilcheneigenschaften und beseitigt im Wesentlichen das Risiko eines Restträgermediums in dem teilchenförmigen Produkt.

[0030] Die Fluide werden vorzugsweise in die Teilchenbildungskammer durch Fluideinlassmittel derart eingeführt, die nachstehend in Verbindung mit der Vorrichtung der Erfindung beschrieben werden. Idealerweise sollten Fluide dazu gebracht werden, in einer ausgeglichenen, kontinuierlichen und vorzugsweise im Wesentlichen impulslosen Art und Weise zu fließen. Dies hilft, Rückstau von Fluiden in dem Einlassmittel zu verhindern, der zur Partikelabscheidung an unerwünschten Stellen und zum Blockieren der Vorrichtung führen kann.

[0031] Die Temperatur in der Teilchenbildungskammer kann auf einem gewünschten Niveau (vorzugsweise $\pm 0,1^\circ\text{C}$) mittels eines Heizmantels oder eines Ofens gehalten werden. Der Druck in der Kammer wird zweckmäßigerweise auf ein gewünschtes Niveau (vorzugsweise ± 2 Bar) mittels eines Rückstaureglers gehalten.

[0032] Die genauen verwendeten Temperaturen und Drücke werden von der Wahl der überkritischen Fluide und davon abhängen, ob Modifizierer vorhanden sind oder nicht. Diese Bedingungen zusammen mit den Durchflussraten der Fluide und der Konzentration der Substanz in dem Trägermedium sind die Hauptvariablen, die eingestellt werden können, um Parameter, wie beispielsweise Größe, Größenverteilung, Form und Kristallform in dem teilchenförmigen Produkt zu steuern.

[0033] Das Verfahren der Erfindung beinhaltet vorzugsweise zusätzlich ein Sammeln der Teilchen nach ihrer Bildung, vorzugsweise in der Teilchenbildungskammer selbst. Das Verfahren kann ebenfalls ein Wiederherstellen der bei Extraktion des Trägermediums gebildeten Lösung in das/die überkritische(n) Fluid(e), Trennen der Bestandteile der Lösung und Recycling eines oder mehrerer dieser Bestandteile für zukünftige Verwendung beinhalten. Insbesondere können eine oder beide der überkritischen Fluide entfernt, gereinigt und neu in Umlauf gebracht werden.

[0034] Im Gegensatz zur chargenweisen Art wird das Verfahren vorzugsweise auf eine im Wesentlichen kontinuierliche Weise ausgeführt. Dies bedeutet, dass die Bildung und Sammlung von Teilchen und/oder die Wiederherstellung und das Recycling von Fluiden vorzugsweise kontinuierlich ausgeführt werden.

[0035] Bei der Vorrichtung gemäß dem zweiten Aspekt der Erfindung umfassen die ersten und zweiten Fluideinlassmittel vorzugsweise erste bzw. zweite Düsen. Das erste Fluideinlassmittel kann tatsächlich zwei Düsen, eine zur Einführung des ersten überkritischen Fluids und eine zur Einführung der Lösung oder Suspension umfassen, die mit einem geeigneten Winkel bezüglich einander angeordnet sind. Die ersten und zweiten Fluideinlassmittel können beide einen Teil einer einzigen Fluideinlassanordnung bilden, die verwendbar ist, um alle Fluide in die Teilchenbildungskammer auf die passende Art und Weise einzuführen.

[0036] Eine bevorzugte Fluideinlassanordnung umfasst zwei Hauptbestandteile:

- a) eine erste „primäre“ Düse mit zwei oder mehr konzentrischen Durchgängen, durch die ein Strom des ersten überkritischen Fluids und ein Strom der Lösung oder Suspension der Substanz eingeführt werden kann; und
- b) eine zweite „sekundäre“ Düse mit mindestens einem Durchgang, die mit einem Winkel auf die primären Düsendurchgänge gerichtet ist, wobei durch den sekundären Düsendurchgang ein Strom des zweiten überkritischen Fluids eingeführt werden kann,

wobei die Auslässe der primären und sekundären Düsendurchgänge positioniert sind, um es dem durch die sekundäre Düse strömenden überkritischen Fluid zu ermöglichen, auf das durch die primäre Düse strömende überkritische Fluid aufzutreffen.

[0037] Vorzugsweise ist der sekundäre Düsendurchgang koaxial mit den primären Düsendurchgängen, wobei er jedoch in der entgegengesetzten Richtung zeigt, so dass das Auslassende des sekundären Durchgangs den Auslassenden der primären Düsendurchgänge gegenüberliegt.

[0038] Die primären Düsendurchgänge können von der Art sein, die das Auftreten einer „Vorfilmbildung“ oder „Mantelbildung“ von mindestens einem der Fluide direkt vor seinem Kontakt mit dem/den anderen Fluid(en) ermöglicht. Typischerweise kann die primäre Düse verwendet werden, um die Vorfilmbildung der Lösung oder Suspension direkt vor ihrer Dispersion durch überkritisches Fluid(e) zu verursachen. Dies bedeutet, dass die Abmessungen der primären Düsendurchgänge und die relativen Positionen ihrer Auslässe derart sein müssen, dass ein durch einen Durchgang eintretendes Fluid in einen dünnen Film oder Mantel durch seinen Kontakt mit, nehmen wir mal an, dem Rand eines benachbarten Durchgangsauslasses gebildet wird, wenn es den Auslass dieses Durchgangs erreicht. Dieser Film oder Mantel kann dann gedehnt (destabilisiert) und schließlich in getrennte Fluidelemente dispergiert werden, wenn er mit einem Strom eines Hochgeschwindigkeits-Fluids in einem anderen Düsendurchgang und/oder mit einem auftreffenden Strom von der sekundären Düse in Kontakt kommt. Es ist offensichtlich, dass die Dicke des Films oder des Mantels und somit die Größe der bei der Dispersion gebildeten Fluidelemente von den relativen Durchflussraten der Fluide und ebenfalls von der Düsengeometrie abhängen werden.

[0039] Die Auslässe der primären Düsendurchgänge sollten erneut ziemlich nahe zu denen des sekundären Düsendurchgangs sein, um den kinetischen Energietransfer zwischen dem zweiten überkritischen Fluid und der Lösung/Suspension zu maximieren. Der tatsächliche Abstand und der Winkel zwischen ihnen wird beispielsweise von der Größe, Art und Form der Teilchen, deren Bildung gewünscht wird, von dem Wesen der Substanz und der Fluide, von den zu verwendenden Fluiddurchflussraten, von Herstellungsbeschränkungen, etc. abhängen.

[0040] Für die mindestens zwei primären Düsendurchgänge kann der Auslass eines inneren Durchgangs entweder stromaufwärts oder stromabwärts von denen von einem oder mehreren der umgebenden äußeren Durchgängen oder bei im Wesentlichen der gleichen Stelle auftreten. Im ersten Fall erfolgt der Kontakt zwischen einer Lösung/Suspension, die durch den inneren Durchgang läuft, und einem ersten überkritischen Fluid, das durch einen umgebenden Durchgang läuft, innerhalb der primären Düse und bevor die beiden zusammen das zweite überkritische Fluid kontaktieren. Demgemäß kann ein Grad von Dispersion und Extraktion vor einer weiteren Dispersion durch das zweite überkritische Fluid auftreten. Eine derartige Einlassanordnung kann beispielsweise ebenfalls beim Ausführen von in-situ-Reaktionen, beispielsweise zwischen einem in dem Trägermedium beförderten Bestandteil und einem anderen in dem ersten überkritischen Fluid oder zwischen zwei Bestandteilen, die in zwei getrennten Trägermedien zwei von drei primären Düsendurchgängen hinunter befördert werden, wobei die Reaktionen gerade innerhalb der primären Düse direkt vor der Extraktion des Trägermediums oder der Trägermedien und der Teilchenbildung stattfinden. Sie könnte beispielsweise ferner bei der Erstellung von beschichteten Teilchen oder Teilchen, bei denen ein Bestandteil in einer Matrix eines anderen imprägniert wird, verwendet werden.

[0041] (Eine alternative Art und Weise des Verwendens dieser primären Düse des „ersten Falls“ würde sein, das erste überkritische Fluid durch den inneren Durchgang und die Lösung/Suspension durch einen umgebenden Durchgang einzuführen. Die Lösung/Suspension würde einen konischen Film bilden, der den Auslass des inneren Durchgangs umgibt, wobei die Oberfläche dieses Films durch das aus dem inneren Durchgang austretende überkritische Fluid mit hoher Geschwindigkeit destabilisiert sein würde, was schließlich zu der Dispersion der Lösung/Suspension führt.)

[0042] Bei dem Szenario des zweiten Falls können sowohl das erste als auch das zweite überkritische Fluid zusammen wirken, um eine Lösung oder Suspension zu dispergieren, die durch den inneren primären Düsendurchgang läuft. Dies kann den Grad der Steuerung über die Teilcheneigenschaften erhöhen und ist so häufig eine der bevorzugten Anordnungen. In diesem Fall können in situ Reaktionen, Beschichtung, Imprägnierung und andere Mehrkomponenten-Vorgänge mit mehreren Bestandteilen weiterhin ausgeführt werden, indem weitere Bestandteile durch zusätzliche sekundäre Düsendurchgänge eingeführt werden. Die sekundäre Düse kann somit selbst zwei oder mehrere konzentrische Durchgänge umfassen, so dass Lösungen oder Suspensionen von Substanzen von Interesse, sowie auch das zweite überkritische Fluid, mit einem Winkel zu dem ersten überkritischen Fluidstrom eingeführt werden können. Die gleichen Bemerkungen finden auf die zwei oder mehr sekundären Düsendurchgänge hinsichtlich der Positionen ihrer Auslässe und der Erwünschtheit der Vorfilmbildungs-Vorgehensweise hinsichtlich der primären Düsendurchgänge Anwendung.

[0043] Die Fluideinlassanordnung umfasst typischerweise eine zwischen den primären und den sekundären Düsenauslässen angeordnete Zwischenkammer, wobei sich in dieser Kammer die Fluide treffen und wechselwirken können. Diese Kammer ist vorzugsweise geformt, um die Fluide und/oder die aus ihnen gebildeten Teilchen weg von dem Punkt zu lenken, bei dem sich die Fluide treffen. Da die Teilchenbildung typischerweise faktisch an den Düsenauslässen erfolgt, bildet die Zwischenkammer selbst einen Teil der Teilchenbildungskammer. Die Zwischenkammer könnte beispielsweise mit einem Winkel (einschließlich des Senkrechten) zu den primären und sekundären Düsendurchgängen gerichtet sein, und im Gebrauch nach unten gerichtet sein, um zu ermöglichen, dass Schwerkraft (zusammen mit der relativ hohen Gesamtgeschwindigkeit der beiden überkritischen Fluidströme) zu der Entfernung der teilchenförmigen Produkte aus der Düsenauslass-Region beiträgt. Die Größe und Form der Zwischenkammer kann teilweise verwendet werden, um die Eigenschaften der gebildeten Teilchen zu bestimmen, und erneut, um zu einer effizienteren Teilchenentfernung beizutragen und um das Risiko, dass sich Lösungsströpfchen mit den Teilchen vereinigen und eine Agglomeration verursachen, zu minimieren. Zu diesem Zweck sollte die Zwischenkammer so dimensioniert und geformt sein, um die Fluidturbulenz in oder um die Region der Teilchenbildung zu maximieren, was erneut den physikalischen Kontakt zwischen den Fluiden verbessert und die Dispersion der Lösung/Suspension und die Entfernung der teilchenförmigen Produkte unterstützt.

[0044] Die Düsendurchgänge können zweckmäßigerweise aus rostfreiem Stahl hergestellt sein; andere geeignete Materialien umfassen Saphir, Hochleistungskeramiken und Hochleistungspolymere. Andere Aspekte der Ausgestaltung der Einlassanordnung, beispielsweise die Durchmesser der Düsendurchgänge und ihre Auslässe; die Positionierung der primären und sekundären Düsen bezüglich einander, die Anzahl von Durchgängen in jeder Düse und die Anwendungen, bei denen sie verwendet werden können, sind wie in der WO-95/01221 und WO-96/00610 offenbart (obwohl diese Dokumente sich auf Düsen beziehen, die nur eine Richtung der Stroms bereitstellen, können ihre Lehren gleichfalls auf die primären oder sekundären Düsendurchgänge der Anwendung bei der Vorrichtung der vorliegenden Erfindung angewendet werden).

[0045] Beim Ausführen des Verfahrens der Erfindung mittels einer derartigen Einlassanordnung werden die Fluiddurchflussraten vorzugsweise ausgewählt, so dass die ausgefällten Teilchen veranlasst werden, die Einlassanordnung faktisch zu verlassen, sobald wie sie gebildet sind, um ein Blockieren der Düsendurchgangsauslässe zu vermeiden. Die Ausgestaltung der Zwischenkammer kann erneut ausgewählt werden, um dabei zu helfen, indem die gewünschten Stromeigenschaften in der Region der Teilchenbildung erzeugt werden.

Ausführliche Beschreibung

[0046] Die Erfindung wird nun nur beispielhaft mit Bezug auf die begleitenden veranschaulichenden Zeichnungen beschrieben, in denen zeigen:

[0047] **Fig. 1** schematisch eine Vorrichtung zum Verwenden beim Ausführen eines Verfahrens in Übereinstimmung mit der Erfindung;

[0048] **Fig. 2** ein Querschnitt durch eine Fluideinlassanordnung zum Einführen von Fluiden in die Teilchenbildungskammer bei der Vorrichtung von **Fig. 1**;

[0049] **Fig. 3** und **4** ausführlichere Querschnitte, die die beiden Düsenauslässe der Einlassanordnung von **Fig. 2** zeigen;

[0050] **Fig. 5** ein Querschnitt durch die Einlassanordnung von **Fig. 2**, die mit anderen Bauteilen zur Verwendung als Teil der Vorrichtung von **Fig. 1** verbunden ist;

[0051] **Fig. 6** bis **9** schematische Querschnitte durch alternative Einlassanordnung zur Verwendung bei der Vorrichtung von **Fig. 1**;

[0052] **Fig. 10** und **11** Teilchengrößen-Verteilungskurven, die sich auf das nachstehende Beispiel 1 beziehen;

[0053] **Fig. 12** bis **15** SEM-Mikrobilder jeweils der Produkte der Beispiele 1 bis 4;

[0054] **Fig. 16** ein SEM-Mikrobild eines alternativen Produkts, das bei Beispiel 4 hergestellt wird; und

[0055] **Fig. 17** bis **19** SEM-Mikrobilder der Produkte der Beispiele 5, 6 bzw. 7.

[0056] Mit Bezug zuerst auf **Fig. 1** umfasst die gezeigte Vorrichtung einen Teilchensammelbehälter **6**. Dieser ist typischerweise ein Standardreaktionsbehälter beispielsweise von der Art, die von Keystone Scientific Inc. erhältlich ist, mit einer geeigneten Kapazität für die besondere Verwendung, bei der er einzusetzen ist. Die Temperatur und der Druck in dem Behälter kann auf einem konstanten gewünschten Niveau mittels eines Ofens **7** bzw. eines Rückstaureglers **8** gehalten werden.

[0057] Wenn in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung verwendet, wird das System anfangs mit Druck beaufschlagt und stabile Arbeitsbedingungen werden erfüllt. Ein geeignetes Gas, beispielsweise Kohlenstoffdioxid, wird von einer Quelle **1** zu einem Kühler **2** (um Verflüssigung sicherzustellen) und über eine Pumpe **4** zu einer Fluideinlassanordnung **20** geführt, die mit dem Inneren des Behälters **6** kommuniziert. Eine Lösung einer Substanz von Interesse in einem geeigneten Trägermedium wird von der Quelle **5** durch eine Pumpe **3** gezogen und ebenfalls dem Behälter **4** über eine Einlassanordnung **20** zugeführt.

[0058] Die Einlassanordnung **20** wird in **Fig. 2** lediglich schematisch gezeigt und nachstehend ausführlicher beschrieben. Sie führt das in dem Kühler **2** gebildete überkritische Fluid (in zwei entgegengerichteten Strömen) und die Lösung von der Quelle **5** in den Teilchensammelbehälter auf die Art und Weise ein, die vom dem Verfahren der Erfindung verlangt wird. Die Teilchenbildung findet primär in einer Zwischenkammer innerhalb der Einlassanordnung statt, und die gebildeten Teilchen fallen in den Behälter **6**, wo sie durch das Sammelmittel **21** einbehalten werden. Die resultierende überkritische Lösung wird zu einem Rückstauregulator **8** und von dort zu einem Trennungsbehälter **9** geführt, wo sie expandieren kann, was das überkritische Fluid veranlasst, sich als ein Gas von dem flüssigen Trägermedium zu trennen. Das Gas kann dann in einen Tank **10** gefüllt und zu dem Kühler **2** zurückgeführt werden. Das Trägermedium kann ebenfalls für eine anschließende Wiederverwendung gesammelt werden. Ein nicht gezeigtes Mittel kann bereitgestellt werden, um von den Pumpen **3** und **4** erzeugte Fluidstromimpulse zu glätten.

[0059] Wenn eine ausreichende Teilchenbildung stattgefunden hat, werden die Einlassanordnung und der Behälter **6** mit einem sauberen trockenen überkritischen Fluid durchgespült, um die Entfernung irgendeines Restträgermediums sicherzustellen. Der Behälter kann dann drucklos gemacht und das teilchenförmige Produkt entfernt werden.

[0060] Während des Teilchenbildungsverfahrens werden die Temperatur und der Druck innerhalb des Behälters **6** auf einem überkritischen Niveau beibehalten, d. h. einem Niveau, das sicherstellt, dass die bei der Extraktion des Trägermediums in das überkritische Fluid gebildete Lösung in einem überkritischen Zustand sowohl während als auch nach der Teilchenausfällung verbleibt oder zumindest einen überkritischen Zustand sobald wie möglich nach der Teilchenbildung erreicht.

[0061] Die Einlassanordnung **20** kann die in **Fig. 2** bis **5** gezeigte Form oder alternativ die in irgendeiner der **Fig. 6** bis **9** gezeigte annehmen.

[0062] Mit Bezug nun auf **Fig. 2** umfasst die veranschaulichte Einlassanordnung **2** entgegengesetzt gerichtete Einlassdüsen, die allgemein mit **30** und **31** bezeichnet werden. Die Auslässe dieser beiden Düsen enden einander gegenüberliegend in der Zwischenkammer **32**, in der die Fluidmischung und Teilchenbildung während der Verwendung der Vorrichtung erfolgen. Die Auslassabschnitte der Düsen sind in einem Heizblock **33** untergebracht, um die Temperaturregelung an den Düsenauslässen und innerhalb der Kammer **32** zu ermöglichen.

[0063] Die „primäre“ Düse **30** kann ausführlicher in **Fig. 3** betrachtet werden. Sie umfasst zwei konzentrische Durchgänge **34** und **35**, von denen der innere (**35**) stromabwärts von den äußeren endet. Der äußere Durchgang **34** endet in einem Abschlussdurchgangsabschnitt **29**. Die Einlassanordnung ist angeordnet, um die Einführung von zwei getrennten Fluiden in diese beiden Durchgänge zu ermöglichen.

[0064] Der Vorsprung des inneren Durchgangs über dem Auslass des äußeren Durchgangs hinaus ist vorteilhaft, da bei der Verwendung eine von dem inneren Durchgang austretende Lösung oder Suspension gleichzeitig den Wirkungen von zwei überkritischen Fluidströmen, der Strom durch den äußeren primären Düsen durchgang **34** und ebenfalls der entgegengesetzt gerichtete Strom durch die „sekundäre“ Düse **31**, unterworfen werden kann. Dies gewährleistet eine effizientere Dispersion der Lösung/Suspension und hilft, ein Verstopfen an den Düsenauslässen zu verhindern, wenn die Teilchenbildung stattfindet.

[0065] Die Länge des herausragenden Abschnitts des inneren Durchgangs **35** kann erneut gemäß den Anforderungen gewählt werden; sie sollte groß genug sein, damit der Fluidkontakt und die verbesserte Dispersion in Übereinstimmung mit dem Verfahren der Erfindung erfolgt.

[0066] Die sekundäre Düse **31** (siehe **Fig. 4**) umfasst nur einen einzigen Durchgang **36** mit einem engeren Abschlussdurchgangsabschnitt **37**. Die Durchgänge beider Düsen werden aus rostfreiem Stahl 316 hergestellt und in Montageblöcken aus rostfreiem Stahl **38** angebracht.

[0067] Weitere Bauteile der Einlassanordnung von **Fig. 2** werden ausführlicher in **Fig. 5** gezeigt und nachstehend beschrieben.

[0068] Die Abmessungen der Düsendurchgänge sollten gewählt werden, um für die besonderen Umstände ihrer Verwendung geeignet zu sein, d. h. geeignete Fluiddurchflussraten, Produktausbeuten und dergleichen zu ermöglichen. Bei der in **Fig. 2** dargestellten Einlassanordnung umfasst die primäre Düse **30** einen Innendurchmesser von 0,35 mm für ihren inneren Durchgang **35** und einen Innendurchmesser von 0,75 mm für ihren äußeren Durchgang **34**. Der innere Durchgang **35** endet 0,2 mm stromabwärts von dem Auslassende des Abschlussabschnitts **29** (Länge 0,5 mm) des äußeren Durchgangs **34**. Der Innendurchmesser des sekundären Düsendurchgangs **36** beträgt 0,75 mm mit einem Abschlussdurchgangsabschnitt **37** mit einem Innendurchmesser von 0,15 mm und einer Länge von 0,4 mm. Der Seitenwinkel am Auslass des Hauptdurchgangs **36** beträgt 45°.

[0069] Die Montageblöcke **38** weisen ebenfalls eine 45°-Fase an den Düsenauslässen mit einer Tiefe von etwa 0,9 mm auf. (Es sei bemerkt, dass in der Praxis die stromaufwärtigen Ränder dieser abgefassten Abschnitte sich nicht genau mit den Innenwänden der Zwischenkammer **32** ausrichten, obwohl es diesen Anschein aus **Fig. 2** haben kann.) Es kann wünschenswert sein, die Fasentiefe zu erhöhen, sodass sich die Spitze jedes Blocks fast zu einem Punkt nahe seines jeweiligen Düsenauslasses verjüngt – dies kann helfen, den Aufbau eines teilchenförmigen Produkts an und zwischen den Düsenauslässen zu verringern.

[0070] Die Kammer **32** muss geformt sein, um das Mischen der durch die Düsendurchgänge eingeführten Fluide und die Dispersion der Lösung oder der Suspension der Substanz von Interesse zu ermöglichen; dies ermöglicht ihrerseits die Bildung einer „Wolke“ aus dispergierten Teilchen, die leichter (durch die Wirkung der überkritischen Fluidströme) in ein Sammelbehälter gedrückt werden können, anstatt in der Kammer **32** zu verbleiben, um die Düsenauslässe zu verstopfen. Der Innendurchmesser der in **Fig. 2** gezeigten Kammer beträgt 3,5 mm; eine bevorzugte Form der Einlassanordnung kann eine engere Zwischenkammer (um Fluidturbulenz zu erhöhen) oder eine breitere (die helfen kann, Blockierung zu verringern, und im allgemeinen das Reinigen und die Wartung leichter machen kann) aufweisen. Eine Zwischenkammer des gleichen Innendurchmessers wie der Sammelbehälter, mit dem sie verbunden ist (z. B. etwa 14 mm) kann wünschenswert sein und würde eine effizientere Dispersion von Fluiden und teilchenförmigen Produkten ermöglichen. In diesem letzteren Fall sollten die Einlassdüsen weiter in die Zwischenkammer hineinragen, um die gewünschte Beabstandung zwischen ihren Auslässen beizubehalten.

[0071] Die Breite des Abstands zwischen den Düsenauslässen (in diesem Fall 1,2 mm, gemessen zwischen gegenüberliegenden Flächen der Montageblöcke **38**) muss in jedem gegebenen Fall gewählt werden, um den Aufbau eines teilchenförmigen Produkts in der Kammer **32** zu verhindern; sie wird daher von Parametern, wie beispielsweise den verwendeten Fluiddurchflussraten und der Düsengeometrie abhängen. Insbesondere sollte sie gewählt werden, um die maximal mögliche Turbulenz zwischen dem ankommenden Fluiden (und folglich eine effiziente Fluidmischung) zu erreichen, während das Risiko einer Blockierung an den Düsenauslässen minimiert wird. Typischerweise kann die Breite des Abstands zwischen etwa 0,4 mm und 2,5 mm, bevorzugter zwischen etwa 1 mm und 2 mm liegen. Auf eine andere Art und Weise gemessen, kann sie zwischen etwa dem zwei- und zwölffachen des Innendurchmessers der Düsendurchgangsauslässe betragen.

[0072] Es ist ersichtlich, dass die für die Vorrichtung von **Fig. 2** angeführten Abmessungen (die für die Teilchenbildung auf einer Laborskala bestimmt sind) nicht notwendigerweise für die Massenherstellung von teilchenförmigen Produkten, wie beispielsweise in der Industrie, geeignet sein kann. Der Fachmann wird jedoch imstande sein, derartige Parameter zu modifizieren, damit sie einem gegebenen Satz von Betriebsbedingungen ohne die Ausübung von erfinderischer Tätigkeit entsprechen.

[0073] **Fig. 5** zeigt ausführlicher die Bauteile der Einlassanordnung von **Fig. 2** bis **4** und die, die mit ihr verwendet werden. Die beiden entgegengesetzt gerichteten Düsen **30** und **31** in ihren Montageblöcken **38** sind in dem Heizblock **33** eingeschlossen. Beide Düsenmontageblöcke umfassen PEEK(polyether-ether ketone)-Dichtungen **39**. Der Einlass der sekundären Düse **31** ist mit einem herkömmlichen Einlassbauteil **40** (rostfreie 16-Zoll-Außenverbindung von Swagelock (Handelsmarke)) verbunden, durch die ein Strom von überkritischem Fluid in die Kammer **32** in einer Richtung entgegengesetzt zu der der durch die primäre Düse **30** eintretenden Fluide eingeführt werden kann.

[0074] Der Einlass der Düse **30** ist mit einem herkömmlichen rostfreien 16-Zoll-T-Verbinder von Swagelock **41** verbunden, der seinerseits mit einem herkömmlichen aufnehmenden Einlassbauteil **42** (aufnehmende Verbindung aus rostfreiem Strahl von Valco(Handelsmarke) 2-2997) verbunden ist. Diese Anordnung ermöglicht die Einführung von zwei getrennten Fluiden in die Düse **30**, eines (typischerweise ein überkritisches Fluid) direkt in den T-Verbinder **41** und von dort in den äußeren Durchgang der Düse, und eines (typischerweise eine Lösung oder Suspension einer Substanz von Interesse) durch das Einlassbauteil **42** in den inneren Düsendurchgang **35**.

[0075] Das untere Auslassende der Kammer **32** ist mit dem oberen Teil eines Hochdruckbehälters von Keystone (Handelsmarke) **43** mit einem Außendurchmesser von 25 mm, einem Innendurchmesser von 14 mm und einer Kapazität von 50 ml verbunden. Die Verbindung wird über ein Anschlussformelement **44**, eine PEEK-Ringdichtung **45** und eine PEEK-Behälterdichtung **46** (alle ebenfalls Keystone) durchgeführt.

[0076] Die Bauteile **47** sind 1/16-Zoll-Swagelock-Zwingen aus rostfreiem Stahl, das Bauteil **48** ist eine universelle 16-Zoll-Zwinge aus rostfreiem Stahl von Alltech (Handelsmarke). Das Bauteil **49** ist eine kundenspezifische PEEK-Zwinge mit einem Innendurchmesser von 0,65 mm.

[0077] Wenn diese Einlassanordnung bei einem erfindungsgemäßen Verfahren verwendet wird, werden Fluide in die Düsen **30** und **31** auf die oben beschriebene Art und Weise mit geeigneten Durchflussraten eingeführt, um sich in der Kammer **32** an den Düsenauslässen zu treffen. Hier finden eine Anzahl von Dingen faktisch gleichzeitig statt – die beiden überkritischen Fluidströme (gewöhnlich mit hohen Durchflussraten relativ zu der der Lösung/Suspension der Substanz von Interesse) dispergieren die Lösung/Suspension in getrennte Fluidelemente (z. B. Tröpfchen). Die überkritischen Fluide extrahieren zur gleichen Zeit das Trägermedium aus

der Lösung/Suspension, wobei die Ausfällung von feinen Teilchen aus den dispergierten Fluidelementen verursacht wird. Diese Teilchen fallen nach unten durch die Kammer **32** hauptsächlich unter dem Einfluss der ankommenden Fluide und teilweise unter dem Einfluss von Schwerkraft in den Hochdrucksammelbehälter **43**.

[0078] Es sei bemerkt, dass sowohl die Kammer **32** als auch der Behälter **43** zusammen als eine „Teilchenbildungskammer“ dienen.

[0079] In den **Fig. 6** bis **9** werden erneut alternative Formen einer Fluideinlassanordnung zur Verwendung bei einem Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung dargestellt. Die Form in **Fig. 6** umfasst eine primäre Düse mit zwei konzentrischen Durchgängen **50** und **51**, von denen der innere Durchgang **51** stromabwärts von (innerhalb) des äußeren Durchgangs **50** endet. Sie umfasst ebenfalls einen eine sekundäre Düse umfassenden Durchgang **52**, der koaxial, jedoch in der zu den primären Düsendurchgängen entgegengesetzten Richtung gegenüberliegt, und eine Zwischenkammer **53**, durch die Fluide und ausgefällte Teilchen abgeführt werden können. Typischerweise werden die Düsen verwendet, um in die Kammer **53** zwei entgegengesetzt fließende Ströme aus überkritischem Fluid durch die Durchgänge **50** und **52** und eine Lösung oder Suspension einer Substanz von Interesse in ein Trägermedium durch den inneren primären Durchgang **51** einzuführen. Somit kontaktiert bei der Verwendung die Lösung oder Suspension anfangs den ersten Strom von überkritischem Fluid innerhalb des Durchgangs **50** und kontaktiert direkt danach den zweiten entgegenfließenden Strom von überkritischem Fluid von dem Durchgang **52**. Beide Ströme von überkritischem Fluid dienen dazu, die Lösung oder Suspension zu dispergieren, um das Trägermedium daraus zu extrahieren und das teilchenförmige Produkt zu entfernen.

[0080] Zusätzliche Reaktionsteilnehmer können in dem durch den äußeren primären Durchgang **50** fließenden überkritischen Fluid befördert werden, um in-situ-Reaktionen des/der Trägermediums(en) zu ermöglichen, das/die in der Lösung/Suspension fließt(en), die durch den inneren Durchgang **51** befördert wird.

[0081] Alternativ kann die Anordnung von **Fig. 6** verwendet werden, um ein erstes überkritisches Fluid durch den inneren primären Durchgang **51** und eine Lösung/Suspension einer Substanz von Interesse durch den äußeren primären Durchgang **50** einzuführen. Es scheint, dass der Mechanismus in diesem Fall beinhaltet, dass die Lösung/Suspension in einen dünnen kegelförmigen „Mantel“ an der inneren Oberfläche des äußeren Durchgangs um den Auslass des inneren Durchgangs **51** gebildet wird. Die Oberfläche dieses Mantels wird durch das von dem inneren Durchgang austretende überkritische Fluid mit hoher Geschwindigkeit destabilisiert; der Mantel wird in dünne „Ligamente“ an dem Auslass des äußeren Durchgangs **50** gebrochen und schließlich durch die Wirkung der beiden überkritischen Fluide in „getrennte Fluidelemente“ aufgebrochen.

[0082] Bei der Einlassanordnung von **Fig. 7**, die der von **Fig. 6** ähnlich ist, endet der innere primäre Durchgang **61** stromabwärts von dem Auslassende des äußeren primären Durchgangs **60**. In diesem Fall würden unter der Annahme, dass das erste überkritische Fluid durch den äußeren primären Düsendurchgang **60** und die Lösung/Suspension durch den inneren Durchgang **61** eingeführt wird (wie gezeigt), beide überkritischen Fluide dazu dienen, die Lösung oder Suspension zu dispergieren und das Trägermedium daraus zu extrahieren. Wie bei der Düse von **Fig. 6** werden Teilchen, die gebildet werden, wenn die Fluide miteinander in Kontakt kommen, über die Zwischenkammer **63** weggelenkt.

[0083] In **Fig. 6** wird ein innerer sekundärer Düsendurchgang **64** in gestrichelten Linien gezeigt, durch den ein weiteres Fluid in das System eingeführt werden könnte, falls erforderlich. Im allgemeinen kann der primäre Durchgang zwei oder mehr Durchgänge umfassen; die sekundäre Düse kann zur gleichen Zeit einen oder mehrere konzentrische Durchgänge umfassen.

[0084] Wie für **Fig. 6** könnte die Anordnung von **Fig. 7** gleichermaßen erneut verwendet werden, um überkritische Fluide durch die inneren Düsendurchgänge und die Lösung/Suspension durch die äußeren einzuführen.

[0085] Die Anordnungen der **Fig. 8** und **Fig. 9** ermöglichen die Einführung einer Ziellösung oder -Suspension in einer Richtung etwa senkrecht zu der der beiden gegenläufigen überkritischen Fluidströme. In **Fig. 8** umfasst die Anordnung zwei entgegengesetzt gerichtete Einzeldurchgangsdüsen **70** und **72**, durch die das überkritische Fluid typischerweise eingeführt wird, eine Zwischenkammer **73** und eine dritte Düse **75**, durch die eine Lösung oder Suspension einer Substanz von Interesse direkt in die überkritischen Fluidströme eingeführt werden kann.

[0086] Eine modifizierte Version der Vorrichtung von **Fig. 8** (siehe **Fig. 9**) umfasst einen zusätzlichen primären Düsendurchgang **71**, der die Einführung einer weiteren Lösung oder Suspension mit einem der überkriti-

schen Fluidströme ermöglicht. Beide die Lösungs-/Suspensionsströme (d. h. der durch den Düsendurchgang **72** und der durch den Düsendurchgang **71**) werden durch die durch die Durchgänge **70** und **72** fließenden überkritischen Fluide dispergiert. Die Bereitstellung von zwei Lösungs-/Suspensionseinlässen bedeutet, dass die Anordnung von **Fig. 6** für einen vollständigen Bereich von unterschiedlichen Verfahren, wie beispielsweise in-situ-Reaktionen und dergleichen, verwendet werden kann.

Experimentelle Beispiele

[0087] Die folgenden Experimente wurden mit der Vorrichtung der in **Fig. 1** bis **5** gezeigten Art ausgeführt. Ein Verfahren in Übereinstimmung mit der Erfindung wurde verwendet, um Teilchen der Substanzen von Interesse auf eine hochgesteuerte Art und Weise zu erzeugen.

[0088] Wo Fluiddurchflussraten angeführt werden, sind diese wie an den relevanten Fluidpumpenköpfen gemessen. In dem Fall von überkritischen Fluidströmen waren die Pumpendurchflussraten für die Flüssigkeit vor ihrem Durchgang durch einen Wärmetauscher, um es in den überkritischen Zustand aufzunehmen.

Beispiel 1

[0089] Bei diesem Experiment wurden Nicotinsäureteilchen aus einer Lösung von Nicotinsäure in reinem Ethanol mittels CO_2 erzeugt, um das Lösungsmittel zu extrahieren. Bei einem Kontrollexperiment wurden die gleiche Vorrichtung und die gleichen Materialien verwendet, wobei jedoch die Fluideinlassanordnung von **Fig. 2** durch eine einfache konzentrische Einlassdüse mit zwei Durchgängen der in der WO-95/01221 und WO-96/00610 dargestellten Art ersetzt, wobei die Nicotinsäurelösung durch den inneren der beiden Durchgänge und das überkritische CO_2 durch den äußeren Durchgang eingeführt wird.

[0090] Teilchengrößendaten wurden für beide Verfahren aufgezeichnet und verglichen, um die verbesserten Ergebnisse zeigen, die mittels des Verfahrens der vorliegenden Erfindung erreichbar sind.

Experimentelle Bedingungen

[0091] Bei beiden Experimenten waren die Bedingungen innerhalb des Teilchenbildungsbehälters 90 Bar und 90°C . Eine Lösung aus 0,625% w/v von Nicotinsäure in reinem Ethanol wurde der relevanten Einlassanordnung mit einer Durchflussrate von 0,3 ml/min zugeführt. Die Durchflussrate des überkritischen CO_2 in die Einlassanordnung betrug 9 ml/min – in dem Fall der „Querstrom“-Einlassanordnung der vorliegenden Erfindung ergab dies zwei entgegengesetzte CO_2 -Ströme jeweils mit einer Rate von 9 ml/min.

[0092] Die Nicotinsäureteilchen wurden in den Teilchensammelbehälter, d. h. dem mit **43** in **Fig. 5** gekennzeichneten Keystone-Hochdruckbehälter gesammelt.

[0093] Für das Kontrollexperiment wurden Teilchengrößen nach aerodynamischem Durchmesser mittels des Aerosizer/Aerodisperser (Amherst Processing Instruments)-Trockenpulveranalysators gemessen. Für die erfindungsgemäß erstellten Teilchen wurden Teilchengrößen durch Suspension in Ether und Analyse mittels des Malvern LoC-PCS-Systems bestimmt.

[0094] Jedes Experiment lief zweimal ab.

Ergebnisse

[0095] Die Ergebnisse der Teilchengrößenanalysen werden in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst.

Teilchengröße-Analyse

Art der Düse		Mittlerer Teilchendurch- messer (nm)	Teilchendurchmesser nach Anzahl: 90% Durchmesser (nm)
Konzentrische Zweikomponenten ¹ - Düse (Kontrolle)	Lauf 1	3276	6567
	Lauf 2	3112	6154
Querstrom ² -Düse	Lauf 1	400	1125
	Lauf 2	750	2150

¹Größenanalyseverfahren: Aerosizer/Aerodispenser-Trockenpulveranalysator mittels aerodynamischen Durchmesser

²Größenanalyseverfahren: Suspension von Teilchen in Ether und Analyse mittels Malvern-LoC-PCS

[0096] Die Teilchengrößenverteilungskurven werden in **Fig. 10** (Kontrollexperiment) und **11** (Querstromdüsenexperiment) in Übereinstimmung mit der Erfindung) gezeigt.

[0097] Es ist ersichtlich, dass weit kleinere Teilchen mittels des Verfahrens der Erfindung gebildet werden können, als mit dem Verfahren des Stands der Technik möglich sind, was für sich allein dazu neigt, überdurchschnittliche Ergebnisse gegenüber anderen verfügbaren Techniken zu geben. Erfindungsgemäß gebildete Teilchen wiesen einen mittleren Durchmesser auf, der beträchtlich niedriger war, als bei dem Kontrollexperiment erreicht werden konnte.

[0098] Eine gut gesteuerte Teilchengrößenverteilung wurde ebenfalls in beiden Fällen erzielt. Die mittels des Verfahrens der vorliegenden Erfindung erreichte Verteilung besonders gut, wie aus **Fig. 11** ersichtlich ist.

[0099] In beiden Fällen waren die gebildeten Teilchen feine weiße Kristallpulver. SEM-Mikrobilder der Produkte werden in **Fig. 12** gezeigt; **Fig. 12A** ist das Produkt des Querstromdüsenexperiments (Lauf 2); **Fig. 12** ist das Produkt des Kontrollexperiments (ebenfalls Lauf 2).

Beispiel 2

[0100] Die Vorrichtung von **Fig. 1** bis **5** wurde verwendet, d. h. mit einer Düse der in **Fig. 7** gezeigten Art, die äußere und innere primäre Durchgänge **60** und **61** und einen einzigen sekundären Durchgang **62** aufweist.

[0101] 0,2 g (α -((t-Butylamino)methyl)-4-hydroxy-m-xylol- α,α -diol) (Salbutamol, ein Asthmamittel) von Sigma UK, Charge 73F0007 wurde in 3 ml Methanol und 20 ml Aceton aufgelöst. Diese Lösung wurde in das System (das bei 60°C und 100 Bar gehalten wurde) mit bei 18 ml/min fließendem überkritischem CO₂ eingeführt. Das CO₂ wurde durch gegenüberliegende Durchgänge **60** und **62** und die Lösung (0,1 ml/min) durch den inneren Durchgang **61** eingeführt.

[0102] Am Ende des Experiments wurde ein feines weißes, frei fließendes Pulver aus dem Teilchenbildungsbehälter (ein 125 ml Keystone-Behälter) eingesammelt und lichtfrei gespeichert.

[0103] SEM-Mikrobilder offenbarten Teilchen mit gerundeter Form und mittlerem Durchmesser von weniger als 500 nm (siehe **Fig. 13**).

Beispiel 3

[0104] Bei der Vorrichtung von **Fig. 1** bis **5** wurde eine Düse der in **Fig. 6** gezeigten Art verwendet, um zu ermöglichen, dass ein Grad eines internen Mischens zwischen dem überkritischen Fluid SCF (supercritical fluid) und der Lösung von Interesse vor der Dispersion durch die zwei SCF-Ströme erfolgt. Die Düsendurchgänge **50** und **51** wiesen Innendurchmesser von 0,75 mm bzw. 0,35 mm auf; die Wand des inneren Durchgangs **51** hatte einen Außendurchmesser von 0,65 mm. Der Auslass des Durchgangs **50** hatte einen Durchmesser von 0,15 mm. Der Abstand zwischen den Auslässen der beiden äußeren Durchgänge **50** und **52** in der Zwischenkammer **53** betrug 0,15 mm.

[0105] 0,2 g Salbutamol wurde in 3 ml Methanol und 20 ml Aceton vor der Einführung in den Teilchenbildungsbehälter (ein 125 ml Keystone-Behälter) aufgelöst, der bei 100 Bar und 60°C gehalten wurde. Überkritisches CO₂ floss bei 18 ml/min durch Durchgänge **51** und **52**, und der Lösungsstrom durch den Durchgang **50** wurde auf 0,2 ml/min gehalten. Ein feines weißes, frei fließendes Pulver wurde am Ende des Experiments eingesammelt und in orangefarbenen Flaschen gespeichert. Die SEM-Analyse offenbarte sphärische Teilchen mit einem mittleren Durchmesser unter 500 nm (**Fig. 14**).

Beispiel 4

[0106] Dieses Experiment wurde verwendet, um Silbernitratteilchen mit gut gesteuerten physikalisch-chemischen Eigenschaften zu erzeugen.

[0107] Emulsionen von Mikroteilchen von Silbersalzen werden häufig verwendet, um Filme und Papier in der fotografischen Industrie zu beschichten. Die Bildauflösung und die Filmgeschwindigkeit werden durch die Größe von Teilchen der in der Emulsion vorhandenen Salze beeinflusst. Je feiner die Teilchengröße, desto höher ist die Auflösung und desto langsamer die Geschwindigkeit des Endprodukts (Film oder Abdruck). Daher wurde ein beträchtliches Maß an Aufwand in der Vergangenheit darauf gerichtet, ein Hochauflösungsprodukt mit einer hohen Filmgeschwindigkeit zu erzeugen. Es würde hochoerwünscht sein, wenn das SEDS-Verfahren verwendet werden könnte, um sehr feine monodispergierte Teilchen eines inorganischen photoempfindlichen Materials zu erstellen.

[0108] Bei diesem Experiment wurde eine Lösung von 2% w/v Silbernitrat in Methanol mit 0,1 ml/min in das auf 100 Bar und 70°C gehaltene 125 ml Keystone-Behälter gepumpt. Die verwendete Düse war diejenige von Beispiel 3. Mit **18** ml/min fließendes überkritisches CO₂ wurde durch die Durchgänge **51** und **52**, die Lösung durch den Durchgang **50** eingeführt.

[0109] Ein feines mattweißes frei fließendes Pulver wurde an dem Ende des Experiments eingesammelt und lichtfrei gespeichert. SEM-Photomikrobilder zeigten Nanoteilchen mit sphärischen Habitus (mittlerer Durchmesser etwa 300 nm) mit einer sehr gleichmäßigen Größenverteilung (**Fig. 15**).

[0110] Um die Wirkungen der Arbeitsbedingungen auf die Teilchengröße der Produkte zu untersuchen, wurde der Druck von 100 auf 150 Bar angehoben und die Temperatur von 70 auf 50°C abgesenkt. Die Düsenkonfiguration, die Fluidflussrate und die Lösungskonzentration blieben konstant. Das Produkt, ein feines frei fließendes Pulver, zeigte, wenn unter dem SEM untersucht, ein Anstieg in dem mittleren Teilchendurchmesser von etwa 300 nm auf etwa 1000 nm (**Fig. 16**). Es könnte sein, dass der Anstieg in der Dichte des überkritischen CO₂ von 0,2 g/cm³ (100 Bar, 70°C) auf 0,71 g/cm³ (150 Bar, 50°C) zu einer Verringerung in seiner linearen Geschwindigkeit und somit in dem Grad der Dispersion der Lösung führte. Wir wünschen jedoch nicht, durch diese Erläuterung gebunden zu sein.

Beispiel 5

[0111] Mittels der Vorrichtung von Beispiel 2 wurde eine 0,2% w/v Lösung von Polystyrol in Toluol durch den Innendurchgang **61** mit 0,2 ml/min eingeführt. Überkritisches CO₂ wurde mit 18 ml/min durch die Durchgänge **60** und **62** eingeführt. Der Teilchenbildungsbehälter (Keystone, 125 ml) wurde auf 100 Bar und 35°C gehalten.

[0112] Am Ende des Experiments wurde ein feines weißes Pulver eingesammelt und in einer Flasche mit Schraubverschluss gespeichert. SEM-Photomikrobilder zeigten sehr gleichmäßige sphärische Teilchen mit einem mittleren Durchmesser von etwa 300 nm (**Fig. 17**).

Beispiel 6

[0113] Bei diesem Experiment wurde eine Polystyrol-Lösung in die Vorrichtung von Beispiel 3 eingeführt. Die Lösungskonzentration betrug 0,2% w/v in Toluol und wurde mit einer Durchflussrate von 0,2 ml/min durch den Durchgang **50** eingeführt. Überkritisches CO₂ (Durchflussrate 18 ml/min) wurde in den Teilchenbildungsbehälter (125 ml/Keystone), der auf 150 Bar und 35°C gehalten wurde, durch die Düsendurchgänge **51** und **52** eingeführt.

[0114] Das Produkt, ein feines flaumiges, frei fließendes weißes Pulver wurde an dem Ende des Experiments eingesammelt und in einer Flasche mit Schraubverschluss gespeichert.

[0115] Der mittlere Teilchendurchmesser des Produkts betrug etwa 50 nm, wenn es durch das SEM geprüft wurde (**Fig. 18**).

[0116] Die obigen Beispiele zeigen die wirksame Verwendung des Verfahrens und der Vorrichtung der Erfindung, um eine Vielfalt von sowohl organischen als auch anorganischen Produkten, Monomere und Polymere zu erzeugen. In jedem Fall weisen die Produkte hoherwünschte Teilcheneigenschaften auf.

Beispiel 7

[0117] Samarium ist ein seltenes Erdmetall, das bei der Herstellung von weichen Permanentmagneten für elektronische Vorrichtungen und ebenfalls bei Keramikprodukten verwendet wird. Bei diesem Experiment wurden Teilchen seines Acetats erzeugt.

[0118] 0,2 g Samarium-Acetat wurde in 2 ml deionisiertes Wasser und 20 ml Methanol aufgelöst und in die Vorrichtung von Beispiel 3 mit einer Durchflussrate von 0,2 ml/min eingeführt. Die entgegengesetzten Flüsse von überkritischem CO₂, jeweils mit 18 ml/min, wurden ebenfalls durch die Düse eingeführt. Der Druck und die Temperatur in dem 125 ml Keystone-Behälter wurden auf 150 Bar bzw. 50°C gehalten. Am Ende des Experiments wurde das Produkt, ein feines flaumiges weißes Pulver, gesammelt und feuchtigkeitsfrei gespeichert.

[0119] SEM-Photomikrobilder des Produkts (siehe **Fig. 19**) offenbarten lose Aggregate mit einer gerundeten Form, wobei der mittlere Durchmesser der einzelnen Teilchen etwa 200 nm beträgt.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Bilden von Teilchen einer Substanz, wobei das Verfahren umfasst (a) Einführen in eine Teilchenbildungskammer, in der die Temperatur und der Druck gesteuert werden, eines ersten überkritischen Fluids und einer Lösung oder Suspension der Substanz in einem Trägermedium; (b) gleichzeitiges Einführen in die Teilchenbildungskammer eines auftreffenden Stroms eines zweiten überkritischen Fluids mit einem Winkel zu und gerichtet auf die Richtung des Stroms des ersten überkritischen Fluids, wobei die ersten und zweiten überkritischen Fluide in die Teilchenbildungskammer getrennt eintreten; und (c) Verwenden sowohl des ersten als auch des zweiten überkritischen Fluids, um die Lösung oder Suspension zu dispergieren und das Trägermedium daraus zu extrahieren, im Wesentlichen gleichzeitig und im Wesentlichen sofort bei Einführung der Fluide in die Teilchenbildungskammer.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem die ersten und zweiten überkritischen Fluidströme in im Wesentlichen entgegengesetzten Richtungen aufeinander gerichtet sind.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, bei dem die Strömungsrichtungen des ersten überkritischen Fluids und der Lösung oder Suspension coaxial sind.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder Anspruch 2, bei dem die Lösung oder Suspension mit einem Winkel zu dem Strom des ersten überkritischen Fluids eingeführt wird.

5. Verfahren gemäß Anspruch 4, bei dem die Lösung oder Suspension in einer Richtung senkrecht zu dem Strom des ersten überkritischen Fluids eingeführt wird.

6. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem die ersten und zweiten überkritischen Fluide dieselben sind.

7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, bei dem die ersten und zweiten überkritischen Fluide nicht dieselben sind.

8. Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem das Verhältnis der Lösungs-/Suspensions-Strömungsrate zu jeder überkritischen Fluid-Strömungsrate zwischen 0,001 und 0,2 ist.

9. Vorrichtung zur Verwendung bei einem Verfahren zum Bilden von Teilchen einer Substanz mit einer Teilchenbildungskammer; einem Mittel zum Steuern der Temperatur in der Kammer auf ein gewünschtes Niveau; einem Mittel zum Steuern des Drucks in der Kammer auf ein gewünschtes Niveau; einem ersten Fluid-Einlassmittel für die getrennte Einführung in die Kammer von (i) einem ersten überkritischen Fluid und (ii) einer Lösung oder Suspension der Substanz in einem Trägermedium; einer Pumpe zum Befördern der Lösung oder Sus-

pension zu dem ersten Fluid-Einlassmittel; und ein zweites Fluid-Einlassmittel zum Einführen in die Teilchenbildungskammer gleichzeitig mit, jedoch getrennt von dem ersten überkritischen Fluid, eines auftreffenden Stroms eines zweiten überkritischen Fluids mit einem Winkel zu und gerichtet auf die Strömungsrichtung des ersten überkritischen Fluids, wobei die Vorrichtung derart ist, um zu ermöglichen, dass eine Dispersion der Lösung oder Suspension und eine Extrahierung des Trägermediums, im Wesentlichen gleichzeitig und im Wesentlichen sofort bei der Einführung der Fluide in die Teilchenbildungskammer, durch die Wirkung von sowohl dem ersten als auch dem zweiten überkritischen Fluid erfolgen.

10. Vorrichtung gemäß Anspruch 9, bei der das erste Fluid-Einlassmittel die Miteinführung des ersten überkritischen Fluids und der Lösung oder Suspension in im Wesentlichen parallelen Richtungen ermöglicht.

11. Vorrichtung gemäß Anspruch 10, bei der das erste Fluid-Einlassmittel die Miteinführung des ersten überkritischen Fluids und der Lösung oder Suspension coaxial ermöglicht.

12. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11, bei der das zweite Fluid-Einlassmittel die Einführung des zweiten überkritischen Fluids in einer Richtung im Wesentlichen entgegengesetzt der Strömungsrichtung des ersten überkritischen Fluids ermöglicht.

13. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 9 bis 12, bei der die ersten und zweiten Fluid-Einlassmittel erste bzw. zweite Düsen umfassen.

14. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 9 bis 13, bei der die ersten und zweiten Fluid-Einlassmittel beide einen Teil einer Einfluid-Einlassanordnung bilden, die zum Einführen aller Fluide in die Teilchenbildungskammer verwendbar ist, wobei die Fluid-Einlassanordnung umfasst:

a) eine primäre Düse mit zwei oder mehr konzentrischen Durchgängen, durch die ein Strom des ersten überkritischen Fluids und ein Strom der Lösung oder Suspension eingeführt werden kann; und

b) eine sekundäre Düse mit mindestens einem Durchgang, der mit einem Winkel auf die primären Düsendurchgänge gerichtet ist, wobei durch den sekundären Düsendurchgang ein Strom des zweiten überkritischen Fluids eingeführt werden kann,

wobei die Auslässe der primären und sekundären Düsendurchgänge positioniert sind, um es dem durch die sekundäre Düse strömenden überkritischen Fluid zu ermöglichen, auf das durch die primäre Düse strömende überkritische Fluid aufzutreffen.

15. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 9 bis 13, bei der das erste Fluid-Einlassmittel zwei Düsen umfasst, eine zur Einführung des ersten überkritischen Fluids und eine zur Einführung der Lösung oder Suspension, die in einem geeigneten Winkel zueinander angeordnet sind.

16. Vorrichtung gemäß Anspruch 15, bei der die zwei Düsen des ersten Fluid-Einlassmittels senkrecht zueinander angeordnet sind.

17. Vorrichtung gemäß Anspruch 14, bei der der sekundäre Düsendurchgang coaxial mit dem/den primären Düsendurchgang/-durchgängen ist, jedoch in die entgegengesetzte Richtung zeigt, so dass das Auslassende des sekundären Düsendurchgangs dem/den Auslassende(en) des/der primären Düsendurchgangs/-durchgänge gegenüberliegt.

18. Vorrichtung gemäß Anspruch 14 oder Anspruch 17, bei der der Auslass eines inneren Durchgangs der primären Düse entweder stromaufwärts oder stromabwärts von diesem/diesen einen oder mehreren (der) umgebenden äußeren Durchgang/Durchgänge auftritt.

19. Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 14 bis 18, bei der die Fluid-Einlassanordnung eine zwischen den primären und den sekundären Düsenauslässen angeordnete Zwischenkammer umfasst, wobei sich in dieser Kammer die Fluide treffen und wechselwirken können, und wobei die Kammer geformt ist, um die Fluide und/oder aus ihnen gebildete Teilchen weg von dem Punkt zu richten, an dem sich die Fluide treffen.

Es folgen 12 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

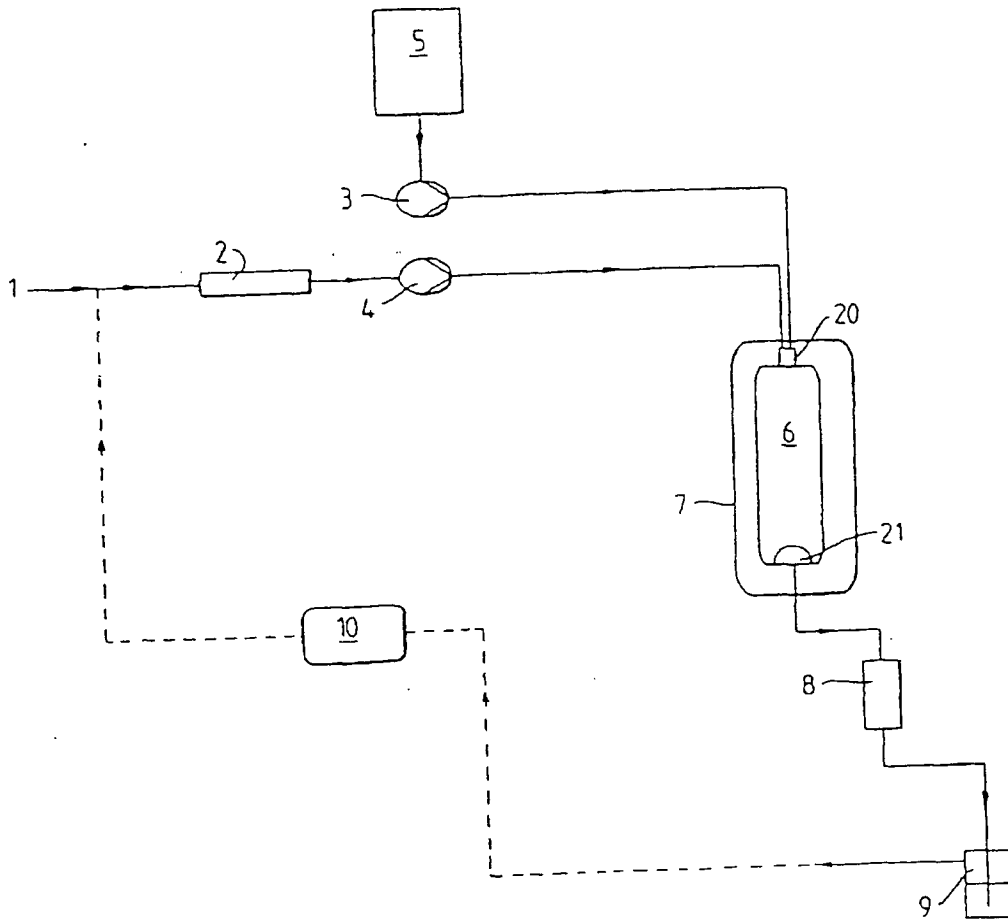


FIG. 1

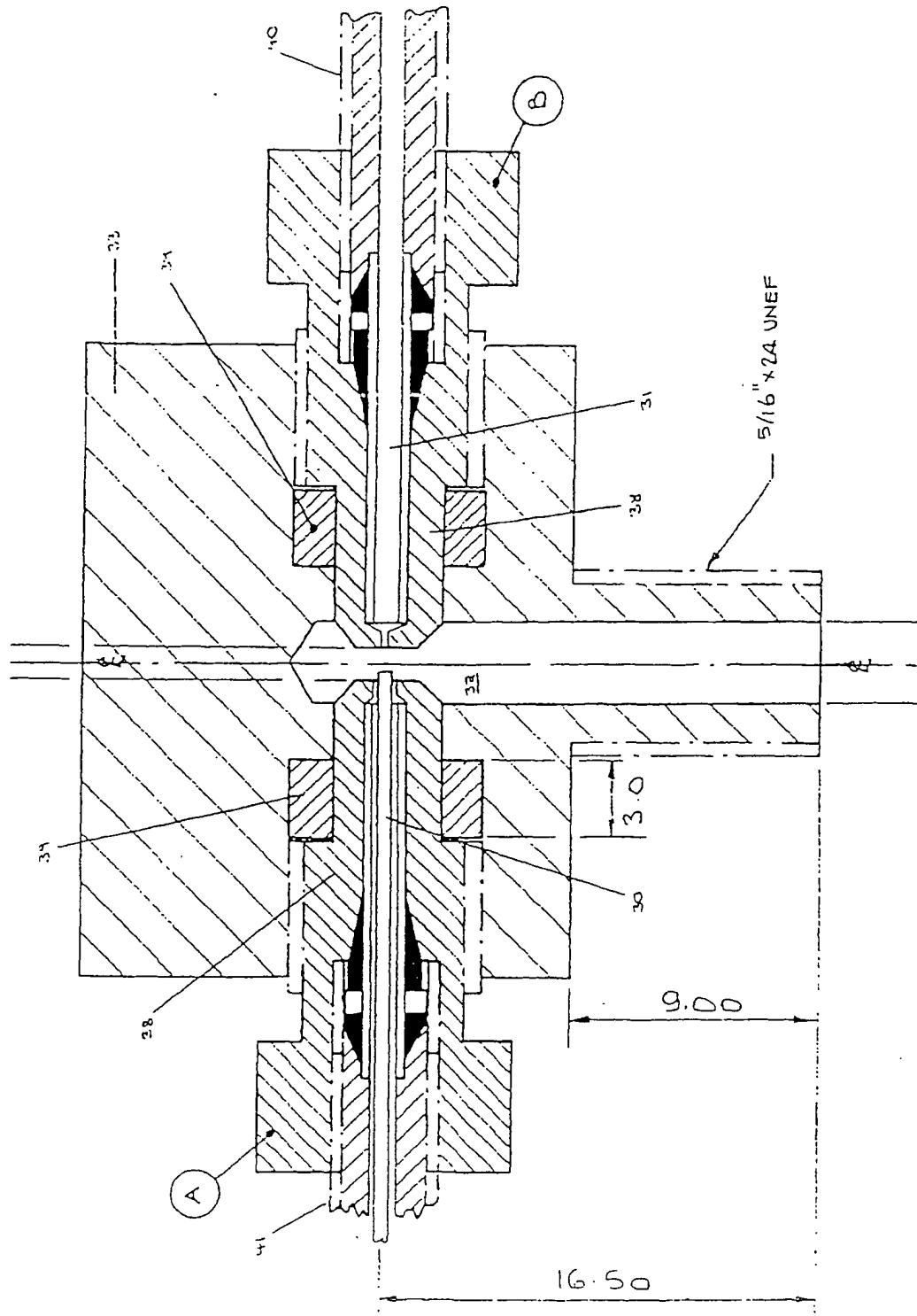


FIG. 2

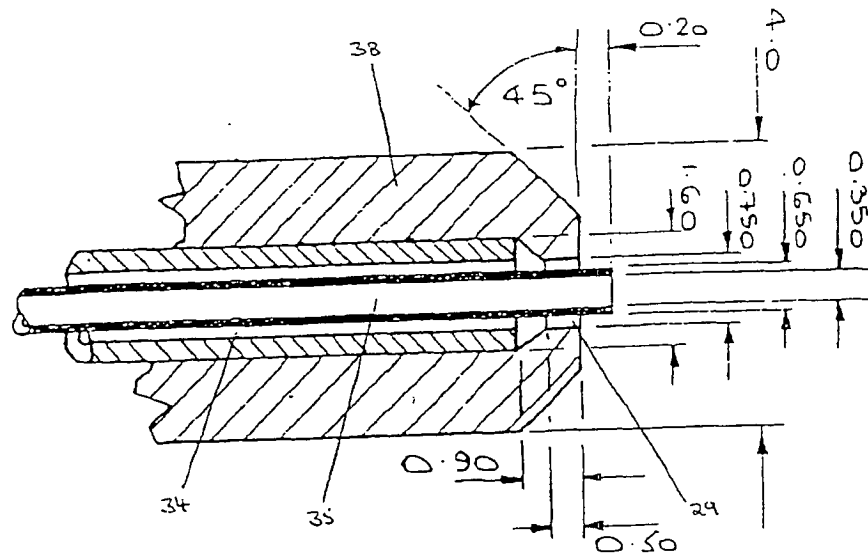


FIG. 3

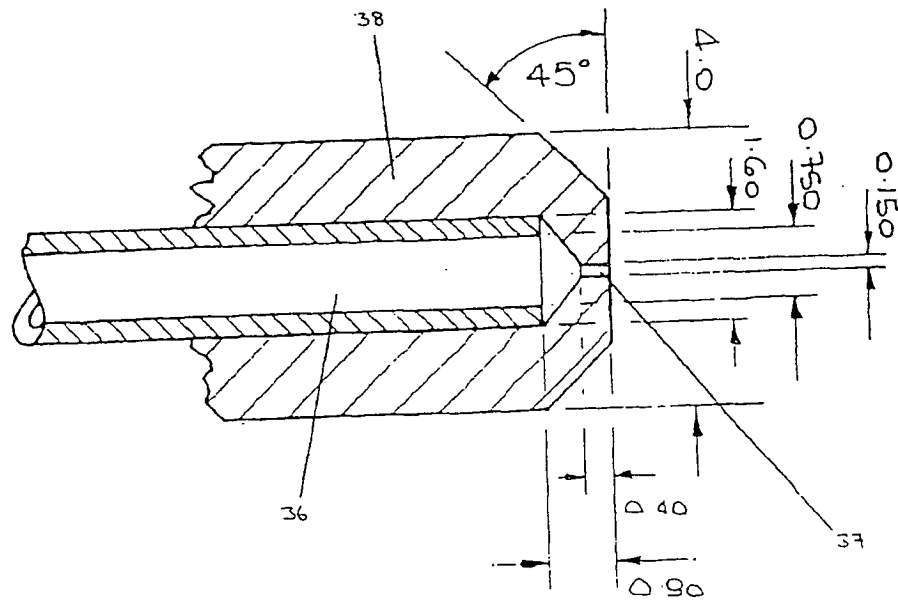


FIG. 4

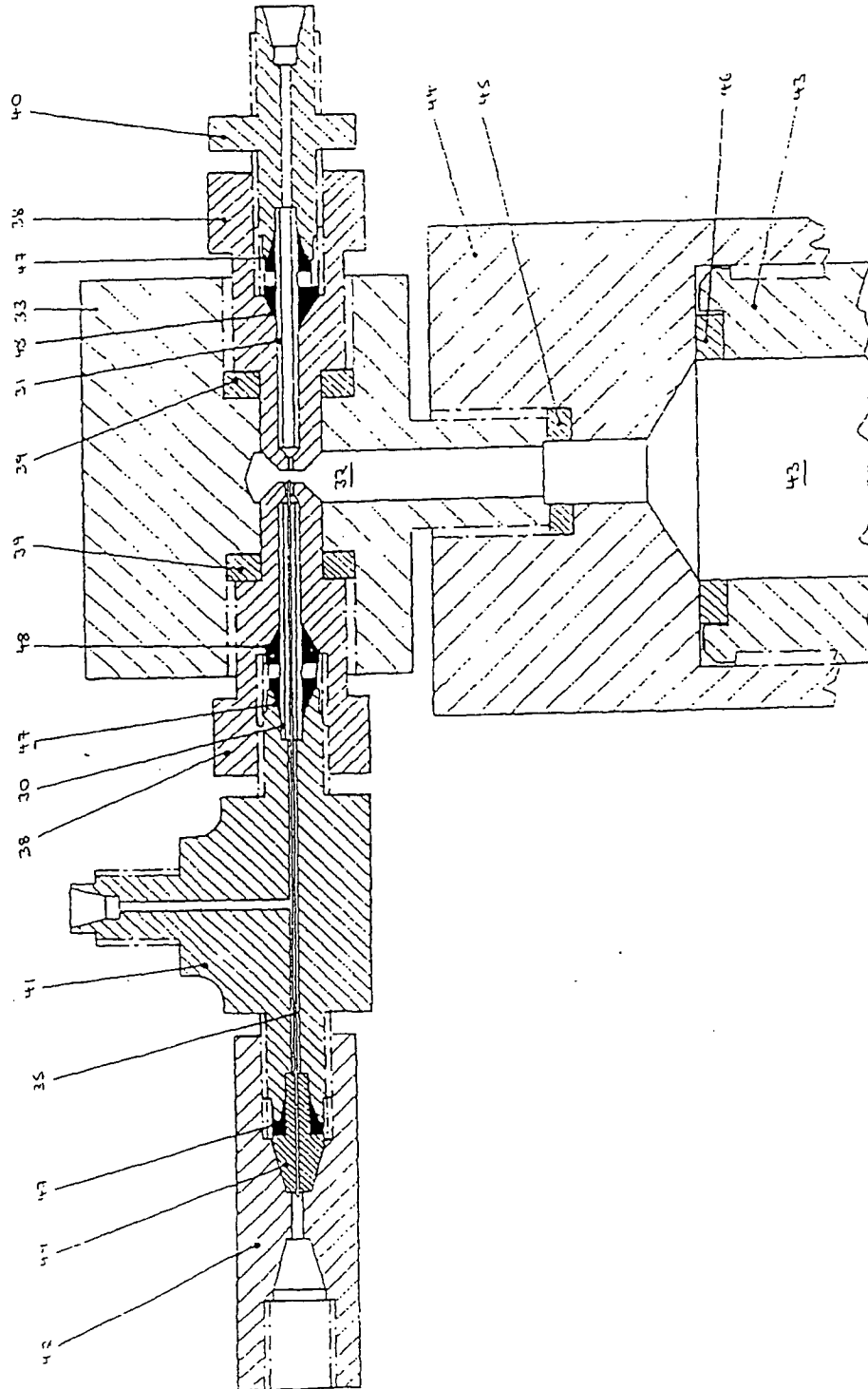


FIG. 5

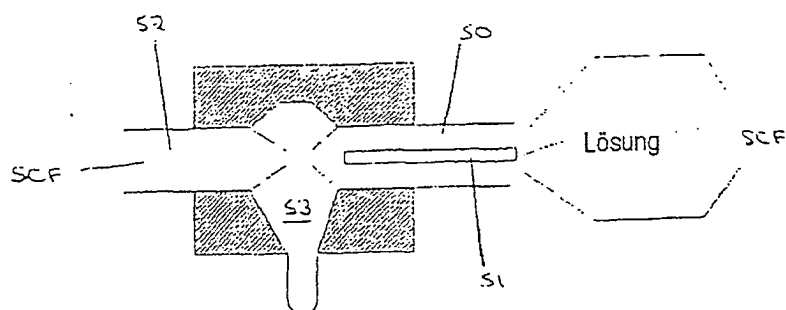


FIG. 6

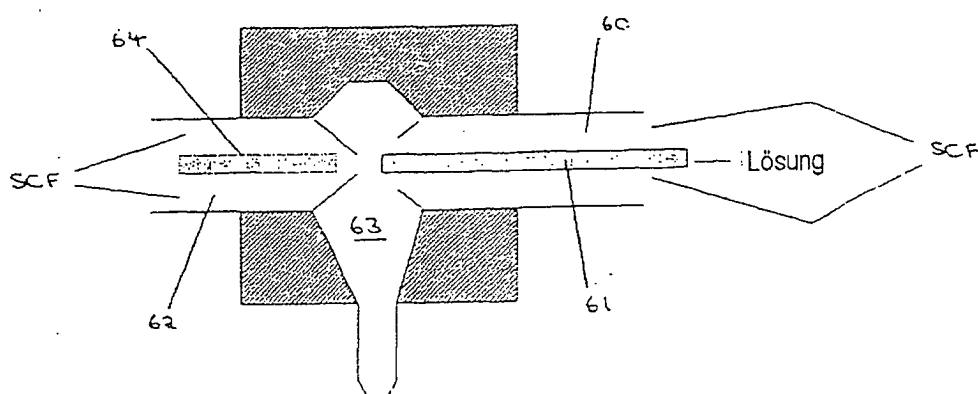


FIG. 7

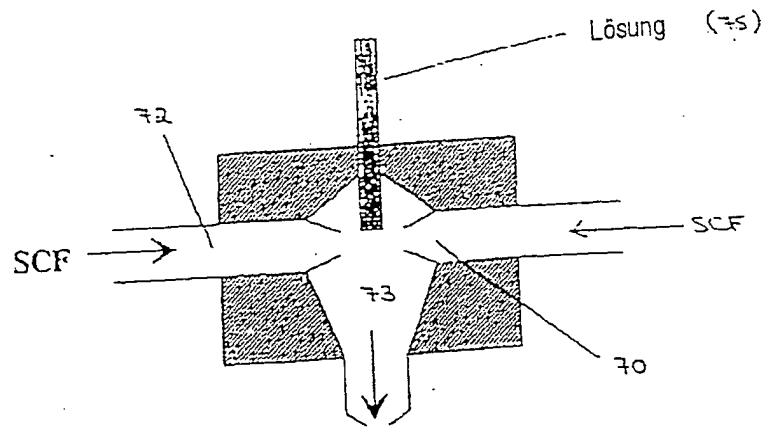


FIG. 8

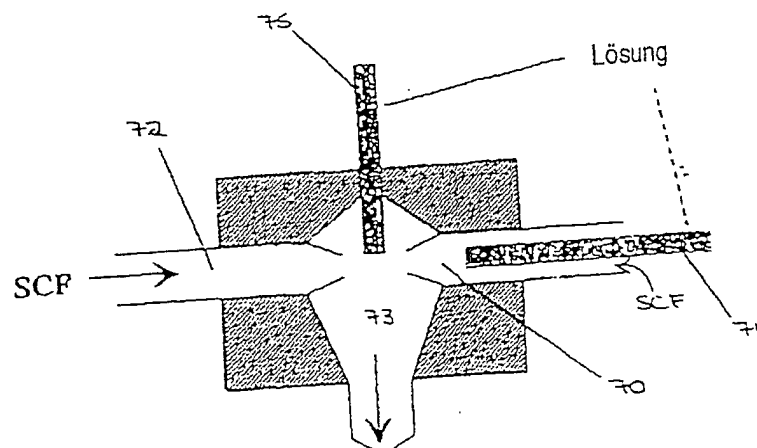


FIG. 9

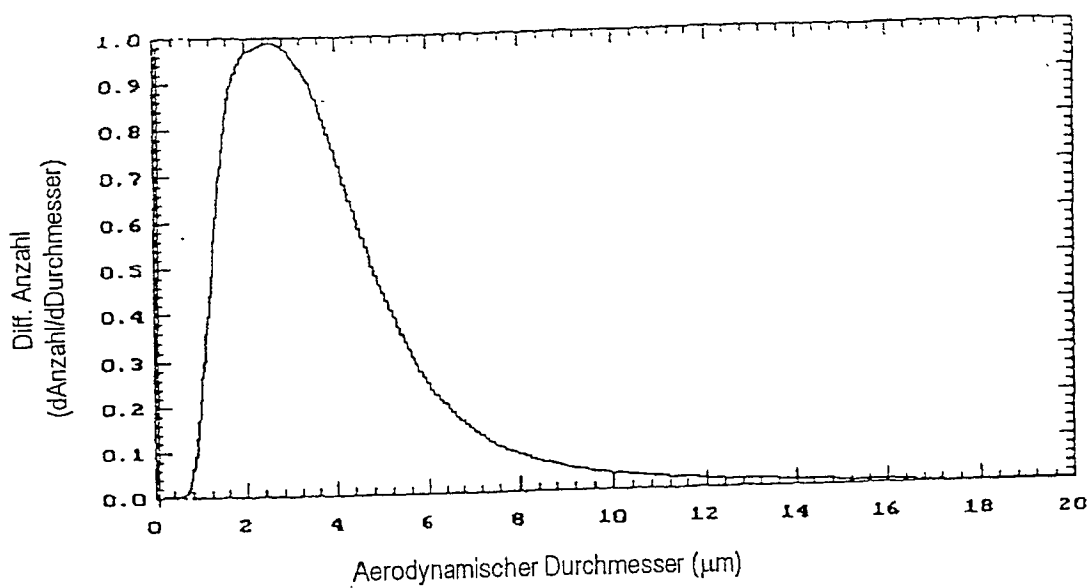


FIG. 10

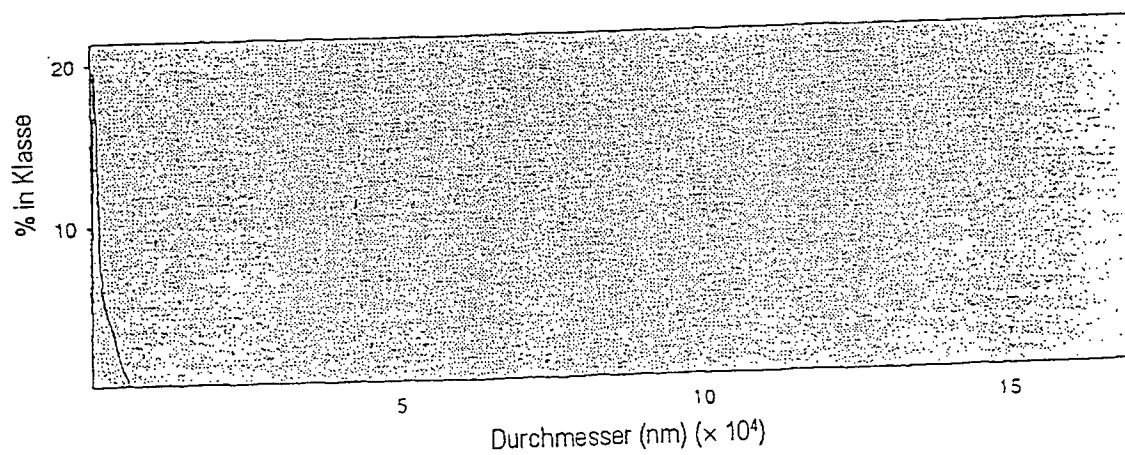


FIG. 11

FIG. 12A



FIG. 12B



FIG. 13



FIG. 14

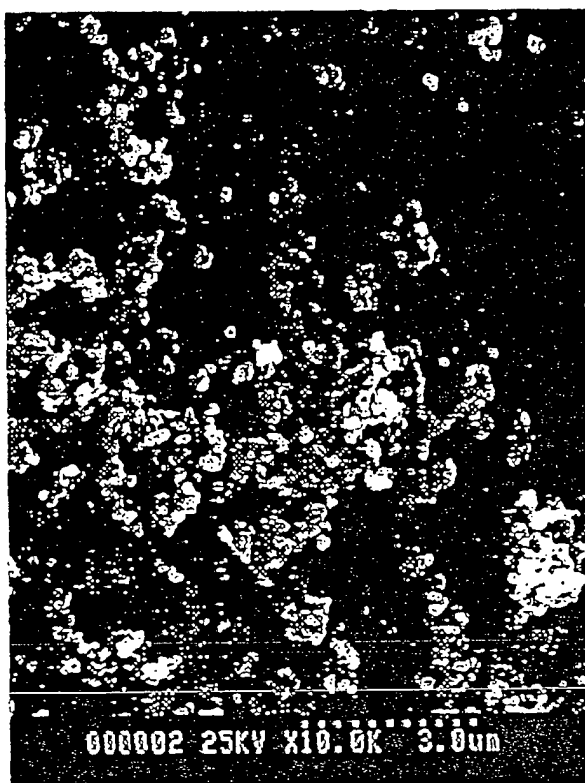


FIG. 15



FIG. 16

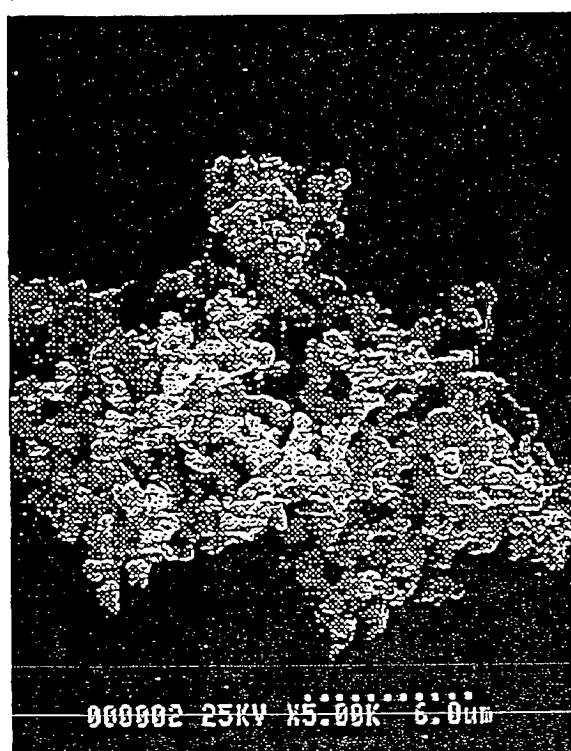


FIG. 17

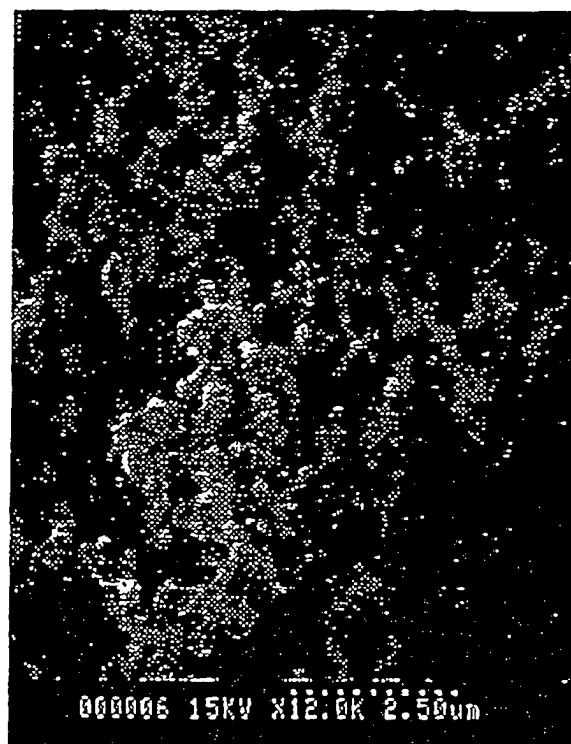
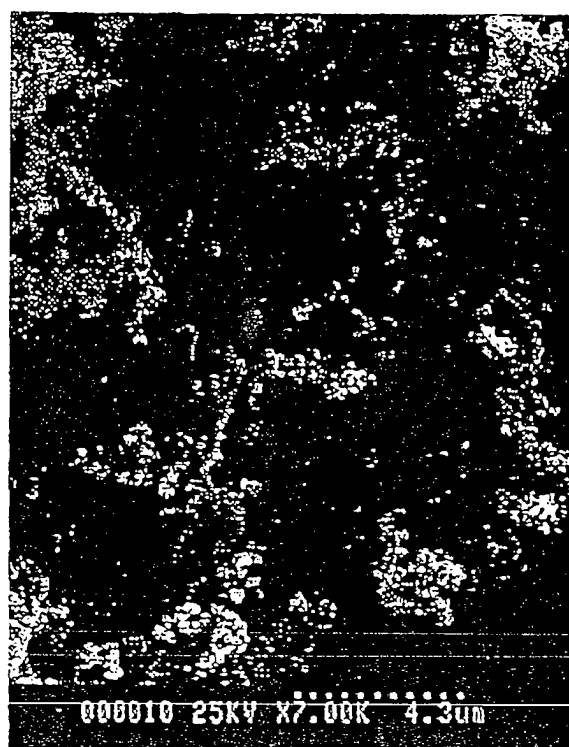


FIG. 18



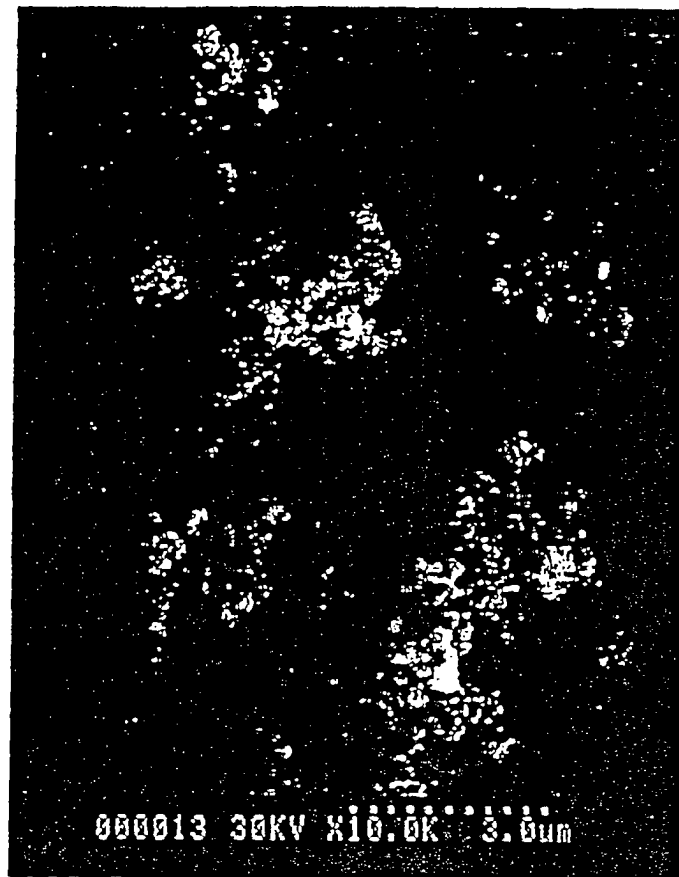


FIG. 19