(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
23 octobre 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/086610 A2

(51) Classification internationale des brevets[7] : B01J 13/04

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/01206

(22) Date de dépôt international : 15 avril 2003 (15.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/04673 15 avril 2002 (15.04.2002) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **SEPAREX** [FR/FR]; 5, rue Jacques Monod, F-54250 Champigneulles (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **PERRUT, Michel** [FR/FR]; 25 rue Santifontaine, F-54000 Nancy (FR). **JUNG, Jennifer** [FR/FR]; 9, rue de Rome, F-54000 Nancy (FR). **LEBOEUF, Fabrice** [FR/FR]; 16, Impasse Plein Soleil, Pavillon 7, F-54130 Saint-Max (FR).

(74) Mandataire : **PUIROUX, Guy**; Cabinet Guiu & Bruder, 68, rue d'Hauteville, F-75010 Paris (FR).

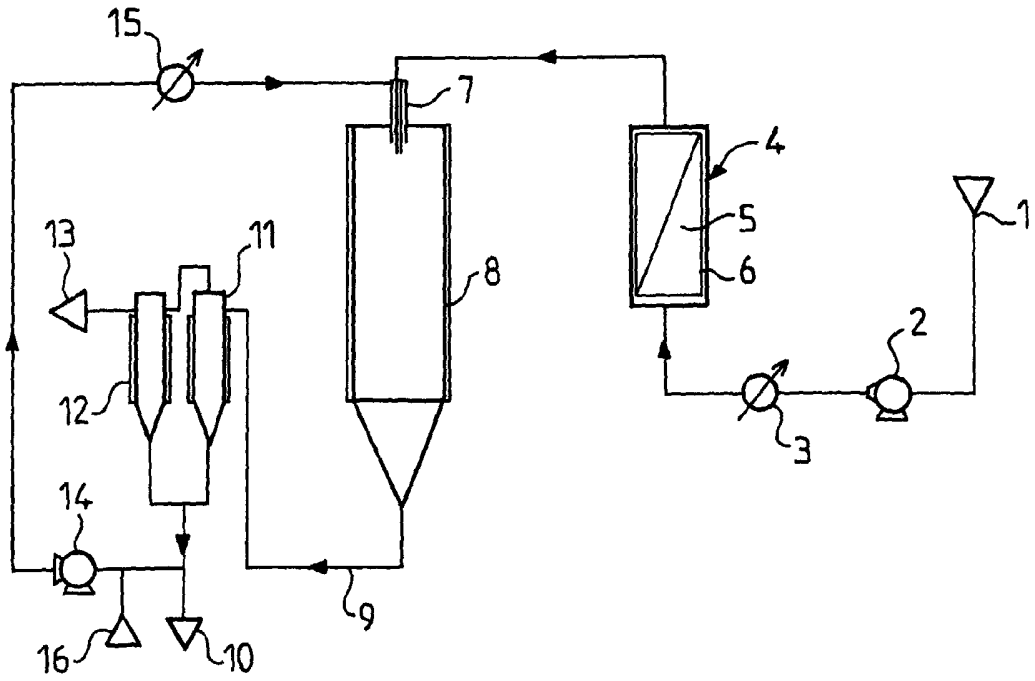
(81) États désignés *(national)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(régional)* : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCTION OF A STABLE SUSPENSION OF PARTICLES IN A LIQUID

(54) Titre : PROCEDE D'OBTENTION D'UNE SUSPENSION STABLE DE PARTICULES DANS UN LIQUIDE



(57) **Abstract:** The invention relates to a method for production of a suspension of solid particles of at least one product. The method is characterised in comprising the following steps: dissolution of the product in a compressed fluid, expansion of said solution by decompression means with simultaneous atomisation of a liquid in which the product is insoluble or poorly soluble and collection of the particles thus formed in suspension in the liquid.

[Suite sur la page suivante]

WO 03/086610 A2

eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé d'obtention d'une suspension de particules solides d'au moins un produit. Ce procédé est caractérisé en ce qu'il comporte les étapes consistant à mettre en solution le produit au sein d'un fluide comprimé, détendre cette solution par un moyen de décompression à travers lequel est pulvérisé simultanément, un liquide au sein duquel le produit est insoluble ou très peu soluble, et collecter les particules ainsi formées en suspension dans le liquide.

PROCEDE D'OBTENTION D'UNE SUSPENSION STABLE DE PARTICULES DANS UN LIQUIDE

La présente invention concerne un procédé d'obtention d'une suspension de particules solides de produits, purs ou en mélange.

On sait que de nombreuses industries utilisent des solides sous forme pulvérulente ou sous forme de suspension dans un liquide, et ces poudres se présentent soit sous forme de particules simples constituées uniquement d'un seul composant, soit sous forme de particules complexes constituées soit d'un principe actif dispersé au sein d'un revêtement adapté, soit d'un cœur en une certaine matière et d'un revêtement en une autre matière.

L'industrie pharmaceutique, mais également l'industrie des cosmétiques et l'agrochimie, requièrent de nouvelles formulations afin d'améliorer l'efficacité de certaines molécules d'intérêt thérapeutique, dermatologique ou phytosanitaire. Ainsi, on cherche les moyens d'augmenter la solubilité dans les milieux biologiques de principes actifs insolubles ou très peu solubles, afin d'améliorer leur bio-disponibilité, de diminuer les doses administrées et donc réduire les effets secondaires de ces produits.

Par ailleurs, il est parfois intéressant d'obtenir une dissolution contrôlée de produits au sein des tissus ou des fluides biologiques tels que le sang ou la lymphe. Pour ce faire, on utilise alors préférentiellement soit des formes très dispersées des principes actifs ayant une vitesse de dissolution beaucoup plus rapide que les poudres usuelles, soit un type de micro-capsules ou nano-capsules dites à structure matricielle, (appelées parfois micro-sphères ou

nano-sphères), qui sont constituées d'un mélange aussi homogène que possible des particules de principe actif au sein d'un excipient. Idéalement, le principe actif est dissous au sein de l'excipient.

On cherche également des formulations adaptées à de nouvelles formes d'administration des principes actifs, particulièrement des substituts aux injections par piqûres, soit préférentiellement des formes d'administration orales, ou dans certains cas, pulmonaires par inhalation d'une poudre dont les particules doivent avoir des caractéristiques bien définies leur permettant d'atteindre les alvéoles pulmonaires.

Parmi les méthodes les plus intéressantes pour réaliser une telle administration pulmonaire, on notera particulièrement la pulvérisation d'une suspension de très fines particules au sein d'un milieu aqueux. L'utilisation d'une telle suspension permet de plus d'éviter la collecte et la manipulation de particules très fines, ce qui constitue toujours un problème extrêmement difficile à résoudre à l'échelle industrielle, surtout avec les contraintes imposées dans l'industrie pharmaceutique.

Il est connu dans l'état antérieur de la technique que les fluides comprimés, et particulièrement le dioxyde de carbone supercritique, permettent de réaliser des poudres très fines, utilisables par ingestion par les voies respiratoires. Les fluides comprimés ou supercritiques sont également connus pour favoriser l'obtention de particules complexes constituées du mélange de différentes morphologies du principe actif et d'un excipient, telles que les micro-sphères ou les micro-capsules.

On rappellera tout d'abord les différents états d'un fluide et ses propriétés dans chacun de ces états. On sait que les corps sont généralement connus sous trois états, à savoir solide, liquide ou gazeux et que l'on passe de l'un à l'autre en faisant varier la température et/ou la pression. Outre l'état solide, il existe l'état liquide et l'état gazeux qui sont séparés par la courbe de vaporisation/condensation, et il existe un point au-delà duquel on peut passer de l'état liquide à l'état gazeux sans passer par une ébullition ou, à l'inverse, par une condensation, et ceci de façon continue : ce point est appelé le point critique PC. L'état supercritique est caractérisé soit par une pression et une température respectivement supérieures à la pression et à la température critiques dans le cas d'un corps pur, soit par un point représentatif (pression, température) situé au-delà de l'enveloppe des points critiques représentés sur un diagramme (pression, température) dans le cas d'un mélange. Il présente alors, pour de très nombreuses substances, un pouvoir solvant élevé sans commune mesure avec celui observé dans ce même fluide à l'état de gaz comprimé. Il en est de même des liquides dits "sub-critiques", c'est-à-dire des liquides qui se trouvent dans un état caractérisé soit par une pression supérieure à la pression critique et par une température inférieure à la température critique dans le cas d'un corps pur, soit par une pression supérieure aux pressions critiques et une température inférieure aux températures critiques des composants dans le cas d'un mélange (voir à ce sujet l'article de Michel PERRUT - Les Techniques de l'Ingénieur « Extraction par fluide supercritique, J 2 770 - 1 à 12, 1999 »). Les variations

importantes et modulables du pouvoir solvant des fluides supercritiques sont d'ailleurs utilisées dans de nombreux procédés d'extraction (solide/fluide), de fractionnement (liquide/fluide), de chromatographie analytique ou préparative, de traitement des matériaux (céramiques, polymères,...) et de génération de particules. Des réactions chimiques ou biochimiques sont également réalisées dans de tels solvants.

On notera que les propriétés physico-chimiques du dioxyde de carbone ainsi que ses paramètres critiques (pression critique : 7,4 MPa et température critique : 31°C) en font le solvant préféré dans de nombreuses applications, d'autant qu'il ne présente pas de toxicité et est disponible à très bas prix en très grande quantité. D'autres fluides peuvent également être utilisés dans des conditions voisines, comme le protoxyde d'azote, les hydrocarbures légers ayant deux à quatre atomes de carbone, les éthers et certains hydrocarbures halogénés.

On notera également que l'eau est en général très peu soluble dans la plupart des fluides à pression supercritique ainsi que dans les gaz liquéfiés classiquement utilisés, en particulier dans le dioxyde de carbone sous haute pression au sein duquel l'eau n'est soluble qu'à raison de 1 à 3 g/kg entre 25 et 50°C.

Dans la suite du présent texte, on appellera fluide comprimé tout fluide porté à une pression sensiblement supérieure à la pression atmosphérique et on appellera fluide à pression supercritique un fluide porté à une pression supérieure à sa pression critique, c'est-à-dire soit un fluide supercritique proprement dit, soit un liquide dit sub-critique ainsi que défini ci-dessus. De

même, on appellera gaz liquéfié un liquide, constitué d'un composé qui se trouve à l'état gazeux à la pression atmosphérique et à la température ambiante, porté à une pression et à une température inférieures à sa pression et sa température critiques respectivement.

D'après des dizaines de publications scientifiques et de brevets, comme on pourra en trouver une liste dans une publication récente de J. JUNG et M. PERRUT dans The Journal of Supercritical Fluids, 20, 2001, p. 179 à 219, on sait qu'on peut obtenir des micro-particules, d'une granulométrie généralement comprise entre 1 et 10 µm, et des nano-particules d'une granulométrie généralement comprise entre 0,1 et 1 µm, en utilisant des procédés mettant en œuvre les fluides supercritiques, tels que le procédé connu sous l'acronyme RESS, décrit par exemple dans le brevet US-A-4,582,731, consistant à détendre très rapidement à basse pression une solution d'un produit à atomiser dans un fluide comprimé, ou le procédé anti-solvant connu sous différents acronymes SAS, SEDS, PCA, ASES, et consistant à pulvériser une solution du produit à atomiser dans un solvant organique ou aqueux au sein d'un courant de fluide en état supercritique, décrit par exemple dans les brevets US-A-5,707,634, EP-A-0 322 687 et US-A-5,043,280. De même, plusieurs procédés visant à générer des micro-sphères selon le principe anti-solvant, ou des micro-capsules en utilisant un fluide à pression supercritique, un gaz comprimé ou un gaz liquéfié, ont été décrits dans les brevets et demandes de brevet EP-A-0 322 687, WO-95/01221, WO-96/00610, EP-A-0 706 821, FR-2 753 639, FR-00.000185, EP-A-0 744 992, WO-98/15348 et FR00.13393. Les brevets EP-A-0 322 687 et US-A-5,043,280, décrivent une

famille de procédés permettant de préparer des microsphères en mettant en contact une solution liquide du principe actif et de l'excipient avec un fluide supercritique, appliquant sans le nommer, le concept anti-solvant.

On sait que le procédé RESS n'est applicable qu'aux molécules solubles dans le fluide comprimé. Un autre procédé, décrit dans le brevet EP-A-0 706 821 et dans certaines revendications de la demande de brevet WO 98/15348, repose sur la mise en solution de l'agent de revêtement dans le fluide à pression supercritique. Or l'homme du métier sait que dans leur majorité les revêtements utilisés pour la mise en forme de microcapsules sont insolubles dans la plupart de tels fluides, ce qui limite considérablement la portée pratique de ce procédé. A fortiori, le procédé décrit dans plusieurs articles de l'équipe de P. Debenedetti, (dont par exemple on citera : P. Debenedetti, J.W. Tom, S.D. Yeo, G.B. Lim "Application of Supercritical Fluids for the Production of Sustained Delivery Devices", *Journal of Controlled Release*, 24, 1993, 27-44), consistant à pulvériser une solution de l'agent de revêtement et du principe actif dans le fluide à pression supercritique connaît-il des applications encore beaucoup plus limitées.

Toutefois, de récents brevets et publications enseignent que le procédé RESS trouve un domaine d'application plus intéressant si l'on n'utilise pas les fluides à pression supercritique habituels, tels que le dioxyde de carbone ou les hydrocarbures légers, mais un fluide présentant un pouvoir solvant nettement plus important vis-à-vis des molécules polaires. C'est notamment

le cas du diméthyl éther ainsi qu'il a été décrit dans plusieurs brevets dont la demande de brevet américain N°US20010000143, ou la demande de brevet PCT WO 99/52504 et le brevet américain US-A-6,299,906.

Le diéthyl éther a également été décrit comme solvant de produits inorganiques dans une application voisine du procédé RESS destinée à la projection de films minces. Ces deux composés et d'autres éthers ou produits dérivés présentant également des propriétés voisines de ces deux composés, sont utilisables dans le procédé faisant l'objet de la présente invention, bien que leur nature très inflammable impose des mesures de sécurité renforcées.

Toutefois, un des problèmes liés au concept même du procédé RESS restreint sensiblement le domaine d'application du procédé, même et surtout lorsqu'on utilise un solvant sous forme d'un gaz liquéfié : La décompression brutale de la solution entraîne un refroidissement important du fluide et la formation d'un milieu diphasique avec des gouttelettes de liquide au sein d'une phase gazeuse, ce qui empêche la formation de particules fines d'une granulométrie régulière et amène souvent la formation de films et dépôts sur les parois de la chambre de pulvérisation. Selon l'état antérieur de la technique, on doit apporter l'enthalpie de vaporisation du fluide en chauffant la solution avant sa décompression à des températures telles que le passage à l'état gazeux du fluide décomprimé soit complet sans formation de gouttelettes liquides, ce qui est incompatible avec la mise en oeuvre de molécules thermo-sensibles qui seront irréversiblement altérées par un tel chauffage.

On connaît également par la demande PCT N°W0 97/14407 et par le brevet US-A-6,177,103 un procédé dans lequel la solution d'un principe actif dans un fluide comprimé est décomprimé au sein d'une phase liquide aqueuse comprenant un agent tensio-actif.

L'un des buts de la présente invention est de proposer un nouveau procédé d'obtention d'une suspension constituée de particules très fines ou de micro-capsules/nano-capsules à structure matricielle, d'un diamètre généralement inférieur à 20 µm, et souvent inférieur à 1 µm, qui sont en suspension dans un liquide, et préférentiellement dans un milieu aqueux, au sein duquel elles sont insolubles ou très peu solubles.

La présente invention a ainsi pour objet un procédé d'obtention d'une suspension de particules solides d'au moins un produit, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes consistant à : mettre en solution le produit au sein d'un fluide comprimé, détendre cette solution par un moyen de décompression à travers lequel est pulvérisé, simultanément, un liquide au sein duquel le produit est insoluble ou très peu soluble, et collecter les particules ainsi formées en suspension dans le liquide.

Selon l'invention, le produit à pulvériser est mis en solution dans un fluide comprimé selon les techniques habituellement utilisées par l'homme du métier, le fluide comprimé étant défini comme il a été dit précédemment, c'est-à-dire sous la forme d'un gaz liquéfié, d'un liquide subcritique ou d'un fluide supercritique, choisi son pouvoir solvant vis-à-vis du produit ou du mélange utilisé. Cette solution est ensuite détendue à travers un dispositif présentant une perte de charge élevée, par exemple une buse

de pulvérisation, vers une chambre de pulvérisation maintenue à une pression nettement inférieure à celle à laquelle a eu lieu la mise en solution. Le fluide se retrouve alors sous forme gazeuse, ce qui provoque une très forte diminution de son pouvoir solvant, et, par conséquent, la sursaturation de ce fluide en soluté et donc la précipitation de ce soluté sous forme de très fines particules.

Selon l'invention, et à la différence des techniques utilisées dans l'état antérieur de la technique dans lequelles on met en œuvre les opérations précédemment décrites, on injecte également, via ce même dispositif de décompression, un liquide dans lequel le fluide et le soluté ne sont pas solubles ou sont très peu solubles dans les conditions régnant dans la chambre d'atomisation. Le fluide devenu gazeux va donc véhiculer des gouttelettes de ce liquide qui vont collecter les particules de soluté générées lors de la décompression de la solution, lesquelles particules vont se retrouver dispersées au sein du liquide lorsqu'il sera séparé du fluide gazeux par tout dispositif habituellement utilisé pour une telle séparation, tel que par exemple un séparateur gravitaire éventuellement doté de baffles, ou, préférentiellement, un ou plusieurs séparateurs cycloniques.

On comprend que l'on a ainsi évité les difficultés de collecte de particules très fines véhiculées par un fluide gazeux, ainsi qu'il a été décrit dans plusieurs brevets proposant des solutions différentes à ce problème, tels que notamment les brevets français FR-A-2 802 445, FR-A-2 803 538, et FR-A-2 803 539.

De plus, dans une variante particulièrement intéressante, le liquide injecté en même temps que la solution du produit ou du mélange à atomiser dans le fluide comprimé, sera préalablement chauffé à une température suffisante pour qu'il apporte ainsi l'enthalpie requise pour la vaporisation complète du fluide lors de sa décompression. Ceci est particulièrement important quand on sait que la mise en oeuvre classique du procédé RESS requiert un intense chauffage préalable de la solution dans le fluide comprimé, afin que ce fluide soit entièrement vaporisé après sa décompression, faute de quoi des gouttelettes de ce fluide se formeraient, ruinant la formation des très fines particules. Un tel problème présente d'ailleurs une acuité particulière lorsque le fluide comprimé est un gaz liquéfié, comme par exemple le diméthyl éther, la solution devant alors être chauffée à plus de 100°C avant pulvérisation. Or, beaucoup de produits ne sont pas compatibles avec un tel traitement et sont altérés irréversiblement par un tel chauffage qui peut donc, selon l'invention, être évité.

Selon une variante de l'invention, le produit à pulvériser peut être constitué d'un mélange dont, dans certains cas particulièrement favorables, l'un au moins des constituants est un agent tensio-actif, qui va contribuer à assurer la stabilité de la suspension des particules, générées lors de la décompression, au sein de ce liquide. Selon une autre variante particulièrement intéressante de l'invention, le liquide utilisé est un mélange contenant au moins un agent tensio-actif qui va contribuer à assurer la stabilité de la suspension des particules, générées lors de la décompression, au sein de ce liquide.

A cette fin de nombreux agents tensio-actifs sont utilisables, parmi lesquels on choisira celui ou ceux qui sont les mieux adaptés à la suspension considérée, selon les règles connues de l'homme du métier.

Selon une autre variante de l'invention, les produits à pulvériser sont constitués d'un mélange de principes actifs et d'un agent de revêtement constitué d'un lipide ou d'un mélange de lipides, d'un polymère ou d'un mélange de polymères, classiquement utilisés dans les industries pharmaceutiques ou cosmétiques, afin que les micro-capsules en suspension ainsi obtenues soient directement utilisables dans des présentations à usage thérapeutique, cosmétique, vétérinaire ou phytosanitaire.

Selon une variante de mise en œuvre particulièrement intéressante de l'invention, on réalise tout d'abord des solutions de chacun des constituants dans le fluide comprimé, par percolation à travers plusieurs autoclaves d'extraction dans lesquels sont disposés individuellement chacun des constituants, puis on mélange ces solutions juste avant la pulvérisation, de façon à obtenir des particules constituées du mélange des constituants à une composition donnée.

Dans un autre mode de mise en œuvre de l'invention on réalise ainsi des suspensions stables de particules plus particulièrement destinées à des préparations à usage thérapeutique et ceci en pharmacie humaine ou vétérinaire, cosmétique ou phytosanitaire, ces suspensions pouvant être réalisées soit dans un milieu aqueux, soit dans un milieu organique non-aqueux, selon les besoins et les propriétés des composés constituant les particules à maintenir en suspension.

Les poudres obtenues suivant l'invention se sont révélées particulièrement efficaces pour l'obtention de formulations pharmaceutiques destinées à l'inhalation, dans la mesure où les gouttelettes générées par un dispositif de nébulisation véhiculent ces poudres fines jusqu'au fond des alvéoles pulmonaires.

De façon surprenante, à la différence de ce qui est décrit dans l'état antérieur de la technique, la présente invention permet d'utiliser une large variété d'agents actifs et d'excipients, en particulier, en raison de ce qu'il n'est pas nécessaire de chauffer la solution dans le fluide comprimé préalablement à sa décompression, l'enthalpie requise pour faire passer le fluide à l'état gazeux de façon complète étant en large partie apportée par le liquide pulvérisé en même temps que la solution. De plus, les particules peuvent être facilement obtenues de façon stérile, dès lors que le liquide d'une part et le produit à pulvériser d'autre part sont eux-mêmes stériles et que la récupération des particules se fait selon les règles habituelles de stérilité, le procédé lui-même étant intrinsèquement stérile et n'augmentant en rien la charge biologique des produits mis en œuvre. On notera même que, comme largement décrit dans le passé, le dioxyde de carbone sous pression et les éthers sont des biocides, ce qui ne peut, lorsqu'ils sont utilisés selon la présente invention, que faciliter la stérilité de l'opération, voire détruire les micro-organismes éventuellement présents dans les produits de façon accidentelle.

Suivant l'invention on pourra notamment utiliser en tant que fluide comprimé, outre le dioxyde de carbone, le protoxyde d'azote, le diméthyl éther, le diéthyl éther, ou

le diméthoxyméthane ou également un hydrocarbure ayant entre 2 et 10 atomes de carbone, de préférence entre 2 et 5 atomes de carbone. Le fluide comprimé pourra également être constitué d'un mélange de ces différents éléments.

Le liquide sera quant à lui préférentiellement constitué d'un milieu aqueux ou organique.

On pourra également suivant l'invention utiliser plusieurs autoclaves en parallèle dans lesquels seront disposés différents produits permettant de mélanger les solutions de ces différents produits dans le fluide comprimé avant la pulvérisation, de façon à obtenir des particules d'une composition donnée en chacun de ces composés.

La présente invention a également pour objet une suspension de particules sub-microniques caractérisée en ce qu'elle est générée par un procédé suivant l'invention.

On décrira ci-après, à titre d'exemple non limitatif, une forme d'exécution de la présente invention, en référence au dessin annexé sur lequel :

La figure 1 est une vue schématique d'une installation permettant de mettre en œuvre le procédé suivant l'invention.

La figure 2 est une vue schématique en coupe longitudinale d'une première forme de mise en oeuvre d'une buse de pulvérisation utilisable dans le procédé suivant l'invention.

La figure 3 est une vue schématique en coupe longitudinale d'une seconde forme de mise en œuvre d'une buse de pulvérisation utilisable dans le procédé suivant l'invention.

Sur l'installation schématique représentée sur la figure 1 un courant de fluide comprimé issu d'une réserve 1 est envoyé, par une pompe 2 et un échangeur de chaleur 3, qui vont le porter à la pression et à la température désirées, vers un autoclave d'extraction 4 où est placé un panier 6 contenant un agent actif 5. La solution ainsi réalisée est décomprimée dans un dispositif de décompression 7 au sein d'une chambre d'atomisation 8 qui est maintenue à une pression nettement inférieure à celle régnant dans l'autoclave d'extraction 4, provoquant ainsi la précipitation de l'agent actif 5, sous forme de particules. On injecte simultanément, par le dispositif de décompression 7, un liquide amené d'un réservoir 16 par une pompe 14 et traversant un échangeur 15 qui vont le porter à la pression et à la température désirées. Les gouttelettes de liquide et les particules d'agent actif, éventuellement formées sont entraînées par le courant du fluide décomprimé et peuvent ainsi être collectées dans des séparateurs cycloniques 11 et 12 et recueillies sous forme d'une suspension liquide en 10. Le gaz comprimé débarrassé de cette phase liquide est ensuite recyclé ou rejeté en 13 dans l'atmosphère.

L'autoclave 4, la chambre d'atomisation 8, ainsi que les séparateurs cycloniques 11 et 12 sont pourvus de doubles-enveloppes dans lesquelles circule un fluide caloporteur permettant de les maintenir aux températures désirées.

Suivant l'invention, tout ou partie de la suspension liquide ainsi collectée peut également être recyclée par la pompe 14 et l'échangeur 15, particulièrement dans le cas où

l'on souhaite obtenir une suspension ayant une concentration élevée en particules solides.

Selon une variante particulièrement intéressante de l'invention, et ainsi que représenté sur la figure 2, le dispositif de décompression est constitué d'une buse de pulvérisation 7', qui est formée de deux tubes cylindriques et concentriques, à savoir un tube intérieur 20 et un tube extérieur 21 qui se termine par un convergent 19. Le tube intérieur 20 est parcouru par la solution du produit dans le fluide comprimé et le tube extérieur 21 par le liquide, si bien que la pulvérisation de ces deux phases est réalisée simultanément avec le bénéfice de l'action mécanique liée à la brutale expansion du fluide comprimé au sein même du liquide, ainsi que l'apport d'enthalpie par le liquide pour permettre le passage complet du fluide comprimé à l'état gazeux.

Selon un autre mode de mise en œuvre de l'invention également intéressant, on utilise un dispositif de décompression constitué d'une buse de pulvérisation 7'' de conception différente, telle que représentée de façon schématique sur la figure 3.

Cette buse 7'' est constituée d'une enceinte 22 au centre de laquelle est prévue une chambre de mélange 23 dans laquelle débouche une première conduite 24 d'alimentation du produit en solution dans le fluide comprimé et une seconde conduite 25 d'alimentation en liquide. Un orifice de sortie 26 met en communication la chambre de mélange 23 avec la chambre de pulvérisation 8. Dans ces conditions, la solution et le liquide sont mis en contact dans la chambre 23 juste avant leur injection dans la chambre d'atomisation 8 par l'orifice 26. Ainsi qu'il en

était dans le mode de mise en œuvre précédent, la pulvérisation de ces deux phases est réalisée simultanément avec le bénéfice de l'action mécanique liée à la brutale expansion du fluide comprimé au sein même du liquide, ainsi que l'apport d'enthalpie par le liquide pour permettre le passage complet du fluide comprimé à l'état gazeux.

EXEMPLE DE MISE EN ŒUVRE

Dans l'exemple de mise en œuvre de l'invention décrit ci-après on a utilisé un équipement d'une taille pilote conforme au schéma de principe précédemment décrit en regard de la figure 1. On a utilisé, en tant que fluide comprimé, du diméthyl éther, à une pression de service de 30 MPa et une gamme de température susceptible d'aller de 0 à 120°C. L'autoclave d'extraction 4 et la chambre d'atomisation 8 avaient des volumes respectifs de un et huit litres. Les séparateurs 11 et 12 étaient constitués de chambres cycloniques d'un volume de 200 ml. La chambre d'atomisation 8 était pourvue d'une buse 7'', du type de celle représentée sur la figure 3, et comportait deux conduites d'alimentation, à savoir une conduite d'alimentation 24 du produit en solution et une conduite 25 d'alimentation en liquide, de diamètres respectifs de 0,2 mm et 1 mm, la chambre de mélange 23 avait un volume de 1ml et son orifice de sortie avait un diamètre de 0,2 mm.

Dans un tel dispositif on a introduit, au sein de l'autoclave d'extraction 4, 100 g de budenoside additionné de 2 g d'un tensio-actif de type polysorbate (Tween-80) et l'on a fait percoler à travers cet autoclave du diméthyl éther avec un débit de 2 kg/h à une température de 80°C et sous une pression de 5 Mpa. Ainsi que représenté sur la figure 1, la solution de budenoside dans le diméthyl éther

a été amenée par la conduite 24 de la buse 7'' et, simultanément, on a amené de l'eau à 90°C sous un débit de 2 kg/h par la conduite 25. Les deux fluides se sont mélangés dans la chambre de mélange 23 avant de se détendre au travers de l'orifice 26 dans la chambre d'atomisation 8.

Cette dernière ainsi que les séparateurs cycloniques 11 et 12 ont été réchauffés par un fluide caloporteur porté à 60°C et mis en communication directe avec une ligne d'évent débouchant dans l'atmosphère. Après une demi-heure de fonctionnement stabilisé dans ces conditions, on a recueilli un litre de suspension. Après dégazage final sous vide pendant quatre heures, cette suspension avait un aspect légèrement grisâtre et était parfaitement stable. L'effet Tyndall observé par éclairage du flacon par un rayon laser rouge a démontré la présence de particules sub-microniques. Un aliquot de la suspension a été analysé par HPLC après re-dissolution complète dans le dichlorométhane et a conduit à une concentration en budesonide de 9 g par litre. Une mesure des diamètres de particules par granulométrie laser a été effectuée à 24 h, puis à 8 jours, et enfin à 30 jours après la collecte et l'on a constaté que le diamètre moyen de 0,14 µm des particules n'avait pas sensiblement varié au cours du temps.

REVENDICATIONS

1.- Procédé d'obtention d'une suspension de particules solides d'au moins un produit, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes consistant à :

- mettre en solution le produit au sein d'un fluide comprimé,

- détendre cette solution par un moyen de décompression à travers lequel est pulvérisé simultanément, un liquide au sein duquel le produit est insoluble ou très peu soluble,

- collecter les particules ainsi formées en suspension dans le liquide.

2.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le fluide comprimé est du dioxyde de carbone.

3.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le fluide comprimé est choisi parmi les éléments suivants : protoxyde d'azote, diméthyl éther, diéthyl éther, diméthoxyméthane.

4.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le fluide comprimé est un hydrocarbure ayant entre 2 et 10 atomes de carbone, de préférence entre 2 et 5 atomes de carbone.

5.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le fluide comprimé est constitué d'un mélange comprenant au moins deux composés choisis parmi le dioxyde de carbone, le protoxyde d'azote, le diméthyl éther, le diéthyl éther, le diméthoxyméthane et un hydrocarbure ayant entre 2 et 10 atomes de carbone, de préférence entre 2 et 5 atomes de carbone.

6.- Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que le liquide est un milieu aqueux.

7.- Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le liquide est un milieu organique.

8.- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le produit à pulvériser est constitué d'au moins un principe actif ou d'une formulation comprenant au moins un principe actif d'intérêt alimentaire, pharmaceutique, cosmétique, agrochimique ou vétérinaire.

9.- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait que le produit à pulvériser est constitué d'un mélange d'au moins un principe actif et d'un agent de revêtement constitué d'au moins un lipide, et/ou au moins un polymère, du type utilisé dans les industries pharmaceutiques, cosmétiques, vétérinaire ou phytosanitaire.

10.- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le produit à pulvériser et/ou le liquide sont additionnés d'un agent tensio-actif du type apte à stabiliser la suspension de particules dans le liquide.

11.- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on utilise plusieurs autoclaves en parallèle dans lesquels sont disposés différents produits permettant de mélanger les solutions de ces différents produits dans le fluide comprimé avant la pulvérisation, de façon à obtenir des particules d'une composition donnée en chacun de ces composés.

12.- Suspension de particules sub-microniques caractérisée en ce qu'elle est générée par un procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes.

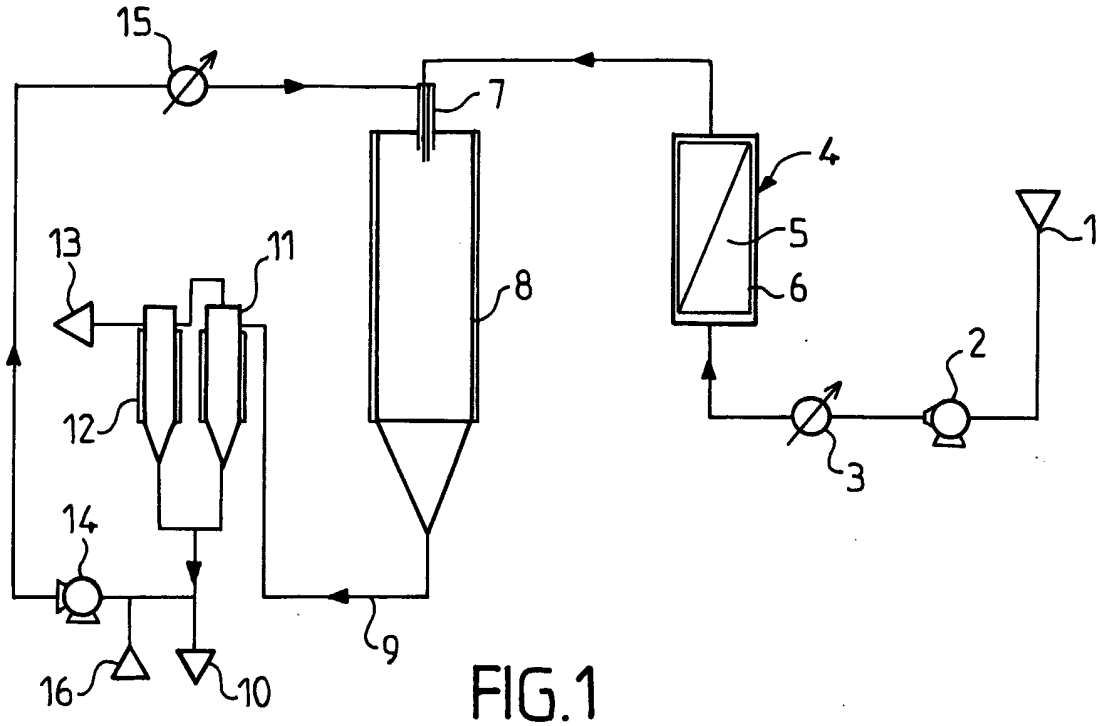


FIG.1

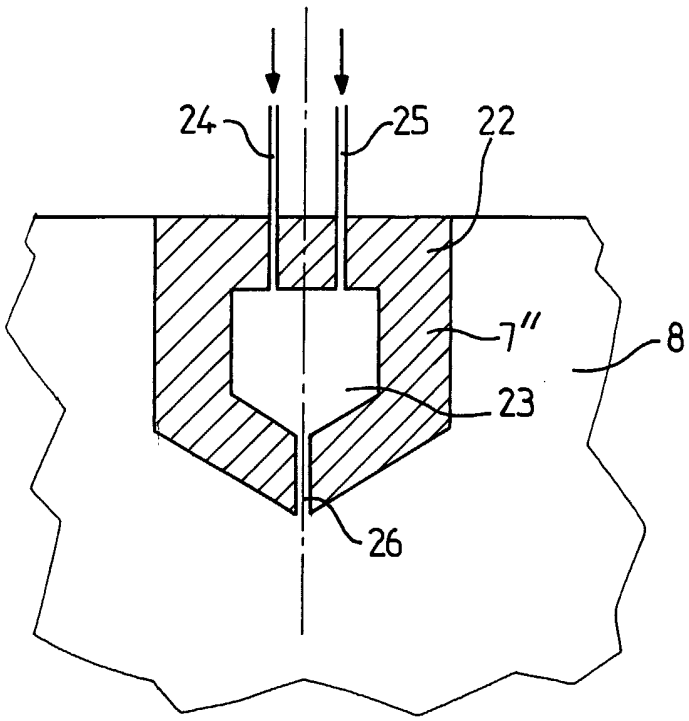


FIG.3

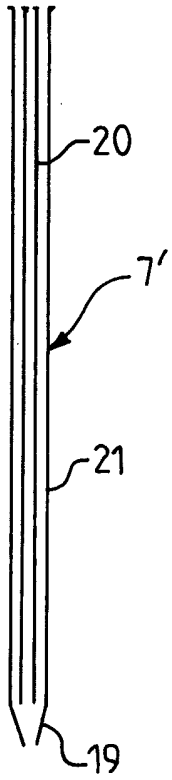


FIG.2