



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0026009

(51)⁷ A61K 9/14; B02C 19/00; A61K 31/40

(13) B

(21) 1-2015-03854

(22) 14/03/2014

(86) PCT/US2014/029489 14/03/2014

(87) WO2014/144894 18/09/2014

(30) 61/799,956 15/03/2013 US

(45) 26/10/2020 391

(43) 25/01/2016 334A

(73) PEARL THERAPEUTICS, INC. (US)

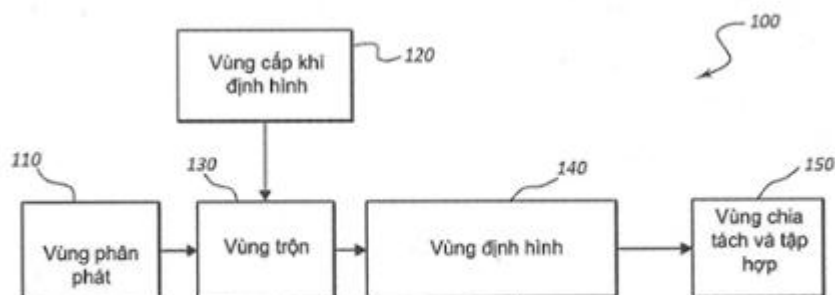
200 Saginaw Drive, Redwood City, California 94063, United States of America

(72) KAZMI, Ali (US); LECHUGA, David (US); SNYDER, Herm (US); IVEY, James (US); VEHRING, Reinhard (US); SPECK, Jason, H. (US); DWIVEDI, Sarvajna (IN).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐỊNH HÌNH CHẤT DẠNG TINH THỂ ĐƯỢC MICRO HÓA VÀ HỆ THỐNG ĐỊNH HÌNH CHẤT DẠNG TINH THỂ ĐƯỢC MICRO HÓA THEO PHƯƠNG PHÁP NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp định hình chất dạng tinh thể được micro hóa và hệ thống định hình chất dạng tinh thể được micro hóa theo quy trình. Hệ thống và phương pháp để chuẩn bị và ổn định các chất dạng hạt. Cụ thể hơn, hệ thống và phương pháp là để định hình các chất dạng hạt để cải thiện độ ổn định lý hóa của các chất cũng như các thành phần kết hợp các hạt này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung là, sáng chế đề cập đến hệ thống và phương pháp để chuẩn bị và làm ổn định các chất dạng hạt. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hệ thống và phương pháp để định hình các chất dạng hạt để cải thiện độ ổn định lý hóa của các chất cũng như các thành phần kết hợp các hạt này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chất dạng tinh thể dạng hạt, bao gồm các hạt tinh thể được micro hóa, hữu ích trong nhiều bối cảnh. Ví dụ, các hợp chất hữu ích trong công nghiệp nhất định được lưu trữ một cách thuận tiện chất đông dưới dạng bột khô, dạng hạt. Ngoài ra, các hợp chất nhất định tốt hơn có thể được sử dụng hoặc kết hợp trong các sản phẩm thương mại khi được tạo ra dưới dạng các hạt tinh thể được micro hóa. Việc này có thể thấy được với các hợp chất hoạt động trong ngành dược mà thể hiện công thức, sự cung cấp, hoặc các thuộc tính chữa bệnh được cải thiện khi được tạo ra dưới dạng tinh thể được micro hóa.

Tuy nhiên, các quy trình được sử dụng để sản xuất các chất dạng tinh thể nhất định có thể dẫn đến các đặc tính chất mà tạo ra mức không ổn định hóa lý không mong muốn. Các kỹ thuật micro hóa chất dạng tinh thể thường dùng kỹ thuật xay, nghiền, cán năng lượng cao hoặc các va chạm hạt với hạt để làm giảm kích thước hạt. Một ví dụ của kỹ thuật như vậy là xay bằng vòi phun không khí, mà sử dụng không khí hoặc khí vận tốc cao để khiến tạo ra các va chạm hạt với hạt và để tạo ra chất được micro hóa, bao gồm các hạt có đường kính nằm trong khoảng từ 0,5 đến 30 μm . Việc sử dụng nhiệt hoặc năng lượng cơ học trong suốt các quy trình micro hóa năng lượng cao có thể khiến tạo thành chất không tinh thể, vô định hình mà có thể dẫn đến sự không ổn định lý hóa đáng kể của các hạt được micro hóa tạo ra. Chất dạng vô định hình như vậy có thể hiện diện dưới dạng

các vùng vô định hình trên các hạt tinh thể khác hoặc dưới dạng các hạt gần như vô định hình.

Sự có mặt của chất dạng vô định hình trong chất dạng vô định hình được micro hóa có thể tạo ra xu hướng đối với các hạt để nóng chảy, thu gom lại và/hoặc tích tụ lại. Trong các trường hợp nhất định, sự không ổn định xuất hiện cụ thể là dưới dạng nhọn khi chất micro hóa được lộ ra, ngay cả trong các khoảng thời gian rất ngắn, môi trường mà bao gồm dung môi có khả năng tạo ổn định hoặc làm cho mềm dẻo chất dạng vô định hình. Trong các ví dụ như vậy, việc lộ ra của chất được micro hóa thường dẫn đến sự kết tinh lại của chất dạng vô định hình chứa trong đó hoặc sự chuyển đổi do hơi, hấp thụ của pha vô định hình thành pha tinh thể, mà có thể được phụ thêm vào bằng cách làm nóng chảy và tích tụ lại của các hạt được micro hóa. Việc nấu chảy, tích tụ lại và/hoặc kết tụ lại của các hạt được micro hóa có thể gây ra các thay đổi đáng kể về kích thước hạt và việc phân bố kích thước hạt tổng thể của chất được micro hóa, mà có vấn đề đối với các ứng dụng đòi hỏi độ ổn định vật lý trong thời gian dài của chất được micro hóa.

Ngoài ra, các quy trình được áp dụng trong việc sản xuất và tinh chế các chất dạng tinh thể có thể để lại các chất gây ô nhiễm không mong muốn. Ví dụ, các dung môi, bao gồm các dung môi hữu cơ khác nhau, đóng vai trò quan trọng trong việc sản xuất các hợp chất hoạt động trong ngành dược và các tá dược được sử dụng trong việc tạo ra các sản phẩm thuốc gây nghiện. Các dung môi thường được sử dụng trong quá trình tổng hợp của các hợp chất hoạt động trong ngành dược và các tá dược sản phẩm thuốc gây nghiện để làm tăng hiệu quả hoặc hỗ trợ trong sự kết tinh. Trong nhiều quy trình sản xuất, bước tinh chế cuối cùng bao gồm bước kết tinh hoặc tái kết tinh của hợp chất mong muốn và chất dạng tinh thể được tạo ra trong các quy trình như vậy có thể bẫy dung môi có mặt trong dung dịch nhờ đó chất được kết tinh. Ngay sau khi đặt chất vào bước làm khô, như quy trình ướp lạnh và làm khô hoặc làm khô ở nhiệt độ cao chẳng hạn, dung môi bị bẫy trong chất dạng tinh thể thường khó để loại bỏ một cách hoàn toàn và lượng dung môi thừa có thể còn lại. Sự có mặt của dung môi thừa, thậm chí ở một lượng nhỏ có thể có các hiệu quả không mong muốn. Cụ thể là, các dung môi hữu cơ, có

thể gây ra các rủi ro về mặt sức khỏe và an toàn và có thể ảnh hưởng đến hiệu lực, độ an toàn và độ ổn định của sản phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến phương pháp định hình chất dạng tinh thể được micro hóa bao gồm các bước:

tạo ra các hạt tinh thể được micro hóa bốc hơi được, trong đó các hạt tinh thể được micro hóa này chứa một hoặc cả hai chất dạng vô định hình và dung môi thừa;

trộn liên tục các hạt tinh thể được micro hóa với khí định hình bao gồm khí mang và hơi định hình trong khoang được nối trực tiếp với đầu ra của thiết bị micro hóa;

duy trì các hạt tinh thể được micro hóa tiếp xúc với khí định hình trong thời gian đủ để tạo ra việc ủ của các hạt tinh thể được micro hóa này, trong đó các kết quả ủ này trong một hoặc hai bước làm giảm sự có mặt chất dạng vô định hình hoặc bước làm giảm về lượng dung môi thừa; và

tách các hạt tinh thể được micro hóa ra khỏi khí định hình.

Sáng chế cũng đề cập đến hệ thống để định hình chất dạng tinh thể được micro hóa trong quy trình sản xuất bao gồm:

vùng micro hóa bao gồm thiết bị để micro hóa ít nhất một chất dạng tinh thể;

vùng trộn liên thông chất lưu với vùng micro hóa, trong đó ít nhất một chất dạng tinh thể được micro hóa được phân bố từ vùng micro hóa đến vùng trộn và trong đó được trộn với khí định hình;

vùng cấp khí định hình liên thông chất lưu với vùng trộn, vùng cấp khí định hình này tạo ra khí định hình ở nhiệt độ mong muốn và nồng độ hơi dung môi đến vùng trộn cần phải trộn với ít nhất một chất dạng tinh thể được micro hóa;

vùng định hình liên thông chất lưu với vùng trộn, trong đó hỗn hợp của ít nhất một chất dạng tinh thể được micro hóa và khí định hình được cấp và còn lại trong vùng định hình trong thời gian lưu mong muốn;

vùng chia tách và thu gom, trong đó chất dạng tinh thể được micro hóa được định hình được tách ra khỏi khí định hình và hoạt chất được định hình được thu gom.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là sơ đồ thể hiện một phương án của hệ thống được bộc lộ trong bản mô tả này để định hình theo quy trình của chất dạng tinh thể được micro hóa.

Fig.2 là sơ đồ thể hiện một phương án của hệ thống được bộc lộ trong bản mô tả này để định hình theo quy trình của chất dạng tinh thể được micro hóa.

Fig.3A là hình vẽ một mặt thể hiện một phương án của cụm đầu phân tán như được mô tả trong sáng chế.

Fig.3B là hình vẽ mặt khác thể hiện một phương án của cụm đầu phân tán như được mô tả trong sáng chế.

Fig.3C là hình vẽ mặt cắt thể hiện một phương án của cụm đầu phân tán.

Fig.4A là hình vẽ mặt cắt thể hiện một phương án của cụm đầu trộn như được mô tả trong sáng chế.

Fig.4B là hình vẽ mặt cắt thể hiện phương án khác của cụm đầu trộn như được mô tả trong sáng chế.

Fig.5 là đồ thị mô tả sự phân bố kích thước hạt không bền của mẫu glycopyrrolat được micro hóa tiêu chuẩn như được thảo luận trong ví dụ 1.

Fig.6A là ảnh hiển vi điện tử thể hiện hình thái học vô định hình của mẫu glycopyrrolat được micro hóa tiêu chuẩn như được thảo luận trong ví dụ 1.

Fig.6B là ảnh hiển vi điện tử thể hiện sự nấu chảy và kết tụ của mẫu glycopyrrolat được micro hóa tiêu chuẩn sau khi lộ ra như được thảo luận trong ví dụ 1.

Fig.7 là đồ thị mô tả sự phân bố kích thước hạt bền của mẫu glycopyrrolat được micro hóa được định hình như được thảo luận trong ví dụ 1.

Fig.8A là ảnh hiển vi điện tử thể hiện hình thái học vô định hình của mẫu glycopyrrolat được micro hóa được định hình như được thảo luận trong ví dụ 1.

Fig.8B là ảnh hiển vi điện tử thể hiện độ ổn định tăng lên của mẫu glycopyrrolat được micro hóa được định hình sau khi lộ ra như được thảo luận trong ví dụ 1.

Fig.9 đề xuất đường đẳng nhiệt hấp thụ hơi etanol ở 25°C cho các chất budesonit được micro hóa được chuẩn bị trong ví dụ 2.

Fig.10 bao gồm các ảnh hiển vi SEM của các chất budesonit được micro hóa được chuẩn bị trong ví dụ 2.

Fig.11 đề xuất đường đẳng nhiệt hấp thụ hơi etanol ở 25°C cho các chất budesonit được micro hóa được chuẩn bị trong ví dụ 3.

Fig.12 bao gồm các ảnh hiển vi SEM của các chất fluticason được micro hóa được chuẩn bị trong ví dụ 3.

Fig.13 đề xuất đường đẳng nhiệt hấp thụ hơi nước ở 25°C cho các chất đường mía được micro hóa được chuẩn bị trong ví dụ 4.

Fig.14 bao gồm các ảnh hiển vi SEM của các chất đường mía được micro hóa được chuẩn bị trong ví dụ 4.

Fig.15 là đồ thị minh họa sự phân bố kích thước hạt của chất đường mía được micro hóa, được định hình được chuẩn bị trong ví dụ 4.

Fig.16 minh họa đường cong mềm dẻo được làm ví dụ, mà thể hiện Tg của chất dạng vô định hình đã biết dưới dạng hàm của hàm lượng dung môi.

Fig.17 minh họa đường đẳng nhiệt hấp thụ để làm ví dụ, biểu thị lượng dung môi trong chất dạng vô định hình dưới dạng hàm của sự hoạt động dung môi ở nhiệt độ đã biết.

Fig.18 minh họa đồ thị độ ổn định để làm ví dụ của glycopyrrolat.

Fig.19 là đồ thị thể hiện một phương án của hệ thống được bộc lộ trong bản mô tả này được tạo cấu hình để tạo điều kiện thuận lợi cho nhiều bước định hình.

Fig.20 là đồ thị thể hiện phương án khác của hệ thống được bộc lộ trong bản mô tả này được tạo cấu hình để tạo điều kiện thuận lợi cho nhiều bước định hình.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hệ thống và phương pháp để định hình chất dạng tinh thể dạng hạt được mô tả trong bản mô tả này. Phương pháp định hình chất dạng tinh thể dạng hạt theo phần mô tả này nói chung là bao gồm các bước (i) tạo ra chất dạng hạt cần được định hình, (ii) cấp vật liệu cần được định hình vào vùng trộn nơi mà chất này được kết hợp với khí định hình, (iii) duy trì việc tiếp xúc chất với khí định hình trong vùng định hình trong thời gian lưu mong muốn, (iv) tách chất được định hình ra khỏi khí định hình và (v) thu gom chất định hình. Trong việc thực hiện quy trình định hình theo phần mô tả, chất cần được định hình thông thường được cuốn vào hoặc được son khí hóa trong khí cấp mà được trộn với khí định hình và chất dạng hạt còn lại được cuốn vào, lơ lửng, hoặc son khí hóa trong khí định hình vì chất này di chuyển qua vùng định hình. Bản chất của khí định hình và thời gian lưu của chất dạng hạt trong vùng định hình được kiểm soát để thực hiện sự ủ hoặc biến đổi pha của chất.

Theo các phương án nhất định, hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được làm thích ứng để định hình chất dạng tinh thể đơn. Theo các phương án khác, hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được làm thích hợp để định hình đồng thời hai hoặc nhiều chất dạng tinh thể. Ví dụ, nơi hai hoặc nhiều chất cần được định hình một cách đồng thời, các chất này có thể được đưa vào vùng định hình dưới dạng hỗn hợp hoặc các chất độc lập được cấp qua các đầu vào riêng rẽ.

Ngoài ra, hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được tạo cấu hình và được làm thích ứng để tạo ra một hoặc nhiều bước định hình. Ví dụ, theo các phương án nhất định, hệ thống và phương pháp có thể được làm thích ứng để tạo ra khí định hình và vùng định hình mà tùy thuộc chất dạng hạt vào các điều kiện ủ, nhờ đó chất dạng vô định hình được chuyển đổi thành kết cấu tinh thể ổn định hơn và lượng chất vô định hình của chất dạng tinh thể được làm giảm hoặc loại trừ một cách đáng kể. Theo các phương án khác, hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được làm thích ứng cho chất dạng tinh thể dạng hạt ủ bằng cách làm giảm sự có mặt của (các) dung môi thừa.

Theo các phương án như vậy, hệ thống và phương pháp có thể được làm thích hợp để tạo ra khí định hình và vùng định hình mà tùy thuộc chất dạng hạt vào các điều kiện ủ nhờ đó dung môi thừa trong chất dạng tinh thể được làm giảm, loại bỏ, hoặc thay thế bởi, ví dụ, sự bốc hơi hoặc bởi sự trao đổi dung môi. Theo các phương án khác, hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được làm thích ứng để làm giảm hoặc loại trừ lượng chất vô định hình và làm giảm hoặc loại trừ sự có mặt của (các) dung môi thừa. Theo các phương án như vậy, các quy trình ủ khác nhau có thể được thực hiện một cách đồng thời (ví dụ, bằng cách sử dụng khí định hình và vùng định hình mà dùng để làm giảm cả lượng chất vô định hình và sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi trong chất dạng tinh thể) hoặc liên tiếp bằng cách sử dụng các môi trường định hình sơ cấp và thứ cấp.

Nơi hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này được làm thích ứng để làm giảm lượng chất vô định hình, mà không bị giới hạn bởi học thuyết hạt, hiện có thể tin rằng chất dạng vô định hình có trong chất dạng hạt kết tinh trải qua sự chuyển đổi từ pha vô định hình thành pha kết tinh trước trên bởi việc làm mềm dẻo hoặc sự phân hủy khoanh vùng được theo sau bởi sự kết tinh của chất dạng vô định hình. Việc ủ của chất dạng hạt, bao gồm chất được micro hóa, như được mô tả trong bản mô tả này hoạt động để làm giảm lượng chất dạng vô định hình và bảo quản sự phân bố kích thước hạt mong muốn của chất dạng hạt bằng cách hạn chế sự nóng chảy, kết tụ và/hoặc tích tụ của các hạt được micro hóa dưới dạng kết quả của sự làm mềm dẻo hoặc sự phân hủy khoanh vùng mà có thể xảy ra ở các chất không được ủ. Theo các phương án cụ thể, phương pháp được mô tả trong bản mô tả này tạo ra việc làm giảm về lượng chất vô định hình so với chất không được định hình ít nhất là 50%. Ví dụ, theo các phương án như vậy, phương pháp được mô tả trong bản mô tả này tạo ra việc làm giảm về lượng chất vô định hình so với chất không được định hình ít nhất là 75% và ít nhất là 90%.

Hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này được làm phù hợp để định hình phạm vi rộng các chất dạng tinh thể dạng hạt mà bao gồm, ví dụ, chất dạng vô định hình (ví dụ, các hạt được tạo thành của chất dạng vô định hình hoặc các hạt kết tinh mà bao gồm một hoặc nhiều vùng chất dạng vô định hình)

và/hoặc dung môi thừa. Ví dụ, hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này thích hợp cho ứng dụng đối với các chất thể hiện các đặc tính lý hóa khác nhau (ví dụ, các chất hòa tan trong nước và các chất hòa tan trong các dung môi hữu cơ) và hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này ứng dụng được cho các chất được chuẩn bị cho và hữu dụng trong phạm vi rộng gồm các sản phẩm và quy trình, bao gồm, ví dụ, các quy trình hóa công, các sản phẩm và các phụ gia thực phẩm, các mỹ phẩm, các sản phẩm dinh dưỡng và các công thức, như các sản phẩm bổ sung dinh dưỡng, các sản phẩm và các công thức dinh dưỡng, các hoạt chất dược và các tá dược. Về ngữ cảnh các phụ gia thực phẩm và các sản phẩm dinh dưỡng, ví dụ, trong số nhiều sản phẩm khác, hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để cải thiện độ ổn định lý hóa của một hoặc nhiều các chất sau: đường hóa học; xyclamat; xacarin; stevia; sucralose; các amino axit; các vitamin; các khoáng chất nhằm bổ sung dinh dưỡng; creatin; và vitamin C.

Mặc dù không chỉ bị giới hạn ở các ứng dụng như vậy, để thuận tiện cho phần mô tả và ví dụ minh họa, sáng chế và các ví dụ dùng để thử nghiệm nêu ra trong bản mô tả này mô tả hệ thống và phương pháp trong ngữ cảnh các chất dạng tinh thể được micro hóa để sử dụng trong các sản phẩm dược. Việc micro hóa hoạt chất kết tinh và chất tá dược thường được sử dụng và có thể hữu ích trong việc tạo ra các hợp chất dược vì nhiều lý do. Ví dụ, đối với các hoạt chất hoặc tá dược đã cho, hình thái học kết tinh là hình thái học ổn định nhất về mặt lý hóa, tuy nhiên thường là có lợi để làm giảm sự phân bố kích thước hạt của các chất dạng tinh thể để tạo điều kiện thuận lợi cho việc cấp (ví dụ, việc micro hóa để cho phép sự hô hấp hoặc sự cấp ở phổi hoặc để tạo ra các đặc tính tạo thành được cải thiện, hiệu năng cấp, hiệu năng phân hủy và/hoặc khả năng sinh học). Tuy nhiên, nơi mà chất được micro hóa được sử dụng, việc bảo quản độ ổn định lý hóa của các hạt được micro hóa nói chung là cũng quan trọng để duy trì hiệu quả và thời hạn sử dụng của các sản phẩm dược kết hợp các chất như vậy. Mặc dù, chúng được mô tả trong ngữ cảnh của các chất được micro hóa, hệ thống và phương pháp theo phần mô tả có thể được sử dụng để định hình các chất dạng tinh thể khác nhau thể hiện sự phân bố kích thước hạt mà cho phép chất cần được cuốn vào, lo

lửng, hoặc son khí hóa trong khí định hình chứa trong vùng định hình trong thời gian lưu đủ để ủ chất lựa chọn.

Các hoạt chất mà có thể được cấp hoặc tạo thành dưới dạng chất dạng tinh thể có thể được xử lý bằng cách sử dụng hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Hệ thống và phương pháp trong phần mô tả thích hợp cho các hoạt chất hòa tan trong nước cũng như cho các hoạt chất hòa tan trong các dung môi hữu cơ. Các ví dụ về các hoạt chất mà có thể được xử lý theo phương pháp này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất chủ vận beta, các chất đối kháng thụ thể muscarin, các corticosteroid, các chất ức chế PDE4, các chất chống lây nhiễm, các thuốc lợi tiểu, các thuốc kiểm chế hoạt động của cơ quan cảm thụ beta, các statin, các thuốc kháng viêm, bao gồm các hoạt chất thuốc kháng viêm không xteroid, các thuốc giảm đau và các hoạt chất thể hiện sự kết hợp của một hoặc nhiều hiệu ứng dược lý có trước (ví dụ, các phân tử hai hoặc nhiều chức năng, chẳng hạn như, ví dụ, chất đối kháng thụ thể muscarin và chất chủ vận beta hai chức năng).

Các ví dụ cụ thể hơn về các hoạt chất thích hợp để xử lý bằng cách sử dụng hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm xteroid, các chất đối kháng thụ thể muscarin, các chất chủ vận beta và các hợp chất hai chức năng thể hiện, ví dụ, hoạt động của các chất đối kháng thụ thể muscarin và các chất chủ vận beta được phù hợp cho việc cấp cho việc hô hấp hoặc ở phổi. Các hoạt chất như vậy bao gồm, ví dụ, các chất chủ vận beta tác động trong thời gian ngắn, ví dụ, bitolterol, carbuterol, fenoterol, hexoprenalin, isoprenalin (isoproterenol), levosalbutamol, orciprenalin (metaproterenol), pirbuterol, procaterol, rimiterol, salbutamol (albuterol), terbutalin, tulobuterol, reproterol, ipratropium và epinephrin; chất kích thích cơ quan thụ cảm tạo adrenalin β_2 tác động trong thời gian dài, ví dụ, bambuterol, clenbuterol, formoterol và salmeterol; chất kích thích cơ quan thụ cảm tạo adrenalin β_2 tác động trong thời gian dài, ví dụ, carmoterol, milveterol, indacaterol và các chất kích thích chứa saligenin hoặc indol và β_2 nhận được từ adamantyl; các corticosteroid, ví dụ, beclomethason, budesonit, ciclesonit, flunisolit, fluticason, methyl-prednisolon, mometason, prednison và trimacinolon; các thuốc kháng viêm, ví dụ, fluticason propionat,

beclometason dipropionat, flunisolit, budesonit, tripedan, cortison, prednison, prednisilon, dexamethason, betamethason, hoặc triamcinolon acetonit; các thuốc ho, ví dụ, noscapin; các thuốc trị hen suyễn, ví dụ, ephedrin, adrenalin, fenoterol, formoterol, isoprenalin, metaproterenol, salbutamol, albuterol, salmeterol, terbutalin; và các chất đối kháng thụ thể muscarin, bao gồm các chất đối kháng thụ thể muscarin tác động trong thời gian dài, ví dụ, glycopyrronium, dexipirronium, scopolamin, tropicamit, pirenzepin, dimenhydrinat, tiotropium, darotropium, aclidinium, trospium, ipatropium, atropin, benzatropin, hoặc oxitropium.

Khi thích hợp, các hoạt chất được định hình bằng cách sử dụng hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được tạo ra dưới dạng các muối (ví dụ, muối kim loại kiềm hoặc muối amin hoặc dưới dạng các muối bổ sung axit), este, solvat (các hydrat), các chất dẫn xuất, hoặc nền tự do. Ngoài ra, các hoạt chất có thể là ở dạng đồng phân hoặc hỗn hợp các dạng đồng phân bất kỳ, ví dụ, dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh thuận, hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh, dưới dạng các chất triệt quang hoặc dưới dạng các hỗn hợp của chúng. Về vấn đề này, dạng của hoạt chất có thể được lựa chọn để tối ưu hóa hoạt động và/hoặc độ ổn định.

Hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này còn có thể áp dụng cho các tá dược, các chất phụ gia, các chất mang, v.v.. được sử dụng trong các công thức dược học. Các chất như vậy có thể được xử lý theo các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này một cách độc lập hoặc trong các hỗn hợp thích hợp để công thức hóa. Mặc dù, không chỉ giới hạn ở các ví dụ cụ thể này, hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để cải thiện độ ổn định lý hóa của sucroza, a-lactose monohydrat, mannitol, axit citric, glucoza, maltoza, arabinoza, xyloza, riboza, fructoza, mannoza, galactoza, sorboza, trehaloza, sorbitol, xylitol, maltodextrin và isomaltol.

Nơi mà chất dạng tinh thể được micro hóa được định hình bằng cách sử dụng phương pháp hoặc hệ thống được mô tả trong bản mô tả này, chất có thể được tạo ra thể hiện phạm vi rộng của sự phân bố kích thước các hạt mong muốn bằng cách sử dụng kỹ thuật micro hóa thích hợp bất kỳ. Trong tình trạng của phần

mô tả này, thuật ngữ “được micro hóa” đề cập đến các chất thể hiện kích thước trung bình lớn bằng, ví dụ, 500 micro và các quy trình “micro hóa” này đề cập đến phương pháp xử lý thích hợp bất kỳ nhờ đó chất dạng tinh thể được micro hóa được tạo ra. Kích thước hạt hoặc sự phân bố kích thước hạt mong muốn của chất dạng tinh thể được định hình theo phần mô tả này sẽ tùy thuộc vào, trong số các yếu tố khác nhau, bản chất của chất và việc sử dụng mong muốn của chúng hoặc ứng dụng của chất. Các kỹ thuật thích hợp để chuẩn bị và đề xuất chất dạng tinh thể được micro hóa bao gồm, ví dụ, các quy trình xay hoặc cán, bao gồm các quy trình xay ướt và xay phun, sự kết tủa từ các dung môi siêu tới hạn và gần tới hạn, tạo dạng đồng nhất áp suất cao, làm khô phun, làm khô lạnh phun, hoặc làm khô lạnh. Các ví dụ về bằng sáng chế tham chiếu đến các phương pháp thích hợp để thu được các hạt tinh thể được micro hóa bao gồm, ví dụ, trong bằng sáng chế Mỹ số 6063138, bằng sáng chế Mỹ số 5858410, bằng sáng chế Mỹ số 5851453, bằng sáng chế Mỹ số 5833891, bằng sáng chế Mỹ số 5707634 và công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2007/009164.

Mặc dù kích thước trung bình của chất được micro hóa có thể lớn bằng 500 μm , thường là kích thước chất được micro hóa cần, sự phân bố kích thước hạt chất sẽ là nhỏ hơn một cách đáng kể. Ví dụ, trong nhiều trạng thái đòi hỏi chất được micro hóa, chất sẽ thể hiện kích thước hạt trung bình bằng hoặc nhỏ hơn 100 μm . Trong trạng thái các hoạt chất hoặc các chất được chuẩn bị để sử dụng trong các công thức dược học, kích thước hạt trung bình của chất được micro hóa có thể nhỏ hơn 50 μm hoặc thậm chí 10 μm . Ở nơi mà chất được micro hóa được định hình theo các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này là các tá dược hoặc hoạt chất cần được sử dụng trong sản phẩm dược cho cấp trong phổi, chất được micro hóa được điều chế để thể hiện sự phân bố kích thước hạt mà tạo điều kiện thuận lợi cho việc cấp trong phổi. Theo các phương án như vậy, ví dụ, chất được micro hóa có thể thể hiện sự phân bố kích thước hạt trong đó ít nhất 90% các hạt hoạt chất về thể tích thể hiện đường kính quang học là bằng khoảng hoặc ít hơn 10 μm . Theo các phương án như vậy khác, chất được micro hóa có thể thể hiện sự phân bố kích thước hạt trong đó ít nhất 90% các hạt hoạt chất về thể tích thể hiện đường kính quang học được chọn nằm trong khoảng từ 10 μm đến 1 μm , từ 9 μm

đến 1 μm , từ 8 μm đến 1 μm , từ 7 μm đến 1 μm , từ 5 μm đến 2 μm và từ 3 μm đến 2 μm . Theo các phương án khác nữa, nơi mà chất được micro hóa được chuẩn bị để sử dụng trong sản phẩm được cho cho việc cấp trong phổi, chất được micro hóa có thể thể hiện sự phân bố kích thước hạt trong đó ít nhất 90% các hạt hoạt chất về thể tích thể hiện đường kính quang học được chọn từ bằng hoặc nhỏ hơn 10 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 9 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 8 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 7 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 6 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 5 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 4 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 3 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 2 μm , hoặc bằng hoặc nhỏ hơn 1 μm .

Các phương án, nói chung là như được mô tả trong bản mô tả này, sẽ hiểu một cách dễ dàng rằng là để làm ví dụ. Việc mô tả chi tiết hơn về hệ thống và phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này không dự định hạn chế phạm vi của sáng chế, nhưng chỉ là đại diện của các phương án khác nhau.

I. Các định nghĩa

Trừ phi được xác định một cách cụ thể nếu không thì, các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này có ý nghĩa thông thường của chúng như được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật được đề cập. Các thuật ngữ sau được xác định một cách cụ thể nhằm mục đích rõ ràng.

Thuật ngữ “hoạt chất” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm chất, chất gây nghiện, hợp chất, chất tổng hợp hoặc chất khác bất kỳ mà có thể được sử dụng trên, hoặc được thực hiện trên người hoặc động vật nhằm mục đích bất kỳ, bao gồm chất, chất gây nghiện, hợp chất, chất tổng hợp hoặc chất khác bất kỳ mà tạo ra chất dinh dưỡng, thuốc chữa bệnh, dược chất, dược lý, chất chẩn đoán, mỹ phẩm, các chất phòng bệnh và/hoặc hiệu ứng điều chỉnh miễn dịch. Thuật ngữ “hoạt chất” có thể được sử dụng một cách hoán đổi với các thuật ngữ, “thuốc gây nghiện,” “dược phẩm,” “dược dụng,” “chất gây nghiện,” “thành phần hoạt dược,” “hoạt chất dược,” hoặc “thuốc chữa bệnh.” Như được sử dụng trong bản mô tả này “hoạt chất” còn có thể bao gồm sản phẩm tự nhiên hoặc sản phẩm nội cân bằng (các sản phẩm tự nhiên hoặc nội cân bằng) mà nói chung là không được coi là thuốc chữa bệnh.

Thuật ngữ “ủ” đề cập đến sự thay đổi lý hóa hoặc sự biến đổi pha trong chất mà khiến cho độ ổn định lý hóa được cải thiện. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “ủ” đề cập đến quy trình nhờ đó lượng chất vô định hình trong chất dạng hạt tinh thể được làm giảm hoặc bị loại trừ. Theo các phương án khác, thuật ngữ “ủ” đề cập đến quy trình nhờ đó dung môi thừa chứa trong chất dạng hạt tinh thể được làm giảm hoặc bị loại trừ bởi, ví dụ, sự bay hơi và/hoặc trao đổi dung môi. Theo các phương án khác nữa, hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể ủ chất dạng hạt tinh thể bằng cả cách làm giảm lượng chất vô định hình và làm giảm sự tồn tại của dung môi thừa.

Thuật ngữ “định hình,” như được sử dụng trong bản mô tả này, nói chung là đề cập đến các phương pháp và các quy trình mà có thể được sử dụng để cải thiện độ ổn định lý hóa của chất dạng tinh thể dạng hạt. Theo các phương án cụ thể, thuật ngữ “định hình” đề cập đến các phương pháp mà tạo ra việc ủ được kiểm soát của chất dạng hạt.

Thuật ngữ “sự biến đổi pha” đề cập đến sự thay đổi về kích thước của các tinh thể tồn tại trong chất dạng tinh thể dạng hạt. Theo các phương án cụ thể, ủ của chất bằng cách sử dụng hệ thống hoặc phương pháp định hình được mô tả trong bản mô tả này khiến cho sự biến đổi pha được lựa chọn từ, ví dụ, sự loại bỏ của dung môi của tinh thể, sự thay thế của dung môi của tinh thể, sự thay đổi pha từ vô định hình thành tinh thể, hoặc sự thay đổi pha về kết cấu vật lý nhưng ngoại trừ sự thay đổi pha từ vô định hình thành tinh thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “lý hóa” đề cập đến một hoặc cả hai sự ổn định lý hóa của chất.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “kiềm chế” đề cập đến sự làm giảm, sự ngăn ngừa, hoặc sự làm chậm của quy trình, sự kiện, hoặc đặc tính đã cho bất kỳ.

Khi được sử dụng để đề cập đến chất dạng hạt được định hình được mô tả trong bản mô tả này, các thuật ngữ “độ ổn định vật lý” và “độ bền vật lý” đề cập đến chất tổng hợp mà chịu được một hoặc nhiều sự nấu chảy hạt, sự tích tụ, sự kết tụ và các sự thay đổi kích thước hạt. Theo các phương án nhất định, độ ổn định vật lý có thể được đánh giá thông qua việc để lộ chất dạng hạt ra các điều

kiện suy giảm tăng tốc, như nhiệt độ và/hoặc độ ẩm tăng lên chẳng hạn như được mô tả trong bản mô tả này.

Khi được đề cập trong bản mô tả này, thuật ngữ “đường kính quang học” chỉ ra kích thước hạt khi được đo bằng cách sử dụng máy phân tích kích thước hạt nhiều xạ laze được trang bị thiết bị bào chế bột khô (ví dụ, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Germany).

II. Hệ thống để định hình chất dạng tinh thể dạng hạt

Fig.1 thể hiện hình vẽ minh họa dưới dạng giản đồ của một phương án của hệ thống để định hình chất dạng tinh thể dạng hạt theo phần mô tả này. Hệ thống 100 bao gồm vùng cấp 110, trong đó một hoặc nhiều chất dạng tinh thể (ví dụ, một hoặc nhiều hoạt chất được hoặc các tá được chấp nhận được về được) có thể được cấp và được điều chế để trộn với khí định hình. Hệ thống còn bao gồm vùng cấp khí định hình 120. Khí định hình được cấp từ vùng cấp khí định hình 120 và theo các phương án nhất định, khí định hình này được tạo ra trong vùng cấp khí định hình 120. Chất dạng hạt tinh thể và khí định hình có thể được đưa vào trong vùng trộn 130, sau đó chúng đi vào vùng định hình 140. Vùng định hình 140 bao gồm không khí được kiểm soát có mặt và được duy trì trong khoang định hình. Không khí được kiểm soát bao gồm khí định hình và khí cấp bất kỳ được sử dụng để cấp chất dạng hạt tinh thể và chất dạng hạt được định hình còn lại được cuốn vào, lơ lửng, hoặc son khí hóa trong không khí được kiểm soát trong khoang định hình. Chất dạng tinh thể trải qua quá trình ủ trong vùng định hình 140 vì chất này được duy trì trong vùng định hình 140 trong thời gian lưu mong muốn. Chất được micro hóa có thể được tách ra khỏi khí định hình và được thu gom từ vùng định hình 140 trong vùng tách và thu gom 150, mà có thể bao gồm bất kỳ trong số các bộ phận cấu thành đã biết được làm phù hợp với việc thu gom chất được micro hóa.

Bản chất của phạm vi bất kỳ nhờ đó việc ủ của chất dạng hạt diễn ra có thể được không chế bởi thời gian lưu của chất trong vùng định hình và bởi các đặc tính của khí định hình, bao gồm, ví dụ sự tồn tại và sự tập trung của một hoặc nhiều dung môi và nhiệt độ, vận tốc dòng và hướng hoặc sự nhiễu loạn dòng của

khí định hình. Theo một số phương pháp của hệ thống được bộc lộ trong bản mô tả này, thời gian lưu của các hạt hoạt chất được micro hóa trong vùng định hình 140 có thể được khống chế bởi dạng hình học của vùng định hình 140 hoặc bằng vận tốc dòng của khí định hình qua vùng định hình 140.

Chất cần được định hình có thể được đề xuất cho vùng cấp 110 dưới dạng mà thích hợp cho các chất và quy trình định hình được chọn. Nơi mà chất dạng hạt thể hiện sự phân bố kích thước hạt mong muốn được mong muốn, chất có thể được điều chế để thể hiện sự phân bố kích thước hạt đích trước khi đưa vào trong vùng cấp 110. Theo phương án như vậy, chất dạng hạt có thể được cấp từ vùng cấp 110 vào trong vùng trộn 130 bằng cách sử dụng thiết bị hoặc hệ thống thích hợp bất kỳ cho việc cấp được khống chế của bột hoặc chất dạng hạt ở tỷ lệ cấp mong muốn. Việc cấp được khống chế của chất dạng hạt thông thường sẽ bao gồm việc cuốn chất dạng hạt trong bộ phận cấu thành phân tán, chẳng hạn như, ví dụ khí cấp thích hợp cho việc phân tán và sự cấp của chất dạng hạt vào trong vùng trộn 130 và/hoặc vùng định hình 140.

Theo các phương án nhất định, chất dạng hạt có thể được tùy thuộc vào quy trình micro hóa trong vùng cấp 110. Theo các phương án như vậy, vùng cấp 110 có thể bao gồm thiết bị hoặc hệ thống mà các quy trình chất dạng tinh thể tạo ra chất dạng hạt được micro hóa mà thể hiện sự phân bố kích thước hạt mong muốn. Nơi mà vùng cấp 110 bao gồm thiết bị hoặc hệ thống thích hợp để thực hiện sự micro hóa của chất dạng tinh thể được lựa chọn, vùng cấp 110 có thể kết hợp một hoặc một số bất kỳ các thiết bị hoặc hệ thống đã biết cho việc micro hóa. Ví dụ, chất dạng tinh thể có thể được micro hóa trong vùng cấp 110 bằng cách sử dụng quy trình xay và quy trình nghiền đã biết, các quy trình kết tinh hoặc kết tinh lại đã biết, hoặc các quy trình kết tinh đã biết áp dụng sự kết tủa từ các dung môi siêu tới hạn và gần tới hạn, việc làm khô phun, việc làm khô lạnh phun, hoặc việc làm khô lạnh.

Theo các phương án nơi mà vùng cấp 110 bao gồm thiết bị micro hóa, vùng trộn 130 và/hoặc vùng định hình 140 có thể được nối về thao tác với thiết bị micro hóa. Theo các phương án như vậy, chất dạng tinh thể có thể được xử lý để thể hiện sự phân bố kích thước hạt đích trong vùng cấp 110 và, trước khi thu gom,

ngay lập tức được cấp vào vùng trộn 130 trong khi các hạt còn lại được vận chuyển bằng máy bay vì chúng ra từ thiết bị micro hóa. Do đó, hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này cho phép định hình chất được micro hóa dưới dạng một dây nhưng tích hợp bước trong quy trình sản xuất và thu gom chất dạng tinh thể được micro hóa. Các việc định hình “theo hàng” hoặc “theo quy trình” như vậy của chất dạng tinh thể được micro hóa tạo ra các lợi ích được kết hợp với việc ủ đạt được bởi quy trình định hình, trong khi cũng loại trừ nhu cầu thực hiện quy trình thứ nhất để sản xuất chất được micro hóa (hoặc kích thước gãy vụn) được theo sau bởi quy trình định hình thứ hai, tách để ủ chất được micro hóa.

Vùng trộn 130 được minh họa trên Fig.1 được thể hiện dưới dạng tách biệt so với vùng định hình 140. Theo phương án như vậy, chất dạng tinh thể cần được định hình (như, ví dụ, chất được micro hóa lơ lửng hoặc cuốn vào trong khí cấp) và khí định hình được cấp vào vùng trộn 130 trước lối vào của chúng vào trong vùng định hình 140. Vùng trộn 130 có thể được tạo cỡ và được tạo cấu hình như mong muốn để đạt được việc trộn mong muốn của chất dạng hạt và khí định hình. Theo các phương án nhất định, vùng trộn 130 có thể bao gồm cụm đầu phân tán trong đó cả chất dạng hạt và khí định hình được cấp và được đưa trực tiếp vào trong vùng định hình 140. Mặt khác, theo các phương án khác, vùng trộn 130 có thể là một vùng trong vùng định hình 140 nơi mà chất dạng hạt và khí định hình được cấp vào trong vùng định hình theo cách mà thực hiện việc trộn đòi hỏi cho việc ủ chất dạng hạt trong vùng định hình. Theo các phương án như vậy, chất được micro hóa có thể được đưa vào trong vùng định hình dưới dạng chất dạng hạt được cuốn vào hoặc được son khí hóa trong khí cấp và khí định hình có thể được đưa vào trong khoang định hình sao cho khí định hình bắt đầu trộn với khí cấp và chất được micro hóa được dốc vào trong đó nhờ lối vào vào trong vùng định hình 140.

Vùng định hình 140 có thể được tạo thành trong khoang định hình, mà có thể được đề xuất bởi kết cấu bất kỳ, như cột, thùng, ống, phễu, cuộn, hoặc bộ phận tương tự chẳng hạn, thích hợp để duy trì không khí được khống chế và tiếp nhận chất dạng hạt và khí định hình. Các đặc tính của không khí được khống chế trong vùng định hình 140 có thể được điều chỉnh để đạt được việc định hình mong

muốn của một hoặc nhiều chất dạng hạt được lựa chọn. Theo các phương án cụ thể, khí định hình được cấp ở tốc độ cụ thể và trộn với khí cấp ở tỷ lệ được lựa chọn. Ví dụ, khí định hình có thể được cấp vào vùng định hình 140 (ví dụ, qua cụm đầu phân tán) ở vận tốc dòng khí đích. Vận tốc dòng khí sẽ tùy thuộc vào, trong số các yếu tố khác nhau, lượng chất được micro hóa được xử lý và góc tại đó khí được đưa vào trong vùng định hình 140. Theo các phương án nhất định, khí định hình được đưa vào trong vùng định hình 140 ở vận tốc nằm trong khoảng từ 20 SCFM (1362,91 kg/phút) đến 500 SCFM (34072,67 kg/phút) và khí cấp có chất dạng hạt cần được định hình cuốn vào đó có thể được cấp ở vận tốc dòng khí nằm trong khoảng từ 20 SCFM (1362,91 kg/phút) đến 75 SCFM (5110,9 kg/phút). Tuy nhiên, tùy thuộc vào góc tại đó khí định hình và khí cấp được đưa vào trong vùng định hình 140 và bản chất của chất được xử lý, vận tốc dòng khí của cả khí định hình và khí cấp có thể được tăng đến 3300 SCFM (224879,65 kg/phút). Theo các phương án khác, khí định hình có thể được cấp ở vận tốc dòng nằm trong khoảng từ 30 SCFM (2044,36 kg/phút) đến 100 SCFM (6814,53 kg/phút) và khí cấp chứa chất được micro hóa cần được định hình có thể được cấp ở vận tốc dòng khí nằm trong khoảng từ 30 SCFM (2044,36 kg/phút) đến 60 SCFM (4088,72 kg/phút). Ngoài ra, hoặc theo một phương án khác, việc kiểm soát vận tốc tại đó khí định hình được đưa vào trong không khí được kiểm soát, các tỷ lệ của khí định hình với khí cấp có thể được lựa chọn để tạo điều kiện thuận lợi cho việc định hình của chất được micro hóa. Theo các phương án cụ thể, khí định hình được trộn với khí cấp ở tỷ lệ được lựa chọn từ 1:1, 1,2:1, 1,4:1, 1,6:1, 1,8:1, 2,0:1, 2,2:1, 2,4:1, 2,6:1, 2,8:1, 3:1, 3,2:1, 3,4:1, 3,6:1, 3,8:1 và 4:1.

Nhiệt độ của khí định hình còn có thể được kiểm soát. Việc ủ của chất dạng hạt có thể bị ảnh hưởng bởi nhiệt độ một cách đáng kể. Theo các phương án nhất định, nhiệt độ của khí định hình được lựa chọn nằm trong khoảng từ 10°C đến 100°C. Trong các ví dụ cụ thể của các phương án như vậy, nhiệt độ của khí định hình có thể được lựa chọn từ một trong số các khoảng sau, từ 10°C đến 70°C, từ 20°C đến 50°C, từ 10°C đến 50°C và từ 20°C đến 30°C, tùy thuộc vào bản chất của chất dạng hạt được xử lý.

Khí định hình cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều hơi dung môi. Theo các phương án như vậy, khí định hình bao gồm khí mang có một hoặc nhiều hơi dung môi được phân tán trong đó. Việc có mặt của hơi dung môi trong khí định hình có thể hữu dụng một cách cụ thể trong các quy trình định hình được làm thích ứng để làm giảm hoặc loại trừ lượng chất vô định hình và quy trình định hình được làm thích ứng để làm giảm hoặc loại trừ sự có mặt của (các) dung môi thừa bằng cách trao đổi dung môi.

Nơi mà dung môi được bao gồm trong khí định hình, dung môi thông thường sẽ được lựa chọn theo chất cần được định hình. Ví dụ, theo các phương án nơi mà chất cần được định hình hòa tan được trong nước, khí định hình có thể bao gồm hơi nước được mang trong khí trơ. Theo các phương án nhất định, hơi dung môi có thể là hỗn hợp của nước và nước có thể trộn lẫn với các dung môi hữu cơ (ví dụ, các rượu, keton, este, v.v.). Mặt khác, theo các phương án nơi mà chất cần được định hình không hòa tan được trong nước, nhưng thể hiện độ hòa tan trong một hoặc nhiều dung môi hữu cơ, hơi dung môi chứa trong khí định hình có thể chỉ bao gồm hơi dung môi hữu cơ, như rượu chẳng hạn (ví dụ, etanol, metanol, rượu isopropyl, v.v.), keton (ví dụ, axeton, metyl keton, etyl keton, v.v.), este (ví dụ, etyl axetat, v.v.), hơi rượu béo (ví dụ, octanol, v.v.), hoặc alkan (ví dụ, octan, nonan, v.v.), được mang trong khí trơ. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “trơ” đề cập đến khí mang mà không phản ứng được với chất được micro hóa được định hình và tốt hơn là hơi dung môi. Các ví dụ về các khí trơ bao gồm, không giới hạn ở, không khí khô được nén, nitơ, khí trơ (ví dụ, argon, heli, v.v.), cacbon đioxit và khí mang chứa trong khí định hình có thể được lựa chọn theo hơi dung môi hoặc kết hợp của các hơi dung môi cần được sử dụng trong khí định hình hoặc vùng định hình. Theo các phương án nơi mà việc định hình của chất dạng hạt bao gồm sự trao đổi dung môi, (các) dung môi chứa trong khí định hình có thể được lựa chọn để tạo ra độ an toàn và/hoặc độ ổn định lý hóa cải thiện của chất dạng hạt.

Nơi mà dung môi được bao gồm trong khí định hình, khí định hình có thể được chuẩn bị và duy trì ở nhiệt độ hoặc khoảng nhiệt độ cụ thể để duy trì dung môi dưới dạng hơi. Như đã đề cập, việc kiểm soát nhiệt độ của khí định hình còn

có thể dùng để tạo điều kiện thuận lợi cho quy trình định hình, với nhiệt độ được lựa chọn để tạo điều kiện thuận lợi cho mức ủ mong muốn trong toàn bộ thời gian lưu được lựa chọn.

Nồng độ tương đối của hơi dung môi chứa trong khí định hình còn có thể được điều chỉnh để thực hiện mức định hình mong muốn đối với các đặc tính chất khác nhau. Ví dụ, nồng độ của hơi dung môi trong khí định hình có thể được điều chỉnh dựa vào các đặc tính lý hóa của chất dạng tinh thể cần được xử lý. Theo các phương án cụ thể, độ ẩm tương đối (RH) hoặc độ bão hòa tương đối (RS) và các điều kiện nhiệt độ của khí định hình được lựa chọn để tạo ra RH hoặc RS và các điều kiện nhiệt độ mà vượt quá nhiệt độ biến đổi thủy tinh (T_g) của lượng chất vô định hình của chất được xử lý. Ví dụ, đối với mỗi trong số các dung môi được bao gồm trong khí định hình, áp suất hơi của dung môi có thể được duy trì ở áp suất hơi trong khoảng 0,05 đến 0,95 áp suất hơi bão hòa cho dung môi.

Sự kết tinh của pha vô định hình thường xảy ra một cách nhanh chóng khi chất dạng vô định hình được lộ ra ở các điều kiện mà vượt quá nhiệt độ chuyển đổi thủy tinh của nó, thường là 20°C trên nhiệt độ biến đổi thủy tinh (Lechuga-Ballesteos, D.; Miller, D. P.; Zhang, J., Residual water in amorphous solids, measurement and effects on stability. In Progress in Amorphous Food and Pharmaceutical Systems, Levine, H., Ed. Royal Society của Chemistry: London, 2002; pp 275-316). Việc lộ ra của chất dạng vô định hình ở nhiệt độ vượt quá sự chuyển đổi thủy tinh có thể đạt được mà không có mặt dung môi bất kỳ bằng cách để lộ chất dạng vô định hình ra dòng không khí nóng trên nhiệt độ chuyển đổi thủy tinh của nó. Tuy nhiên, nhiệt độ biến đổi thủy tinh cũng là hàm của phần số dung môi tồn tại trong chất dạng vô định hình, hiệu quả đã biết là sự làm mềm. Sự làm mềm thường được biểu diễn bởi đường cong làm mềm, như đường cong thể hiện trên Fig.16 chẳng hạn, mà thể hiện T_g của chất dạng vô định hình đã biết dưới dạng hàm của dung môi (trong trường hợp này là nước).

Ngoài ra, hàm lượng dung môi giữ trong chất dạng vô định hình là hàm của nồng độ hơi của dung môi bao quanh chất rắn vô định hình. Việc này có thể được minh họa bởi đường đẳng nhiệt hấp thụ được tạo ra trên Fig.17. Đường đẳng nhiệt hấp thụ của chất đã biết là đại diện cho lượng dung môi trong chất dạng vô

định hình dưới dạng hàm của độ hoạt động dung môi (mà tỷ lệ với tỷ lệ áp suất hơi dung môi trên áp suất hơi dung môi bão hòa) ở nhiệt độ đã biết.

Đường cong làm mềm dẻo chuyển đổi thủy tinh và đường đẳng nhiệt hấp thụ có thể được kết hợp để tạo nên sơ đồ ổn định dưới dạng sơ đồ được thể hiện trên Fig.18 cho chất được lựa chọn. Sơ đồ ổn định được thể hiện trên Fig.18 là sơ đồ được tạo ra cho glycopyrrolat. Sơ đồ ổn định có thể được sử dụng để lựa chọn các điều kiện vận hành cho hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này mà thúc đẩy việc ủ nhanh của chất dạng tinh thể được lựa chọn để định hình. Ví dụ, như được minh họa trên Fig.18, trong trường hợp sự kết tinh nhanh glycopyrrolat của chất dạng vô định hình sẽ xảy ra ở $RH > 50\%$ nằm trong khoảng từ 20 đến 40°C và ở 60°C nó sẽ chỉ đòi hỏi $RH 10\%$ để thúc đẩy việc ủ.

Bản chất và mức độ ủ mà diễn ra trong vùng định hình còn có thể được điều chỉnh bằng cách thay đổi thời gian lưu của chất dạng hạt trong vùng định hình 140. Thời gian lưu là thời gian trung bình chất dạng hạt tồn tại trong vùng định hình 140. Thời gian lưu của chất dạng hạt trong vùng định hình 140 có thể được điều chỉnh bởi các thay đổi một hoặc nhiều biến của các quy trình khác nhau. Ví dụ, thể tích hoặc các kích thước của khoang định hình có thể được thay đổi, để tạo ra thời gian lưu dài hơn hoặc ngắn hơn, với, ví dụ, thể tích cao hơn tương đối hoặc các kích thước vật lý lớn hơn nói chung là dẫn đến các thời gian lưu dài hơn tương đối. Các vận tốc dòng và các nhiệt độ của một hoặc cả hai khí định hình và khí cấp còn có thể được điều chỉnh để ảnh hưởng đến thời gian lưu. Ngoài ra, cách nhồi đổ khí định hình hoặc khí cấp được đưa vào trong khoang định hình có thể ảnh hưởng đến thời gian lưu hạt. Dưới dạng một ví dụ, việc đưa vào khí định hình và/hoặc khí cấp theo cách mà tạo ra nói chung là dòng tuyến tính qua khoang định hình có thể tạo ra thời gian lưu tương đối ngắn hơn so với việc đưa vào (các) khí tương tự theo cách mà tạo ra sự phân tán tái tuần hoàn hỗn loạn hơn của (các) khí.

Nói chung là, thời gian lưu của chất dạng hạt trong khoang định hình có thể được lựa chọn nằm trong khoảng từ 0,5 giây đến một vài phút. Theo các phương án cụ thể, thời gian lưu có thể lên đến 10 phút hoặc 600 giây. Theo các phương án cụ thể, thời gian lưu có thể được lựa chọn nằm trong khoảng từ 0,5 giây đến 10

giây, 0,5 đến 20 giây, 0,5 đến 30 giây, 0,5 đến 40 giây và 0,5 đến 50 giây. Theo các phương án nhất định như vậy, chất dạng hạt có thể được định hình bởi khí định hình trong thời gian lưu được lựa chọn từ khoảng 0,5 giây, 1 giây, 1,5 giây, 2 giây, 2,5 giây, 3 giây, 3,5 giây, 4 giây, 5 giây, 6 giây, 7 giây, 8 giây, 9 giây và 10 giây.

Sau khi chất dạng hạt đã được ủ trong vùng định hình 140, chất được định hình được tách ra khỏi khí định hình và được thu gom trong vùng tách và thu gom 150. Chất được micro hóa có thể được tách và được thu gom từ khí định hình bằng cách sử dụng các kỹ thuật thu gom hạt và thiết bị đã biết. Theo các phương án nhất định của hệ thống được bộc lộ trong bản mô tả này, chất được micro hóa có thể tiếp tục ủ một chút trong vùng tách và thu gom 150. Vùng thu gom 150 có thể được tạo thành bởi hoặc bao gồm bộ thu gom xyclon. Các bộ thu gom xyclon cho việc thu gom các chất dạng hạt, bao gồm các chất được micro hóa và việc tách các chất này ra khỏi khí định hình. Các bộ thu gom xyclon có sẵn trên thị trường và thích hợp để sử dụng như vùng thu gom 150 của hệ thống được mô tả trong bản mô tả này.

Ngoài thiết bị thu gom, như bộ thu gom xyclon chẳng hạn, vùng thu gom 150 có thể được tạo cấu hình để tạo điều kiện thuận lợi cho việc thu gom trực tiếp chất được xử lý. Nơi mà vùng thu gom 150 được tạo cấu hình để cho phép việc thu gom trực tiếp chất được định hình, bộ thu gom chứa trong vùng thu gom có thể phân tán một cách đơn giản sản phẩm được định hình đến đồ chứa nhờ đó chất được định hình có thể được thu gom hoặc được loại bỏ. Đồ chứa như vậy có thể bao gồm túi thu gom mà có thể được bỏ ra khỏi thiết bị thu gom, như thường được sử dụng chung với bộ thu gom xyclon. Túi thu gom có thể bịt kín được và được tạo thành bằng cách sử dụng chất mà có thể thu gom đủ chất được định hình, trong khi cũng thấm qua được đối với khí được sử dụng trong hệ thống thu gom. Theo phương án khác, bộ thu gom chứa trong vùng thu gom 150 có thể được tạo cấu hình dưới dạng khoang giữ. Theo phương án như vậy, bộ thu gom, như bộ thu gom xyclon chẳng hạn, có thể được sử dụng để tách chất được định hình ra khỏi khí định hình và thu gom chất được định hình vào trong khoang giữ nơi mà chất được định hình có thể được duy trì ở trạng thái hóa lỏng trong khoảng thời gian

mong muốn. Việc ủ của chất dạng tinh thể được xử lý theo phần mô tả này không phải luôn luôn hoàn thành dưới dạng chất ra khỏi vùng định hình 140 và có thể tiếp diễn dưới dạng chất được thu gom. Tùy thuộc vào chất được xử lý và các điều kiện ủ, có thể là có lợi để duy trì chất được định hình ở trạng thái hóa lỏng trong khoang thu gom trong khoảng thời gian đủ để cho phép tiến trình tiếp theo của quy trình ủ.

Theo các phương án khác nữa, vùng thu gom 150 có thể được tạo cấu hình để cho phép xử lý tiếp chất được định hình. Theo các phương án như vậy, vùng thu gom 150 có thể được liên kết về mặt thao tác với một hoặc nhiều hệ thống bổ sung, bao gồm hệ thống định hình bổ sung như được mô tả trong bản mô tả này, để xử lý tiếp chất được định hình. Theo các phương án như vậy, bộ thu gom chứa trong vùng thu gom 150 có thể được tạo cấu hình để cấp chất được định hình một cách trực tiếp cho quy trình xử lý tiếp theo hoặc vùng thu gom 150 có thể được tạo cấu hình để bao gồm hoặc liên kết vận hành với khoang giữ như được mô tả và minh họa trong bản mô tả này, chẳng hạn như, ví dụ, kết hợp với hệ thống được minh họa trên Fig.19 và Fig.20.

Theo một số phương án, hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để xử lý và định hình một cách đồng thời nhiều hơn một chất dạng hạt. Ví dụ, hai hoặc nhiều chất được micro hóa có thể được đưa vào một cách đồng thời trong vùng định hình. Các chất có thể được kết hợp trước khi đưa vào trong vùng định hình hoặc chúng có thể được đưa một cách độc lập vào trong vùng định hình. Theo một số phương án, các chất có thể được kết hợp trước khi micro hóa và được đưa vào trong vùng định hình dưới dạng chất dạng hạt bao gồm sự kết hợp của hai hoặc nhiều thực thể hóa học. Thậm chí ngoài ra, nơi mà hai hoặc nhiều chất dạng hạt khác nhau được đưa vào trong vùng định hình (dù là dòng sản phẩm kết hợp hoặc là hai hoặc nhiều chất được đưa vào một cách độc lập), các chất có thể thể hiện các đặc tính hòa tan tương tự (ví dụ, mỗi trong số các chất khác nhau thể hiện độ hòa tan trong nước hoặc mỗi trong số các chất thể hiện độ hòa tan trong dung môi hữu cơ đã cho). Tuy nhiên, phương pháp được mô tả trong bản mô tả này còn được làm thích hợp cho việc định hình một cách đồng thời hai hoặc nhiều chất trong cùng vùng định hình nơi mà ít nhất hai

trong số hai hoặc nhiều chất khác nhau thể hiện các đặc tính hòa tan khác nhau (ví dụ, ít nhất một chất hòa tan được trong nước, trong khi chất khác hòa tan được chỉ trong dung môi hữu cơ, hoặc chất thứ nhất hòa tan được trong dung môi hữu cơ thứ nhất, trong khi chất thứ hai hòa tan được trong dung môi hữu cơ thứ hai).

Các phương án nhất định của hệ thống cho việc định hình theo quy trình của chất được micro hóa theo phần mô tả này có thể được trình bày bởi hệ thống được minh họa trên Fig.2. Bởi vì vùng cấp của hệ thống được minh họa trên Fig.2 bao gồm thiết bị được tạo cấu hình cho việc micro hóa của chất cần được định hình, vùng cấp của hệ thống sẽ được đề cập đến dưới dạng vùng micro hóa 210. Như được thể hiện trên Fig.2, vùng micro hóa 210 có thể được tạo cấu hình để cấp các hạt được micro hóa được son khí hóa một cách trực tiếp vào trong vùng trộn 230. Theo các phương án cụ thể, vùng micro hóa 210 bao gồm máy xay phun 213 và chất dạng tinh thể 211 cần được micro hóa được cấp đến máy xay phun 213 bằng cách sử dụng bộ cấp tiêu chuẩn 212. Sau khi micro hóa, chất được micro hóa 235 có thể được cấp qua cửa ra 214 dưới dạng các hạt được son khí hóa được mang bởi khí cấp 216 và được cấp vào vùng trộn 230.

Chất dạng tinh thể được micro hóa được cấp vào vùng trộn 230 dưới dạng chất được micro hóa với sự phân bố kích thước hạt mong muốn. Theo các phương án nhất định, ví dụ, ít nhất 90% các hạt được micro hóa về thể tích thể hiện đường kính quang học là bằng hoặc ít hơn khoảng 10 μm . Theo các phương án khác, ít nhất 90% các hạt tinh thể được micro hóa về thể tích thể hiện đường kính quang học được chọn nằm trong khoảng từ 10 μm đến 1 μm , 9 μm đến 1 μm , 8 μm đến 1 μm , 7 μm đến 1 μm , 5 μm đến 2 μm và 3 μm đến 2 μm . Theo các phương án khác, ít nhất 90% các hạt tinh thể được micro hóa về thể tích thể hiện đường kính quang học được chọn từ bằng hoặc nhỏ hơn 10 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 9 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 8 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 7 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 6 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 5 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 4 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 3 μm , bằng hoặc nhỏ hơn 2 μm , hoặc bằng hoặc nhỏ hơn 1 μm .

Vùng micro hóa 210 có thể được tách ra khỏi môi trường bên ngoài hoặc được chứa trong vành chắn hoặc hàng rào an toàn (không được thể hiện trên các hình vẽ). Thiết kế như vậy có thể cụ thể là thuận lợi nơi mà chất được micro hóa

là hoạt chất hoặc nếu không thì là hoạt chất sinh học. Vành chắn an toàn có thể được sử dụng để ngăn chặn sự tiếp xúc không mong muốn với chất được micro hóa bất kỳ được tạo ra trong vùng micro hóa 210. Nơi mà chứa trong hệ thống được mô tả trong bản mô tả này, vành chắn an toàn có thể được tạo kết cấu bằng chất thích hợp bất kỳ như kim loại, thủy tinh, nhựa, composit chẳng hạn, v.v..., mà đủ để chứa các hạt được micro hóa.

Tham khảo Fig.2, theo các phương án cụ thể, khí định hình 226 được sử dụng trong hệ thống định hình theo hàng có thể được điều chế trong vùng cấp khí định hình 220. Ví dụ, vùng cấp khí định hình 220 có thể bao gồm khoang gia nhiệt 221 nhờ đó khí mang 222 có thể được tạo ra để gia nhiệt đến nhiệt độ mong muốn. Theo một phương án như vậy, khoang gia nhiệt 221 bao gồm nguồn nhiệt, như bộ gia nhiệt hoặc lò điện, để gia nhiệt khí mang 222. Khí mang 222 được tạo ra để sử dụng trong hệ thống được bộc lộ trong bản mô tả này có thể bao gồm một hoặc nhiều khí thích hợp cho phương pháp được mô tả trong bản mô tả này để định hình chất dạng tinh thể được micro hóa đã biết. Ví dụ, khí mang 222 có thể bao gồm một hoặc nhiều khí trơ hoặc các khí trong không khí như các khí chẳng hạn được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm, ví dụ, không khí, nitơ, oxy và heli nén.

Vùng cấp khí định hình 220 có thể còn bao gồm khoang bay hơi lỏng 225. Dung môi được sử dụng để tạo ra hơi dung môi tiêu tốn trong khí mang 222 có thể được tạo ra trong hoặc tạo ra từ khoang bay hơi 225 và khoang bay hơi này có thể được tạo cấu hình để tạo ra khí mang 222 với nồng độ mong muốn của hơi dung môi trong khí định hình 226. Nơi mà chất dạng tinh thể được micro hóa hòa tan được trong nước, dung môi có thể là dung môi nước, như nước tinh chế hoặc chưng cất chẳng hạn và theo các phương án như vậy, khoang bay hơi 225 được tạo cấu hình để tạo ra khí định hình 226 có độ ẩm tương đối mong muốn. Theo các phương án khác, cụ thể là nơi mà chất dạng tinh thể được micro hóa cần được định hình không hòa tan được trong nước, dung môi để sử dụng trong hệ thống được bộc lộ trong bản mô tả này có thể là chất lỏng không chứa nước, như dung môi hữu cơ được mô tả trong bản mô tả này chẳng hạn.

Máy phun lỏng 223 có thể được sử dụng để cấp dung môi lỏng vào khí mang 222 dưới dạng các giọt lỏng tán nhỏ 224 lơ lửng trong khí mang 222. Sự tán nhỏ dung môi lỏng tạo điều kiện thuận lợi cho việc chuyển đổi dung môi lỏng thành hơi dung môi trong khoang bay hơi 225. Theo các phương án cụ thể hơn, máy phun lỏng được sử dụng trong hệ thống được mô tả trong bản mô tả này tạo ra sự kiểm soát toàn bộ kích thước của các giọt được tán nhỏ cấp đến khí mang 222 cũng như tỷ lệ hoặc thể tích của dung môi lỏng được tán nhỏ. Nơi mà được sử dụng, máy phun lỏng 223 có thể được lựa chọn từ, ví dụ, các vòi phun áp lực, các máy tán chạy bằng khí, các máy tán vòi phun va chạm. Theo một phương án như vậy, khí mang 222 được gia nhiệt trong khoang gia nhiệt 221, máy phun lỏng 223 cấp dung môi lỏng vào khí mang trong vùng cấp khí định hình 220 và khí mang 222 và dung môi lỏng được tán nhỏ 224 được cấp vào khoang bay hơi lỏng 225. Vì khí mang 222 và dung môi lỏng được tán nhỏ 224 qua khoang bay hơi lỏng, dung môi lỏng bay hơi và khí mang trở thành khí định hình 226 có nồng độ hơi dung môi mong muốn.

Theo các phương án nhất định, nơi mà hơi dung môi được tạo thành từ dung môi có nước, khí định hình 226 có thể được cấp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C và với độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 0,05% đến 75%. Theo các phương án cụ thể hơn nơi mà dung môi được sử dụng để tạo thành hơi dung môi là dung môi có nước, khí định hình 226 có thể được cấp có nhiệt độ được lựa chọn ít nhất là khoảng 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C và 30°C và có độ ẩm tương đối được lựa chọn ít nhất là khoảng 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74% và 75%. Tuy nhiên, theo các phương án cụ thể, nhiệt độ có thể cao đến 22°C và độ ẩm tương đối thấp bằng 0,05%.

Với việc tham chiếu tiếp tục đến Fig.2, vùng trộn 230 được tạo cấu hình để trộn chất dạng tinh thể được micro hóa tới 235 với khí định hình 226. Theo các phương án cụ thể, vùng trộn 230 được tạo cấu hình để trộn dòng khí cấp 216 với khí định hình 226. Theo một số phương pháp của hệ thống được bộc lộ trong bản mô tả này đối với việc định hình theo quy trình của các hoạt chất được micro hóa,

vùng trộn 230 có thể bao gồm cụm đầu phân tán được tạo cấu hình để trộn khí cấp 216 với khí định hình 226. Tham khảo Fig.3A, Fig.3B và Fig.3C, cụm đầu phân tán 330 thích hợp để sử dụng trong hệ thống được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm vỏ 335 và đầu trộn 340, trong đó khí định hình 326 và khí cấp 316 có thể được trộn. Vỏ 335 bao gồm đầu vào khí định hình 324 và đầu ra khí 325, trong đó khí định hình 326 có thể được cấp vào cụm đầu phân tán 330 qua đầu vào khí định hình 324. Như được thể hiện trên Fig.3C, khí định hình 326 có thể được cấp đến đầu trộn 340 nơi mà khí này có thể vào vòi phun 345 qua đầu vào phun 342. Đầu trộn 340 còn có thể bao gồm đầu vào khí cấp 350 qua đó khí cấp 316, có chất được micro hóa cuốn vào đó, có thể vào vòi phun 345. Vì khí cấp 316 và khí định hình 326 vào vòi phun 345 chúng được trộn với nhau nhờ đó để lộ chất dạng tinh thể được micro hóa với khí định hình 326.

Nơi mà đầu trộn được bao gồm trong hệ thống theo phần mô tả này, như được thể hiện trên Fig.3, đầu trộn có thể biến đổi được và hoán đổi được sao cho đầu trộn 340 có thể được tháo ra khỏi cụm đầu phân tán 330 và được biến đổi hoặc hoán đổi bằng đầu trộn khác. Thiết kế của đầu trộn 340, như kích thước, hình dạng, số lượng và vị trí chẳng hạn của một hoặc nhiều đầu vào vòi phun 342, có thể được biến đổi và được điều chỉnh để kiểm soát động lực học, thể tích và/hoặc tốc độ trộn tại đó khí cấp và khí định hình ra khỏi đầu trộn 340 và được cấp tới vùng định hình 240. Theo các phương án cụ thể, thiết kế của đầu trộn 340, bao gồm kích thước, hình dạng và vị trí của đầu vào khí cấp 350, có thể được biến đổi và được điều chỉnh để kiểm soát động lực học và thể tích và/hoặc tốc độ trộn của các khí được trộn mà ra khỏi đầu trộn 340.

Theo các phương án nhất định, cụm đầu phân tán và/hoặc đầu trộn có thể được tạo cấu hình để trộn khí định hình và chất dạng tinh thể được micro hóa nhờ lõi vào vào trong vùng định hình 240. Mặt khác, cụm đầu phân tán và/hoặc đầu trộn có thể được tạo cấu hình để trộn khí định hình và chất dạng tinh thể được micro hóa trước khi hỗn hợp này ra khỏi vùng trộn 230 và được cấp đến vùng định hình 240. Ví dụ, Fig.4A và Fig.4B đề xuất các phương án khác của các đầu trộn khác mà có thể được sử dụng trong hệ thống được mô tả trong bản mô tả này. Fig.4A thể hiện đầu trộn 420 bao gồm đầu vào khí cấp 450 và đầu vào vòi phun

425 được bố trí gần đáy của vòi phun 445, Fig.4B thể hiện đầu trộn 430 bao gồm đầu vào khí cấp 450 và đầu vào vòi phun 435 được bố trí gần mép của vòi phun 445, Theo các phương án khác, các đầu trộn được bộc lộ trong bản mô tả này có thể bao gồm một hoặc nhiều đầu vào vòi phun được bố trí ở các vị trí mong muốn trong hoặc xung quanh vòi phun 445, Theo các phương án khác, khí định hình và chất dạng tinh thể được micro hóa có thể được trộn trong vòi phun 445 trước khi hỗn hợp này ra khỏi vùng trộn 230 và được cấp đến vùng định hình 240.

Hệ thống được bộc lộ trong bản mô tả này có thể bao gồm vùng trộn 230 được tạo cấu hình để trộn khí định hình 226 với khí cấp 216 ở tỷ lệ mong muốn, như tỷ lệ của các thể tích khí (thể tích/thể tích) hoặc tỷ lệ khối lượng vận tốc dòng (SCFM/SCFM). Ví dụ, theo các phương án cụ thể, vùng trộn, bao gồm, ví dụ, cụm đầu phân tán, có thể được tạo cấu hình để trộn khí định hình 226 và khí cấp 216 theo tỷ lệ khoảng 1 đến 4 phần khí định hình 226 với khoảng 1 phần khí cấp 216, Theo các phương án nhất định như vậy, khí định hình 226 có thể được trộn với khí cấp 216 theo tỷ lệ được lựa chọn từ khoảng bất kỳ trong số khoảng 1:1, 1,2:1, 1,4:1, 1,6:1, 1,8:1, 2,0:1, 2,2:1, 2,4:1, 2,6:1, 2,8:1, 3:1, 3,2:1, 3,4:1, 3,6:1, 3,8:1 và 4:1.

Với việc tham chiếu tiếp tục đến Fig.2, vùng định hình 240 (cũng được gọi trong bản mô tả này là “khoảng định hình”) chứa trong hệ thống được mô tả trong bản mô tả này được tạo cấu hình để chứa và duy trì không khí được kiểm soát được làm cho thích ứng với việc định hình của chất được micro hóa mong muốn và để tiếp nhận khí cấp 216 và khí định hình 226 từ vùng trộn 230. Như được lưu ý ở trên, theo một số phương án, khoảng định hình 240 và vùng trộn 230 có thể được tạo ra dưới dạng các hệ thống phụ chia tách được đặt trong việc giao tiếp chất lỏng chất này với chất khác. Mặt khác, vùng trộn 230 và khoảng định hình 240 có thể được hợp nhất sao cho không đòi hỏi hai hệ thống phụ khác nhau. Nơi mà, được tạo ra dưới dạng các hệ thống phụ chia tách, vùng trộn 230 và khoảng định hình 240 được tạo cấu hình sao cho khí cấp 216 và khí định hình 226 đã trộn được cấp vào trong khoảng định hình 240 từ vùng trộn 230.

Theo các phương án nhất định, sau khi khí định hình 226 và khí cấp 216, bao gồm các hạt hoạt chất micro hóa, được trộn với nhau trong vùng trộn 230, các

hạt được micro hóa 235 vào khoang định hình 240 cùng với khí định hình 226. Trong khi trong khoang định hình 240, các hạt được micro hóa 235 được lộ ra trong khoảng thời gian mong muốn với khí định hình 226 và trong thời gian lưu của chúng trong khoang định hình 240, chất dạng vô định hình chứa trong các hạt được micro hóa 235 ủ. Thời gian lưu của các hạt được micro hóa 235 trong khoang định hình 240 có thể được kiểm soát bởi một hoặc nhiều trong số các thông số sau: kích thước và dạng hình học của khoang định hình 240; tốc độ tại đó hỗn hợp của khí định hình 226 và khí cấp 216 được cấp vào trong khoang định hình 240; kiểu dòng của hỗn hợp của khí định hình 226 và khí cấp 216 trong khoang định hình 240; lượng chất được micro hóa được mang bởi hỗn hợp của khí cấp 216 và khí định hình 226; và hệ thống được sử dụng cho việc thu gom chất được micro hóa được định hình. Theo các phương án cụ thể, thời gian lưu của các hạt hoạt chất được micro hóa 235 trong khoang định hình 240 có thể là trong khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 giây. Theo các phương án nhất định như vậy, thời gian lưu của các hạt được micro hóa 235 trong khoang định hình 240 có thể được lựa chọn từ một trong số các thời gian lưu được nêu chi tiết trong bản mô tả này.

Khoang định hình 240 thích hợp để sử dụng trong hệ thống được mô tả có thể được tạo cấu hình như ví dụ, thùng, cột, phễu, ống, hoặc các thiết bị hoặc kết cấu thích hợp khác. Theo các phương án khác, khoang định hình 240 có thể còn bao gồm các bộ gia nhiệt, các đầu vào, các đầu ra và các phương tiện và thiết bị khác cho việc kiểm soát các điều kiện và dòng khí trong khoang định hình 240. Dạng hình học của khoang định hình 240 có thể được biến đổi bằng cách điều chỉnh, ví dụ, chiều dài, chiều rộng, chiều cao, thể tích và hình dạng của khoang định hình 240.

Các hạt hoạt chất micro hóa được định hình 246 được tách ra khỏi khí định hình 226 trong vùng chia tách 250. Vùng chia tách 250 có thể bao gồm các chi tiết hoặc các thiết bị được thiết kế để chia tách các hạt hoạt chất micro hóa được định hình 246 ra khỏi khí mang 216 và khí định hình 226, chẳng hạn như, ví dụ, bộ chia tách xyclon, bộ thu gom túi hoặc thiết bị chia tách khác, như đã biết bởi chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật. Theo các phương án cụ thể, vùng chia tách

250 có thể bao gồm đầu xả 255 nhờ đó, ví dụ, khí xả và các chất khác có thể ra khỏi vùng chia tách 250. Mặc dù, chất được micro hóa sẽ được định hình trong vùng định hình 240, theo các phương án nhất định, quy trình ủ không kết thúc ngay lập tức nhờ vào việc thu gom của chất được micro hóa từ vùng định hình 240. Ví dụ, theo các phương án nhất định, mặc dù không khí được kiểm soát của vùng định hình 240 bắt đầu hoặc thậm chí gần như hoàn thành quy trình ủ, việc ủ chất dạng vô định hình tiếp tục khi chất được micro hóa ra khỏi vùng định hình 240 và được chia tách và được thu gom. Ngoài ra hệ thống hoặc thiết bị chia tách chất được micro hóa được định hình từ khí cấp và khí định hình, vùng chia tách 250 có thể còn được bao gồm một hoặc nhiều bộ lọc và bộ thu gom. Bộ lọc có thể được đặt, ví dụ, ở đầu xả 255 để giữ hoặc ngăn chặn sự thoát ra của bụi quặng không muốn. Ngoài ra, bộ thu gom 260 được chứa trong vùng chia tách 250 để tạo điều kiện thuận lợi cho việc giữ và ngăn chặn chất được định hình. Khi được thu gom, chất dạng tinh thể được định hình có thể được lưu trữ hoặc còn được xử lý, như mong muốn.

Mặc dù Fig.1 và Fig.2 minh họa các hệ thống định hình có một vùng định hình, hệ thống theo phần mô tả này cũng có thể bao gồm nhiều vùng định hình. Theo các phương án như vậy, các vùng định hình khác nhau có thể lộ ra chất dạng hạt tinh thể với các điều kiện ủ khác nhau. Do đó, hệ thống như vậy có thể được tạo cấu hình để tạo ra nhiều bước định hình theo quy trình. Fig.19 và Fig.20 đề xuất các hình vẽ minh họa dưới dạng giản đồ về hai phương án của các hệ thống định hình mà tạo ra hai vùng định hình, nhờ đó tạo điều kiện thuận lợi cho nhiều bước ủ trong hệ thống đơn.

Như được thể hiện trên Fig.19, hệ thống định hình 600 như được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm vùng cấp 610, vùng cấp khí định hình 620, vùng trộn 630, vùng định hình 640 và vùng thu gom 650, như được mô tả trong bản mô tả này. Ngoài ra, hệ thống có thể bao gồm khoang giữ sản phẩm 660 mà được tách ra khỏi vùng thu gom 650 bằng, ví dụ, van ngắt 670. Theo phương án như vậy, hệ thống định hình có thể được tạo cấu hình như được mô tả liên quan đến hệ thống được minh họa trên Fig.1 và Fig.2 và hệ thống có thể được làm thích ứng cho việc ủ phạm vi rộng của các chất bằng cách sử dụng các điều kiện xử lý

thích hợp bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Vì sản phẩm được định hình được thu gom trong vùng thu gom 650, van ngắt 670 còn lại mở và sản phẩm được định hình được cấp đến khoang giữ sản phẩm 660. Khoang giữ sản phẩm 660 có thể được tạo cấu hình để duy trì sản phẩm định hình ở trạng thái hóa lỏng liên tục. Van ngắt 670 có thể là cơ cấu van bất kỳ thích hợp để sử dụng trong tình huống này, mà có thể được quay vòng giữa trạng thái mở và trạng thái đóng và khi được đóng tạo ra vành chắn vật lý có khả năng chia tách chất được định hình ra khỏi vùng thu gom 650. Theo các phương án nhất định, van ngắt 670 bịt kín khoang giữ sản phẩm 660 khỏi vùng thu gom 650 sao cho, khi được đóng, sản phẩm được định hình sẽ không đi ngược trở lại vào trong vùng thu gom 650 và các khí xử lý (ví dụ, khí cấp hoặc khí định hình) không đi qua giữa vùng thu gom 650 và khoang giữ sản phẩm 660.

Khi được cấp đến khoang giữ sản phẩm 660, sản phẩm được định hình có thể được duy trì ở trạng thái hóa lỏng và van ngắt 670 được đóng. Ở điểm đó, hệ thống có thể làm cân bằng lại để cấp khí định hình thứ cấp. Theo phương án như vậy, các bộ phận cấu thành ngược dòng của hệ thống định hình 600 (ví dụ, vùng cấp 610, vùng cấp khí định hình 620, vùng trộn 630, vùng định hình 640 và vùng thu gom 650) có thể được làm sạch nhờ khí định hình sơ cấp được sử dụng để định hình chất tồn tại trong khoang giữ sản phẩm 660 và khí định hình thứ cấp có thể được cấp từ và/hoặc được tạo ra trong vùng cấp khí 620. Khi hệ thống được làm cân bằng lại với khí định hình thứ cấp, van ngắt 670 có thể được mở để lộ ra sản phẩm được định hình được chứa trong khoang giữ sản phẩm 660 với khí định hình thứ cấp. Sản phẩm có thể được duy trì ở trạng thái hóa lỏng liên tục trong khoang giữ sản phẩm 660 vì sản phẩm này được lộ ra ở khí định hình thứ cấp trong khoảng thời gian đủ để thực hiện việc ủ thứ cấp. Bản chất và hàm lượng của khí định hình thứ cấp, bao gồm sự tồn tại và sự tập trung của một hoặc nhiều dung môi và nhiệt độ, vận tốc dòng và hướng hoặc sự nhiễu loạn dòng của khí định hình thứ cấp có thể được điều chỉnh để thực hiện việc ủ thứ cấp trong phạm vi rộng của các chất được lựa chọn bằng cách sử dụng các điều kiện xử lý được mô tả trong bản mô tả này. Bằng cách điều chỉnh các đặc tính của khí định hình thứ cấp và thời gian lưu của chất dạng hạt trong khoang giữ sản phẩm 660, hệ thống

được minh họa trên Fig.19 có thể được sử dụng để tạo ra nhiều bước định hình bằng cách sử dụng hệ thống đơn.

Thời gian lưu của sản phẩm được định hình trong khoang giữ 660 có thể dễ dàng được điều chỉnh dựa trên chính chất, (các) khí định hình và bản chất hoặc mức độ ủ được mong muốn. Ví dụ, vì sự thật rằng các hạt được định hình trong vùng định hình, thời gian lưu của sản phẩm được định hình trong khoang giữ 660 có thể là vấn đề giây hoặc phút. Ví dụ thời gian lưu của chất được định hình trong khoang giữ 660 có thể được lựa chọn từ các thời gian lưu đó được mô tả ở trên liên quan đến vùng định hình. Tuy nhiên, sản phẩm được định hình còn có thể được duy trì trong khoang giữ 660 một cách không xác định. Theo các phương án nhất định, sản phẩm được định hình được duy trì trong khoang giữ 660 trong thời gian được lựa chọn lên đến 5 phút, lên đến 10 phút, lên đến 30 phút, lên đến 1 giờ, lên đến 1,5 giờ, lên đến 2 giờ, lên đến 5 giờ, lên đến 10 giờ, lên đến 12 giờ, lên đến 18 giờ và lên đến 24 giờ. Độ mềm dẻo như vậy cho phép sản phẩm được định hình cần được lộ ra với khí định hình thứ cấp đối với lượng thời gian bất kỳ cần để thực hiện việc định hình thứ cấp. Thời gian lưu dài hơn tương đối có thể tạo ra việc lộ ra với khí định hình thứ cấp qua khoảng thời gian dài và cụ thể là có thể hữu ích cho quy trình định hình thứ cấp mà đòi hỏi nhiều thời gian hơn thực tế là có thể đạt được trong vùng định hình của hệ thống đã cho.

Fig.20 minh họa hệ thống định hình 700 mà bao gồm hai hệ thống phụ định hình, hệ thống định hình sơ cấp 701 và hệ thống định hình thứ cấp 801. Hệ thống định hình sơ cấp 701, bao gồm vùng cấp 710, vùng cấp khí định hình sơ cấp 720, vùng trộn sơ cấp 730, vùng định hình sơ cấp 740 và vùng thu gom sơ cấp 750. Hệ thống định hình sơ cấp 701 và hệ thống định hình thứ cấp 801 có thể được tách bởi ví dụ, khoang giữ sơ cấp 760 và một hoặc nhiều van ngắt 770 (chỉ một van ngắt được thể hiện). Khoang giữ sơ cấp 760 có thể được tạo cấu hình cho việc duy trì sản phẩm được định hình tiếp nhận từ hệ thống định hình sơ cấp 701 ở trạng thái hóa lỏng liên tục và van ngắt 770 có thể là cơ cấu van bất kỳ thích hợp để sử dụng trong tình huống này, mà có thể được quay vòng giữa trạng thái mở và trạng thái đóng và khi được đóng tạo ra vành chắn vật lý có khả năng tách các hệ thống định hình sơ cấp và thứ cấp 701, 801. Theo các phương án nhất định, van ngắt

770 bịt kín khoang giữ sơ cấp 760 so với hệ thống định hình thứ cấp 801 sao cho, khi được đóng, sản phẩm được thu gom từ hệ thống định hình sơ cấp 701 sẽ không đi vào trong hệ thống định hình thứ cấp 801, chất được chuyển tới hệ thống định hình thứ cấp 801 sẽ không đi ngược vào trong hệ thống định hình sơ cấp 701 và các khí xử lý (ví dụ, khí cấp hoặc khí định hình) không đi qua giữa các hệ thống định hình sơ cấp và thứ cấp 701, 801. Theo một số phương án, van ngắt thứ cấp (không được thể hiện trên các hình vẽ) có thể được định vị giữa khoang giữ sơ cấp 760 và vùng thu gom sơ cấp 750. Cấu hình như vậy cụ thể là có thể thuận lợi nơi mà việc giao tiếp của các khí xử lý giữa các hệ thống định hình sơ cấp và thứ cấp 701, 801 phải là tối thiểu.

Như được thể hiện trên Fig.20, hệ thống định hình thứ cấp 801 có thể bao gồm vùng cấp khí định hình thứ cấp 820, vùng trộn thứ cấp 830, vùng định hình thứ cấp 840 và vùng thu gom thứ cấp 850. Theo phương án được minh họa trên Fig.20, các hệ thống định hình sơ cấp và thứ cấp 701, 801 có thể được tạo cấu hình như được mô tả liên quan đến hệ thống được minh họa trên Fig.1 và Fig.2 và hệ thống có thể được làm thích ứng để định hình phạm vi rộng của các chất bằng cách sử dụng các điều kiện xử lý được mô tả trong bản mô tả này.

Vì chất được xử lý trong hệ thống định hình sơ cấp 701, việc ủ sơ cấp của chất diễn ra và chất được ủ sơ cấp được thu gom trong vùng thu gom sơ cấp 750 và cấp đến khoang giữ sơ cấp 760. Trong khi sản phẩm được xử lý trong hệ thống định hình sơ cấp 701 và được thu gom trong khoang giữ sơ cấp 760, van ngắt 770 sẽ thường còn lại được đóng. Khi quy trình định hình thứ nhất hoàn thành và chất được ủ sơ cấp được thu gom trong khoang giữ sơ cấp 760, van ngắt 770 có thể được mở và chất được ủ sơ cấp được cấp vào trong vùng trộn thứ cấp 830. Chất được ủ sơ cấp có thể được phân tán trong khí cấp vì nó được cấp đến hoặc trong vùng trộn thứ cấp 830. Khí cấp có thể là khí cấp thích hợp bất kỳ như được mô tả trong bản mô tả này và bằng cách phân tán sản phẩm được ủ sơ cấp trong khí cấp, sản phẩm được ủ sơ cấp lơ lửng hoặc cuốn vào trong khí cấp. Khí định hình thứ cấp được cấp và/hoặc được tạo ra trong vùng cấp khí định hình thứ cấp 820 và khí định hình thứ cấp được trộn với sản phẩm được ủ sơ cấp (và khí cấp bất kỳ được sử dụng để phân tán sản phẩm được ủ sơ cấp) trong vùng trộn thứ cấp 830.

Sản phẩm được ủ sơ cấp còn lại được cuốn vào, lơ lửng hoặc được son khí hoá trong khí định hình thứ cấp trong vùng định hình thứ cấp 840. Sản phẩm được ủ sơ cấp được duy trì trong vùng định hình thứ cấp 840 trong khoảng thời gian đủ để thực hiện việc ủ thứ cấp. Vì sự thực rằng khí định hình được sử dụng trong mỗi phương án của hệ thống được mô tả trong bản mô tả này, bản chất và hàm lượng của khí định hình thứ cấp, bao gồm sự tồn tại và sự tập trung của một hoặc nhiều dung môi và nhiệt độ, vận tốc dòng và hướng hoặc sự nhiễu loạn dòng của khí định hình thứ cấp có thể được điều chỉnh để thực hiện việc ủ thứ cấp trong phạm vi rộng của các chất được lựa chọn bằng cách sử dụng các điều kiện xử lý được mô tả trong bản mô tả này. Bằng cách điều chỉnh các đặc tính của khí định hình thứ cấp và thời gian lưu của chất dạng hạt trong vùng định hình thứ cấp 840, hệ thống được minh họa trên Fig.20 có thể được sử dụng để tạo ra nhiều bước định hình bằng cách sử dụng hệ thống đơn.

Mặc dù được mô tả liên quan đến các phương án được minh họa trên các hình vẽ được đề xuất trong bản mô tả này, các hệ thống định hình theo phần mô tả này không bị giới hạn ở các phương án được minh họa cụ thể. Hệ thống để định hình các chất dạng hạt tinh thể được mô tả trong bản mô tả này có thể điều chỉnh về kích thước và được làm thích ứng cho các vùng có kích thước khác nhau. Theo các phương án cụ thể, hệ thống được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được tăng lên hoặc giảm xuống liên quan đến, ví dụ, các vận tốc dòng khí, khối lượng hoạt chất, lối vào chất, thời gian lưu hạt mong muốn v.v., theo tốc độ lối ra mong muốn và khoảng không và thiết bị có sẵn. Theo các phương án nhất định, hệ thống được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được lắp ráp dưới dạng bộ phận môđun và được kết hợp hoặc xây dựng ở trong các quy trình và hệ thống được thiết lập cho việc sản xuất chất dạng hạt được định hình và được làm thích hợp tốt cho quy trình sản xuất hiệu quả của các hạt được định hình, micro hoá. Ví dụ, hệ thống như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được kết hợp vào trong các quy trình xay về mặt thương mại và micro hóa hoặc xây dựng thành hệ thống làm khô phun. Theo các phương án khác, hệ thống được mô tả trong bản mô tả này có thể được vận hành dưới dạng phần của quy trình mẻ nơi mà một hoặc nhiều các chất được micro hóa được định hình và sau đó được thu gom trong các mẻ chia tách. Theo

các phương án khác, hệ thống được mô tả trong bản mô tả này có thể được vận hành dưới dạng phần của quy trình cấp liên tiếp nhờ đó một hoặc nhiều các chất được micro hóa được cấp một cách liên tục vào hệ thống và được định hình một cách liên tục và được thu gom.

III. Phương pháp để định hình chất dạng tinh thể dạng hạt

Phương pháp để định hình chất dạng tinh thể dạng hạt cũng được đề xuất trong bản mô tả này. Phương pháp theo phần mô tả này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các hệ thống định hình được đề xuất trong bản mô tả này. Nói chung là, phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các bước: (1) tạo ra và/hoặc cấp chất dạng hạt tinh thể; (2) đưa chất dạng hạt vào không khí nơi mà chất này được trộn lẫn với khí định hình; (3) duy trì chất dạng hạt tiếp xúc với khí định hình trong thời gian lưu mong muốn; và (4) thu gom chất dạng hạt được định hình. Theo các phương án cụ thể, chất dạng hạt là chất dạng tinh thể được micro hóa. Các ví dụ của các chất mà có thể được định hình bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các chất đã mô tả. Theo các phương án cụ thể về phương pháp theo phần mô tả này, chất cần được định hình thông thường được cuốn vào hoặc được son khí hóa trong khí cấp mà được trộn lẫn với khí định hình và chất dạng hạt còn lại được cuốn vào, lơ lửng hoặc được son khí hoá trong khí định hình vì nó di chuyển qua vùng định hình. Bản chất của khí định hình và thời gian lưu của chất dạng hạt trong vùng định hình được kiểm soát để thực hiện việc ủ chất.

Theo các phương án cụ thể, phương pháp bao gồm quy trình liên tiếp để micro hóa, việc định hình và thu gom chất dạng tinh thể. Theo các phương án như vậy, tạo ra chất dạng tinh thể bao gồm việc phụ thuộc chất vào quy trình micro hóa và việc định hình của chất được micro hóa có thể được thực hiện theo hàng với việc thu gom hạt. Nơi mà, phương pháp được mô tả trong bản mô tả này đề xuất việc định hình theo hàng hoặc theo quy trình của chất được micro hóa (hoặc, nói chung hơn là, chất gãy vụn về kích thước bất kỳ), chất dạng hạt có thể được trộn lẫn với khí định hình và được giữ lại trong vùng định hình để ủ hạt trước khi thu gom hạt.

Theo các phương án khác, phương pháp theo phần mô tả này bao gồm các bước định hình sơ cấp và thứ cấp. Theo các phương án như vậy, chất dạng hạt tinh thể có thể được đưa vào trong (ví dụ, được cuốn vào, lơ lửng, hoặc son khí hóa trong) khí định hình thứ nhất để thực hiện việc ủ sơ cấp và tiếp theo là đưa vào (ví dụ, được cuốn vào, lơ lửng, hoặc son khí hóa trong) khí định hình thứ cấp để thực hiện việc ủ thứ cấp. Mặt khác, đối với các chất nhất định, khí định hình có thể được lựa chọn mà tạo ra các việc ủ sơ cấp và thứ cấp gần như đồng thời của chất dạng hạt. Ví dụ, theo phương pháp mà các việc ủ sơ cấp và thứ cấp được thực hiện bằng cách sử dụng một khí định hình, khí định hình này có thể ủ chất dạng hạt qua cả việc làm giảm lượng chất vô định hình và việc loại bỏ của dung môi thừa không mong muốn bằng cách làm bay hơi hoặc thay thế dung môi.

Phương pháp được đề xuất có thể được làm cho thích ứng với các chất cụ thể cần được xử lý. Ví dụ, glycopyrronium là hoạt chất mà có thể định hình bằng cách sử dụng hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Việc micro hóa của glycopyrronium tinh thể có thể dẫn đến chất được micro hóa mà bao gồm lượng chất vô định hình đáng kể và theo các phương án cụ thể, phương pháp này có thể được làm thích ứng để làm giảm hoặc loại trừ chất dạng vô định hình từ các hạt tinh thể glycopyrronium. Glycopyrronium được định hình theo phần mô tả này có thể ở dạng tinh thể bất kỳ, dạng đồng phân hoặc hỗn hợp các dạng đồng phân. Trong vấn đề này, dạng glycopyrronium có thể được lựa chọn để tối ưu hóa hoạt động và/hoặc độ ổn định của glycopyrronium. Khi thích hợp, glycopyrronium có thể được tạo ra dưới dạng muối (ví dụ muối kim loại kiềm hoặc muối amin, hoặc dưới dạng các muối bổ sung axit), các este hoặc solvat (các hydrat). Các ion đối lập thích hợp bao gồm, ví dụ, florua, clorua, bromua, iodua, nitrat, sulfat, phosphat, format, axetat, trifloaxetat, propionat, butyrat, lactat, citrat, tartrat, malat, maleat, succinat, benzoat, p-clobenzoat, diphenyl-axetat hoặc triphenylaxetat, o-hydroxybenzoat, p-hydroxybenzoat, 1-hydroxynaphtalen-2-carboxylat, 3-hydroxynaphtalen-2-carboxylat, metanesulfonat và benzensulfonat. Theo các phương án cụ thể của phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, muối bromua của glycopyrronium được sử dụng, cụ thể là (3-[(cyclopentylhydroxyphenylaxetyl)oxy]-1, 1-dimetyl-, bromua). Muối bromua

của glycopyrronium thường được gọi là glycopyrrolat. Glycopyrrolat có sẵn về phương diện thương mại và có thể được tạo ra theo các quy trình được trình bày trong bằng sáng chế Mỹ số 2956062.

Nơi mà glycopyrronium tinh thể, như glycopyrrolat tinh thể chẳng hạn, là chất được xử lý bởi phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, chất glycopyrronium có thể được micro hóa để thể hiện các đặc tính kích thước hạt như được mô tả trong bản mô tả này, chẳng hạn như, ví dụ, sự phân bố kích thước hạt thích hợp để cấp trong phổi. Hơn nữa, glycopyrronium được micro hóa có thể được tạo ra và được đề xuất bằng cách sử dụng kỹ thuật micro hóa thích hợp bất kỳ và được cấp vào trong khoang định hình qua khí cấp thích hợp cho kỹ thuật micro hóa được chọn. Theo một phương án như vậy, glycopyrronium được micro hóa qua máy xay phun và khí cấp có thể là dòng khí thông thường ra từ máy xay phun, mà sẽ bao gồm các hạt glycopyrronium được micro hóa, được son khí hóa.

Theo các phương án cụ thể, muối bromua của glycopyrronium (glycopyrrolat) có thể được xử lý theo phương pháp này. Nơi mà glycopyrrolat là chất được định hình, khí định hình có thể được trộn với khí cấp (ví dụ, dòng khí xay phun) theo tỷ lệ khoảng 1 trên 4 phần dòng khí định hình với khoảng 1 phần khí cấp. Theo các phương án nhất định như vậy, dòng khí định hình có thể được trộn với dòng khí xay phun theo tỷ lệ được lựa chọn từ khoảng 1:1, 1,2:1, 1,4:1, 1,6:1, 1,8:1, 2,0:1, 2,2:1, 2,4:1, 2,6:1, 2,8:1, 3:1, 3,2:1, 3,4:1, 3,6:1, 3,8:1 và 4:1. Theo các phương án cụ thể, khí định hình có thể được cấp ở vận tốc dòng khí nằm trong khoảng từ 150 SCFM (10221,8 kg/phút) đến 500 SCFM (34072,67 kg/phút) và khí cấp có thể được cấp ở vận tốc dòng khí nằm trong khoảng từ 20 SCFM (1362,91 kg/phút) đến 75 SCFM (5110,9 kg/phút). Tuy nhiên, theo một số phương án, tùy thuộc vào các điều kiện mong muốn đối với vùng định hình và bản chất của chất được xử lý, vận tốc dòng khí của cả khí định hình và khí cấp có thể được tăng đến 3300 SCFM (224879,65 kg/phút).

Khi định hình glycopyrrolat, khí định hình có thể được cấp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C và bao gồm hơi nước dưới dạng dung môi. Theo các phương án cụ thể của phương pháp để định hình glycopyrrolat, nhiệt độ của khí định hình có thể được lựa chọn từ ít nhất 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C,

25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C và 30°C. Hơn nữa, nơi mà chứa trong khí định hình để ủ glycopyrrolat theo các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, hơi nước có thể được tạo ra ở nồng độ mà khiến cho độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 50% đến 80%. Theo các phương án cụ thể của phương pháp để định hình glycopyrrolat, khí định hình có thể được cấp ở nhiệt độ được mô tả trong bản mô tả này với độ ẩm tương đối được lựa chọn ít nhất khoảng 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74% và 75%. Ở các nhiệt độ và độ ẩm tương đối được mô tả trong bản mô tả này, thời gian lưu của chất glycopyrrolat được micro hóa trong khoang định hình có thể là từ khoảng 0,5 đến 10 giây. Theo các phương án nhất định như vậy, chất glycopyrrolat được micro hóa là có trong khoang định hình trong thời gian lưu được lựa chọn khoảng 0,5 giây, khoảng 1 giây, khoảng 1,5 giây, khoảng 2 giây, khoảng 2,5 giây, khoảng 3 giây, khoảng 3,5 giây, khoảng 4 giây, khoảng 5 giây, khoảng 6 giây, khoảng 7 giây, khoảng 8 giây, khoảng 9 giây và khoảng 10 giây. Tuy nhiên, thời gian lưu có thể được điều chỉnh nếu cần để đạt được sự làm giảm hàm lượng chất vô định hình mong muốn.

Theo các phương án khác, phương pháp được đề xuất có thể được làm thích ứng cho việc ủ của các chất hòa tan được trong các dung môi hữu cơ. Ví dụ, phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được làm thích ứng cho việc định hình của các hoạt chất corticosteroid hòa tan được trong các dung môi hữu cơ. Theo các phương án nhất định như vậy, phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được làm thích ứng cho việc định hình của corticosteroid được lựa chọn từ fluticason và budesonit. Fluticason, các muối chấp nhận được về mặt dược học của fluticason, như fluticason propionat chẳng hạn và việc điều chế các chất như vậy đã biết và được mô tả, ví dụ, trong các bằng sáng chế Mỹ số 4335121, 4187301 và công bố đơn sáng chế Mỹ số US2008/125407. Budesonit cũng đã biết và được mô tả, ví dụ, trong bằng sáng chế Mỹ số 3929768.

Việc micro hóa của các corticosteroid tinh thể, như budesonit và fluticason chẳng hạn, có thể dẫn đến chất được micro hóa mà bao gồm lượng chất vô định hình đáng kể và theo các phương án cụ thể, phương pháp này có thể được làm

thích ứng để làm giảm hoặc loại trừ chất dạng vô định hình ra khỏi chất corticosteroid tinh thể dạng hạt. Corticosteroid được định hình theo phần mô tả này có thể ở dạng tinh thể bất kỳ, dạng đồng phân hoặc hỗn hợp các dạng đồng phân. Trong vấn đề này, dạng corticosteroid có thể được lựa chọn để tối ưu hóa hoạt động và/hoặc độ ổn định của corticosteroid. Khi thích hợp, corticosteroid có thể được tạo ra dưới dạng muối (ví dụ muối kim loại kiềm hoặc muối amin, hoặc dưới dạng các muối bổ sung axit), các este hoặc solvat (các hydrat).

Nơi mà chất corticosteroid tinh thể, như fluticason hoặc budesonit tinh thể chẳng hạn, là chất được xử lý bởi phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, chất corticosteroid có thể được micro hóa để thể hiện các đặc tính kích thước hạt như được mô tả trong bản mô tả này, như sự phân bố kích thước hạt thích hợp để cấp trong phổi chẳng hạn. Hơn nữa, corticosteroid được micro hóa có thể được tạo ra và được đề xuất bằng cách sử dụng kỹ thuật micro hóa thích hợp bất kỳ và được cấp vào trong khoang định hình qua khí cấp thích hợp cho kỹ thuật micro hóa được chọn. Theo một phương án như vậy, corticosteroid được lựa chọn được micro hóa qua máy xay phun và khí cấp có thể là dòng khí thông thường ra từ máy xay phun, mà sẽ bao gồm các hạt corticosteroid được micro hóa, được son khí hóa.

Theo các phương án cụ thể, corticosteroid cần được xử lý theo phương pháp này được lựa chọn từ fluticason propionat và budesonit. Theo các phương án như vậy, khí định hình có thể được trộn với khí cấp (ví dụ, dòng khí xay phun) theo tỷ lệ khoảng 1 trên 4 phần dòng khí định hình với khoảng 1 phần khí cấp. Theo các phương án nhất định như vậy, dòng khí định hình có thể được trộn với dòng khí xay phun theo tỷ lệ được lựa chọn từ khoảng 1:1, 1,2:1, 1,4:1, 1,6:1, 1,8:1, 2,0:1, 2,2:1, 2,4:1, 2,6:1, 2,8:1, 3:1, 3,2:1, 3,4:1, 3,6:1, 3,8:1 và 4:1. Theo các phương án cụ thể, khí định hình có thể được cấp ở vận tốc dòng khí nằm trong khoảng từ 150 SCFM (10221,8 kg/phút) đến 500 SCFM (34072,67 kg/phút) và khí cấp có thể được cấp ở vận tốc dòng khí nằm trong khoảng từ 20 SCFM (1362,91 kg/phút) đến 75 SCFM (5110,9 kg/phút). Tuy nhiên, theo một số phương án, tùy thuộc vào các điều kiện mong muốn đối với vùng định hình và

bản chất của chất được xử lý, vận tốc dòng khí của cả khí định hình và khí cấp có thể được tăng đến 3.300 SCFM (224879,65 kg/phút).

Khi định hình, corticosteroid thể hiện độ hòa tan trong dung môi hữu cơ, như fluticason propionat hoặc budesonit chẳng hạn, khí định hình có thể được cấp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C và bao gồm hơi dung môi hữu cơ dưới dạng dung môi. Theo các phương án cụ thể của phương pháp để định hình corticosteroid, bao gồm corticosteroid được lựa chọn từ fluticason propionat và budesonit, nhiệt độ của khí định hình có thể được lựa chọn ít nhất là 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C và 30°C.

Hơn nữa, nơi mà chứa trong khí định hình, hơi dung môi hữu cơ có thể được tạo ra trong khí định hình để tạo ra độ bão hòa tương đối dung môi trong vùng định hình nằm trong khoảng từ 10% đến 95%. Các dung môi hữu cơ thích hợp bao gồm rượu (ví dụ, etanol, metanol, rượu isopropyl, v.v.), keton (ví dụ, axeton, metyl keton, etyl keton, v.v.), este (ví dụ, etyl axetat, v.v.), rượu béo (ví dụ, octanol, v.v.), hoặc alkan (ví dụ, octan, nonan, v.v.). Theo các phương án cụ thể đối với việc định hình của các chất corticosteroid, bao gồm các corticosteroid được lựa chọn từ fluticason propionat và budesonit, hơi dung môi hữu cơ có thể được tạo ra trong khí định hình để tạo ra độ bão hòa tương đối của dung môi trong vùng định hình nằm trong khoảng từ 50% đến 80%. Ví dụ, theo các phương án của phương pháp để định hình các chất corticosteroid, bao gồm các corticosteroid được lựa chọn từ fluticason propionat và budesonit, khí định hình có thể được cấp ở nhiệt độ được mô tả trong bản mô tả này với độ bão hòa dung môi tương ứng được lựa chọn ít nhất là khoảng 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74% và 75%. Ở các nhiệt độ và độ bão hòa dung môi tương đối được mô tả trong bản mô tả này, thời gian lưu của chất corticosteroid được micro hóa trong khoang định hình có thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 giây. Theo các phương án nhất định như vậy, chất corticosteroid được micro hóa là có trong khoang định hình trong thời gian lưu được lựa chọn khoảng 0,5 giây, khoảng 1 giây, khoảng 1,5 giây, khoảng 2 giây, khoảng 2,5 giây, khoảng 3 giây, khoảng 3,5 giây, khoảng 4 giây, khoảng 5 giây, khoảng 6 giây, khoảng 7 giây, khoảng

8 giây, khoảng 9 giây và khoảng 10 giây. Tuy nhiên, thời gian lưu có thể được điều chỉnh khi cần để đạt được việc định hình mong muốn.

Như được chứng minh tiếp bằng các ví dụ thử nghiệm tiếp theo, phương pháp theo phần mô tả này có thể được làm thích ứng để thực hiện việc định hình các chất khác nhau thể hiện các đặc tính lý hóa phân tán.

IV. Các phương án để làm ví dụ

Theo các phương án cụ thể, phương pháp để định hình chất dạng tinh thể dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) theo phần mô tả này bao gồm các bước: tạo ra các hạt tinh thể được micro hóa bốc hơi được, trong đó các hạt tinh thể được micro hóa này chứa một hoặc cả hai chất dạng vô định hình và dung môi thừa; tiếp tục trộn các hạt tinh thể được micro hóa với khí định hình bao gồm khí mang và hơi định hình trong khoang được nối một cách trực tiếp với lối ra của thiết bị micro hóa; duy trì các hạt tinh thể được micro hóa tiếp xúc với khí định hình trong thời gian đủ để tạo ra việc ủ của các hạt tinh thể được micro hóa này, trong đó kết quả ủ này dẫn đến sự biến đổi pha; và chia tách các hạt tinh thể được micro hóa ra khỏi khí định hình. Như được nêu chi tiết trong bản mô tả này, sự biến đổi pha như vậy đề cập đến sự thay đổi về kích thước của các tinh thể tồn tại trong chất dạng tinh thể dạng hạt. Theo các phương án như vậy, sự biến đổi pha có thể được lựa chọn từ việc loại bỏ của dung môi của tinh thể, sự thay thế của dung môi của tinh thể, sự thay đổi pha từ vô định hình thành tinh thể, hoặc sự thay đổi pha về kết cấu vật lý chỉ ngoại trừ sự thay đổi pha từ vô định hình thành tinh thể.

Chất (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) được xử lý theo phương pháp bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này có thể được trộn với khí định hình nằm trong khoảng từ 0,1 đến 600 giây trước khi chất dạng tinh thể được micro hóa ra khỏi vùng định hình.

Chất (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) được xử lý theo phương pháp bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này có thể được trộn với khí định hình nằm trong khoảng từ 2 đến 6 giây trước khi chất ra khỏi vùng định hình.

Chất (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) được xử lý theo phương pháp bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này có thể được trộn với khí định hình khoảng 3 giây trước khi chất dạng tinh thể được micro hóa ra khỏi vùng định hình.

Chất (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) được xử lý theo phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể là nước hòa tan được. Nơi mà chất cần được xử lý theo phương pháp được mô tả trong bản mô tả này hòa tan được trong nước, khí định hình có thể bao gồm hơi dung môi mà là hơi dung môi chứa nước và khí định hình có thể được tạo ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C và ở độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 0,05% đến 95%.

Chất (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) được xử lý theo phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể không phải là nước hòa tan được (ví dụ, hòa tan được trong một hoặc nhiều dung môi hữu cơ). Nơi mà chất cần được xử lý theo phương pháp được mô tả trong bản mô tả này không hòa tan được trong nước, khí định hình có thể bao gồm hơi dung môi mà là hơi dung môi hữu cơ và khí định hình có thể được tạo ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C và ở áp suất hơi của dung môi không chứa nước nằm trong khoảng từ 0,05% đến 95%.

Chất (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) được xử lý theo phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể là hỗn hợp của các chất hòa tan được trong nước và không hòa tan được trong nước. Trong các ví dụ như vậy, khí định hình có thể bao gồm hơi dung môi mà bao gồm hơi dung môi chứa nước và hơi dung môi hữu cơ và khí định hình có thể được cấp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 100°C và ở độ ẩm tương đối của dung môi có nước nằm trong khoảng từ 0,05% đến 95% và áp suất hơi của dung môi không chứa nước nằm trong khoảng từ 0,05% đến 95%.

Theo bất kỳ trong số phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, chất (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) cần được xử lý có thể được cuốn vào, lơ lửng, hoặc son khí hóa trong khí cấp trước khi trộn với khí định hình. Theo các phương án như vậy, chất có thể được tạo ra bằng cách sử dụng máy xay phun và được son khí hoá trong dòng khí xay phun.

Theo bất kỳ trong số các phương án của hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, khí định hình có thể được trộn với chất dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa được son khí hóa) theo tỷ lệ khoảng 1 trên 10 phần khí định hình với khoảng 1 phần chất dạng tinh thể được micro hóa được son khí hóa. Theo các phương án như vậy, chất dạng tinh thể được micro hóa được son khí hóa có thể được cuộn vào, lơ lửng hoặc được son khí hóa trong khí cấp.

Theo bất kỳ trong số các phương án của hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, khí định hình có thể được cấp ở vận tốc dòng nằm trong khoảng từ 25 feet³/phút tiêu chuẩn (SCFM) (1703,63 kg/phút) đến 300 SCFM (20443,6 kg/phút) trong khi trộn với chất dạng tinh thể dạng hạt.

Theo bất kỳ trong số các phương án của hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, chất dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) có thể được cuộn vào, lơ lửng hoặc được son khí hóa trong khí cấp và chất dạng hạt được son khí hóa được cấp ở vận tốc dòng nằm trong khoảng từ 25 feet³/phút tiêu chuẩn (SCFM) (1703,63 kg/phút) đến 200 SCFM (13629,07 kg/phút) trong khi trộn với khí định hình.

Theo bất kỳ trong số các phương án của hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, khí định hình có thể bao gồm khí nitơ.

Theo bất kỳ trong số các phương án của hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, chất dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) có thể được trộn với khí định hình trong khoang kín.

Theo bất kỳ trong số các phương án của hệ thống và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, chất dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) có thể là một trong số glycopyrronium, bao gồm glycopyrrolat, dexipirronium, scopolamin, tropicamit, pirenzepin, dimenhydrinat, tiotropium, darotropium, aclidinium, umeclidinium, tropium, ipatropium, atropin, benzatropin, oxitropium, ephedrin, adrenalin, fenoterol, formoterol, isoprenalin, metaproterenol, salbutamol, albuterol, salmeterol, terbutalin, fluticason, bao gồm fluticason propionat, budesonit, mometason, ciclesonit và hợp chất A.

Theo các phương án cụ thể, hệ thống để định hình chất dạng tinh thể dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) theo phần mô tả này bao gồm: vùng

cấp để cấp chất dạng hạt; vùng trộn liên thông chất lưu với vùng cấp, trong đó chất dạng tinh thể dạng hạt được phân bố từ vùng micro hóa đến vùng trộn và ở đó được trộn với khí định hình; vùng cấp khí định hình liên thông chất lưu với vùng trộn, vùng cấp khí định hình tạo ra khí định hình ở nhiệt độ mong muốn và nồng độ hơi dung môi đến vùng trộn cần phải trộn với chất dạng tinh thể dạng hạt; vùng định hình liên thông chất lưu với vùng trộn, trong đó hỗn hợp của chất dạng tinh thể dạng hạt và khí định hình được cấp và còn lại trong vùng định hình trong thời gian lưu mong muốn; và vùng chia tách và thu gom, trong đó chất dạng tinh thể dạng hạt được định hình được tách ra khỏi khí định hình và chất được định hình được thu gom. Theo các phương án nhất định như vậy, vùng cấp có thể là vùng micro hóa bao gồm thiết bị để micro hóa chất dạng tinh thể dạng hạt.

Theo các phương án cụ thể, hệ thống được mô tả trong bản mô tả này được tạo cấu hình để xử lý chất dạng tinh thể dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) mà hòa tan được trong nước và vùng cấp khí định hình được tạo cấu hình để tạo ra khí định hình mà bao gồm hơi nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C và ở độ ẩm nằm trong khoảng từ 0,05% đến 90% độ ẩm tương đối.

Theo các phương án cụ thể, hệ thống được mô tả trong bản mô tả này được tạo cấu hình để xử lý chất dạng tinh thể dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) mà không hòa tan được trong nước và vùng cấp khí định hình được tạo cấu hình để tạo ra khí định hình mà bao gồm hơi không chứa nước (ví dụ dung môi hữu cơ như được mô tả trong bản mô tả này) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C và ở áp suất hơi của dung môi không chứa nước nằm trong khoảng từ 0,05% đến 90%.

Theo các phương án cụ thể, hệ thống được mô tả trong bản mô tả này được tạo cấu hình để xử lý chất dạng tinh thể dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) mà là hỗn hợp của các chất hòa tan được trong nước và không hòa tan được trong nước và vùng cấp khí định hình được tạo cấu hình để tạo ra khí định hình ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C và ở độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 50 đến 75% và áp suất hơi của dung môi không chứa nước nằm trong khoảng từ 50% đến 75%.

Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hệ thống để định hình chất dạng hạt có thể bao gồm vùng cấp khí định hình được tạo cấu hình để tạo ra khí định hình ở nhiệt độ ở khoảng 25°C và với độ ẩm tương đối khoảng 65%.

Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hệ thống để định hình chất dạng hạt có thể bao gồm vùng định hình được tạo cấu hình để duy trì hỗn hợp chất dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) và khí định hình trong vùng định hình trong thời gian lưu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 60 giây. Ví dụ, hệ thống để định hình chất dạng hạt được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm vùng định hình được tạo cấu hình để duy trì hỗn hợp của chất dạng tinh thể dạng hạt và khí định hình trong vùng định hình trong thời gian lưu nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giây. Theo các phương án cụ thể hơn nữa, hệ thống để định hình chất dạng hạt được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm vùng định hình được tạo cấu hình để duy trì hỗn hợp của chất dạng tinh thể dạng hạt và khí định hình trong vùng định hình trong thời gian lưu khoảng 3 giây.

Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này bao gồm vùng cấp mà bao gồm thiết bị để micro hóa chất dạng tinh thể dạng hạt (nghĩa là, vùng micro hóa), thiết bị để micro hóa chất dạng tinh thể dạng hạt có thể là máy xay phun hoặc hệ thống hoặc thiết bị thích hợp khác bất kỳ như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hệ thống để định hình chất dạng hạt có thể được tạo cấu hình để định hình chất được lựa chọn từ chất dạng tinh thể dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) được lựa chọn từ ít nhất một glycopyrronium, bao gồm glycopyrrolat, dexipirronium, scopolamin, tropicamit, pirenzepin, dimenhydrinat, tiotropium, darotropium, aclidinium, umeclidinium, trospium, ipatropium, atropin, benzatropin, oxitropium, ephedrin, adrenalin, fenoterol, formoterol, isoprenalin, metaproterenol, salbutamol, albuterol, salmeterol, terbutalin, fluticason, bao gồm fluticason propionat, budesonit, mometason, ciclesonit và hợp chất A.

Theo các phương án cụ thể của hệ thống được mô tả trong bản mô tả này, hệ thống có thể được tạo cấu hình để định hình chất glycopyrrolat dạng hạt bằng

cách sử dụng điều kiện bất kỳ trong số các điều kiện xử lý được nêu chi tiết trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định như vậy, hệ thống được mô tả trong bản mô tả này có thể được tạo cấu hình để micro hóa chất glycopyrrolat tinh thể. Theo các phương án như vậy, hệ thống có thể bao gồm vùng micro hóa với máy xay phun để micro hóa glycopyrrolat. Theo các phương án nhất định như vậy, khí máy xay phun có thể là khí cấp và được trộn với khí định hình trong vùng trộn ở tỷ lệ khoảng 1 trên 4 phần khí định hình được trộn với khoảng 1 phần của khí máy xay phun.

Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hệ thống để định hình chất dạng tinh thể dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) có thể bao gồm vùng cấp khí định hình được tạo cấu hình để tạo ra khí định hình đến vùng trộn ở vận tốc dòng nằm trong khoảng từ 150 feet³/phút tiêu chuẩn (SCFM) (10221,8 kg/phút) đến 300 SCFM (20443,6 kg/phút).

Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hệ thống để định hình chất dạng tinh thể dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) có thể được tạo cấu hình để cuốn vào, lơ lửng, hoặc son khí hóa chất dạng hạt trong khí cấp trước khi chất được đưa vào vùng trộn hoặc được trộn lẫn với khí định hình. Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hệ thống để định hình chất dạng tinh thể dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) có thể được tạo cấu hình để cấp chất dạng hạt trong khí cấp ở vận tốc dòng nằm trong khoảng từ 35 feet³/phút tiêu chuẩn (SCFM) (2385,09 kg/phút) đến 200 SCFM (13629,07 kg/phút).

Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hệ thống để định hình chất dạng tinh thể dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) có thể được tạo cấu hình bao gồm vùng trộn mà bao gồm cụm đầu phân tán trong đó khí định hình và chất dạng tinh thể được micro hóa được trộn. Theo các phương án như vậy, cụm đầu phân tán có thể bao gồm đầu trộn được tạo cấu hình để kiểm soát việc trộn của khí định hình và chất dạng tinh thể dạng hạt. Nơi mà hệ thống như được mô tả trong bản mô tả này bao gồm đầu trộn, đầu trộn có thể được tạo cấu hình bao gồm đầu vào vòi phun được tạo cấu hình để cấp khí

định hình đến vòi phun và đầu vào khí cấp được tạo cấu hình để cấp chất dạng tinh thể được micro hóa đến vòi phun.

Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hệ thống để định hình chất dạng tinh thể dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa) vùng thu gom có thể bao gồm bộ thu gom xyclon.

Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hệ thống để định hình chất dạng tinh thể dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa), hệ thống có thể được tạo cấu hình để xử lý chất dạng tinh thể được micro hóa có kích thước hạt nằm trong khoảng từ 0,1 μm đến 10 μm .

Theo bất kỳ trong số các phương án được mô tả trong bản mô tả này, hệ thống để định hình chất dạng tinh thể dạng hạt (ví dụ, chất dạng tinh thể được micro hóa), hệ thống có thể bao gồm khoang giữ để thu gom các hạt được định hình. Theo các phương án nhất định như vậy, hệ thống có thể được tạo cấu hình để điều chế và/hoặc cấp khí định hình thứ cấp đến khoang giữ và trộn khí định hình thứ cấp với các hạt tinh thể được định hình trong khoang giữ trong khoảng thời gian đủ để tạo ra việc định hình thứ cấp của các hạt tinh thể. Mặt khác, theo các phương án của hệ thống để định hình chất dạng tinh thể dạng hạt mà bao gồm khoang giữ, khoang giữ này có thể được tạo cấu hình một cách đơn giản để tiếp nhận chất được định hình hoặc tạo điều kiện thuận lợi cho việc chuyển đổi chất được định hình từ hệ thống định hình sơ cấp sang hệ thống định hình thứ cấp. Theo bất kỳ trong số các phương án của hệ thống được mô tả trong bản mô tả này mà bao gồm khoang giữ, khoang giữ này có thể được tạo cấu hình để duy trì chất được định hình ở trạng thái hóa lỏng liên tục.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ thử nghiệm

Ví dụ 1

Glycopyrrolat (3-[(cyclopentylhydroxyphenylacetyl)oxy]-1,1-dimetyl-, bromua) đã được tiếp nhận dưới dạng hoạt chất tinh thể thô từ nhà sản xuất (Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA 23805). Glycopyrrolat

(GP) sau đó đã được micro hóa bằng máy xay phun để đạt được sự làm giảm về việc phân bố kích thước hạt.

Phần GP được micro hóa còn được định hình bằng cách sử dụng hệ thống định hình theo quy trình trong đó nitơ khí định hình đã được cấp vào hệ thống định hình theo quy trình và đã được kiểm soát đối với vận tốc dòng, nhiệt độ và độ ẩm. Khí định hình đã được làm ẩm qua khoang bay hơi nhỏ giọt sau đó nó đã được đưa trực tiếp vào vùng trộn. Trong vùng trộn, khí định hình đã được trộn với bình phun xay phun bao gồm GP được micro hóa. Bình phun sau đó đi vào vùng định hình nơi mà việc ủ GP được micro hóa xảy ra. Thời gian lưu hạt qua vùng định hình đã được điều chỉnh thông qua dạng hình học của khoang định hình và/hoặc vận tốc dòng khí qua khoang định hình. Sau khi qua vùng định hình, các hạt GP được micro hóa đạt tới vùng thu gom xyclon nơi mà các hạt rắn đã được tách ra khỏi pha khí và chuyển tới bình thu gom. Nhờ vào việc hoàn thành việc xử lý mẻ, bộ thu gom đã trống và được chuyển sang hộp vừa để làm mẫu. Việc làm mẫu xảy ra ở môi trường độ ẩm tương đối nhỏ hơn 5%. Các mẫu sau đó đã được phân tích cho việc phân bố kích thước hạt và hàm lượng chất vô định hình.

Sự phân bố kích thước hạt của các hạt GP được micro hóa xay phun tiêu chuẩn và các hạt GP được micro hóa sau khi việc định hình theo quy trình đã được làm mẫu và được thể hiện trong bảng 1. Các sự phân bố kích thước hạt trong bảng 1 phản ánh các kích thước hạt GP được làm mẫu ngay sau khi xử lý. Như được thể hiện trong bảng 1, việc định hình theo quy trình không ảnh hưởng đến sự phân bố kích thước hạt của các hạt GP được micro hóa.

Bảng 1: So sánh các sự phân bố kích thước hạt GP được micro hóa

Việc xử lý	Sự phân bố kích thước hạt GP được micro hóa			
	X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)	Biên độ ((X90- X10)/X50)
Xay phun tiêu chuẩn	0,5	1,4	3,0	1,7
Định hình theo quy trình	0,6	1,5	3,1	1,7

Các mẻ thử nghiệm của các hạt GP được micro hóa đã được điều chế theo hệ thống định hình theo quy trình như được mô tả trong bản mô tả này. Các thông số xay phun và các thông số định hình được sử dụng cho việc định hình theo quy

trình đối với mỗi trong số các mẻ thử nghiệm được thể hiện trong bảng 2. Mẻ 1A là mẻ đối chứng của GP được micro hóa tiêu chuẩn và không được được định hình nhưng đã được xử lý bằng cách sử dụng khí nitơ khô ở nhiệt độ xung quanh. Tốc độ cấp bột đối với toàn bộ mẻ đã được đặt trên danh nghĩa ở 66 g/giờ.

Bảng 2: Các thông số định hình theo quy trình của GP được micro hóa

Mẻ #	Nhiệt độ khí định hình (°C/%RH)	Các thông số xay phun			Các thông số định hình		
		Áp suất cấp (psi)	Áp suất xay (psi)	Dòng khí xay phun (std L/phút)	Dòng khí định hình (std L/phút)	CMR	Thời gian lưu xấp xỉ (giây)
1A	Nhiệt độ xung quanh /0	82	75	122	265	2,2:1	2,9
2B	25°/35	82	75	122	265	2,2:1	2,9
2C	25°/65	82	75	122	265	2,2:1	2,9
2D	25°/65	82	75	122	166	1,4:1	3,8
2E	26°/51	82	75	122	265	2,2:1	2,9
2F	28°/67	82	75	122	265	2,2:1	2,9
2G	24°/64	82	75	122	166	1,4:1	3,8

Bảng 3 liệt kê sự phân bố kích thước hạt đối với các mẻ thử nghiệm như đã được xác định bởi sự nhiễu xạ laze ngay sau khi xử lý và lần nữa sau 1 ngày lộ ra ở 25°C và độ ẩm tương đối 60%.

Bảng 3: Các sự phân bố kích thước hạt ban đầu và sau khi lộ ra

Mê #	% Hàm lượng chất vô định hình ban đầu	Sự phân bố kích thước hạt ban đầu				Sự phân bố kích thước hạt sau khi lộ ra				Độ ổn định vật lý
		X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)	Biên độ (μm)	X10 (μm)	X50 (μm)	X90 (μm)	Biên độ (μm)	
1A	17,9%	0,6	1,5	3,1	1,7	0,9	3,4	13,3	3,6	Không bền, bị nóng chảy
2B	5,3%	0,6	1,6	3,1	1,6	0,7	2,0	3,6	1,4	Không bền, bị nóng chảy một phần
2C	0,9%	0,6	1,5	2,8	1,5	0,6	1,6	2,9	1,5	Bền, không bị nóng chảy
2D	0,9%	0,6	1,5	2,7	1,4	0,6	1,5	2,8	1,5	Bền, không bị nóng chảy
2E	2,6%	0,5	1,3	2,6	1,6	0,5	1,4	2,7	1,5	Bền, không bị nóng chảy
2F	0,9%	0,6	1,5	2,8	1,5	0,6	1,6	2,9	1,5	Bền, không bị nóng chảy
2G	2,3%	0,5	1,4	2,7	1,6	0,6	1,5	2,9	1,5	Bền, không bị nóng chảy

Như được thể hiện trên Fig.5, việc phân tích sự phân bố kích thước hạt của mẻ kiểm soát 1A xác nhận sự không ổn định của GP được micro hóa tiêu chuẩn

như được chứng minh bởi sự tăng lên đáng kể trong việc phân bố kích thước hạt của các hạt GP được micro hóa sau 1 ngày lộ ra.

Fig.6A là ảnh hiển vi của mẫu đối chứng 1A trước khi việc lộ ra thể hiện hình thái học vô định hình với các bề mặt và các mép thô và độ biến thiên hình dạng được tăng lên. Fig.6B là ảnh hiển vi của mẫu đối chứng 1A sau khi việc lộ ra thể hiện rằng chất GP được micro hóa vô định hình không bền dẫn đến sự nóng chảy và sự kết tụ các hạt GP được micro hóa.

Ngược lại, sự phân tích mẻ 2D mà được định hình theo các thông số định hình theo quy trình như được liệt kê trong bảng 2, thể hiện độ ổn định kích thước hạt. Như được thể hiện trên Fig.7, sự phân bố kích thước hạt gần như giống để làm mẫu ban đầu và sau 1 ngày lộ ra ở 25°C và độ ẩm tương đối 60%. Các kết kết tương tự đã quan sát được cho độ ổn định của sự phân bố kích thước hạt đối với các mẫu 2C, 2E, 2F và 2G (không được thể hiện trên các hình vẽ).

Các ảnh hiển vi của mẫu được định hình theo quy trình 2E thể hiện độ ổn định được cải thiện của các hạt GP được micro hóa được định hình. Như được thể hiện trên Fig.8A, các hạt GP được micro hóa được định hình thể hiện dạng hình học tinh thể với các bề mặt trơn và các mép phân biệt. Như được xem trên Fig.8B, các hạt GP được micro hóa được định hình thể hiện độ ổn định cải thiện với không bị nóng chảy và sự kết tụ ngay sau khi lộ ra để gia nhiệt và độ ẩm. Do đó, hệ thống định hình theo quy trình được bộc lộ trong bản mô tả này cải thiện độ ổn định hạt GP được micro hoá và ngăn chặn sự nóng chảy và sự kết tụ của hạt.

Các ví dụ 2 và 3

Các ví dụ 2 và 3 đề xuất các ví dụ của việc định hình theo quy trình của các phân tử không hoà tan được trong nước bằng cách sử dụng khí định hình chứa dung môi hữu cơ được bay hơi (etanol) để thúc đẩy việc ủ. Budesonit và fluticason propionat đã được lựa chọn dưới dạng các hợp chất đại diện. Các điều kiện ủ đã được xác định bằng cách lựa chọn các điều kiện mà sẽ thúc đẩy việc kết tinh của phân vô định hình dưới môi trường khí etanol bằng cách xác định các đường đẳng nhiệt etanol tương ứng.

Ví dụ 2

Budesonit (16,17-(butylidenebis(oxy))-11,21-dihydroxy-, (11- β ,16- α)-pregna-1,4-diene-3,20-dione) đã được micro hoá bằng cách sử dụng máy xay phun quy mô phòng thí nghiệm được thiết lập ở áp suất xay 75 psig (517,11 kPa) và áp suất phun 80 psig (551,58 kPa). Budesonit tinh thể đã được cấp vào trong máy xay phun với tốc độ cấp bột xấp xỉ $25 \pm 10\%$ g/giờ. Hai mẻ của budesonit được micro hoá đã được tạo ra. Một mẻ đã không được để xử lý tiếp, trong khi mẻ thứ hai đã được định hình để loại bỏ hàm lượng chất vô định hình theo phần mô tả này.

Mẻ 1 (không được ủ/không được định hình) đã không trải qua việc định hình nhiệt hoặc hơi bất kỳ. Khí nitơ đã được cấp khô vào hệ thống (nghĩa là, không có các dung môi hữu cơ đã được sử dụng) và chất được micro hóa đã được thu gom ở nhiệt độ xung quanh. Mẻ 1 đã được thu gom và đã được chuyển vào trong mẻ cách ly được làm sạch để làm mẫu.

Mẻ 2 (được ủ/được định hình) đã được định hình theo phần mô tả này bằng cách sử dụng khí định hình mà bao gồm hơi etanol, với mục đích tạo ra độ bão hòa tương đối 75% trong vùng định hình. Để tạo thành khí định hình, etanol (95% w/w) đã được tán nhỏ trong khí nitơ bằng cách sử dụng vòi 0,53cm của máy phun với vận tốc dòng khí của máy phun được thiết lập bằng 30 L/phút tiêu chuẩn (SLPM) và vận tốc dòng chất lỏng bằng 32 g/phút. Vận tốc dòng của khí định hình đã được thiết lập đến 205 SLPM với nhiệt độ đầu vào của máy tạo ẩm bằng 185°C và đầu ra vùng định hình bằng 30°C. Áp suất xay của máy xay phun đã được cấp bằng 75 psig (517,11 kPa) với áp suất phun bằng 80 psig (551,58 kPa), dẫn đến vận tốc dòng khí của thiết bị micro hóa danh nghĩa bằng 122 SLPM, cùng với vận tốc dòng tổng của khí định hình (bao gồm dòng khí của máy phun) bằng 235 SLPM. Tỷ lệ khí định hình trên khí micro hoá (cũng được gọi là khí cấp) (CMR) đối với cấu hình xử lý này là 1,9:1, với hệ thống vận tốc dòng khí của hệ thống tổng danh nghĩa bằng 357 SLPM. Mẻ 2 đã được thu gom trong bộ thu gom

thép không gỉ 0,5L, được chuyển tới bộ cách ly được làm sạch (<5% RH) và được làm mẫu để phân tích.

Cả hai mẻ của budesonit được micro hoá đã được phân tích cho việc phân bố kích thước hạt bởi việc phân tán laze Sympatec, với các kết quả được tạo ra trong bảng 4. Như có thể thấy trong bảng 4, mẻ 2 (được ủ) chứng minh độ ổn định vật lý tốt sau khi micro hóa, trong khi mẻ 1 (không được ủ) chứng minh sự kết tụ tiềm năng được đánh dấu bởi sự chuyển đổi đáng kể về kích thước hạt.

Bảng 4: Sự phân bố kích thước hạt của budesonit được micro hoá.

Budesonit được micro hoá	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)	Biên độ
Mẻ 1 (không được ủ)	0,6	2,3	5,4	2,1
Mẻ 2 (được ủ)	0,5	1,2	2,5	1,7

Hàm lượng chất vô định hình bởi việc hấp thụ hơi và hình thái học dạng hạt cho cả hai mẻ cũng đã được đánh giá. Fig.9 tạo ra đường đẳng nhiệt hấp thụ etanol hơi ở 25°C cho cả hai mẻ budesonit được micro hoá. Như có thể thấy được trên Fig.9, mẻ 1 (không được ủ, ở trên) còn lại gần như vô định hình (giảm sút trọng lượng là 60% p/p₀), trong khi mẻ 2 (được ủ, ở dưới) là bền và được thể hiện là không có hiện tượng kết tinh. Fig.10 tạo ra việc tạo ảnh SEM của chất từ mẻ 1 và mẻ 2 và như có thể thấy được thông qua Fig.10, chất được ủ của mẻ 2 (bên phải) có các bề mặt mỏng hơn và các mép tròn hơn chất không được ủ của mẻ 1 (bên trái).

Ví dụ 3

Fluticason propionat (S-(flometyl)-6 α ,9-diflo-11 β , 17-dihydroxy-16 α -metyl-3-oxoandrosta-1, 4-diene-17 β -carbothioat, 17-propanoat) đã được micro hoá bằng cách sử dụng máy xay phun quy mô phòng thí nghiệm được thiết lập ở áp suất xay 65 psig (448,16 kPa) và áp suất phun 74 psig (510,21 kPa). Fluticason tinh thể đã được cấp trong máy xay phun với tốc độ cấp bột xấp xỉ 25 $\pm$ 10% g/giờ. Hai mẻ của fluticason được micro hoá đã được tạo ra. Mẻ thứ nhất đã không được xử lý tiếp, trong khi mẻ thứ hai đã được định hình để loại bỏ hàm lượng chất vô định hình theo phần mô tả này.

Mẻ 1 (không được ủ/không được định hình) đã không trải qua việc định hình nhiệt hoặc hơi bất kỳ. Khí nitơ đã được cấp khô vào hệ thống (nghĩa là, không có các dung môi hữu cơ đã được sử dụng) và chất được micro hóa đã được thu gom dưới nhiệt độ xung quanh. Mẻ 1 đã được thu gom và được chuyển vào trong mẻ cách ly được làm sạch để làm mẫu.

Mẻ 2 (được ủ/được định hình) đã được định hình theo phần mô tả này bằng cách sử dụng khí định hình mà được bao gồm hơi etanol, với đích là độ bão hòa tương đối 75% trong vùng định hình. Để tạo thành khí định hình, etanol (95% w/w) đã được tán nhỏ trong khí nitơ bằng cách sử dụng vòi 0,53cm của máy phun với vận tốc dòng khí của máy phun được thiết lập là 30 L/phút tiêu chuẩn (SLPM) và vận tốc dòng chất lỏng là 32 g/phút. Vận tốc dòng của khí định hình đã được thiết lập đến 205 SLPM với nhiệt độ đầu vào của máy tạo ẩm của 185°C và đầu ra vùng định hình bằng 30°C. Với các áp suất xay và phun đã cho cấp đến hệ thống, dòng khí của thiết bị micro hóa kết quả trên danh nghĩa là 108 SLPM, cùng với vận tốc dòng tổng của khí định hình (bao gồm dòng khí của máy phun) là 235 SLPM. Tỷ lệ khí định hình trên khí micro hoá (cũng được gọi là khí cấp) (CMR) cho quy trình này là 2,2:1, với tổng dòng khí là 343 SLPM. Mẻ 2 đã được thu gom trong bộ thu gom thép không gỉ 0,5L, chuyển đến bộ cách ly được làm sạch (<5% RH) và được tạo mẫu để phân tích.

Cả hai mẻ của fluticason được micro hoá đã được phân tích cho việc phân bố kích thước hạt bởi sự nhiễu xạ laze Sympatec, với các kết quả được tạo ra trong bảng 5. Như có thể thấy trong bảng 5, mẻ 2 (được ủ) được chứng minh độ ổn định vật lý tốt sau khi micro hóa, trong khi mẻ 1 (không được ủ) được chứng minh sự kết tụ được đánh dấu bởi sự chuyển tiếp về sự phân bố kích thước.

Bảng 5: Sự phân bố kích thước hạt fluticason được micro hoá propionat.

Fluticason được micro hoá propionat	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)	Biên độ
Mẻ 1 (không được ủ)	0,5	1,5	3,4	2,0
Mẻ 2 (được ủ)	0,5	1,4	3,1	1,9

Hàm lượng chất vô định hình bởi việc hấp thụ hơi và hình thái học dạng hạt cho cả hai mẻ cũng đã được đánh giá. Fig.11 tạo ra đường đẳng nhiệt hấp thụ

etanol hơi ở 25°C cho cả hai mẻ của fluticason được micro hoá. Như có thể thấy được trên Fig.11, mẻ 1 (không được ủ, ở trên) còn lại gần như vô định hình (giảm sút trọng lượng là 60% p/p₀), trong khi mẻ 2 (được ủ, ở dưới) bền và được thể hiện là không có hiện tượng kết tinh. Fig.12 tạo ra sự tạo ảnh SEM của chất từ mẻ 1 và mẻ 2 và như có thể thấy được thông qua Fig.10, chất được ủ của mẻ 2 (bên phải) có các bề mặt mỏng hơn và các mép tròn hơn chất không được ủ của mẻ 1 (bên trái).

Ví dụ 4

Ba mẻ kích thước tăng glycopyrrolat (GP) được micro hóa đã được tạo ra qua việc micro hóa kích thước lớn theo quy trình và hệ thống định hình theo phần mô tả này mà sử dụng quy trình hai bộ thu gom ở xấp xỉ 1 kg trên một mẻ. Hai lô thứ nhất đã được sản xuất bằng cách sử dụng lô API tinh thể thô, đơn, trong khi lô thứ ba được sử dụng lô khác từ cùng người bán. Toàn bộ lô đã được tạo ra ở các ngày khác bằng cách sử dụng cùng cấu hình xử lý mà được sử dụng cùng máy xay phun 10,16 cm và cùng môi trường định hình (nghĩa là, đích 55% RH ở nhiệt độ đầu ra định hình 40°C).

Hệ thống đã được đưa đến trạng thái cân bằng bền vững, với việc vận hành máy xay phun ở áp suất phun 68 psig (468,84 kPa) và áp suất xay 48 psig (330,95 kPa) cho thiết bị micro hóa dòng khí xấp xỉ 36 SCFM (2453,23 kg/phút). Một lần nữa, khí ở thiết bị micro hóa cũng đóng vai trò như khí cấp cho chất được micro hóa. Vận tốc dòng của khí định hình đã được cấp ở xấp xỉ 78 SCFM (2,22385,09 kg/phút) với nhiệt độ đầu ra của bộ tạo ẩm là 57°C. Nước được cấp đến vòi 0,53cm của máy phun với vận tốc dòng chất lỏng của 75,1 ml/phút. Tỷ lệ khí định hình trên khí micro hóa (CMR) đã được thiết lập ở 2,2:1. Sản phẩm đã được thu gom ở bộ thu gom thép không gỉ 8L, mà đã được gia nhiệt bằng cách sử dụng bọc nhiệt để ngăn chặn môi trường bộ thu gom khỏi thấp dưới nhiệt độ điểm sương.

Khi hệ thống đạt tới trạng thái ổn định, bột đã được cấp vào trong máy xay phun ở trạng thái danh nghĩa khoảng 1 kg/giờ. Bộ thu gom thay đổi đã được thực hiện nửa đường qua mỗi lần chạy với bước làm sạch bộ thu gom trước khi mỗi

thay đổi để loại bỏ nguy cơ quy trình sau bất kỳ ảnh hưởng do hơi thừa. Các bộ thu gom được chuyển đến mẻ cách ly được làm sạch (<5% RH) để làm mẫu và đóng gói để ngăn chặn quy trình sau bất kỳ ảnh hưởng do hơi ẩm xung quanh.

Toàn bộ mẻ đã được phân tích cho việc phân bố kích thước hạt bởi sự nhiễu xạ laser Sympatec, với các kết quả được tạo ra trong bảng 6. $n=3$ tái tạo trên bộ thu gom đã được đánh giá (các trị số trung bình được thể hiện). Như có thể thấy trong bảng 6, sự phân bố kích thước hạt đạt được trong mỗi mẻ thể hiện việc tái sản xuất mẻ sang mẻ tốt.

Bảng 6: Sự phân bố kích thước hạt GP được micro hóa/được ủ

Glycopyrrolat được micro hóa/được ủ	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)	Biên độ
Mẻ – Bộ thu gom 1	0,52	1,48	3,02	1,68
Mẻ A – Bộ thu gom 2	0,52	1,47	2,99	1,69
Mẻ B – Bộ thu gom 1	0,52	1,47	3,02	1,70
Mẻ B – Bộ thu gom 2	0,52	1,46	2,99	1,70
Mẻ C – Bộ thu gom 1	0,52	1,47	3,03	1,70
Mẻ C – Bộ thu gom 2	0,51	1,45	2,96	1,69

Toàn bộ mẻ còn đã được phân tích đối với hàm lượng chất vô định hình bởi việc hấp thụ hơi động bằng cách sử dụng $n=2$ tái tạo trên mỗi bộ thu gom. Các kết quả được tạo ra trong bảng 7, mà phản ánh rằng hàm lượng chất vô định hình đạt được trong mỗi mẻ cũng thể hiện việc tái sản xuất mẻ sang mẻ tốt.

Bảng 7: Hàm lượng chất vô định hình GP được định hình

Glycopyrrolat được micro hóa/được ủ GP	Hàm lượng chất vô định hình được tính toán, Bộ thu gom 1	Hàm lượng chất vô định hình được tính toán, Bộ thu gom 2
Mẻ A	2,65%	2,35%
Mẻ B	2,65%	2,40%
Mẻ C	2,65%	2,45%

VÍ DỤ 5

Sucroza (saccharose; α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-fructofuranosid) đã được micro hoá và được định hình bằng cách sử dụng hệ thống micro hóa/ủ cỡ lớn được sử dụng trong ví dụ 4. Sucroza dạng hạt đã được cấp đến máy xay phun 4” ở tốc độ cấp bột danh nghĩa là 0,5 kg/giờ. Hai mẻ sucroza được micro hóa đã được tạo ra. Đối với mẻ thứ nhất, máy xay phun 10,16 cm đã được thiết lập ở áp

suất phun 80 psig (551,58 kPa) và áp suất xay 70 psig (482,63 kPa). Đối với mẻ thứ hai, máy xay phun 10,16 cm đã được thiết lập ở áp suất phun 80 psig (551,58 kPa) và áp suất xay của 76 psig (524 kPa). Các lô giống nhau của chất đầu vào thô đã được sử dụng để cấp cả hai mẻ. Các điều kiện xử lý đối với mỗi mẻ được tạo ra trong bảng 8.

Sucroza A (không được ủ/không được định hình) đã không trải qua việc định hình nhiệt hoặc hơi bất kỳ. Khí nitơ đã được cấp khô vào hệ thống và hệ thống đã được hoạt động ở nhiệt độ xung quanh. Máy xay phun đã được vận hành ở áp suất phun 80 psig (551,58 kPa) và áp suất xay 70 psig (482,63 kPa), dòng khí của thiết bị micro hóa danh nghĩa xấp xỉ 45,0 SCFM (3066,54 kg/phút). Vận tốc dòng của khí định hình (nhiệt độ môi trường xung quanh, 0 %RH) đã được cấp ở xấp xỉ 61,0 SCFM (4156,87 kg/phút). Tỷ lệ khí định hình trên khí micro hoá (CMR) đã được thiết lập ở 1,4:1. Sản phẩm đã được thu gom ở bộ thu gom thép không gỉ 8L, mà không sử dụng bọc nhiệt.

Bột đã được cấp vào trong máy xay phun ở tốc độ cấp danh nghĩa là 0,5 kg/giờ. Bộ thu gom thay đổi đã được thực hiện nửa đường qua mỗi lần vận hành. Các bộ thu gom được chuyển đến mẻ cách ly được làm sạch (<5% RH) để làm mẫu và đóng gói để ngăn chặn quy trình sau bất kỳ ảnh hưởng do hơi ẩm xung quanh.

Sucroza B (được ủ/được định hình) đã được định hình ở độ ẩm tương đối 55% đích ở nhiệt độ đầu ra định hình 40°C. Hệ thống đã được đưa đến trạng thái cân bằng bền vững, với máy xay phun vận hành ở áp suất phun 80 psig (551,58 kPa) và áp suất xay 76 psig (524 kPa) đối với dòng khí của thiết bị micro hóa danh nghĩa xấp xỉ 49,4 SCFM (3366,38 kg/phút). Vận tốc dòng của khí định hình đã được cấp ở xấp xỉ 61,8 SCFM (4211,38 kg/phút) với nhiệt độ đầu ra của bộ tạo ẩm là 157,2°C. Nước đã được cấp đến vòi 0,53cm của máy phun với vận tốc dòng chất lỏng là 76,2 ml/phút. Tỷ lệ khí định hình trên khí micro hoá (CMR) đã được thiết lập ở 1,4:1. Sản phẩm đã được thu gom ở bộ thu gom thép không gỉ 8L, mà đã được gia nhiệt bằng cách sử dụng bọc nhiệt để ngăn chặn môi trường bộ thu gom khỏi thấp dưới nhiệt độ điểm sương.

Khi hệ thống đạt đến trạng thái ổn định, bột đã được cấp vào trong máy xay phun ở tốc độ là 0,5 kg/giờ. Bộ thu gom thay đổi đã được thực hiện nửa đường qua mỗi lần vận hành, bao gồm bước làm sạch hệ thống trước mỗi lần thay đổi để loại bỏ nguy cơ của quy trình sau bất kỳ ảnh hưởng do hơi thừa. Các bộ thu gom được chuyển đến mẻ cách ly được làm sạch (<5% RH) để làm mẫu và đóng gói để ngăn chặn quy trình sau bất kỳ ảnh hưởng do hơi ẩm xung quanh.

Bảng 8: Các điều kiện xử lý để sản xuất các mẻ sucroza được micro hóa.

Batch	Tốc độ cấp bột danh nghĩa	Áp suất xay của máy xay phun	Áp suất phun của máy xay phun	Vận tốc dòng của thiết bị micro hóa danh nghĩa	CMR	Vận tốc dòng của khí định hình danh nghĩa	Vận tốc dòng chất lỏng xấp xỉ	Việc định hình đích
#	kg/giờ	psi	psi	SCFM	-	SCFM	ml/phút	°C/%RH
Sucroza A	0,5	70	80	45,2	1,4	61,0	N/A	18/0
Sucroza B	0,5	76	80	49,4	1,4	61,8	76,2	40/55

Cả hai mẻ sucroza được micro hóa đã được phân tích cho việc phân bố kích thước hạt bởi sự nhiễu xạ laze Sympatec. Các kết quả của việc phân tích được tạo ra trong bảng 9 và Fig.15. Sucroza A đã không được kiểm tra sau khi lộ ra, tuy nhiên sự nóng chảy của chất trên độ ổn định đã được xác nhận bởi việc quan sát bằng mắt, chứng minh bột không bền. Sucroza B đã được lộ ra ở môi trường 25°C/60% RH và thể hiện độ ổn định tốt thậm chí lộ ra sau. Fig.15 thể hiện sự phân bố kích thước hạt được quan sát ở Sucroza B sau khi nó vừa mới được tạo ra và tiếp đó sau khi được lộ ra ở môi trường 25°C/60%RH.

Bảng 9: Sự phân bố kích thước hạt sucroza được micro hóa

Mẻ #	Sự phân bố kích thước hạt ban đầu				Sự phân bố kích thước hạt T=1 ngày ở 25°C/60%RH				Độ ổn định vật lý
	X10 (µm)	X50 (µm)	X90 (µm)	Biên độ (µm)	X10 (µm)	X50 (µm)	X90 (µm)	Biên độ (µm)	
Sucroza 1	0,5	1,7	4,5	2,4	NT	NT	NT	NT	Không bền, bị nóng chảy
Sucroza 2	0,6	2,2	4,9	1,9	0,7	2,5	5,2	1,9	Bền, không bị nóng chảy

Hàm lượng chất vô định hình bởi việc hấp thụ hơi và hình thái học dạng hạt cho cả hai mẻ sucroza được micro hóa cũng đã được đánh giá. Fig.13 tạo ra đường đẳng nhiệt hấp thụ hơi nước ở 25°C cho cả hai mẻ sucroza được micro hóa. Như có thể thấy được trên Fig.13, Sucroza A (không được ủ, ở trên) còn lại gần như vô định hình (giảm sút trọng lượng là 30% p/p₀), trong khi Sucroza B (được ủ, ở dưới) bền và được thể hiện là không có hiện tượng kết tinh. Fig.14 tạo ra sự tạo ảnh SEM của chất từ Sucroza A và Sucroza B và như có thể thấy được thông qua Fig.14, chất được ủ của Sucroza B (bên phải) có các bề mặt mỏng hơn và các mép tròn hơn chất không được ủ của Sucroza A (bên trái).

Ví dụ 6

Hợp chất A, chất đối kháng thụ thể muscarin hai chức năng mới và chất chủ vận beta2 (IUPAC: 7-[(1R)-2-[2-[2-flo-5-[[4-(2-isopropylthiazol-4-carbonyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-yl]metyl]phenyl]etyl]amino]-1-hydroxy-etyl]-4-hydroxy-3H-1,3-benzothiazol-2-on; muối di[axit [(1S,4R)-7,7-dimetyl-2-oxo-norbornan-1-yl]metansulfonic]), được lựa chọn cho việc micro hóa và tiếp theo việc loại bỏ dung môi bằng cách sử dụng các bước định hình sơ cấp và thứ cấp. Hợp chất A giữ lại khoảng 5% dung môi rượu isopropyl thừa sau khi sản xuất. Hợp chất A đã được micro hoá và được định hình bằng cách sử dụng hệ thống định hình theo quy trình theo phần mô tả này mà bao gồm máy xay phun 2,54cm.

Các điều kiện xử lý đã được lựa chọn để thúc đẩy sự trao đổi dung môi để làm giảm hoặc loại bỏ rượu isopropyl thừa và thay thế rượu isopropyl một cách trực tiếp với nước hoặc với etanol và một cách gián tiếp với nước. Ba mẻ của hợp chất A được micro hóa đã được tạo ra như được mô tả trong bảng 10 dưới. Các lô giống nhau của chất đầu vào thô đã được sử dụng để cấp toàn bộ ba mẻ.

Bảng 10

Mô tả mẻ	Tốc độ cấp bột danh nghĩa	Áp suất xay của máy xay phun	Áp suất phun của máy xay phun	Nhiệt độ	Phân trăm độ ẩm tương đối	Hiệu năng mẻ
-	g/giờ	psi	psi	°C	% RS	%
Không có việc định hình	25 ± 2	70	80	21	0	49%
29°C/69% RH	25 ± 2	70	80	29	69	62%
30C/53% RS (etanol)	25 ± 2	70	80	30	53	53%

Mẻ 1 (không được ủ) đã không trải qua việc định hình nhiệt hoặc hơi bất kỳ. Khí nitơ đã được cấp khô vào hệ thống và vận hành ở nhiệt độ môi trường xung quanh (nghĩa là, không có nhiệt hoặc hơi dung môi được sử dụng). Vận tốc dòng tổng của khí định hình là 255 SLPM. Vận tốc dòng khí micro hóa là khoảng 110 SLPM ở các áp suất xay đã cho, tạo ra tỷ lệ khí định hình trên khí micro hóa (CMR) là 2,3:1 và dòng khí tổng là 365 SLPM. Mẻ 1 đã được thu gom và được chuyển vào trong mẻ cách ly được làm sạch để làm mẫu.

Mẻ 2 (được định hình với hơi nước ở 29°C/69%RH) đã được định hình bằng cách sử dụng khí định hình mà được tạo ra hơi nước ở độ ẩm tương đối (RH) 69% trong vùng định hình. Khí định hình đã được tạo ra bằng cách tán nhỏ nước trong khí nitơ bằng cách sử dụng vòi 0,53cm của máy phun, với vận tốc dòng khí của máy phun được thiết lập là 35 L/phút tiêu chuẩn (SLPM) và vận tốc dòng chất lỏng là 7 g/phút. Vận tốc dòng của khí định hình đã được thiết lập đến 220 SLPM với nhiệt độ đầu vào của máy tạo ẩm là 100°C và đầu ra vùng định hình bằng 29°C. Vận tốc dòng tổng của khí định hình bao gồm máy tán là 255 SLPM. Vận tốc dòng khí micro hóa là khoảng 110 SLPM ở các áp suất xay đã cho, tạo ra tỷ lệ

khí định hình trên khí micro hóa (CMR) là 2,3:1 và dòng khí tổng là 365 SLPM. Mẻ 2 đã được thu gom trong bộ thu gom thép không gỉ 0,5L, được chuyển đến bộ cách ly được làm sạch (<5% RH) và được tạo mẫu để phân tích.

Mẻ 3 (việc định hình sơ cấp với etanol ở 30°C/53%RS; việc định hình thứ cấp với nước ở 30°C/67%RH) đã được định hình bằng cách sử dụng khí định hình bao gồm hơi etanol, với đích là độ bão hòa tương đối 75% trong vùng định hình. Khí định hình đã được tạo ra bằng cách tán nhỏ etanol (95% w/w) trong khí nitơ bằng cách sử dụng vòi 0,53cm của máy phun, với vận tốc dòng khí của máy phun được thiết lập là 35 L/phút tiêu chuẩn (SLPM) và vận tốc dòng chất lỏng là 28 g/phút. Vận tốc dòng của khí định hình đã được thiết lập đến 220 SLPM với nhiệt độ đầu vào của máy tạo ẩm là 150°C và đầu ra vùng định hình bằng 30°C. Vận tốc dòng khí micro hóa là khoảng 110 SLPM ở các áp suất xay đã cho, tạo ra tỷ lệ khí định hình trên khí micro hóa (CMR) là 2,3:1 và dòng khí tổng là 365 SLPM. Nhờ vào việc hoàn thành việc định hình với etanol, dòng chất lỏng etanol đã được dừng lại và quy trình đã được điều chỉnh để tạo ra khí định hình chứa hơi nước. Nhiệt độ đầu vào của máy tạo ẩm là 100°C đã được thiết lập và nước sau đó đã được cấp vào hệ thống ở vận tốc dòng là 7 g/phút ở Nhiệt độ đầu ra CZ và nhiệt độ bộ thu gom là 30°C. Chất đã được định hình một cách thứ cấp trong bộ thu gom với khí định hình chứa hơi nước ở 67 %RH. Mẻ 3 đã được thu gom trong bộ thu gom thép không gỉ 0,5L, chuyển đến bộ cách ly được làm sạch (<5% RH) và được tạo mẫu để phân tích.

Toàn bộ ba mẻ đã được phân tích cho việc phân bố kích thước hạt bởi sự nhiễu xạ laser Sympatec, với các kết quả được thể hiện trong bảng 11. Sự phân bố kích thước hạt của hợp chất A được định hình chứng minh sự tái sản xuất tốt và sự phân bố kích thước hạt của hợp chất A được định hình phù hợp với chất được micro hóa không được ủ.

Bảng 11

Hợp chất A, PSD	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
Thô (không được xay)	1,1	3,7	16,3
Không được ủ	0,6	1,6	3,1
30°C/70%RH	0,6	1,6	3,1
30°C/55%RS (etanol); 30°C/70%RH (nước)	0,6	1,7	3,2

Hàm lượng dung môi thừa của chất từ các mẻ khác nhau cũng đã được phân tích. Bảng 12 thể hiện hàm lượng dung môi thừa của các chất từ mỗi mẻ như được đánh giá bởi việc phân tích GC. Dung môi thừa được loại bỏ một phần bằng cách sử dụng việc định hình sơ cấp (etanol) và thứ cấp (nước). Chất mà đã được xử lý bằng cách sử dụng quy trình định hình thứ cấp thể hiện việc thay thế tăng lên của IPA.

Bảng 12

Các mẻ hợp chất A	% IPA (w/w)	% EtOH (w/w)	% Nước
Thô (không được xay)	4,7%	0,0%	3,1%
Không được ủ	3,9%	0,2%	3,0%
30°C/70%RH	3,6%	0,1%	3,4%
30°C/55%RS; 30°C/70%RH	2,1%	1,2%	3,4%

Ví dụ 7

Hợp chất A (IUPAC: 7-[(1R)-2-[2-[2-fluoro-5-[[4-(2-isopropylthiazol-4-carbonyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5,5]undecan-9-yl]methyl]phenyl]ethylamino]-1-hydroxy-ethyl]-4-hydroxy-3H-1,3-benzothiazol-2-on; muối di[axit [(1S,4R)-7,7-dimethyl-2-oxo-norbornan-1-yl]metansulfonic]) đã được tiếp nhận với hàm lượng thừa etanol là 3,8%. Chất này đã được micro hóa từ trước và được định hình theo phần mô tả này để làm giảm sự có mặt của isopropyl (IPA) và etanol (EtOH) bằng cách trao đổi/loại bỏ dung môi. Chất đã được lộ ra ở khí định hình khác mà được bao gồm hơi nước và đã được trộn với khí định hình trong vùng định hình trong xấp xỉ 1,5 giờ. Như được thể hiện trên bảng 13, IPA và EtOH thừa đã được loại bỏ gần như hoàn toàn và hàm lượng nước của chất được tăng lên.

Bảng 13

Mê hợp chất A được micro hóa	% IPA (w/w)	% EtOH (w/w)	% Nước
khi được nhận	0,1%	3,8%	3,1%
30°C/70%RH (nước)	0,0%	0,1%	3,6%

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp định hình chất dạng tinh thể được micro hóa bao gồm các bước:
son khí hóa các hạt tinh thể được micro hóa trong khí cấp, trong đó các hạt tinh thể được micro hóa này chứa một hoặc cả hai chất dạng vô định hình và dung môi thừa;
tiếp tục trộn các hạt tinh thể được micro hóa với khí định hình bao gồm khí mang và hơi dung môi trong khoang;
duy trì các hạt tinh thể được micro hóa đã được son khí tiếp xúc với khí định hình trong thời gian đủ để tạo ra việc ủ các hạt tinh thể được micro hóa này, trong đó các kết quả ủ này trong một hoặc hai bước làm giảm sự có mặt của chất dạng vô định hình hoặc làm giảm lượng dung môi thừa; và
chia tách các hạt tinh thể được micro hóa ra khỏi khí định hình.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó chất dạng tinh thể được micro hóa được trộn với khí định hình trong thời gian nằm trong khoảng từ 0,1 đến 600 giây trước khi chất dạng tinh thể được micro hóa ra khỏi vùng định hình.
3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó chất dạng tinh thể được micro hóa hòa tan được trong nước, hơi dung môi chứa trong khí định hình là hơi dung môi chứa nước, và khí định hình được tạo ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C và ở độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 0,05% đến 95%.
4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó chất dạng tinh thể được micro hóa không hòa tan được trong nước, hơi dung môi chứa trong khí định hình là hơi dung môi hữu cơ, và khí định hình được tạo ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C và với độ bão hòa tương đối của dung môi không chứa nước nằm trong khoảng từ 0,05% đến 95%.
5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó chất dạng tinh thể được micro hóa là hỗn hợp của các chất hòa tan được trong nước và không hòa tan được trong nước, hơi

dung môi chứa trong khí định hình bao gồm hơi dung môi chứa nước và hơi dung môi hữu cơ, và khí định hình được cấp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 100°C và ở độ ẩm tương đối của dung môi có nước nằm trong khoảng từ 0,05% đến 95% và độ bão hòa tương đối của dung môi không chứa nước nằm trong khoảng từ 0,05% đến 95%.

6. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất dạng tinh thể được micro hóa được tạo ra bằng cách sử dụng máy xay phun và được son khí hóa trong dòng khí xay phun.

7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó khí định hình được trộn với chất dạng tinh thể được micro hóa đã được son khí hóa theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 10 phần khí định hình với 1 phần chất dạng tinh thể được micro hóa đã được son khí hóa.

8. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó khí định hình được cấp ở vận tốc dòng nằm trong khoảng từ 25 feet³/phút tiêu chuẩn (1703,63kg/phút) (SCFM) đến 300 SCFM hoặc 200 SCFM trong khi trộn với chất dạng tinh thể được micro hóa.

9. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó khí định hình bao gồm khí nitơ.

10. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất dạng tinh thể được micro hóa được trộn với khí định hình trong khoang kín.

11. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó các hạt tinh thể được micro hóa chứa glycopyrolat.

12. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó các hạt tinh thể được micro hóa chứa budesonit.

13. Hệ thống định hình chất dạng tinh thể được micro hóa theo quy trình bao gồm:
 vùng micro hóa bao gồm thiết bị để micro hóa ít nhất một chất dạng tinh thể;
 vùng trộn liên thông chất lưu với vùng micro hóa, trong đó ít nhất một chất dạng tinh thể được micro hóa được phân bổ từ vùng micro hóa đến vùng trộn và ở đó được trộn với khí định hình;
 vùng cấp khí định hình liên thông chất lưu với vùng trộn, vùng cấp khí định hình tạo ra khí định hình ở nhiệt độ và nồng độ hơi dung môi mong muốn đến vùng trộn để trộn với ít nhất một chất dạng tinh thể được micro hóa;
 vùng định hình liên thông chất lưu với vùng trộn, trong đó hỗn hợp của ít nhất một chất dạng tinh thể được micro hóa và khí định hình được cấp và còn lại trong vùng định hình trong thời gian lưu mong muốn;
 vùng chia tách và thu gom, trong đó chất dạng tinh thể được micro hóa đã được định hình được tách ra khỏi khí định hình và hoạt chất đã định hình được thu gom.

14. Hệ thống theo điểm 13, trong đó các hạt tinh thể được micro hóa hòa tan trong nước và vùng cấp khí định hình được tạo cấu hình để tạo ra khí định hình ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C và ở độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 0,05% đến 90%.

15. Hệ thống theo điểm 13, trong đó chất dạng tinh thể được micro hóa không hòa tan được trong nước và vùng cấp khí định hình được tạo cấu hình để tạo ra khí định hình ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 100°C và với độ bão hòa tương đối của dung môi không chứa nước nằm trong khoảng từ 0,05% đến 90% trong dòng khí định hình sau.

16. Hệ thống theo điểm 13, trong đó chất dạng tinh thể được micro hóa là hỗn hợp của các chất hòa tan được trong nước và không hòa tan được trong nước, và vùng cấp khí định hình được tạo cấu hình để tạo ra khí định hình ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C và ở độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 50 đến 75%

và độ bão hòa tương đối của dung môi không chứa nước nằm trong khoảng từ 50% đến 75% trong dòng khí định hình sau.

17. Hệ thống theo điểm 13, trong đó vùng cấp khí định hình được tạo cấu hình để tạo ra khí định hình ở nhiệt độ khoảng 25°C và với độ ẩm tương đối khoảng 65%.

18. Hệ thống theo điểm 13, trong đó vùng định hình được tạo cấu hình để duy trì hỗn hợp của ít nhất một chất dạng tinh thể được micro hóa và khí định hình trong vùng định hình trong thời gian lưu nằm trong khoảng từ 0,5 đến 60 giây, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giây và tốt hơn nữa là 3 giây.

19. Hệ thống theo điểm 13, trong đó vùng micro hóa bao gồm máy xay phun được tạo cấu hình để micro hóa ít nhất một chất dạng tinh thể.

20. Hệ thống theo điểm 16, trong đó vùng cấp khí định hình được tạo cấu hình để cung cấp khí định hình đến vùng trộn ở vận tốc dòng nằm trong khoảng từ 150 feet³/phút tiêu chuẩn (SCFM) (10221,8 kg/phút) đến 300SCFM (20443,6 kg/phút) và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 35SFCM (2385,09 kg/phút) đến 200SCFM (13629,07kg/phút).

21. Hệ thống theo điểm 13, trong đó vùng trộn bao gồm cụm đầu phân tán, và trong đó khí định hình và chất dạng tinh thể được micro hóa được trộn trong cụm đầu phân tán.

22. Hệ thống theo điểm 21, trong đó cụm đầu phân tán bao gồm đầu trộn được tạo cấu hình để kiểm soát việc trộn khí định hình và ít nhất một chất dạng tinh thể được micro hóa, và đầu trộn bao gồm đầu vào vòi phun được tạo cấu hình để cấp khí định hình đến vòi phun, và trong đó đầu trộn bao gồm đầu vào khí cấp được tạo cấu hình để cấp chất dạng tinh thể được micro hóa đến vòi phun, và trong đó vòi phun được tạo cấu hình cho việc trộn khí định hình với ít nhất một chất dạng tinh thể được micro hóa.

23. Hệ thống theo điểm 13, trong đó thời gian lưu trong vùng định hình của hỗn hợp của chất dạng tinh thể được micro hóa và khí định hình có thể được biến đổi bằng cách điều chỉnh dạng hình học của vùng định hình.

24. Hệ thống theo điểm 13, trong đó thời gian lưu trong vùng định hình của hỗn hợp của chất dạng tinh thể được micro hóa và khí định hình có thể được biến đổi bằng cách điều chỉnh tốc độ tại đó hỗn hợp của chất dạng tinh thể được micro hóa và khí định hình được phân bố từ vùng trộn đến vùng định hình.

25. Hệ thống theo điểm 13, trong đó vùng chia tách và thu gom bao gồm bộ thu gom xyclon.

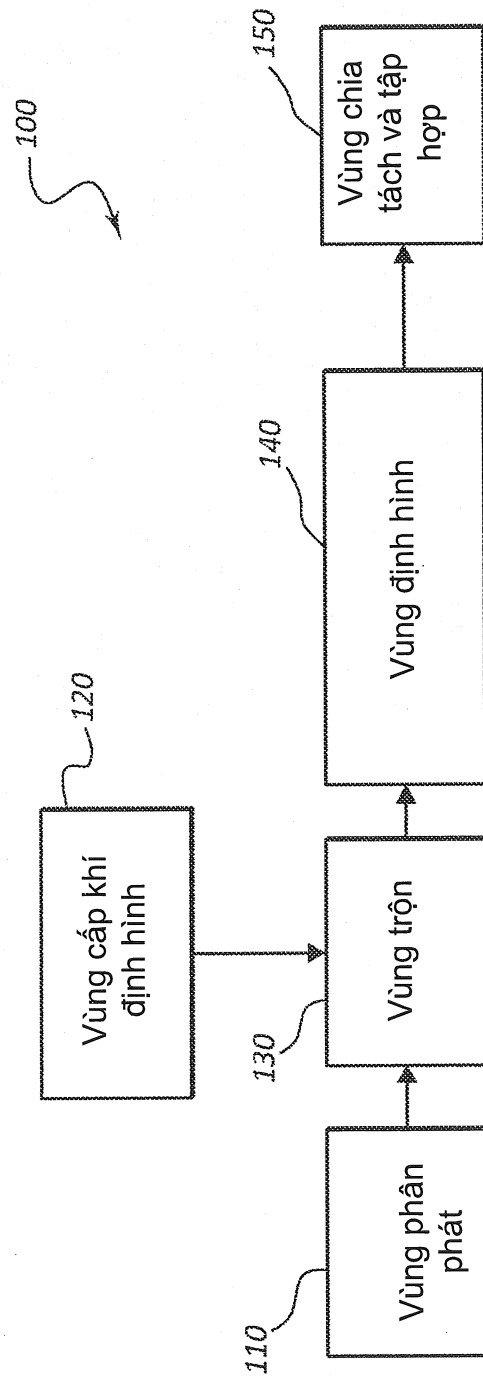


FIG. 1

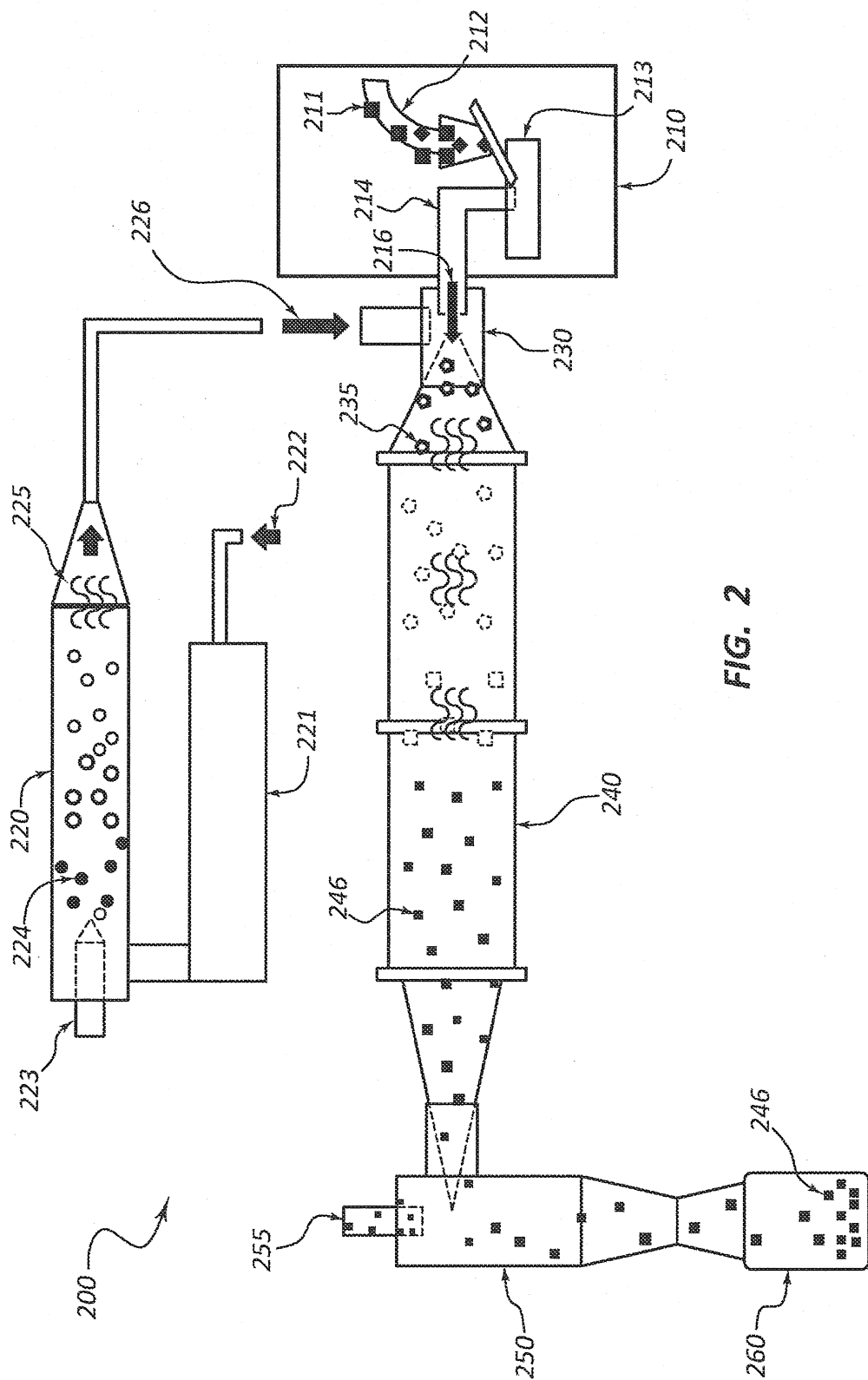


FIG. 2

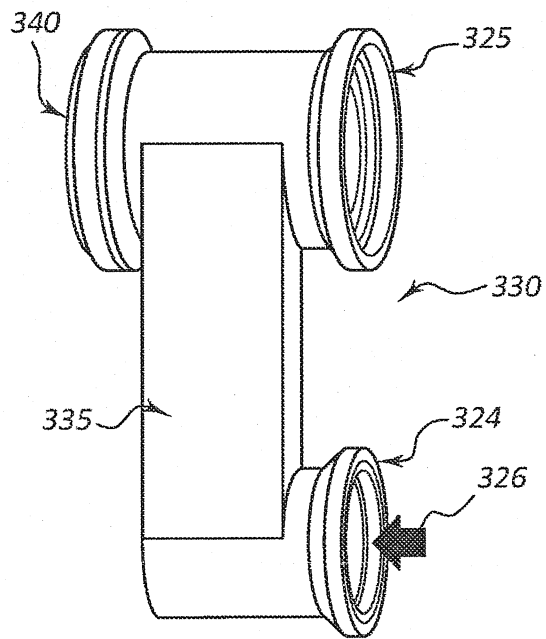


FIG. 3A

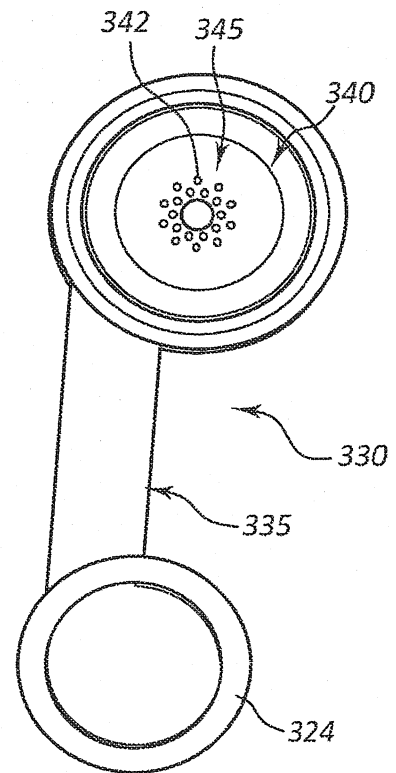


FIG. 3B

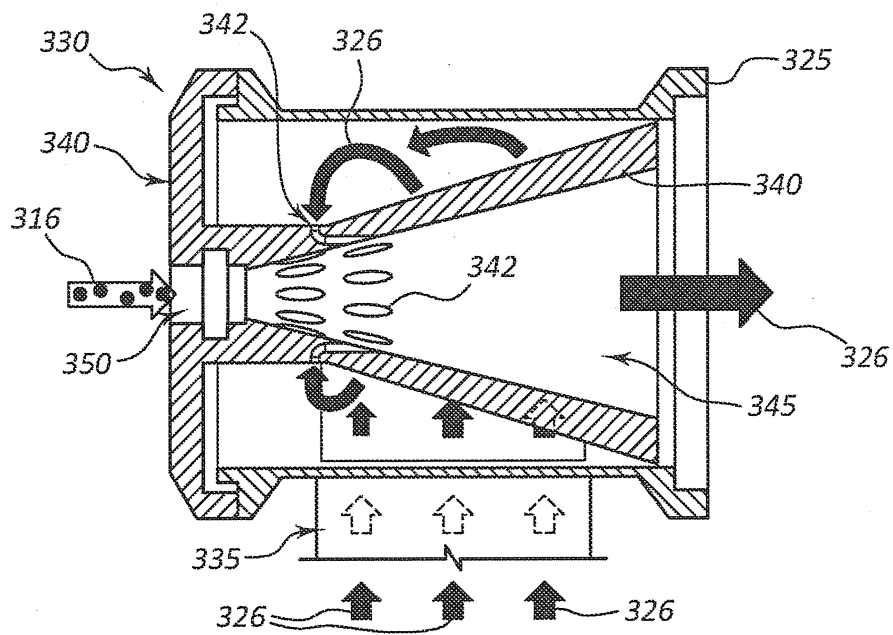
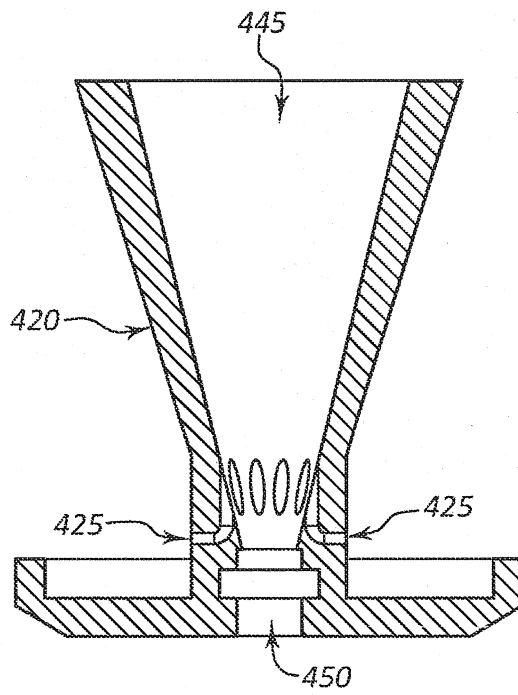
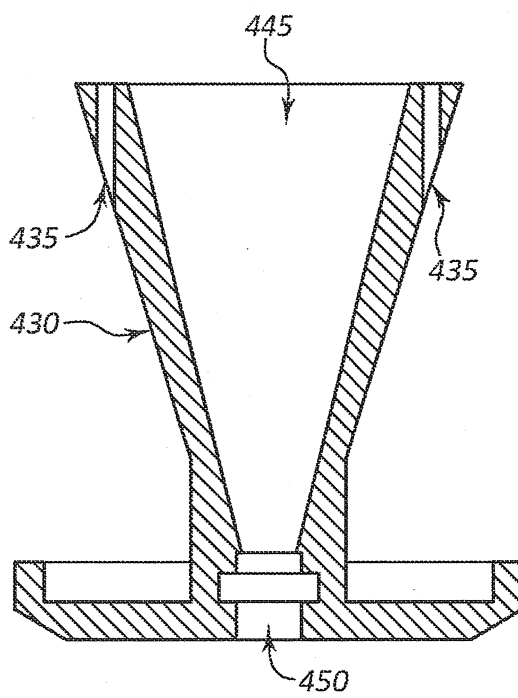
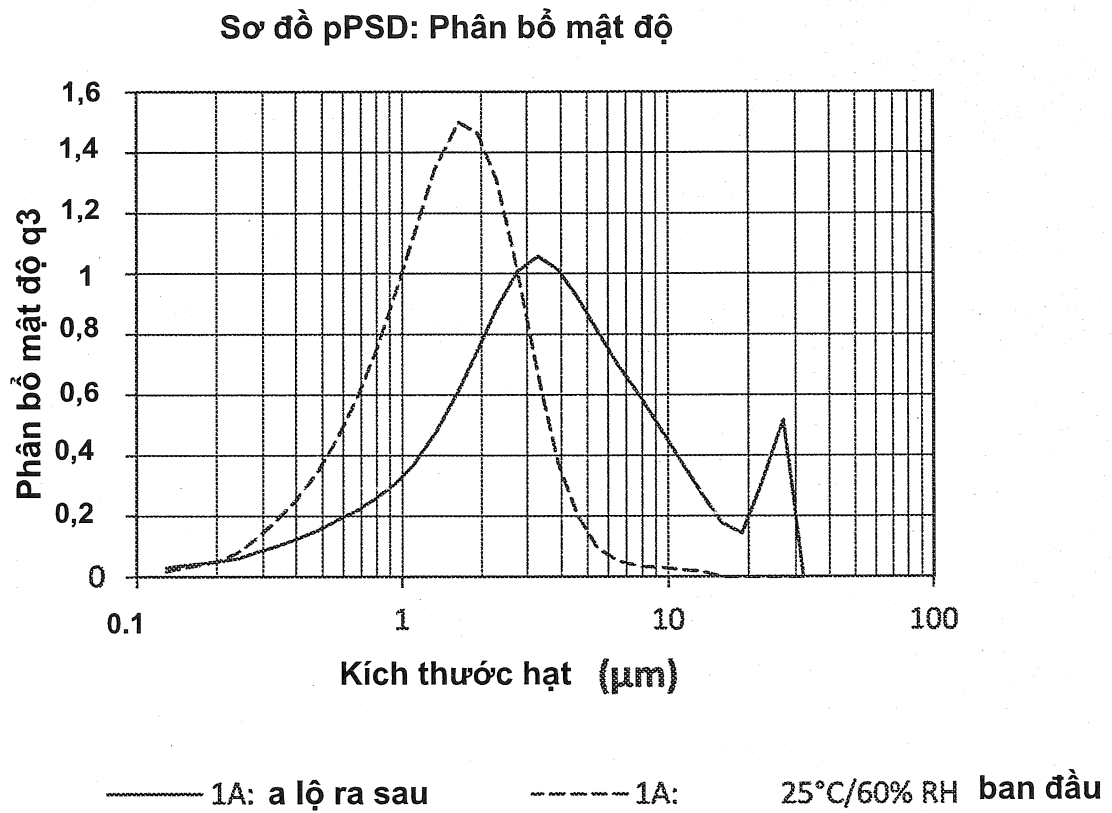


FIG. 3C

**FIG. 4A****FIG. 4B**

**FIG. 5**

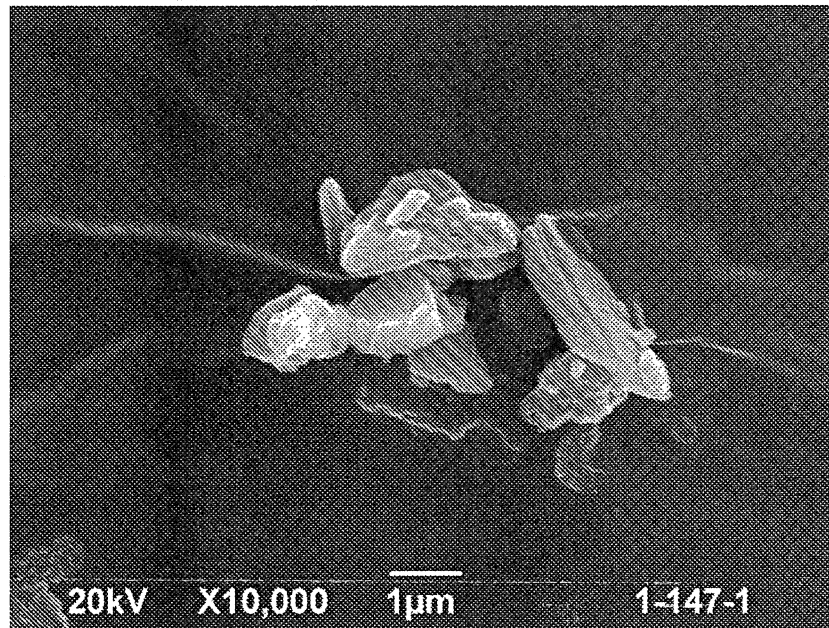


FIG. 6A

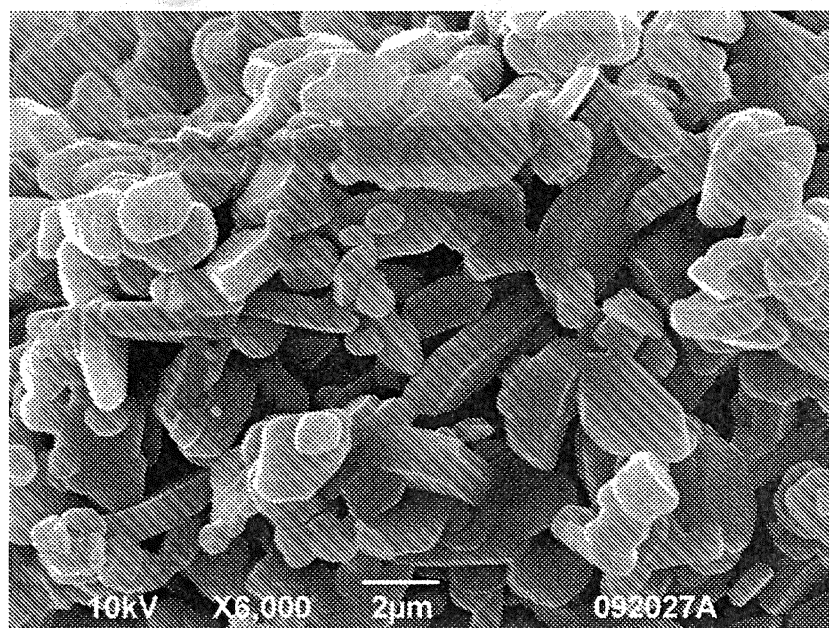
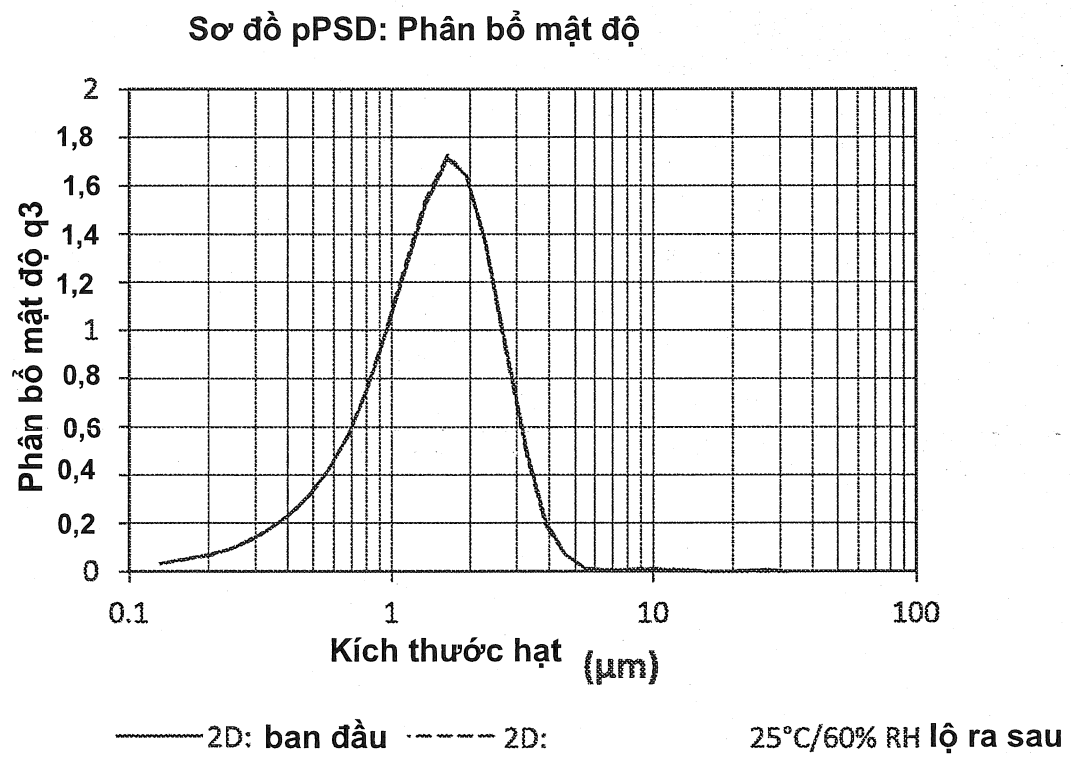
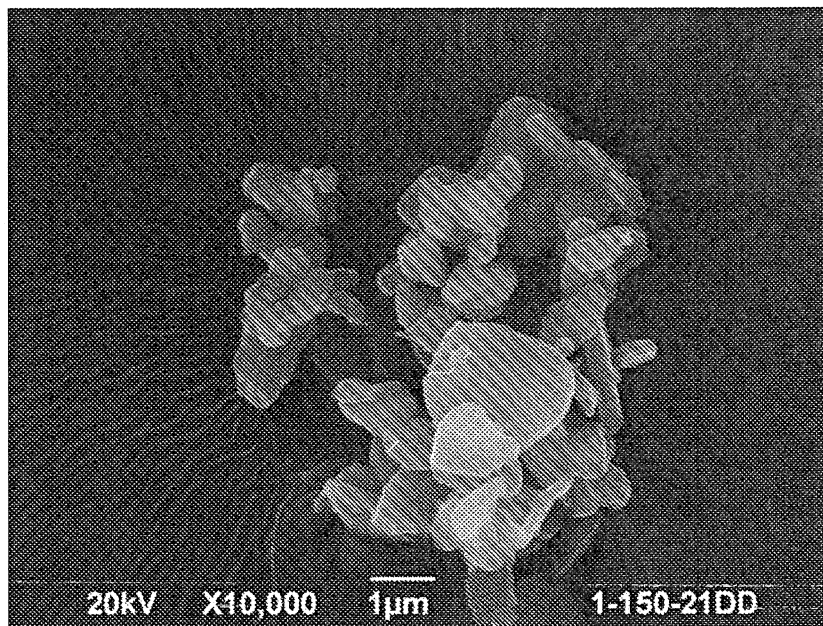
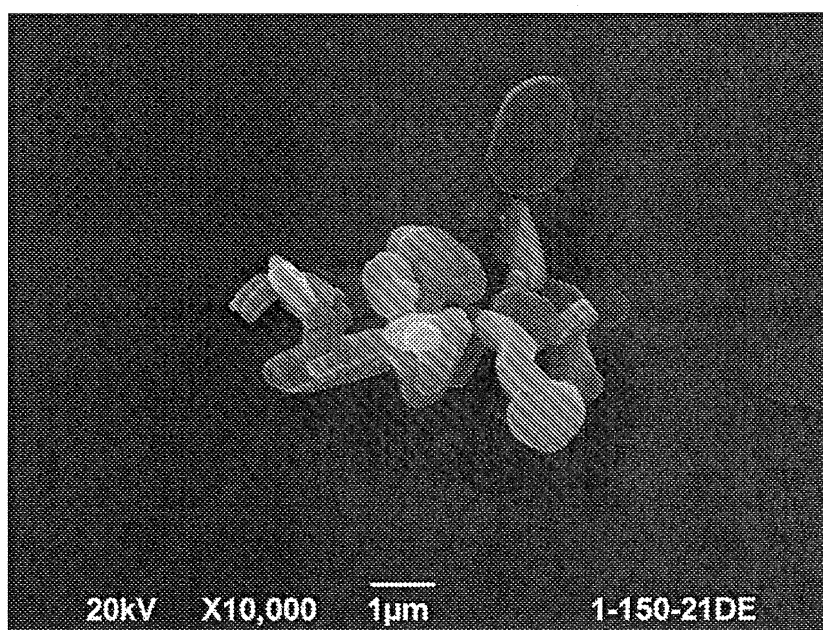


FIG. 6B

**FIG. 7**

**FIG. 8A****FIG. 8B**

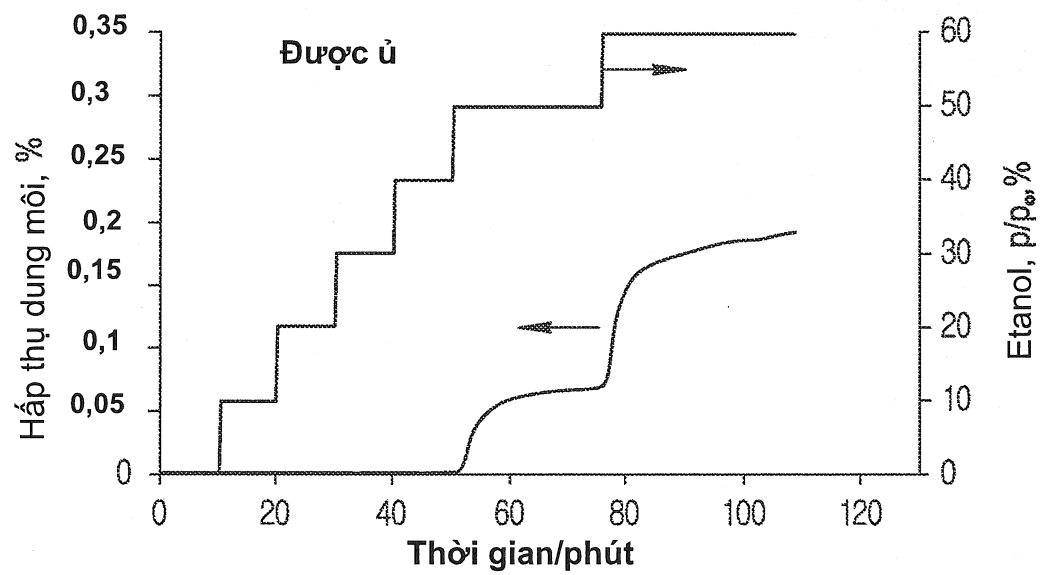
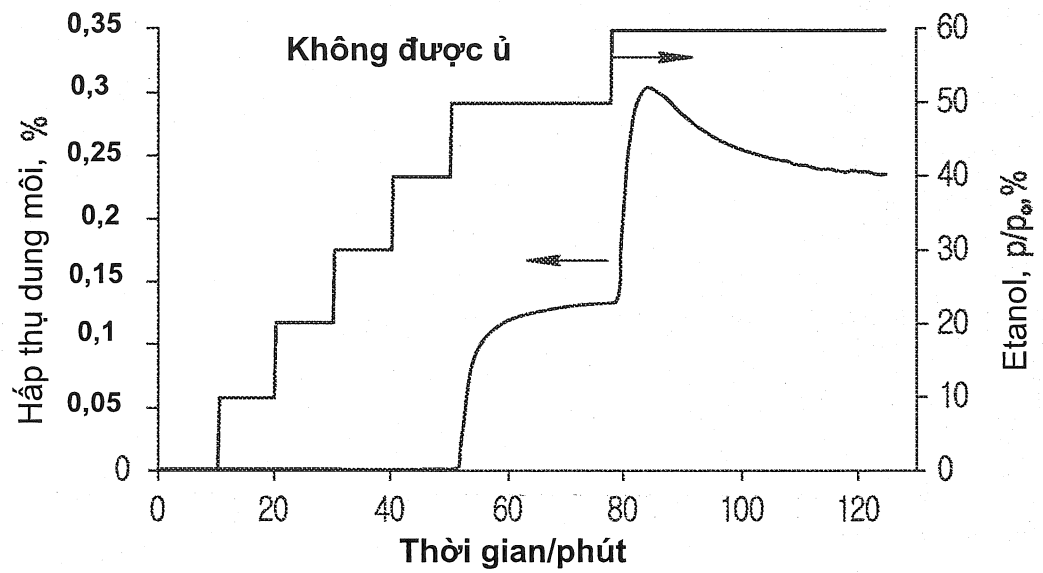


FIG. 9

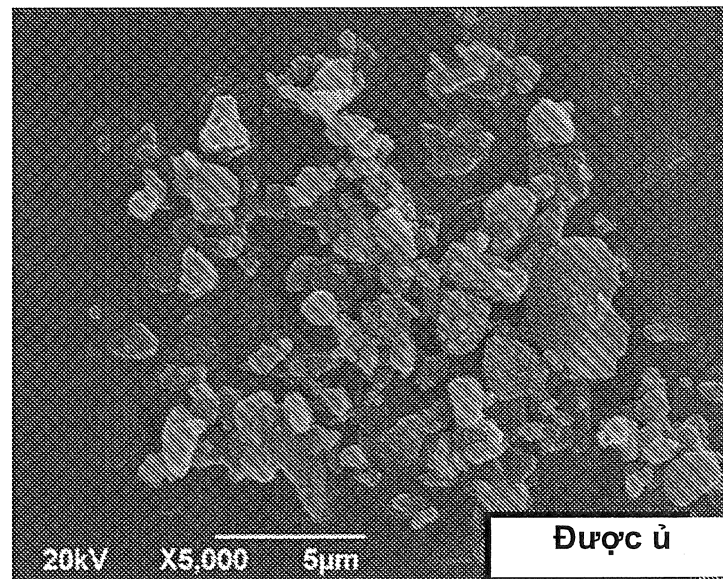
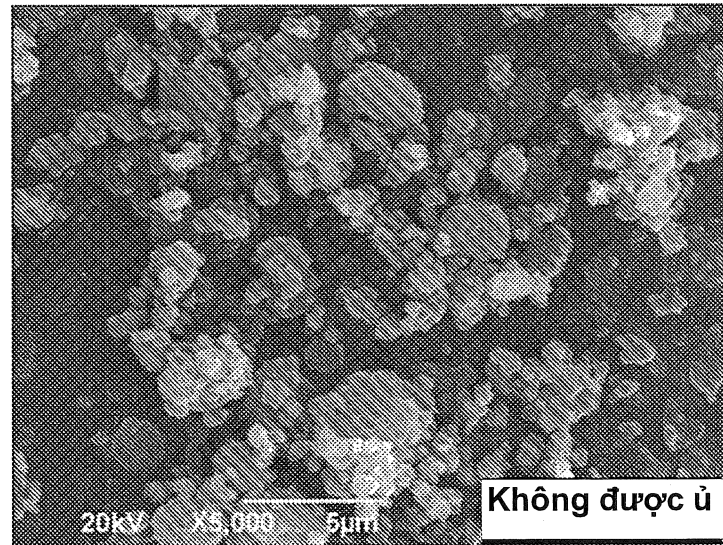


FIG. 10

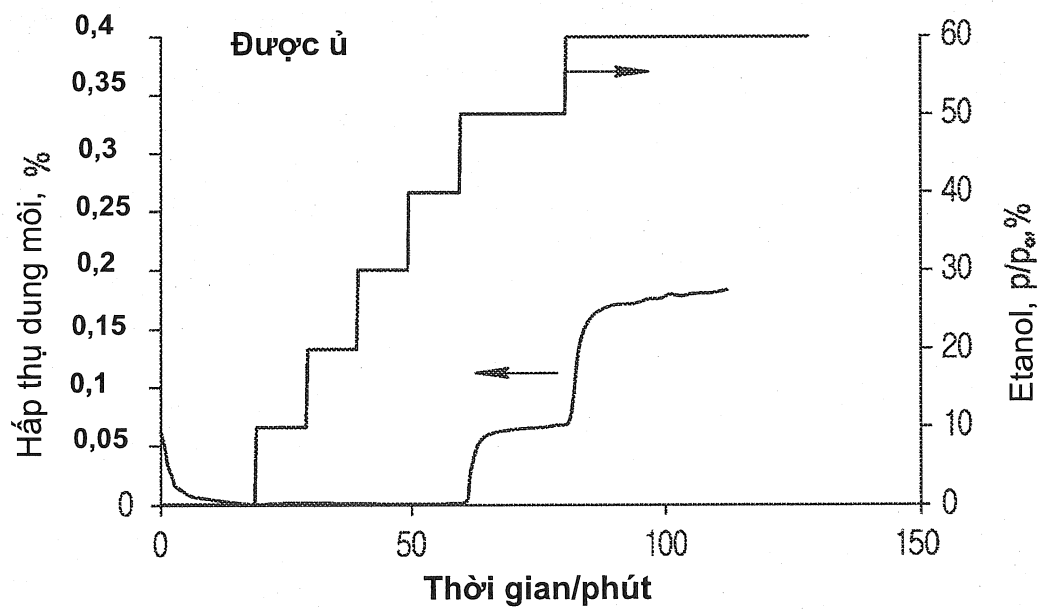
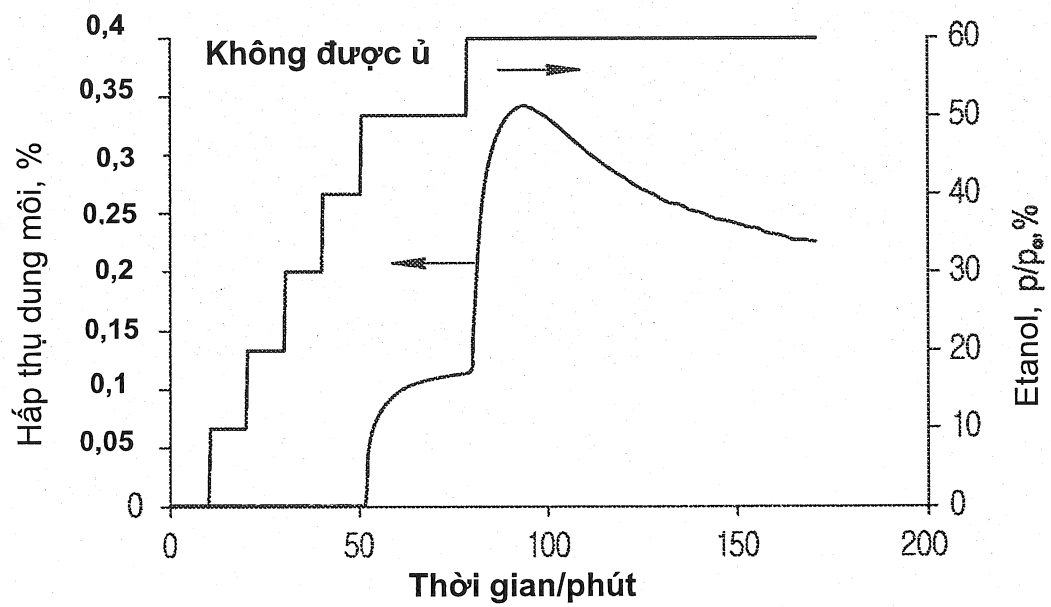


FIG. 11

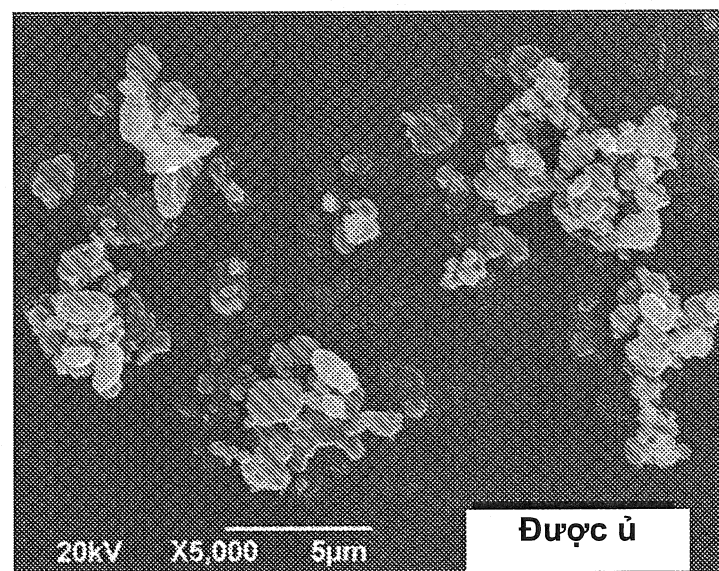
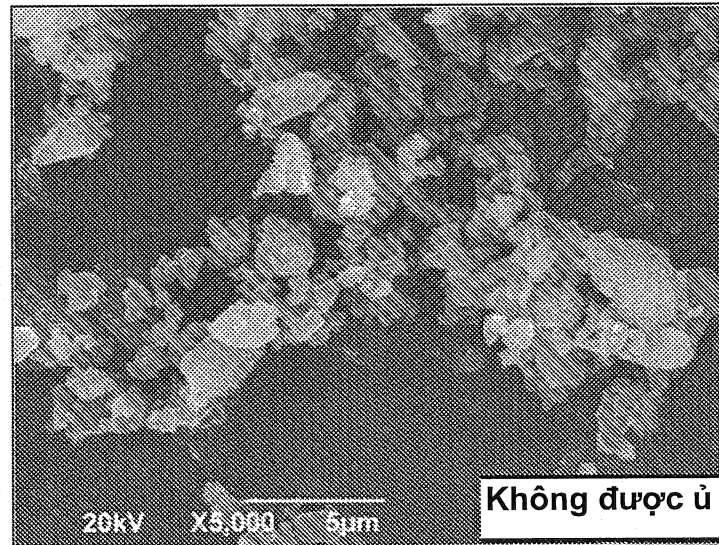


FIG. 12

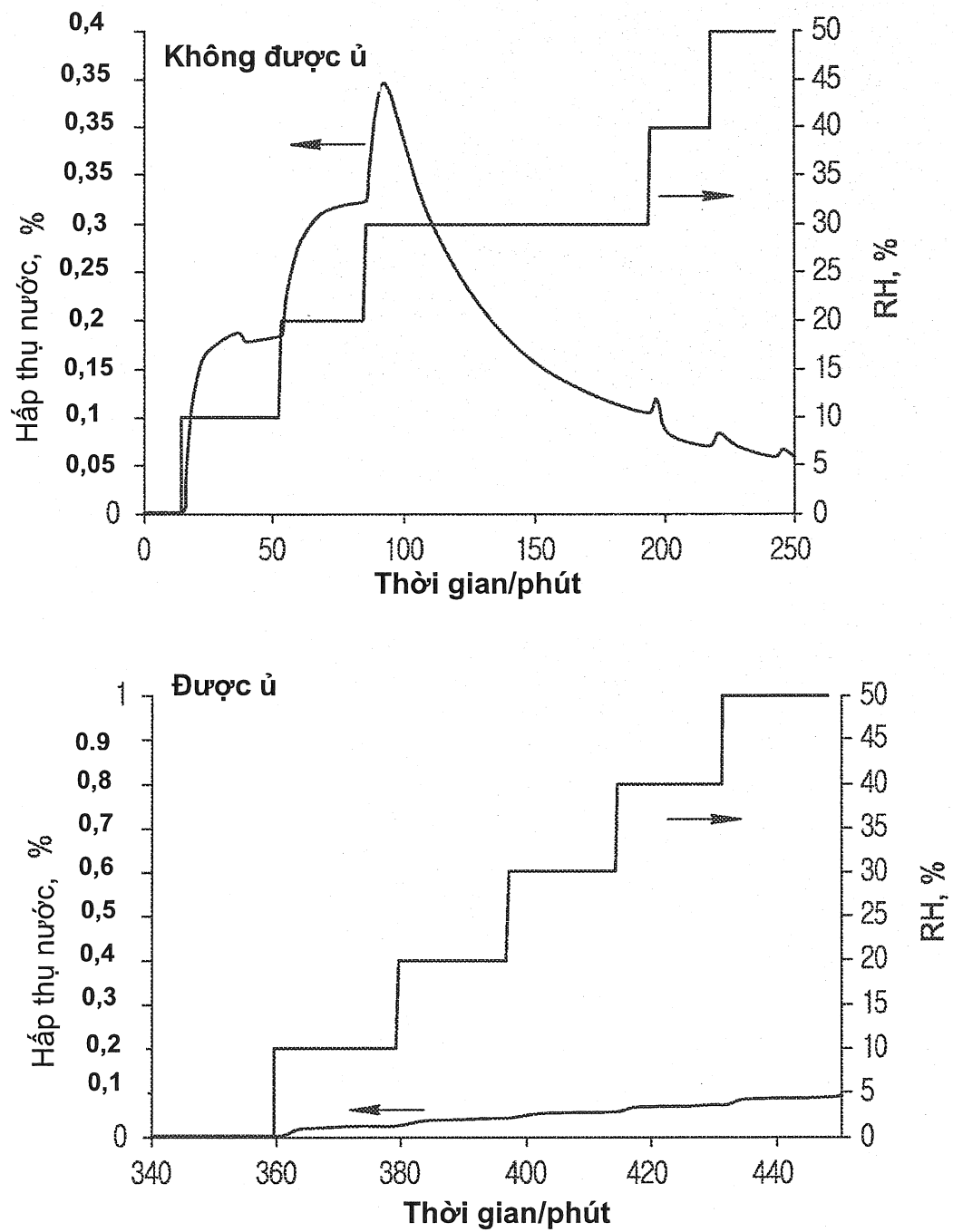


FIG. 13

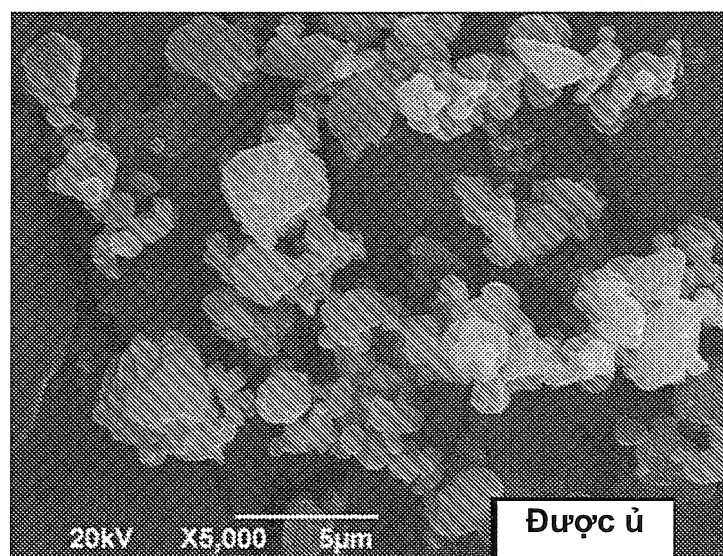
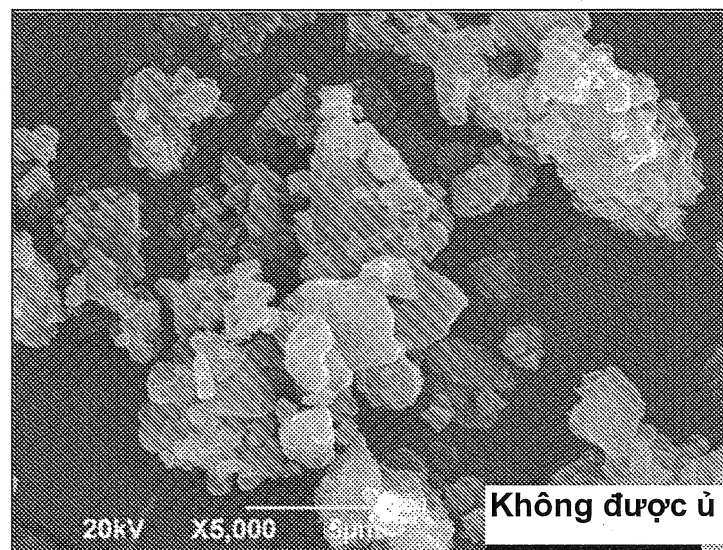


FIG. 14

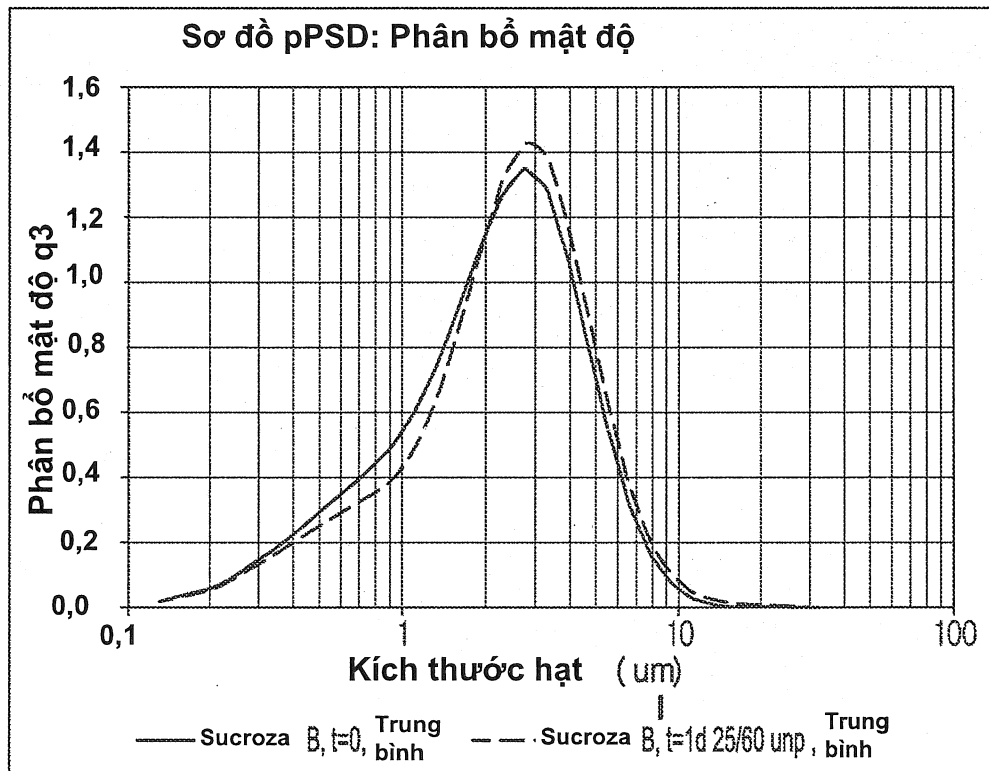
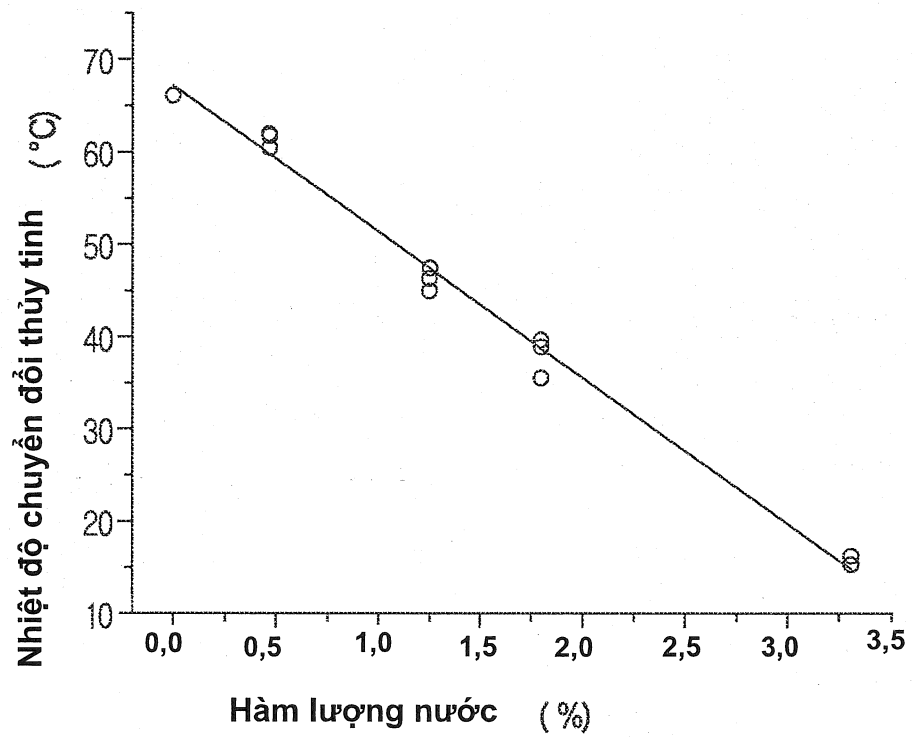
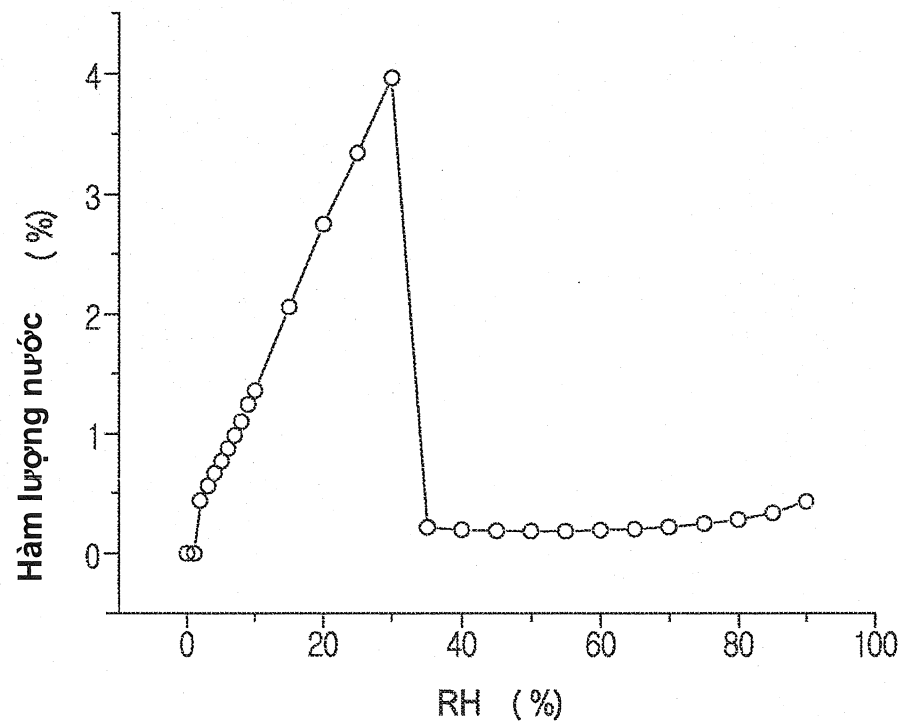


FIG. 15

*FIG. 16*

*FIG. 17*

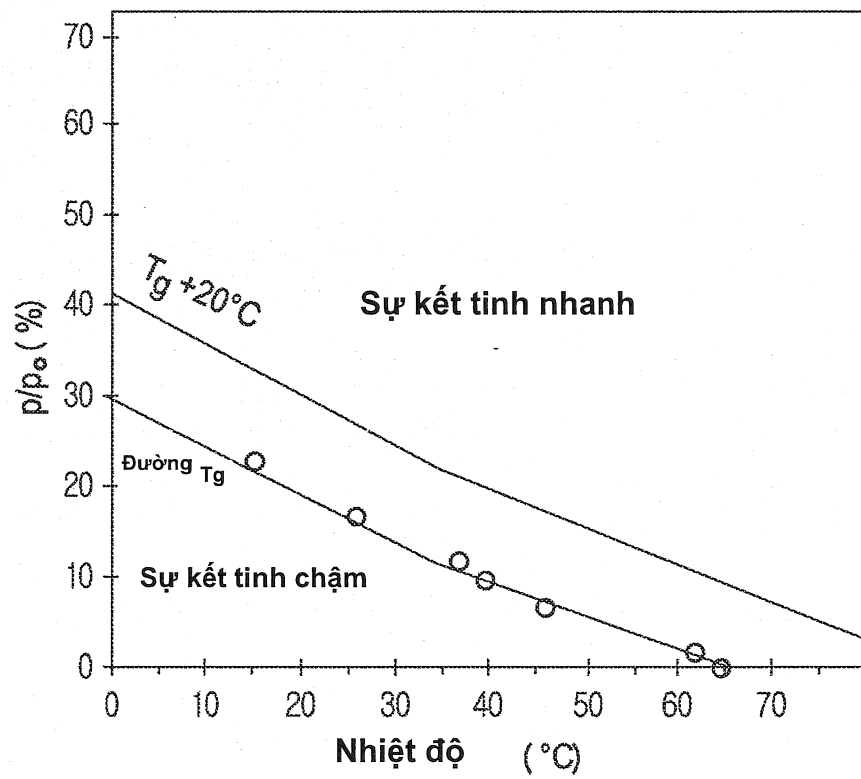


FIG. 18

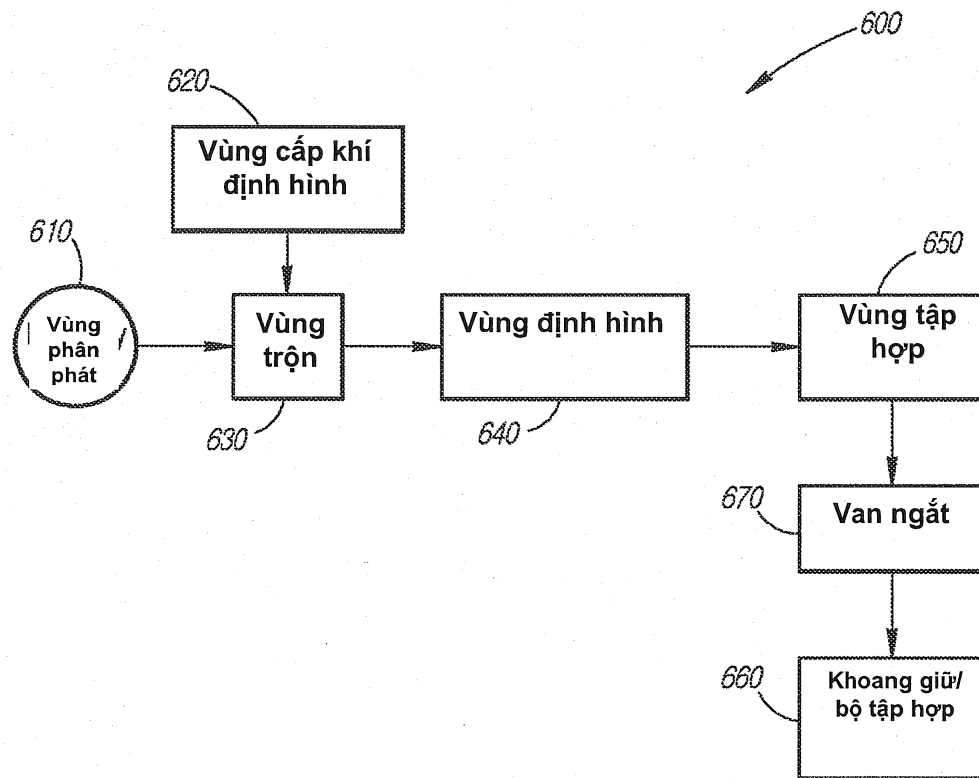


FIG. 19

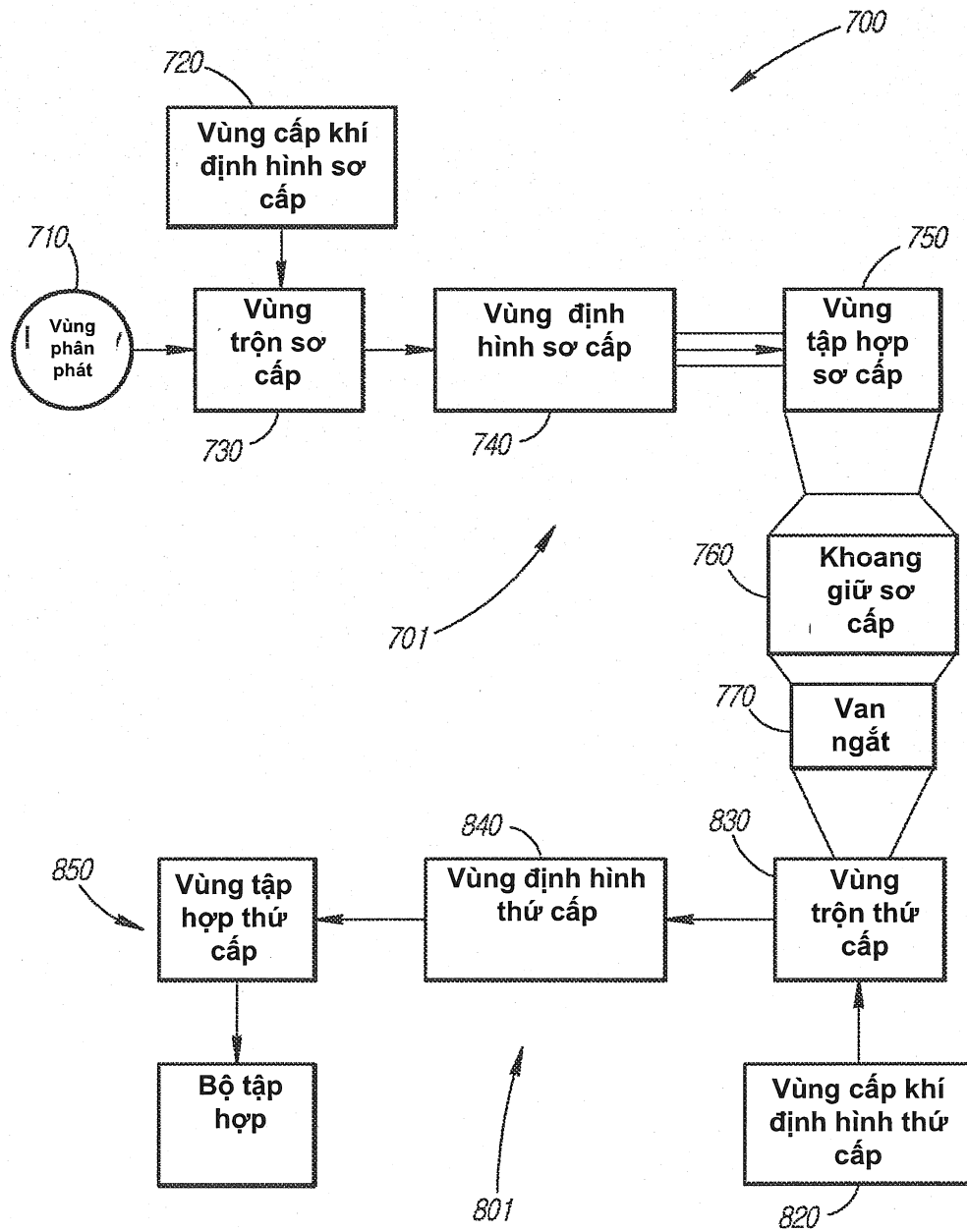


FIG. 20