

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 433**

51 Int. Cl.:

**B01J 2/04** (2006.01)

**F25C 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04791318 .1**

96 Fecha de presentación: **27.10.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1677903**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54

Título: **Procedimiento y aparato para enfriar y atomizar sustancias líquidas o pastosas**

30

Prioridad:

**30.10.2003 EP 03104024**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

**10.12.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**10.12.2012**

73

Titular/es:

**MERCK SERONO SA (50.0%)  
CENTRE INDUSTRIEL  
1267 COINSINS, VAUD, CH y  
MESSER ITALIA S.P.A. (50.0%)**

72

Inventor/es:

**MAIO, MARIO;  
CHICCO, DANIELA;  
DONATI, LUCA;  
ESPOSITO, PIERANDREA;  
MENEGOLI, MAURO y  
GALLI, LEONARDO**

74

Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 392 433 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Procedimiento y aparato para enfriar y atomizar sustancias líquidas o pastosas

**Campo de la invención**

La invención se refiere a un procedimiento y a un aparato para enfriar y atomizar sustancias líquidas o pastosas.

**5 Antecedentes de la invención**

Los procedimientos de enfriamiento se usan para modificar ciertas propiedades de las sustancias. Las sustancias a enfriar se tratan en general en aparatos cuya acción de enfriamiento está basada en procedimientos de transferencia de calor entre un refrigerante y la sustancia a enfriar en superficies de refrigeración. El transporte de calor o frío entre el refrigerante y la sustancia a enfriar es, por lo tanto, sólo indirecto. Por este medio no puede conseguirse un enfriamiento relativamente rápido de las sustancias, lo cual se requiere muy frecuentemente. Estos procedimientos de enfriamiento son también frecuentemente inadecuados para llevar a cabo una cristalización o una congelación puesto que se forman depósitos aislantes sobre las superficies de refrigeración los cuales pueden deteriorar el procedimiento de enfriamiento. Procedimientos de enfriamiento de este tipo son, por ejemplo, descritos en Römpp Chemielexikon (Chemistry lexicon) y Palman, Taschenbuch der Kältetechnik (Refrigeration manual).

15 Se sabe además que, a nivel industrial, para producir polvos finos con el uso de refrigeración convencional se usan torres de atomización (nebulización).

También son de la técnica anterior los procedimientos criogénicos de enfriamiento y congelación en los cuales se usan gases a baja temperatura. Por ejemplo, Römpp Chemielexikon y Palman, Taschenbuch der Kältetechnik describen procedimientos en los cuales las sustancias a enfriar son atomizadas con el refrigerante, en particular con nitrógeno líquido o con dióxido de carbono sólido en forma de hielo o nieve seca. El contacto directo del refrigerante con las sustancias conduce a un enfriamiento de las sustancias sustancialmente más rápido que con los procedimientos convencionales anteriormente mencionados. Para un enfriamiento relativamente rápido de sustancias líquidas o pastosas, este procedimiento tampoco es adecuado ya que el enfriamiento en el interior de las sustancias está determinado por el transporte de calor a través de la sustancia en sí misma, y las superficies de contacto para un rápido enfriamiento, por ejemplo para cristalizar, son aún demasiado pequeñas. Con estos procedimientos, es virtualmente imposible producir sustancias fluidas fácilmente dosificables.

El procedimiento Cryopel®, descrito en el documento US 4.967.571, el procedimiento Cryobreak®, descrito en el documento DE 44 19 010 C1 y el procedimiento Cryofals®, descrito en el documento DE 43 19 110 C1 son procedimientos conocidos en los que se enfrían muy rápidamente sustancias líquidas introduciéndolas gota a gota en nitrógeno líquido. Este procedimiento de enfriamiento puede conducir a una sustancia peletizada dosificable. Los tamaños de partícula, que están establecidos, están en general en el intervalo de unos pocos milímetros. El enfriamiento siempre se realiza a la temperatura de aproximadamente 77 K, lo cual no es necesario o incluso indeseable en una multiplicidad de aplicaciones.

Además, se conoce un aparato en el que se pone en contacto una sustancia líquida con nitrógeno líquido con el uso de boquillas de dos chorros con el fin de enfriar la sustancia rápidamente. Aquí existe la desventaja de que el producto pueda ser enfriado por el nitrógeno a baja temperatura tan pronto como esté en la boquilla y pueda bloquear esta boquilla.

Otro procedimiento conocido es el procedimiento Variosol®, descrito en el documento EP 1027144 B1, en el cual las sustancias fundidas se mezclan con dióxido de carbono líquido o supercrítico y luego se expanden en una torre de atomización. La expansión provoca el enfriamiento y la atomización de las sustancias líquidas generando polvos finos. El uso de este procedimiento para producir micropartículas adecuadas para fines farmacéuticos, como por ejemplo las descritas en el documento WO 02/051386, tiene la desventaja de la falta de reproducibilidad de los tamaños de partícula y las grandes dimensiones de las mismas. El documento WO-A-03008082 describe un procedimiento en el que una disolución es pulverizada en un depósito y enfriada mediante CO<sub>2</sub> líquido.

**45 Descripción de la invención**

El objeto de la invención es proporcionar un procedimiento y un aparato mediante los cuales se superan las desventajas de la técnica anterior y mediante los cuales es posible un enfriamiento y una atomización relativamente rápidos de sustancias líquidas o pastosas, en particular incluso cantidades relativamente pequeñas de sustancias líquidas o pastosas que son capaces de ser enfriadas y atomizadas económicamente.

50 El objeto se consigue mediante un procedimiento, en el cual la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas y carbono gaseoso pasan, a presión, a través de una boquilla y se expanden en una torre de atomización. Simultáneamente, desde otra boquilla, se pulveriza dióxido de carbono líquido en la torre de atomización. El contacto entre las sustancias/mezcla de sustancias líquidas o pastosas pulverizadas y el dióxido de carbono líquido provoca el enfriamiento y la atomización instantáneas de las sustancias o mezclas de sustancias líquidas o pastosas. En la figura 1 se muestra una representación esquemática del procedimiento.

- 5 Durante la expansión se forman partículas pequeñas de sustancias/mezcla de sustancias líquidas o pastosas de forma esférica. Esto conduce a una buena reproducibilidad del procedimiento y a un material en partículas finas con un diámetro medio comprendido entre 2 y 100  $\mu\text{m}$ , preferiblemente en intervalos de 5 a 15  $\mu\text{m}$  o de 40 a 80  $\mu\text{m}$ , dependiendo de la boquilla usada. Por otra parte, las partículas son siempre de forma esférica y tienen una estrecha distribución de tamaños de partícula.
- 10 Por lo tanto, el objeto principal de la invención es proporcionar un procedimiento para enfriar y atomizar una sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas, en el cual una sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas se combina con dióxido de carbono gaseoso y la mezcla de la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas y dióxido de carbono gaseoso se expande y enfría a continuación entrando en contacto con un flujo de dióxido de carbono líquido y como resultado la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas se enfría y atomiza.
- 15 Otra ventaja según la invención es que variando las relaciones de flujo de sustancias/mezcla de sustancias líquidas o pastosas de la primera boquilla y del dióxido de carbono líquido de la otra boquilla, la temperatura final obtenida puede variarse dentro de amplios intervalos.
- 20 Se ha previsto que el dióxido de carbono líquido tenga una presión de 6 a 72 bar y una temperatura de 216 a 304 K, preferiblemente una presión de 30 a 70 bar y una temperatura de 230 a 304 K, y particularmente una presión de 50 a 68 bar y una temperatura de 291 a 301 K.
- La presión de dióxido de carbono gaseoso en el depósito de almacenamiento está comprendida entre 1 y 10 bar, preferiblemente en un intervalo de 1,2 y 4,5 bar. La temperatura del dióxido de carbono gaseoso en el depósito de almacenamiento está normalmente comprendida entre 273 y 304 K, preferiblemente entre 201 y 301 K.
- 25 Este procedimiento tiene la ventaja de que pueden sacarse directamente del sistema de suministro, por ejemplo depósitos de baja y media presión o cilindros de dióxido de carbono, un intervalo de presión y de temperatura preferido sin tratamiento posterior con gas.
- Según la invención, la mezcla de sustancia/mezcla de sustancias y dióxido de carbono gaseoso y el dióxido de carbono líquido se expanden a una presión de 0 a 60 bar, preferiblemente una presión de 0 a 20 bar, y particular y preferiblemente a aproximadamente 1 bar. La expansión a presión atmosférica (aproximadamente 1 bar) tiene la ventaja de que el llenado puede realizarse directamente en un sistema no presurizado.
- 30 Según la invención, la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas y/o el dióxido de carbono gaseoso y/o la mezcla de sustancia/mezcla de sustancias y el dióxido de carbono gaseoso puede alimentarse a al menos una línea calentable o refrigerable. Usando una línea calentable o refrigerable puede controlarse la temperatura de la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas y/o el dióxido de carbono gaseoso y/o la mezcla de sustancia o mezcla de sustancias y el dióxido de carbono gaseoso con el fin de establecer la temperatura de proceso deseada o requerida.
- 35 Según la invención, la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas se mezcla con el dióxido de carbono gaseoso en el depósito de almacenamiento gracias a un agitador dispuesto en tal depósito.
- El objeto se consigue además mediante un aparato para enfriar una sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas, el cual comprende:
- 40 (i) Un depósito de almacenamiento para la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas, al cual está asignada una línea, en la cual está dispuesto un dispositivo para transportar la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas.
- (ii) Una fuente de dióxido de carbono líquido, a la cual está asignada una línea.
- (iii) Una fuente de dióxido de carbono gaseoso, a la cual está asignada una línea, línea que tiene una conexión con la línea que transporta la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas.
- 45 (iv) Una cámara de expansión a la que son transportados el dióxido de carbono líquido y la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas mezclados con el dióxido de carbono gaseoso.
- 50 El aparato está construido de tal manera que la mezcla de sustancia/mezcla de sustancias y dióxido de carbono gaseoso no se expande hasta la salida del aparato de expansión. Fuera se produce un contacto muy directo entre la sustancia/mezcla de sustancias líquidas o pastosas y el dióxido de carbono líquido que consigue el enfriamiento y la atomización de la sustancia/mezcla de sustancias líquidas o pastosas en la torre de atomización. El aparato asegura un rápido enfriamiento y atomización de la sustancia/mezcla de sustancias líquidas o pastosas. Mediante el uso del aparato de expansión de la invención se producen partículas pequeñas que fluyen fácilmente de la sustancia/mezcla de sustancias líquidas o pastosas.

- Ventajosamente, las líneas o aparatos o dispositivos que portan la sustancia/mezcla de sustancias líquidas o pastosas y/o el dióxido de carbono gaseoso y/o el dióxido de carbono líquido y/o las líneas o aparatos o dispositivos que portan la mezcla de la sustancia/mezcla de sustancias líquidas o pastosas y el dióxido de carbono gaseoso tienen aparatos para su calentamiento y refrigeración con el fin de establecer la temperatura deseada o requerida en los trenes individuales que portan dióxido de carbono y/o sustancia/mezcla de sustancias. Preferiblemente, la o las líneas deben calentarse o enfriarse separadamente. Se prefiere un sistema de tuberías que tenga dispositivos internos para calentar.
- 5
- Se ha previsto que un aparato para calentar o enfriar esté asignado a la línea asignada al depósito de almacenamiento de la sustancia/mezcla de sustancias líquidas o pastosas.
- 10
- Según la invención, el aparato de expansión tiene dos válvulas y dos boquillas.
- Las válvulas usadas pueden ser válvulas de apertura/cierre o válvulas de control y están dispuestas en las líneas que conectan la torre de atomización con el depósito de almacenamiento y la fuente de dióxido de carbono líquido.
- Las boquillas para el dióxido de carbono líquido y para la mezcla de la sustancia/mezcla de sustancias líquidas o pastosas y el dióxido de carbono gaseoso tienen ventajosamente un dispositivo de protección, preferiblemente un tubo encamisado. El uso de una boquilla que tenga un tubo encamisado tiene la ventaja de que sólo se toma o aspira en la corriente una pequeña cantidad de aire.
- 15
- En este caso, el dióxido de carbono es al menos parcialmente convertido en nieve de dióxido de carbono. Típicamente, durante la expansión del dióxido de carbono líquido en la boquilla se forman aproximadamente 30% en peso de nieve de dióxido de carbono y aproximadamente 70% en peso de dióxido de carbono gaseoso.
- 20
- Preferiblemente, los tubos de estos dispositivos de expansión son preparados. Estos puede realizarse por pulido o revestimiento o calentamiento separado. Según la invención, es particularmente preferido un revestimiento con teflón del interior de los tubos de los dispositivos de expansión.
- Además, según la invención, la boquilla para la expansión de la mezcla de la sustancia/mezcla de sustancias líquidas o pastosas y el dióxido de carbono gaseoso tiene, ventajosamente, en su fondo un revestimiento aislante con el fin de impedir la obstrucción debida a la sustancia enfriada sobre su superficie.
- 25
- Según la invención, la boquilla para la expansión de la mezcla de la sustancia/mezcla de sustancias líquidas o pastosas y el dióxido de carbono gaseoso puede ser una boquilla de flujo capilar o una boquilla de pulverización (nebulización).
- La boquilla de flujo capilar es una boquilla de un componente, cuyo diámetro está comprendido entre 0,05 y 0,25 mm, preferiblemente 0,25 mm ó 0,20 ó 0,17 ó 0,12 ó 0,08. Permite obtener partículas con un tamaño medio de partícula en el intervalo de 40 a 80  $\mu\text{m}$ . La boquilla capilar está esquemáticamente representada en la figura 2.
- 30
- En su lugar, la boquilla de pulverización (nebulización) es una boquilla de dos componentes, cuyo diámetro está comprendido entre 0,05 y 0,25 mm, preferiblemente 0,25, y que porta tanto la mezcla de la sustancia/mezcla de sustancias líquidas o pastosas y el dióxido de carbono gaseoso como el dióxido de carbono gaseoso simple, que actúa como agente de atomización adicional. Permite obtener partículas con un tamaño medio de partícula en el intervalo de 5 a 15  $\mu\text{m}$ . Esta boquilla de pulverización (nebulización) está esquemáticamente representada en la figura 3.
- 35
- Se ha previsto que el dióxido de carbono gaseoso en la boquilla de pulverización (nebulización) tenga una presión de 1 a 10 bar y una temperatura de 273 a 304 K, preferiblemente una presión de 3,5 a 7,5 bar y una temperatura de 291 a 301 K.
- 40
- Según la invención, la fuente de dióxido de carbono líquido está termostatizada. Preferiblemente, esta condición se consigue por medio de un arcón termostatizado en el que está dispuesta la fuente.
- El procedimiento según la invención o el aparato según la invención pueden usarse ventajosamente para homogeneizar, pulverizar, peletizar, granular y, se prefiere, para cristalizar.
- 45
- Por ejemplo, el procedimiento y el aparato de la invención pueden usarse ventajosamente para preparar micropartículas útiles en la industria alimentaria así como en la industria química y cosmética.
- El procedimiento y el aparato de la invención son particularmente útiles para producir micropartículas (microesferas) de lípidos para fines farmacéuticos. Estas micropartículas pueden estar constituidas por polímeros, lípidos o sus mezclas. Las matrices lipídicas o poliméricas pueden contener el ingrediente activo cuando son pulverizadas en el procedimiento de la presente invención o el ingrediente activo puede absorberse sobre sus superficies una vez que se produzcan las micropartículas a través del procedimiento de la presente invención.
- 50
- En el caso de los lípidos pueden usarse varios lípidos con diferentes características hidrófilas/hidrófobas y composiciones químicas, tales como, por ejemplo, tri, di y monoglicéridos, PEG o PPG-glicéridos, sacárido-

glicéridos, ácidos grasos, fosfolípidos y sus mezclas. Tales matrices lipídicas también pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como polímeros que tengan propiedades que refuercen la bioadhesividad o la absorción y seleccionados del grupo que comprende o que consiste en polímeros acrílicos (Carbopol®, Polycarbophil, Noveon®), ácidos grasos de cadena media y polietilenglicoles, agentes solubilizantes (Cremophor®, Solutol®).

Las matrices de micropartículas también pueden estar compuestas de polímeros hidrófilos o hidrófobos, tales como PEGs, Poloxámeros (tales como Lutrol® F68, Lutrol® F127), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA) o poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA), polivinilpirrolidona (PVP), poli-ε-caprolactona.

El ingrediente activo puede ser una “pequeña molécula orgánica” de cualquier tipo o un péptido o proteína terapéuticamente efectiva. El péptido o proteína terapéuticamente efectiva que puede incorporarse en las micropartículas lipídicas puede agruparse en 3 clases principales:

- Factores reguladores que incluyen hormonas, citoquinas, linfoquinas, quimioquinas, sus receptores y otros factores reguladores del crecimiento celular y el metabolismo, que comprenden a las enzimas;
- Productos sanguíneos que incluyen factores sanguíneos derivados del suero y activantes enzimáticos del fibrinógeno;
- Anticuerpos monoclonales.

Las proteínas o péptidos que se han mencionado anteriormente incluyen, pero no se limitan a, los siguientes ejemplos: AAT, UK, PUK, estreptoquinasa, tPA, SOD, insulina, GH, GRF, ANF, GnRH, análogos de LHRH, eritropoyetina, CSF de granulocitos, CSF de granulocitos y macrófagos, interleuquina-1, interleuquina-2, interleuquina-3/CSF multipotencial, interleuquina-4, interleuquina-5 (o CSF de eosinófilos), interleuquina-6, interleuquina-7, interleuquina-8, interleuquina-9, interleuquina-10, interleuquina-11, interferón-α, interferón-β, interferón-γ, CSF de macrófagos factor inhibidor de la leucemia, TNF, factor de células madre, RANTES y sus variantes, MCP-1 y sus variantes así como sus receptores.

Según una realización preferida de la invención, dicha proteína o péptido se selecciona del grupo que consiste en interleuquina-6, interferón-α, interferón-β, interferón-γ, proteína ligante de IL-18, GnRH, análogos de LHRH, GH, GRF, gonadotropinas (como FSH, LH y hCG) y receptores del TNF o sus fragmentos solubles.

El procedimiento y el aparato según la invención también son adecuados para la micronización de pequeñas moléculas orgánicas, preferible pero no exclusivamente poco solubles, solas o en combinación con excipientes, tensioactivos y agentes auto-emulsionantes conocidos.

El procedimiento y el aparato según la invención se describirán ahora con más detalle por medio de ejemplos con referencia a las figuras.

### **Descripción de las figuras**

**Figura 1:** Representación esquemática del procedimiento y el aparato.

**Figura 2:** Representación esquemática de la boquilla capilar.

**Figura 3:** Representación esquemática de la boquilla de pulverización (nebulización).

**Figura 4:** LM fabricadas de Imwitor 900 preparado con una boquilla capilar. Resultados del difractor láser (LD) de los lotes de LM de Imwitor 900 preparadas en condiciones de proceso similares para evaluar la reproducibilidad. (a) Pruebas con boquilla de producto de 0,25 mm, (b) pruebas con boquilla de producto de 0,12 mm. Las barras de error en el histograma se refieren a la desviación estándar calculada con tres muestras del mismo lote. Las curvas de frecuencia (forma de campana) y de tamaño inferior (forma sigma) son las curvas promedio de tres muestras del mismo lote.

**Figura 5:** Resultados del LD de los lotes de LM de Imwitor 900 preparadas con la boquilla de pulverización (nebulización) en condiciones de proceso similares para evaluar la reproducibilidad. Las barras de error en el histograma se refieren a la desviación estándar calculada con tres muestras del mismo lote. Las curvas de frecuencia (forma de campana) y de tamaño inferior (forma sigma) son las curvas promedio de tres muestras del mismo lote.

**Figura 6:** Resultados del LD de los lotes de LM de Compritol E ATO preparadas con la boquilla de flujo capilar usando dos diámetros diferentes. Las barras de error en el histograma se refieren a la desviación estándar calculada con tres muestras del mismo lote. Las curvas de frecuencia (forma de campana) y de tamaño inferior (forma sigma) son las curvas promedio de tres muestras del mismo lote.

**Figura 7:** Resultados del LD de los lotes de LM de Compritol E ATO preparadas con la boquilla de pulverización (nebulización) en condiciones de proceso similares para evaluar la reproducibilidad. Las barras de error Y en el

histograma se refieren a la desviación estándar calculada con tres muestras del mismo lote. Las curvas de frecuencia (forma de campana) y de tamaño inferior (forma sigma) son las curvas promedio de tres muestras del mismo lote.

5 **Figura 8:** Datos de LD y gráficas (curvas frecuencia (forma de campana) y de tamaño inferior (forma sigma)) de las LM de Compritol E ATO/PEG 6000.

### **Ejemplos**

#### Ejemplo 1 – Preparación de micropartículas según el procedimiento de la invención

##### *1.1. Fusión de materiales e incorporación de fármacos a la matriz*

10 Las sustancias a procesar (mezcla de lípidos y/o polímeros) se funden en un baño termostatzado, a una temperatura apropiada, dependiendo de las sustancias a usar. A la matriz fundida puede añadirse un fármaco con agitación constante. La masa fundida se vierte a continuación en el depósito de alimentación del atomizador, termostatzado a una temperatura adecuada (para mantener la masa en forma líquida). Alternativamente, esta primera etapa de fusión también puede realizarse directamente en el depósito de alimentación del atomizador, ya que tal depósito está equipado con una herramienta de agitación.

15 Alternativamente, puede añadirse a la mezcla una cierta cantidad de disolvente. Esto permitiría la incorporación de un fármaco en la matriz antes de la disolución en un disolvente adecuado, o permitiría la preparación de composiciones mezclando íntimamente diferentes excipientes (tales como polímeros y lípidos de diferentes tipos).

##### *1.2. Procesado del material*

20 A continuación, la masa fundida se transporta, a presión controlada, a través de la boquilla (la cual está termostatzada a una temperatura adecuada), a la torre de atomización (nebulización), en la que se forman micropartículas como resultado de la pulverización (nebulización) y el efecto de enfriamiento del CO<sub>2</sub> líquido. El producto en forma de polvo se recoge entonces por una apertura apropiada en el fondo de la torre de atomización (nebulización).

##### *1.3. Caracterización físico-química de las micropartículas*

25 Las micropartículas descritas en los ejemplos posteriores han sido caracterizadas principalmente por su tamaño de partícula. También se han realizado análisis térmico y de microscopía óptica de las muestras.

###### *1.3.1. Análisis del tamaño de partícula*

30 Las micropartículas/microesferas se caracterizaron respecto a su distribución de tamaños de partícula usando un difractor láser (LD) Mastersizer Microplus MAF 5001 (Malvern). Para el análisis se usó la unidad de dispersión de muestras de pequeño volumen (100 mL de capacidad). En primer lugar se preparó una suspensión añadiendo aproximadamente 50 µL de Tween 20<sup>TM</sup> (también conocido genéricamente como Polisorbato 20; es un tensioactivo; mono-9-octadecenoato de sorbitán poli(oxi-1,1-etanodiol)), como agente de suspensión, a 30-40 mg de micropartículas (esta cantidad de material da un valor de oscurecimiento entre 10 y 30%, como requieren los criterios de análisis). Se añadieron 5 mL de agua desionizada a la suspensión paso a paso y la suspensión obtenida se sometió a ultrasonidos durante 3 minutos. La suspensión se vertió entonces en una unidad de pequeño volumen y se mantuvo circulando en la unidad de dispersión a una velocidad de la bomba de 1500 rpm. Se tomaron tres medidas para cada muestra y los datos fueron procesados usando una presentación Fraunhofer. Cada lote se analizó por triplicado. El tamaño de la población es descrito mediante los siguientes parámetros de tamaño:

- D (v, 0,1) quiere decir que 10% (en volumen) de las partículas tienen un diámetro inferior a este valor.
- 40 - D (v, 0,9) quiere decir que 90% (en volumen) de las partículas tienen un diámetro inferior a este valor.
- La extensión se calcula como  $(D(v, 0,9) - D(v, 0,1))/D(v, 0,5)$  y es una medida de la anchura de la distribución de diámetros.

###### *1.3.2. Análisis por análisis térmico diferencial de barrido (DSC)*

45 Los análisis de DSC se realizaron tanto en modo de calentamiento como de enfriamiento usando el calorímetro Pyris 1 Differential Scanning Calorimeter (Perkin Elmer), en las siguientes condiciones operativas:

- Peso de la muestra: 3-6 mg
- Intervalo: 0°C-100°C
- Velocidad de barrido: 5°C/min
- Capacidad de la cápsula: 50 µL (cápsula con agujeros)

- Flujo del gas de purga (N<sub>2</sub>): 20 cm<sup>3</sup>/min.

1.3.3. Evaluación de la morfología por microscopía óptica

5 Los análisis de microscopía óptica se realizaron usando un microscopio óptico Axiolab A (Zeiss) (programa informático Axiovision). Las muestras de LM se colocaron en la placa de vidrio del microscopio como tales o después de suspenderlas en agua + Tween 20. Para algunas muestras, la suspensión se analizó después de secar (en condiciones ambientales). El análisis se realizó usando un aumento de 50x ó 200x, en el modo de luz transmitida o, en unos pocos casos, en el modo de luz reflejada.

Ejemplo 2 – Micropartículas lipídicas (LM)

*Materiales*

10 En los ejemplos descritos más adelante se ensayaron los siguientes materiales:

Imwitor 900 (monoestearato de glicerilo), Condea

Compritol E ATO (behenato de glicerilo), Gattefossé

Lutrol E 6000 (PEG 600), Basf

15 Gelucire 50/13 (estearoil macrogol glicérido: mezcla de mono, di y triglicéridos y ésteres de polietilenglicol de mono y diácidos grasos), Gattefossé

2.1. Preparación de LM con la boquilla de flujo capilar usando dos tamaños diferentes de boquilla

Se fundieron 200 g de Imwitor 900 en un baño de agua termostatzado (75°C), se vertieron en el depósito de alimentación y se procesaron en las siguientes condiciones de proceso:

∅ de la boquilla de producto	0,12 y 0,25 mm
∅ de la boquilla de CO <sub>2</sub> líquido	0,25 mm
Temperatura de la boquilla de producto	115°C
Temperatura del horno	90°C
Presión de CO <sub>2</sub> gaseoso en el depósito de alimentación	2 bar
Presión de CO <sub>2</sub> líquido	Aproximadamente 60 bar

20 Se realizaron replicados y los resultados del análisis del tamaño de partícula se muestran en la fig. 4. El tamaño de partícula también fue verificado por el microscopio óptico.

2.2. Preparación de LM de Imwitor 900 usando la boquilla de pulverización (nebulización)

Se fundieron 200 g de Imwitor 900 en un baño de agua termostatzado (75°C), se vertieron en el depósito de alimentación y se procesaron en las siguientes condiciones de proceso:

∅ de la boquilla de CO <sub>2</sub> líquido	0,25 mm
Temperatura de la boquilla de producto	115°C
Temperatura del horno	90°C
Presión de CO <sub>2</sub> gaseoso en el depósito de alimentación	2-3 bar
Presión de CO <sub>2</sub> gaseoso en la boquilla de producto	5 bar
Presión de CO <sub>2</sub> líquido	Aproximadamente 60 bar

25 Se realizaron replicados y los resultados del análisis del tamaño de partícula se muestran en la fig. 5. El tamaño de partícula también fue verificado por el microscopio óptico.

**2.3. Preparación de LM fabricadas de Compritol E ATO con la boquilla de flujo capilar usando dos tamaños diferentes de boquilla**

Se fundieron 200 g de Compritol E ATO en un baño de agua termostatzado (85°C), se vertieron en el depósito de alimentación y se procesaron en las siguientes condiciones de proceso:

∅ de la boquilla de producto	0,12 y 0,20 mm
∅ de la boquilla de CO <sub>2</sub> líquido	0,25 mm
Temperatura de la boquilla de producto	115°C
Temperatura del horno	110°C
Presión de CO <sub>2</sub> gaseoso en el depósito de alimentación	2 bar
Presión de CO <sub>2</sub> líquido	Aproximadamente 55 bar

5

Los resultados del análisis del tamaño de partícula se muestran en la fig. 6. El tamaño de partícula también fue verificado por el microscopio óptico.

**2.4. Preparación de LM de Compritol E ATO usando la boquilla de pulverización (nebulización)**

Se fundieron 200 g de Compritol E ATO en un baño de agua termostatzado (85°C), se vertieron en el depósito de alimentación y se procesaron en las siguientes condiciones de proceso:

10

∅ de la boquilla de CO <sub>2</sub> líquido	0,25 mm
Temperatura de la boquilla de producto	115°C
Temperatura del horno	90°C
Presión de CO <sub>2</sub> gaseoso en el depósito de alimentación	3 bar
Presión de CO <sub>2</sub> gaseoso en la boquilla de producto	5 bar
Presión de CO <sub>2</sub> líquido	Aproximadamente 60 bar

Se realizaron dos replicados y los resultados del análisis del tamaño de partícula se muestran en la fig. 7. El tamaño de partícula también fue verificado por el microscopio óptico.

**2.5. Preparación de LM de Compritol E ATO – PEG 6000 usando la boquilla de flujo capilar**

Se fundieron 200 g de una mezcla de Compritol E ATO/PEG 6000 (8:2) en un baño de agua termostatzado (85°C), se vertieron en el depósito de alimentación y se procesaron en las siguientes condiciones de proceso:

15

∅ de la boquilla de producto	0,25 mm
∅ de la boquilla de CO <sub>2</sub> líquido	0,25 mm
Temperatura de la boquilla de producto	130°C
Temperatura del horno	100°C
Presión de CO <sub>2</sub> gaseoso en el depósito de alimentación	2 bar
Presión de CO <sub>2</sub> líquido	Aproximadamente 55 bar

Los resultados del análisis del tamaño de partícula se muestran en la fig. 8. El tamaño de partícula también fue verificado por el microscopio óptico.

**2.6. Preparación de LM de Gelucire 50/13 usando la boquilla de flujo capilar**

Se fundieron 200 g de Gelucire 50/13 en un baño de agua termostatzado (60°C), se vertieron en el depósito de

20



alimentación y se procesaron en las siguientes condiciones de proceso:

∅ de la boquilla de producto	0,25 mm
∅ de la boquilla de CO <sub>2</sub> líquido	0,25 mm
Temperatura de la boquilla de producto	60°C
Temperatura del horno	60°C
Presión de CO <sub>2</sub> gaseoso en el depósito de alimentación	Aproximadamente 4 bar
Presión de CO <sub>2</sub> líquido	Aproximadamente 60 bar

5

No se realizó un análisis por LD debido a la solubilización parcial del material en agua (normalmente usada como medio en el análisis por LD). El tamaño de partícula del producto también fue evaluado por análisis con microscopio óptico.

### 2.7. Preparación de LM de Gelucire 50/13 usando la boquilla de pulverización (nebulización)

Se fundieron 100 g de Gelucire 50/13 en un baño de agua termostatzado (60°C), se vertieron en el depósito de alimentación y se procesaron en las siguientes condiciones de proceso:

∅ de la boquilla de CO <sub>2</sub> líquido	0,25 mm
Temperatura de la boquilla de producto	100°C
Temperatura del horno	80°C
Presión de CO <sub>2</sub> gaseoso en el depósito de alimentación	2 bar
Presión de CO <sub>2</sub> gaseoso en la boquilla de producto	2,5 bar
Presión de CO <sub>2</sub> líquido	Aproximadamente 60 bar

10 No se realizó un análisis por LD debido a la solubilización parcial del material en agua (normalmente usada como medio en el análisis por LD). El tamaño de partícula del producto también fue evaluado por análisis con microscopio óptico.

### Conclusiones

15 Como se muestra en los ejemplos dados anteriormente, el procedimiento de la presente invención permite preparar micropartículas que tienen las siguientes características ventajosas:

- Tamaño de partícula del producto controlado: **D (v, 0,5)** alrededor de **40-80 μm** cuando se usa una boquilla de flujo capilar, y por debajo de **15 μm** o **10 μm** (posiblemente 5 μm) cuando se usa la *boquilla de pulverización (nebulización)* (estos datos se refieren a los materiales ensayados hasta ahora, que son principalmente Imwitor 900 y Compritol E ATO).
  - **Distribución de tamaños relativamente estrecha.**
  - Partículas de **forma esférica.**
- 20

Tales características conducen a aplicaciones como micropartículas inyectables, pero también como sistemas de liberación para las rutas de administración oral, nasal y, potencialmente, pulmonar.

25

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para enfriar y atomizar una sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas, en el cual una sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas se combina con dióxido de carbono gaseoso y la mezcla de la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas y dióxido de carbono gaseoso se expande y enfría a continuación entrando en contacto con un flujo de dióxido de carbono líquido, y como resultado la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas se enfría y atomiza y se obtiene un producto en forma de partículas esféricas y en el que el tamaño medio final de las partículas está comprendido en un intervalo entre 2 y 100  $\mu\text{m}$ .
- 10 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el dióxido de carbono líquido tiene una presión de 6 a 72 bar y una temperatura de 216 a 304 K.
3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el dióxido de carbono líquido tiene una presión de 30 a 70 bar y una temperatura de 230 a 304 K.
4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el dióxido de carbono líquido tiene una presión de 50 a 68 bar y una temperatura de 291 a 301 K.
- 15 5. El procedimiento según la reivindicación 3, en el cual el dióxido de carbono gaseoso en el depósito de almacenamiento tiene una presión de 1 a 10 bar y una temperatura de 273 a 304 K.
6. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual la sustancia/mezcla de sustancias líquidas o pastosas y/o la mezcla de la sustancia/mezcla de sustancias líquidas o pastosas y dióxido de carbono gaseoso es o son alimentadas en al menos una línea calentable o refrigerable.
- 20 7. El procedimiento según la reivindicación 1, en el cual el tamaño medio final de las partículas está comprendido en un intervalo entre 40 y 80  $\mu\text{m}$ .
8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el cual el tamaño medio final de las partículas está comprendido en un intervalo entre 5 y 15  $\mu\text{m}$ .
- 25 9. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el cual la sustancia/mezcla de sustancias líquidas o pastosas se mezcla con el dióxido de carbono gaseoso en el depósito de almacenamiento por medio de un agitador dispuesto en tal depósito.
- 30 10. Un aparato para enfriar una sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas, el cual comprende:
  - (i) Un depósito de almacenamiento para la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas, al cual está asignada una línea, en la cual está dispuesto un dispositivo para transportar la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas.
  - (ii) Una fuente de dióxido de carbono líquido, a la cual está asignada una línea.
  - (iii) Una fuente de dióxido de carbono gaseoso, fuente a la cual está asignada una línea, línea que tiene una conexión con la línea que transporta la sustancia/mezcla de sustancias líquidas o pastosas.
  - 35 (iv) Una cámara de expansión a la que son transportados el dióxido de carbono líquido y la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas mezcladas con el dióxido de carbono gaseoso.
11. El aparato según la reivindicación 10, en el cual un aparato para calentar o enfriar la línea está dispuesto en la línea asignada a la fuente de dióxido de carbono gaseoso.
12. El aparato según la reivindicación 10 u 11, en el que la fuente de dióxido de carbono líquido y gaseoso está contenida en un arcón termostatzado.
- 40 13. El aparato según una de las reivindicaciones 10 a 12, en el cual un aparato para calentar o enfriar la línea está dispuesto en la línea asignada al depósito de almacenamiento de la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas.
14. El aparato según una de las reivindicaciones 10 a 13, en el cual un aparato para mezclar está asignado al depósito de almacenamiento de la sustancia o mezcla de sustancias líquidas o pastosas.
- 45 15. El aparato según una de las reivindicaciones 10 a 14, en el cual el aparato de expansión tiene dos boquillas y dos válvulas.
16. El aparato según una de las reivindicaciones 10 a 15, en el cual las boquillas y las válvulas tienen un revestimiento aislante.
17. El aparato según una de las reivindicaciones 10 a 16, en el cual la boquilla es una boquilla de flujo capilar o

una boquilla de pulverización (nebulización).

**18.** El aparato según una de las reivindicaciones 10 a 17, en el cual la válvula es una válvula de apertura/cierre o una válvula de control.

5 **19.** El uso del procedimiento según la reivindicación 1 ó del aparato según la reivindicación 10, para pulverizar, peletizar, granular y cristalizar.

**20.** El uso del procedimiento según la reivindicación 1 ó del aparato según la reivindicación 11, para la producción de micropartículas para usos farmacéuticos.

**21.** El uso del procedimiento según la reivindicación 1 ó del aparato según la reivindicación 10, en el que las micropartículas contienen una o más sustancias terapéuticas activas.

10

Figura 1

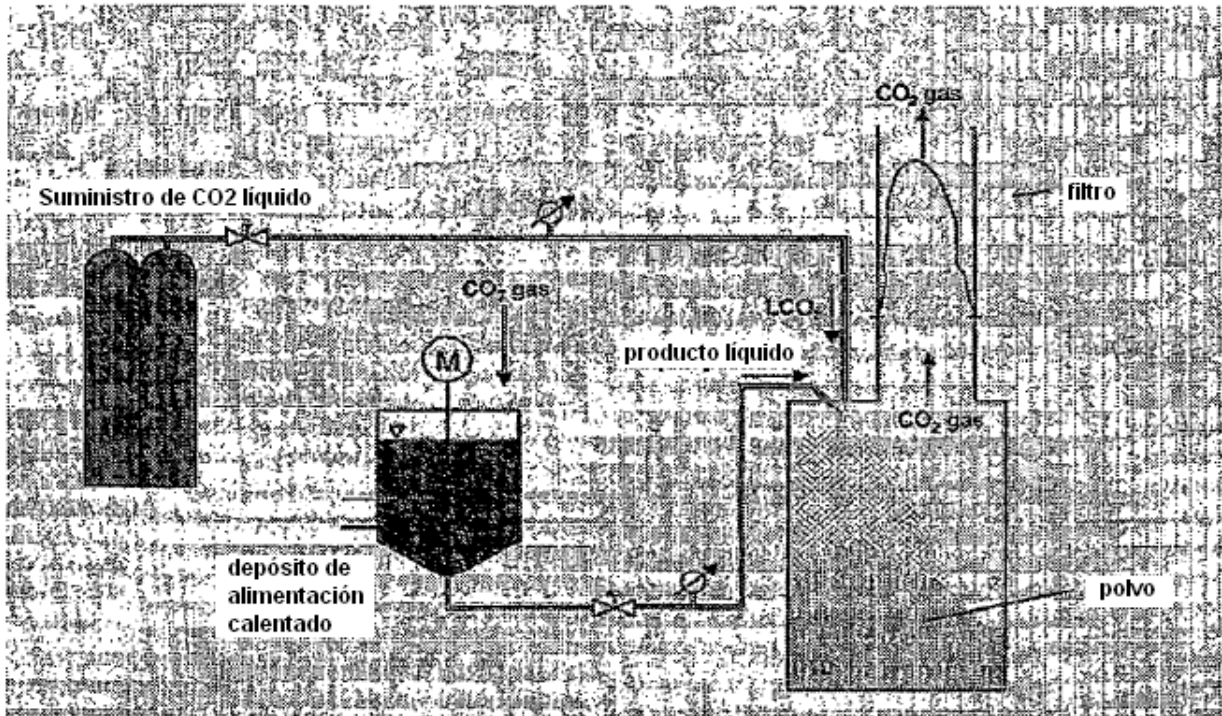


Figura 2

Sistema de boquilla capilar

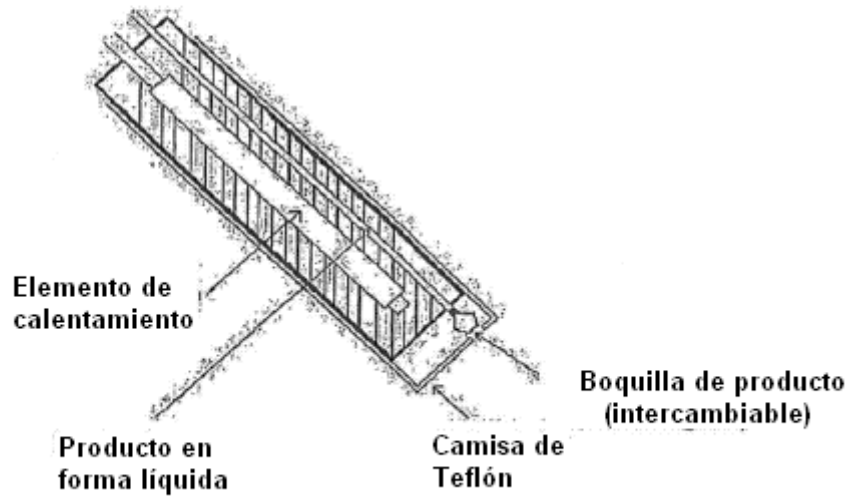


Figura 3

Sistema de boquilla de pulverización (Nebulizador)

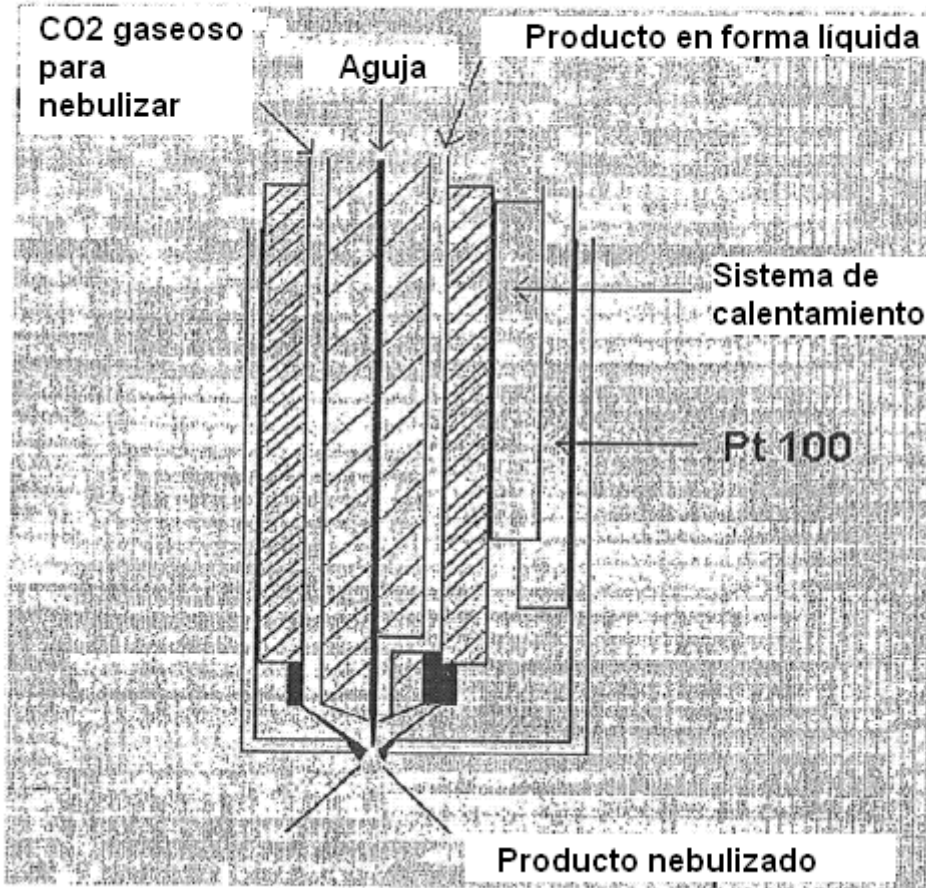
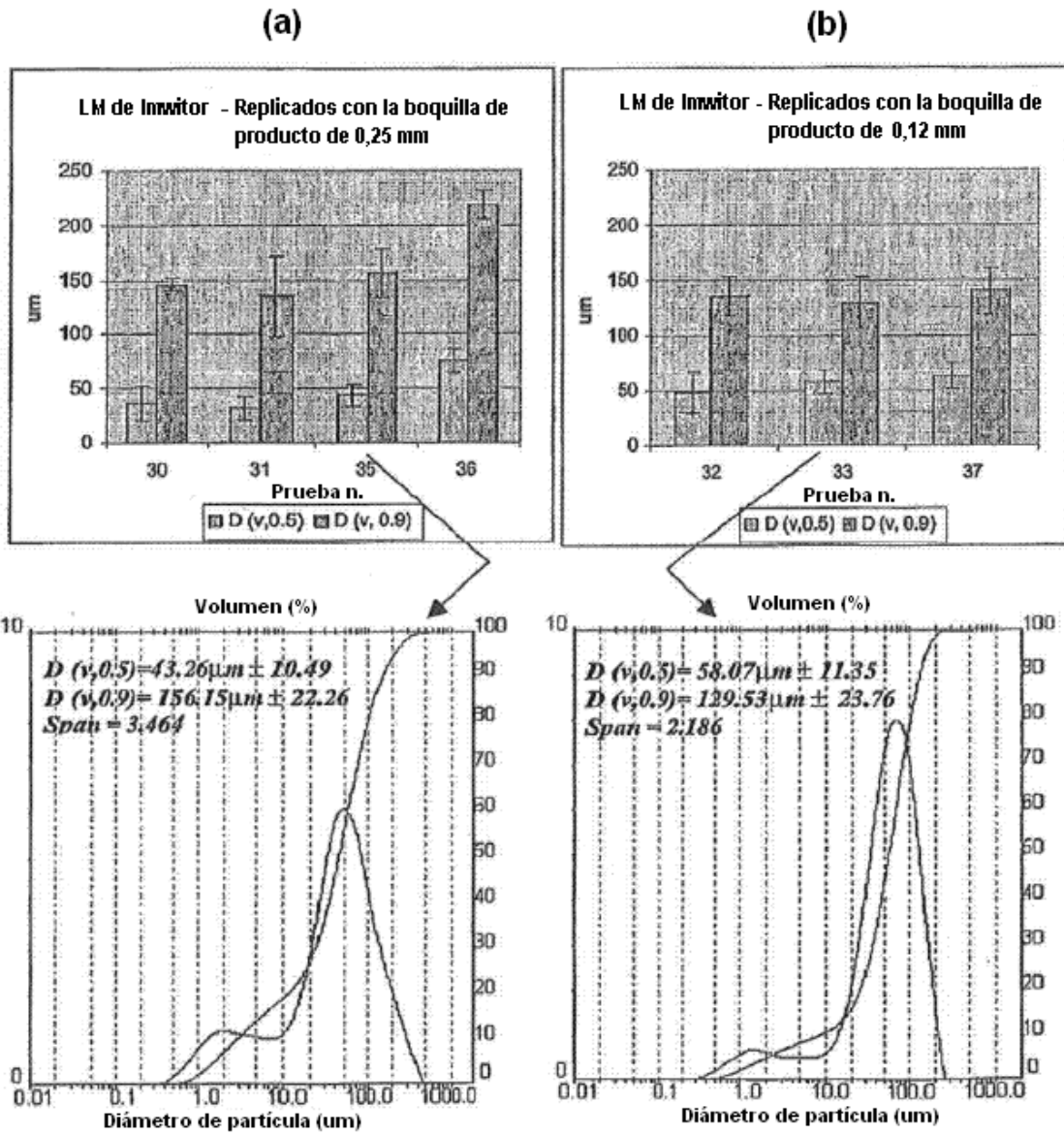
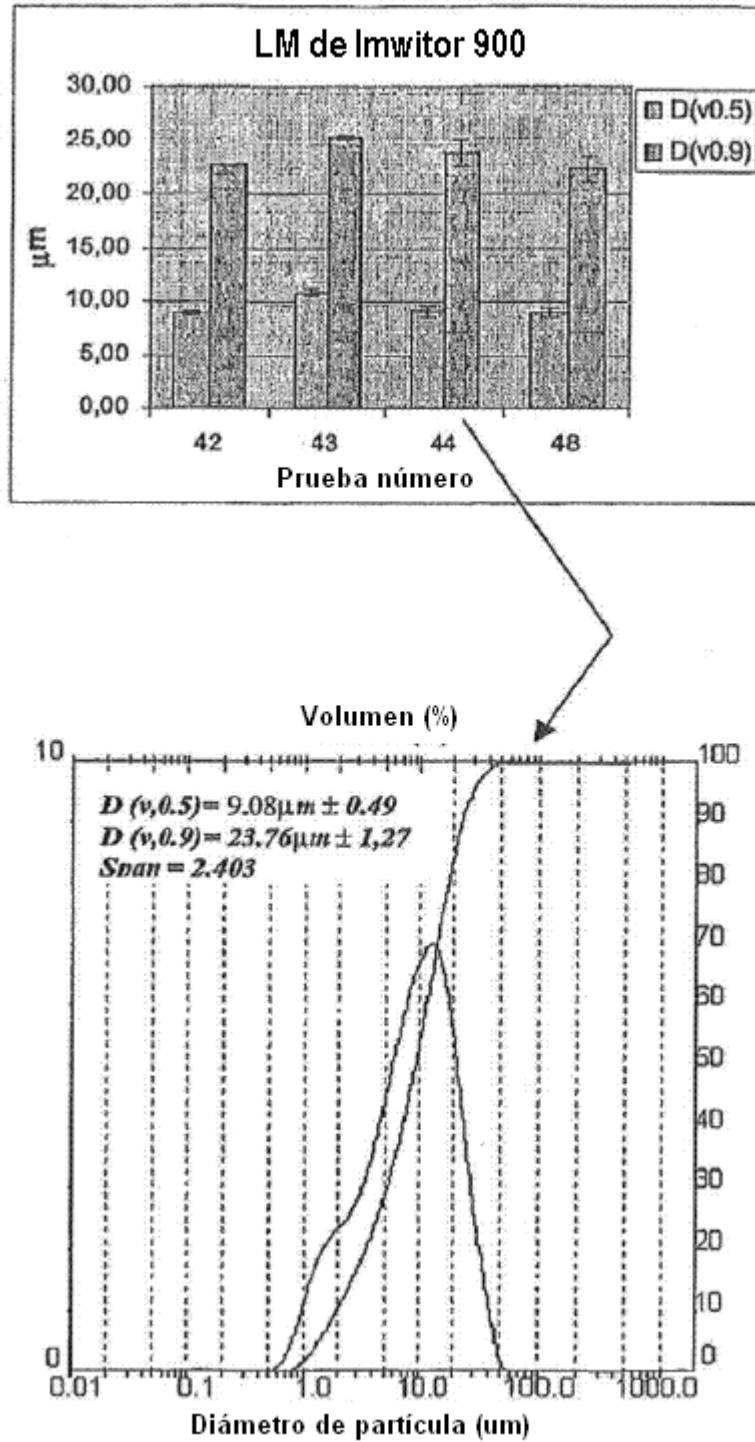


Figura 4

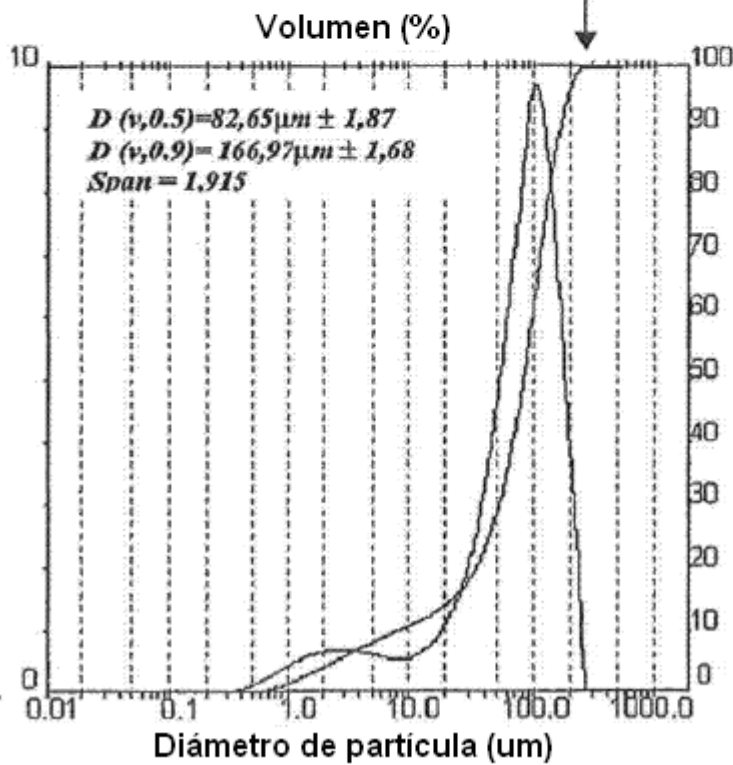
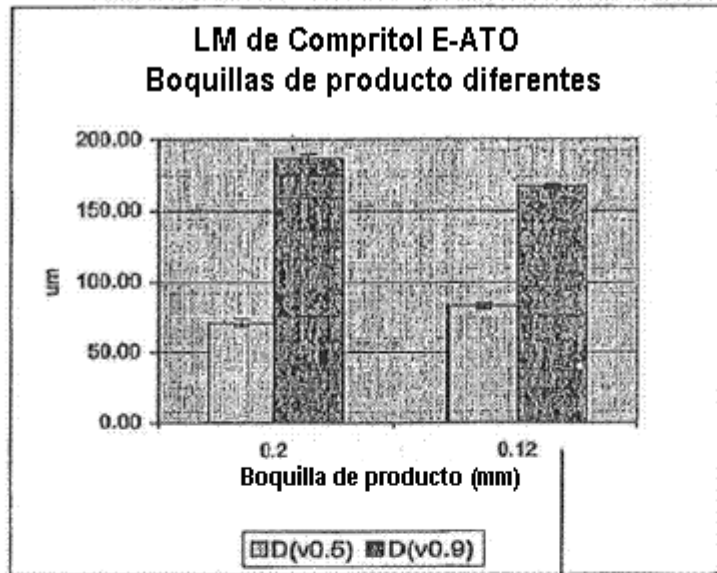


**Figura 5**

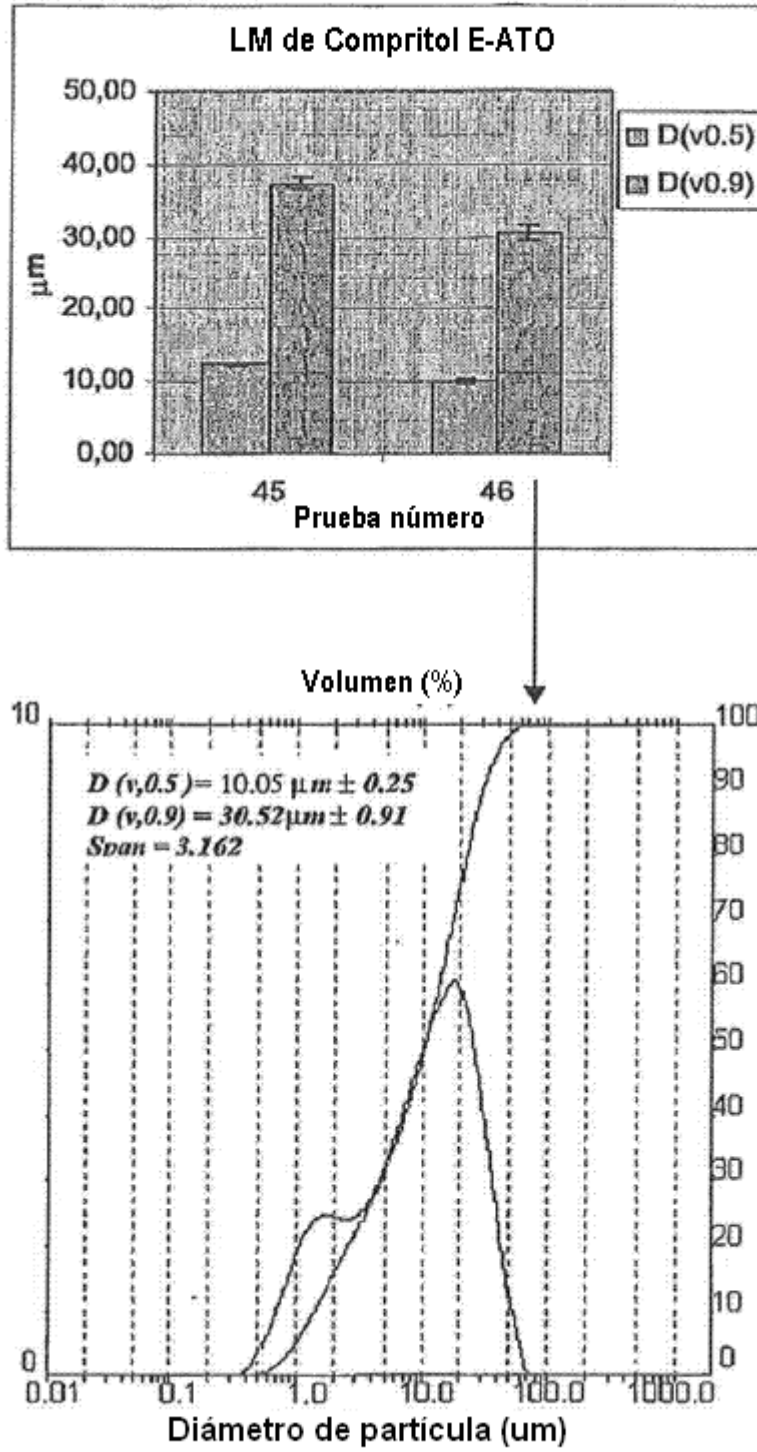




**Figura 6**



**Figura 7**



**Figura 8**

