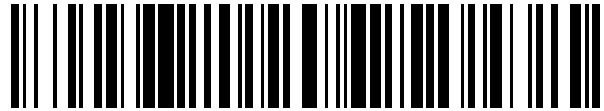


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 884**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/19**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2009 E 09704289 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2249810**

54 Título: **Método para liofilizar partículas que tienen un compuesto farmacéutico contenido en las mismas y un envase farmacéutico que contiene dichas partículas**

30 Prioridad:

**21.01.2008 EP 08150461**  
**21.01.2008 US 22387 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.09.2015**

73 Titular/es:

**INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)**  
**P.O. Box 31 Wim De Körverstraat 35**  
**5831 AN Boxmeer, NL**

72 Inventor/es:

**MIDDELBEEK, HANS ALMER;**  
**KIRKELS, MONIQUE y**  
**BIEMANS, ROGIER**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 545 884 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

Método para liofilizar partículas que tienen un compuesto farmacéutico contenido en las mismas y un envase farmacéutico que contiene dichas partículas

5 La presente invención se refiere a un método para liofilizar partículas que comprenden líquido congelado que tiene un compuesto farmacéutico contenido en el mismo. La invención se refiere también a un envase farmacéutico que comprende un recipiente que tiene contenido en el anterior al menos una partícula obtenida mediante dicho método.

10 Se conocen dicho método y dicho envase a partir del documento EP 799613. En particular, se describe un método para obtener partículas congeladas con un tamaño típico de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 10 mm, cuyas partículas contienen como compuesto farmacéutico uno o más antígenos originados de microorganismos, en particular, los microorganismos en su conjunto, tanto vivos como muertos, o las subunidades derivadas de estos microorganismos. Estas partículas pueden liofilizar para obtener partículas que se pueden almacenar durante largos periodos a temperaturas por encima de 0 °C sin ninguna pérdida significativa en la eficacia. La desventaja del método conocido, sin embargo, es que la liofilización de un lote de partículas, a menudo da como resultado una diseminación relativamente grande en el contenido efectivo de las partículas, incluso si las partículas congeladas, directamente antes de la etapa de secado, son muy homogéneas con respecto al contenido efectivo. A continuación de esto, puede tener lugar la aglomeración de partículas durante la etapa de secado.

20 Se conoce también a partir del documento WO 2006/008006 un método de liofilizar partículas que contienen un compuesto farmacéutico. A fin de conseguir condiciones de secado homogéneas y evitar la aglomeración de partículas, se recomienda la vibración continua de los recipientes que mantienen las partículas que se van a secar. Sin embargo, debido a que la estabilidad mecánica de las partículas liofilizadas no es normalmente muy alta, se propone hacer vibrar los recipientes de partículas a intervalos regulares. Una importante desventaja de este método es que las propias partículas tienden a romperse y se proporcionan grandes cantidades de material particulado fino. Este material particulado fino es difícil de manipular. Además, para poder hacer vibrar los recipientes que contienen las partículas durante el secado, el equipo de liofilización se hace vibrar en su conjunto. Por este motivo, no se puede usar equipo normalizado, lo que convierte al método en económicamente muy poco atractivo.

30 El documento US-A-3 486 907 describe un proceso para liofilizar rápidamente un extracto de café acuoso congelado que comprende transferir calor mediante calentadores radiantes por encima de las bandejas con las partículas congeladas y los calentadores de conducción por debajo de los estantes en los cuales se colocan las bandejas.

35 Es un objetivo de la presente invención superar, o al menos mitigar las desventajas del método de la técnica anterior. A este fin, se ha ideado un método que comprende proporcionar un recipiente conductor de calor que tenga un fondo y paredes laterales, cargar el recipiente con un lecho de partículas, comprendiendo el lecho múltiples capas de partículas y teniendo una relación de aspecto de no menos de 1, proporcionar una fuente de calor por encima de una capa superior de las partículas, teniendo la fuente de calor una superficie dirigida a una capa superior del lecho, cuya superficie tiene un coeficiente de emisividad de al menos 0,4, someter las partículas cargadas en el recipiente a una presión reducida, calentar al menos el fondo del recipiente y la mencionada superficie para proporcionar calor a las partículas para respaldar la sublimación del líquido congelado a la presión reducida, y una vez que el líquido congelado se ha sublimado, detener el suministro de calor a las partículas.

45 En el presente método, las partículas congeladas se liofilizan. El término "partícula congelada" en este sentido significa que un constituyente de la partícula, que está líquido a temperatura ambiente se lleva a un estado no líquido y de esta manera se puede considerar como un líquido congelado. Dicho estado puede ser un estado cristalino, un estado amorfo o una mezcla de ambos. Las partículas congeladas se llevan a un recipiente conductor del calor, por ejemplo, un tipo de recipiente que no tenga tapa pero que se abra en la parte superior. Las partículas forman un lecho en el recipiente, el lecho comprende múltiples capas de partículas, normalmente (pero no de forma necesaria) 2 a 10 capas. Una relación de aspecto del lecho, es decir, la relación de anchura del lecho y la altura del lecho no deben ser menor de uno. Esto parece aumentar el rendimiento del secado (especialmente la eficacia) del presente método. Las partículas se someten a continuación a una presión reducida, después de lo cual se suministra calor a las partículas calentando al menos el fondo del recipiente (cuyo recipiente transfiere calor a las partículas al menos mediante conducción) y una superficie que se proporciona por encima del recipiente (cuya superficie proporciona calor a las partículas mediante irradiación. Esta superficie tiene un coeficiente de emisividad de al menos 0,4, preferentemente incluso 0,7 o más. El coeficiente de emisividad (denotado usualmente como  $\epsilon$ ), a este respecto, es la relación de energía radiada por la superficie a la energía radiada por un cuerpo negro verdadero de la misma temperatura. Es una medida de la capacidad para absorber y radiar energía. Un cuerpo negro verdadero tendría  $\epsilon = 1$  mientras que cualquier superficie u objeto real tendría  $\epsilon < 1$ . La emisividad es un valor numérico y no tiene unidades. Teniendo un coeficiente de emisividad de al menos 0,4, la superficie calentada radia cantidades relativamente altas de calor a las partículas. Proporcionando suficiente calor, el líquido congelado mantiene la sublimación a presión reducida (como se conoce comúnmente en la materia) y las partículas se secan (es decir, pierden una parte sustancial de su líquido congelado). Normalmente, se puede obtener un contenido de humedad residual de menos del 5 %, preferentemente menos del 3 % e incluso más preferentemente menos del 1,5 %. Sin embargo, puede ser satisfactorio un contenido mayor dependiendo del compuesto farmacéutico y del uso

previsto de las partículas. Tan pronto como se alcanza un nivel adecuado de contenido de humedad residual, el proceso puede considerarse como acabado. La provisión de calor a las partículas se puede detener a continuación para evitar el aumento de la temperatura de las partículas. En esta etapa, se dice que el líquido congelado se ha sublimado en el sentido de la presente invención, aunque puede estar contenido todavía material residual del líquido congelado en las partículas. El presente método parece ser una manera eficaz, sencilla y económicamente atractiva, y proporciona además propiedades de secado muy homogéneas. Se pueden obtener partículas liofilizadas con pocos, o al menos relativamente pocos aglomerados formados durante el proceso de secado.

La presente invención puede utilizarse ventajosamente con diversos compuestos farmacéuticos. dichos compuestos pueden ser, por ejemplo, un microorganismo (por ejemplo, una bacteria, virus, rickettsia, protozoo, etc) o subunidades derivadas de los anteriores, tanto obtenidas de la propia naturaleza como preparadas mediante técnicas recombinantes, pero el compuesto puede ser también un fármaco, por ejemplo, un fármaco sintetizado. Ejemplos de fármacos que se han formulado en partículas congeladas se conocen, entre otros, a partir del documento EP 0 695 171 y el documento US 3.932.943. En cada caso, las ventajas obtenibles, que en particular se refieren a las características físicas del proceso de secado, son importantes para obtener productos finales de elevada calidad.

Se señala que la aplicación de radiación como tal en un proceso de liofilización es conocida en la materia. Por ejemplo, en Drying Technology, Vol. 21, Nº. 2, pp. 249-263, 2003, se describe que se puede usar radiación para calentar suficientemente un compuesto que se va a secar. Sin embargo, a partir de esta referencia, resulta evidente que la radiación es un mero sustituto de la conducción y proporciona los mismos resultados de secado. Por tanto, resultó ser una sorpresa para el solicitante que el uso combinado de conducción (es decir, proporcionar calor a las partículas mediante contacto con el fondo calentado del recipiente) y radiación bajo las circunstancias que se han definido en la reivindicación 1 proporcionaron un resultado sustancialmente diferente para el secado del material particulado, a saber, aparecieron pocos o ningún aglomerado y se podría proporcionar un contenido eficaz homogéneo.

En una realización, la relación de aspecto del lecho no es menor de 5, en particular, no menor de 10. Parece que proporcionar estas relaciones preferidas proporciona la posibilidad de obtener un rendimiento mayor con el método actual sin perder la calidad de secado.

En otra realización del presente método, en la que el fondo y las paredes laterales del recipiente tienen cada una superficie dirigida al lecho de partículas, cada una de estas superficies tiene un coeficiente de emisividad de al menos 0,4, en particular al menos 0,7. De esta manera, el recipiente no proporciona solamente cantidades suficientes de calor a las partículas mediante conducción sino también mediante irradiación. Parece que usando un recipiente de este tipo, se pueden obtener resultados de secado muy buenos. Preferentemente, el coeficiente de emisividad de la fuente de calor tiene un valor igual o superior al coeficiente de emisividad del fondo y las paredes laterales del recipiente.

En una realización en la que el fondo del recipiente se calienta utilizando una primera placa calefactora, como la fuente de calor por encima de la capa superior de las partículas, se usa una segunda placa calefactora. Esto conduce a una construcción sencilla del equipo de liofilización sin tener que perder ninguna ventaja de la presente invención. Además, una placa tiene la ventaja, en particular cuando se calienta uniformemente, de poder irradiar de manera muy homogénea calor a su alrededor. Cuando se usa, por ejemplo, cinta calefactora o una bobina como elemento calefactor de irradiación, podría ser menos fácil proporcionar una fuente de radiación que irradie aproximadamente la misma cantidad de radiación en cada sitio del lecho de partículas.

En una realización adicional en la que la segunda placa calefactora tiene en esencia la misma constitución que la primera placa calefactora, se proporciona el lateral de la segunda placa dirigido a la parte superior con un material que tiene un coeficiente de emisividad de al menos 0,4. De esta manera, se pueden obtener las ventajas de la presente invención utilizando equipo de liofilización normalizado. En una realización, se proporciona un revestimiento al lado inferior de la segunda placa calefactora que proporciona el mencionado coeficiente de emisividad. Alternativamente, se proporciona al lado inferior de la segunda placa calefactora una placa adicional, cuya placa tiene el mencionado coeficiente de emisividad. Resulta evidente que el revestimiento o la placa adicional deben estar en un buen contacto térmico con la segunda placa calefactora. Para un revestimiento, esto puede ser inherente. En el caso de una placa adicional, se debe estar seguro de que exista un buen contacto térmico, utilizando, por ejemplo, cualquier técnica conocida en la materia que utilice un pegamento conductor térmico, utilizando medios mecánicos muy ajustados de adherencia a las superficies tales como soldadura, o cualquier otra técnica.

En caso de que se use una placa adicional, se prefiere que esta placa se prepare de un fluoropolímero, en particular politetrafluoroetileno (PTFE). Utilizando un fluoropolímero para constituir la placa, se puede proporcionar una placa que sea relativamente barata, pero que siga teniendo muy buenas propiedades de facilidad de limpieza, que es una importante ventaja, especialmente en el caso de que se liofilicen partículas que contengan agentes farmacéuticos.

En una realización, se proporciona calor a las partículas calentando la primera placa calefactora a la misma

temperatura que la segunda placa calefactora. Esto simplifica el control del proceso de liofilización. Además, la segunda placa calefactora se puede usar como fuente de calor para calentar el fondo de un segundo recipiente a la misma temperatura que el fondo del primer recipiente

- 5 Se señala que la invención se refiere también a un envase farmacéutico que comprende un recipiente, por ejemplo un vial, tubo, jeringuilla, blíster, etc, que tiene contenido en el anterior al menos una partícula obtenida mediante un método de acuerdo con la presente invención. En particular, la presente invención se refiere a un recipiente que tiene contenido en el anterior una o más partículas liofilizadas que contienen antígeno (es decir, una sustancia que inicia y medida la formación del cuerpo inmune correspondiente, usualmente un microorganismo y/o una subunidad derivable del anterior, obtenida tanto mediante esencialmente técnicas biológicas como mediante el uso de técnicas recombinantes), que se puede reconstituir como parte de una vacuna para la administración oral o parenteral.

La invención se explicará ahora además utilizando los siguientes ejemplos y figuras.

- 15 El Ejemplo 1 describe diversos métodos para obtener partículas congeladas que contienen uno o más agentes farmacéuticos  
El Ejemplo 2 junto con las figuras 1 (liofilizador, representado esquemáticamente) y 2 (recipiente, representado esquemáticamente) describe un equipo de liofilización para uso en la presente invención.  
El Ejemplo 3 describe un método adecuado para la liofilización de partículas congeladas y los resultados obtenibles.  
20 El Ejemplo 4 describe métodos para medir los coeficientes de emisividad de diversas superficies.

### Ejemplo 1

- 25 Se sabe comúnmente en la materia cómo producir partículas congeladas que contengan un contenido farmacéutico, Esto se describe entre otros en los documentos EP 799613 (asignado a AKZO Nobel NV), JP 09248177 (asignado a Snow Brand Milk Corp) y WO 2006/008006 (asignado a Bayer Technology Services GmbH). Se sabe también a partir de estas referencias que dichas partículas se pueden liofilizar para obtener partículas "secas" y estables. En la última referencia se mencionan numerosos métodos alternativos para producir partículas congeladas. Estos se totalizan hasta, comenzando en la página 4, línea 23 ("Existen muchos métodos conocidos por los expertos en la materia...") y finalizando en la página 8, línea 13 ("...El proceso es adecuado para congelar gránulos o aglomerados."). Además de estos métodos conocidos se conocen numerosos métodos diferentes para obtener aglomerados congelados con un compuesto farmacéutico contenido en el anterior, dando lugar tanto a partículas esféricas como a partículas conformadas de otra forma. En el presente caso, los inventores han usado una técnica que se conoce a partir del documento JP 09248177 para obtener aglomerados esféricos congelados con un diámetro promedio de aproximadamente 6 mm. Se usa más comúnmente un tamaño entre 1 y 15 mm, en particular un tamaño entre 2 y 10 mm.

- Se señala que el líquido puede ser principalmente cualquier líquido. En muchos casos, el principal constituyente del líquido es agua. Generalmente, el líquido es un transportador del compuesto farmacéutico en el proceso de producción del compuesto. Sin embargo, puede añadirse también como un medio al compuesto para obtener una constitución que se puede procesar fácilmente para obtener partículas congeladas. En el caso en el que el compuesto farmacéutico sea un microorganismo o una de sus subunidades, el líquido consiste a menudo sustancialmente en caldo de fermentación o una fracción del mismo, tal como u sobrenadante (por ejemplo, en el caso de que el compuesto proceda de un fermentador industrial) o fluido alantoide (por ejemplo, en el caso de que el compuesto proceda de la fermentación en huevos), que comprende opcionalmente fluidos adicionales y/u otros constituyentes que proporcionan por ejemplo un buen procesamiento o las propiedades deseadas para el producto en última instancia tales como estabilidad en almacenamiento.

### 50 Ejemplo 2

- En la figura 1 se representa gráficamente un liofilizador (equipo de liofilización). Tal liofilizador podría ser, por ejemplo el Christ Epsilon 2-12D que está disponible de Salm en Kipp, Breukelen, Países Bajos. El liofilizador 1 comprende una carcasa 2 y múltiples estanterías. El Epsilon 2-12D comprende 4 + 1 estanterías, por cuestiones de conveniencia, en la figura 1 se muestran tres de estas estanterías, (especialmente las estanterías 3a, 3b y 3c). Se proporciona a cada una de estas estanterías un elemento calefactor 5 (al que se hace referencia con los números 5a, 5b y 5c respectivamente) para un calentamiento informe de las estanterías 3. El calentamiento se controla haciendo uso de la unidad de procesamiento 10. La carcasa se conecta a una unidad de bombeo 11 para proporcionar una presión baja adecuada a la carcasa 2. El interior de la carcasa se puede enfriar a una temperatura tan baja como -60 °C utilizando la unidad de enfriamiento 12 que contiene en concreto un condensador. Se proporciona a las estanterías 3a y 3b unas placas PTFE negras 8 y 8' fijas a su parte inferior. El coeficiente de emisividad de estas placas es de 0,78. Al existir un íntimo contacto entre estas placas negras y las estanterías, estas placas se pueden calentar virtualmente a la misma temperatura que las propias estanterías 3.

- 65 Colocados sobre las estanterías están los recipientes 15 y 15'. Estos recipientes se preparan de material conductor del calor, en este caso, polietilentereftalato relleno de negro de humo. Los recipientes están en contacto conductor

de calor con las estanterías sobre las que reposan. Los recipientes están cargados con las partículas congeladas 30 que de esta manera forma un lecho 29 de partículas empaquetadas en cada recipiente. Calentando las estanterías, las partículas pueden recibir calor a través del fondo y las paredes laterales calientes de los recipientes y mediante irradiación a partir de las placas calentadas 8 y 8' respectivamente. La Figura 2 proporciona una vista de los propios 5 recipientes 15. Cada recipiente comprende un fondo 21 y paredes laterales 20. Normalmente, el recipiente tiene una anchura y una longitud de aproximadamente 20 a 30 cm y una altura de aproximadamente 4 cm. la altura del lecho empaquetado tras la carga del recipiente es normalmente de 1,5 a 3 cm. Esto da lugar a valores normales para una relación de aspecto del lecho de entre  $20/3 \approx 7$  a aproximadamente  $30/1,5 = 20$ .

10 En este ejemplo, la fuente de calor con el coeficiente de elevada emisividad es la placa PTFE 8 (y la 8'). Alternativamente, podrían haberse proporcionado a las estanterías una pintura negra para proporcionar un coeficiente de emisividad de 0,4 o más. Otra posibilidad podría ser cambiar químicamente (por ejemplo, mediante ataque químico) y/o mecánicamente (por ejemplo, mediante lijado o pulido con arena) la superficie de las estanterías 3 (que en el caso del Epsilon 2-12D están hechas de acero inoxidable) para proporcionar un coeficiente de 15 emisividad adecuado.

En un liofilizador alternativo, los recipientes 15 se calientan mediante radiación. Aunque se prefiere la conducción debido a la conveniencia y a la velocidad, el calentamiento de los recipientes mediante el elemento calefactor por radiación por debajo de cada uno de los recipientes es también una opción utilizable. El mismo calefactor podría 20 utilizarse a continuación para proporcionar calor a la capa superior del lecho empaquetado de partículas congeladas que se encuentran por debajo el elemento calefactor.

El recipiente se puede fabricar de diversos materiales conductores del calor tales como plástico, vidrio, metal o incluso materiales compuesto. Se prefiere que el recipiente esté abierto en la parte superior de tal manera que el gas 25 sublimado pueda escapar fácilmente del lecho empaquetado. Sin embargo, se ha descrito que el líquido transportador sublimado puede también eliminarse satisfactoriamente de un recipiente cuando el recipiente está esencialmente cerrado y contiene solo orificios en la tapa para liberar el material sublimado. La ventaja de un recipiente con una tapa es que la propia tapa podría servir como fuente de calor radiante.

### 30 Ejemplo 3

Para obtener partículas liofilizadas los inventores utilizaron el método que se ha mencionado en el ejemplo 1 y el liofilizador Christ Epsilon 2-12D, que tiene las fuentes de calor con un coeficiente superficial de emisividad elevado como se describe en el ejemplo 2. Para obtener las partículas congeladas, en este ejemplo, se cosechó el virus vivo 35 a partir de huevos. En algunos casos (especialmente para los virus IB y ND, véase la Tabla 2) el fluido alantoide que contiene el virus, mezclado con el estabilizante, se ha congelado en aglomerados esféricos, en otros casos (especialmente, para el virus de tipo Gumboro, véase la Tabla 2) el fluido de embrión de pollo homogeneizado, después de que se filtrara y de que se añadiera un estabilizante, se congeló en aglomerados esféricos. Las partículas congeladas (que tienen una temperatura de aproximadamente menos 60 °C) se colocaron en los 40 recipientes (como se ha descrito en el ejemplo 2) para obtener un lecho empaquetado con una relación de aspecto de aproximadamente 15. Los recipientes se colocaron en el liofilizador que se había llevado ya a una temperatura de aproximadamente -35 °C. El liofilizador se sometió al siguiente ciclo de liofilización (Tabla 1).

**Tabla 1**

Fase	Tiempo [h:m]	Temp [ °C]	Vacío [mbar]
Congelación	00:30	-35	1000 (100 kPa)
Preparación	00:20	-35	1000(100 kPa)
Sublimación inicial	00:10	-35	0,370 (37 Pa)
Sublimación 1	03:00	40	0,370 (37 Pa)
Sublimación 2	16.00	40	0,370 (37 Pa)
Etapa de cierre	00:01	4	0,021 (2,1 Pa)

45 Como se puede observar en la Tabla 1, tras cargar las estanterías con los recipientes rellenos, las estanterías se mantuvieron en primer lugar a una temperatura de -35 °C durante 30 minutos (la fase de "congelación"). De forma específica, las partículas se llevan a una temperatura de -35 °C. La presión se mantiene a la atmosférica. A continuación, la temperatura de las estanterías se estabiliza a -35 °C durante 20 minutos, la presión es todavía la 50 atmosférica ("Preparación"). A continuación, se hace disminuir la presión a 0,370 mbar (37 Pa) en un periodo de diez minutos, la temperatura de las estanterías se mantiene a -35 °C ("sublimación inicial"). En estas condiciones, el líquido congelado sublima ya y se suministra calor a las partículas mediante las fuentes de calor. Sin embargo, la velocidad de sublimación en estas condiciones es relativamente baja. Para aumentar la velocidad de sublimación, las estanterías se llevan a una temperatura de 40 °C en un periodo de 3 horas ("Sublimación 1") y se mantienen a esta temperatura durante 16 horas ("Sublimación 2"). La presión se mantiene al valor bajo de 0,370 mbar (37 Pa) 55 Posteriormente, la presión se reduce a 0,021 mbar (2,1 Pa) a la vez que la temperatura de las estanterías se lleva a 4 °C. Esta última etapa tarda 1 minuto ("Etapa de cierre"). Después de esto, el proceso de sublimación se completa y aproximadamente un 98 % del líquido congelado ha dejado las partículas. A continuación se alimenta gas nitrógeno

seco con una temperatura de aproximadamente 20 °C en el liofilizador hasta que la presión es aproximadamente la atmosférica. Esto tarda aproximadamente 2 minutos. A continuación se puede abrir la puerta para capturar las partículas secas. Cuando se usa el presente método, se puede observar que se puede obtener un resultado de liofilización homogénea, visible como un lecho homogéneo de partículas liofilizadas. Tras la apertura del liofilizador.

5 Las partículas no se someten a un entorno húmedo para poner a prueba y evitar la condensación del agua en las partículas. En particular, las partículas se cargan en recipientes pequeños en un armario con una atmósfera de aire seco. Tras la carga de los recipientes, se cierran y almacenan en un lugar frío (4-8 °C) hasta uso posterior.

10 De esta manera, se obtuvieron esferas liofilizadas con un diámetro promedio de aproximadamente 6 mm y conteniendo en las mismas un compuesto farmacéutico como se muestra en la Tabla 2. La composición global de estas partículas liofilizadas, en particular los compuestos que forman el material transportador, del ingrediente farmacéutico, son en esencia los mismos que los aglomerados liofilizados de las vacunas correspondientes obtenibles de Intervet Nederland b.v., Boxmeer, Países Bajos (en la Tabla 2 se indican también los nombres de los productos correspondientes).

15

**Tabla 2**

Componente farmacéutico	Producto Intervet correspondiente	Dosis de componente activo por partícula [log <sup>10</sup> DIE <sub>50</sub> ]
Virus vivo de la bronquitis infecciosa, cepa 4-91	Nobilis IB 4/91	6,6
Virus vivo de la bronquitis infecciosa, serotipo Massachusetts, Ma5	Nobilis IB Ma5	6,5
Virus vivo de la bronquitis infecciosa, serotipo Massachusetts, H120	Nobilis IB H120	6,0
Virus vivo de la enfermedad de Newcastle	Nobilis ND Clon 30	8,5
Virus vivo de la enfermedad de Newcastle	Nobilis ND LaSota	9,0
Virus vivo de la enfermedad bursal infecciosa	Nobilis Gumboro 228E	4,2
Virus vivo de la enfermedad bursal infecciosa	Nobilis Gumboro D78	6,7

20 Aunque se ha ilustrado de manera específica el método de acuerdo con la presente invención utilizando virus vivos como el compuesto farmacéutico contenido en las partículas liofilizadas, puede ser evidente para el técnico experto que las ventajas de la presente invención, en particular el resultado del secado homogéneo, pueden obtenerse también cuando está contenido en las partículas otro tipo de compuesto farmacéutico, tal como otro microorganismo, una molécula activa, una subunidad de un microorganismo, o cualquier otro compuesto farmacéutico.

25 Se usan partículas liofilizadas para proporcionar un envase farmacéutico. Este envase consiste en un recipiente (tal como un vial de vidrio o plástico) que contiene una o más de las partículas liofilizadas y opcionalmente otros constituyentes. El compuesto farmacéutico en la partícula liofilizada se puede administrar a un paciente, por ejemplo mediante ingestión oral directa de la propia partícula, pero es también posible reconstituir la partícula, por ejemplo con un líquido, de tal manera que se obtiene una composición que es adecuada para beber o para la administración parenteral (tal como la administración subcutánea, intramuscular, submucosal e intradérmica) mediante inyección del fluido.

30

#### Ejemplo 4

35 Emisividad en el sentido de la presente invención es la emisividad promedio que se ha establecido a cuatro temperaturas diferentes de la superficie, a saber, 55, 60, 65 y 70 °C. Se puede medir la emisividad utilizando un equipo de medida de la emisividad dedicado que esté comercialmente disponible tal como el Modelo 205WB de Advanced Fuel Research Inc., East Hartford, CT EE.UU. Dicho equipo, sin embargo, es muy caro. Alternativamente, como se sabe comúnmente, una manera muy sencilla de medir la emisividad es calentar la superficie y una superficie con una emisividad conocida a la misma temperatura que se ha determinado por un termopar. A continuación, se lee la temperatura de las dos superficies con un pirómetro infrarrojo estándar. La diferencia en las dos medidas de temperatura infrarroja es debida a la diferencia en las emisividades de las superficies (véase también Applied Optics, Vol. 13, N° 9, septiembre de 1974). Los inventores han seleccionado este método para obtener el coeficiente de emisividad de diversos tipos de superficies para uso en sus experimentos. En la Tabla 2 siguiente se proporcionan los resultados obtenibles

45

**Tabla 2 Coeficientes de emisividad de diversas superficies**

Superficie	Coeficiente de emisividad [-]
Hielo	0,96
Vidrio	0,92
Pintura de negro carbón	0,88
Acero inoxidable	0,22
Acero inoxidable pulido	0,11
Acero inoxidable atacado químicamente	0,25
Acero inoxidable pulido con chorro de arena	0,40
Acero inoxidable pulido con chorro de arena y atacado químicamente	0,49
PTFE (superficie lisa)	0,78

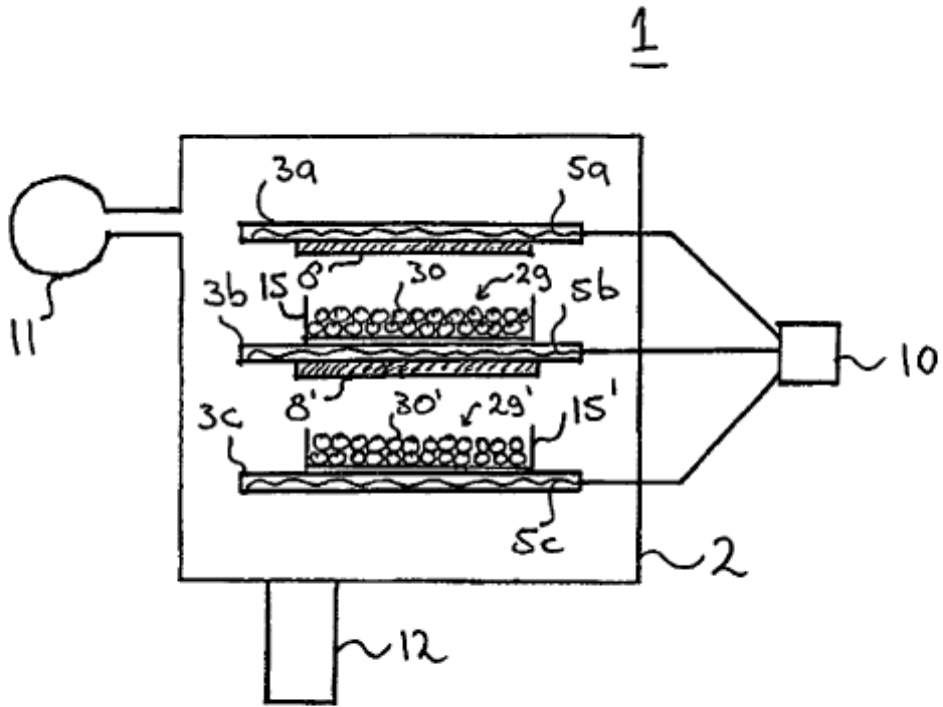
5 Parece que se pueden obtener ventajas del presente método cuando se usa una superficie que tiene un coeficiente de emisividad de 0,4 o más. Además, el hielo no es una opción muy práctica debido a que este material se sublima o incluso se funde a las temperaturas normalmente utilizadas para las placas en el liofilizador.

**REIVINDICACIONES**

1. Método para liofilizar partículas que comprenden líquido congelado que tiene un compuesto farmacéutico contenido en el mismo, que comprende:
- 5
- proporcionar un recipiente conductor de calor que tenga un fondo y paredes laterales,
  - cargar el recipiente con un lecho de partículas, comprendiendo el lecho múltiples capas de partículas y teniendo una relación de aspecto de no menos de 1,
  - proporcionar una fuente de calor por encima de una capa superior de las partículas, teniendo la fuente de calor una superficie dirigida a una capa superior del lecho, teniendo la superficie un coeficiente de emisividad de al menos 0,4,
  - someter las partículas cargadas en el recipiente a una presión reducida,
  - calentar al menos el fondo del recipiente y la mencionada superficie para proporcionar calor a las partículas para soportar la sublimación del líquido congelado a la presión reducida.
  - 15 - después de que el líquido congelado se sublima, detener el suministro de calor a las partículas.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** se proporciona una fuente de calor cuya superficie tiene un coeficiente de emisividad de al menos 0,7.
- 20 3. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la relación de aspecto del lecho no es menor de 5, en particular, no menor de 10.
4. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el fondo y las paredes laterales del recipiente tienen cada una superficie dirigida al lecho de partículas, **caracterizado por que** cada una de estas superficies tiene un coeficiente de emisividad de al menos 0,4, en particular de al menos 0,7.
- 25 5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el fondo del recipiente se calienta utilizando una primera placa calefactora, **caracterizado por que**, para proporcionar la fuente de calor por encima de la capa superior de las partículas se utiliza una segunda placa calefactora.
- 30 6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la segunda placa calefactora tiene en esencia la misma constitución que la primera placa calefactora, **caracterizado por que** el lado de la segunda placa dirigido a la capa superior está provisto de un material que tiene el coeficiente de emisividad de al menos 0,4.
- 35 7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** el lado inferior de la segunda placa calefactora está provisto de un revestimiento que proporciona dicho coeficiente de emisividad.
8. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** el lado inferior de la segunda placa calefactora está provisto de una placa adicional, teniendo la placa dicho coeficiente de emisividad.
- 40 9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** la placa adicional está hecha de un fluoropolímero, en particular politetrafluoroetileno.
- 45 10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, **caracterizado por que** para el suministro de calor a las partículas, la primera placa calefactora se calienta a la misma temperatura que la segunda capa calefactora.



**FIG. 1**



**FIG. 2**

