

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 049**

51 Int. Cl.:

**F26B 3/12** (2006.01)

**B01D 1/18** (2006.01)

**B01J 2/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2008 PCT/SE2008/051065**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2009 WO09041900**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2008 E 08834574 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2205336**

54 Título: **Sistema y método para producir formulaciones secas**

30 Prioridad:

**24.09.2007 US 974501 P**

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

**27.03.2019**

73 Titular/es:

**ZICCUM AB (100.0%)  
Scheelevägen 15  
223 70 Lund, SE**

72 Inventor/es:

**GERDE, PER**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 706 049 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

Sistema y método para producir formulaciones secas

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un sistema de secado por pulverización y a métodos de secado por pulverización adaptados para fabricar pequeñas cantidades de polvo.

### Antecedentes de la invención

10 En la etapa temprana del desarrollo de fármacos, con frecuencia se sintetizan una gran cantidad de nuevos compuestos químicos utilizando a menudo una química pionera con un esfuerzo y gasto considerables con el fin de proporcionar diversos programas de pruebas preclínicas con materia prima. Es fácil percibir que estos materiales recién sintetizados pueden aparecer tanto en cantidades como en formas extremadamente limitadas que son difíciles de manejar. Por lo tanto, es una demanda llevar a estos candidatos a medicamentos crudos a una forma manejable más adaptada a los modelos ya desarrollados para realizar los pasos iniciales necesarios para estudiar sus características. En general, ya se puede establecer un número de requisitos generales sobre una metodología de este tipo para mejorar la capacidad de manejo. La metodología aumentará la velocidad de disolución del compuesto, preferiblemente en un sistema acuoso. La metodología admitirá bajas pérdidas de proceso, preferiblemente será operable a temperatura ambiente y dará como resultado una forma altamente definida del compuesto.

20 Un sistema preclínico muy deseable está representado por sistemas que disponen exposiciones por inhalación, tanto para delinear la idoneidad de los fármacos candidatos para el suministro pulmonar como para estudiar los efectos clínicos y toxicológicos. Un sistema de exposición adecuado que emplea un candidato a fármaco en aerosol se describe en la solicitud de patente sueca número 0701569 - 6, mientras que un modelo pulmonar objetivo se describe en la solicitud de patente estadounidense número 60/934.070 y un dispositivo de aerosolización útil se describe en la patente estadounidense número 6.003.512. En conjunto, esta tecnología, que en la presente memoria descriptiva y en lo que sigue será denominada tecnología de pistola de polvo, proporciona una herramienta poderosa en el desarrollo de fármacos capaz de manejar cantidades bajas de un compuesto en polvo, es decir, en la escala de los mg. Sin embargo, esta tecnología, que permite una desaglomeración efectiva de los polvos, todavía requiere un tamaño de partícula de sustrato que sea menor o igual a la distribución de tamaño de partícula deseada de los aerosoles generados. Hay varios métodos disponibles para proporcionar al sistema de pistola de polvo los polvos suficientemente finos para permitir la generación de aerosoles respirables, incluyendo molienda, secado por pulverización y secado por pulverización supercrítica. De estos métodos, el secado por pulverización convencional es el que tiene el potencial de permitir la producción de lotes muy pequeños de polvo con rendimientos lo suficientemente altos como para ser usados con medicamentos candidatos muy caros. En los procedimientos de molienda hay pérdidas demasiado grandes en las paredes del recipiente y para el secado por pulverización supercrítica, el ajuste del proceso relativamente complicado tiende a consumir demasiada sustancia antes de que se haya obtenido una calidad y cantidad suficientes de los materiales.

40 Incluso con los sistemas de secado por pulverización convencionales, tanto comerciales como personalizados (Lädhe et al., 2006), el objetivo de la producción suele ser en la escala de gramos y hacia arriba. Esto es demasiado para ser óptimo en los primeros pasos de síntesis en el desarrollo preclínico. Para ser óptimo para utilizar el sistema de pistola de polvo en el desarrollo temprano de fármacos, una cantidad adecuada para la formulación de polvo en un sistema de secado por pulverización estaría en el rango de 20 - 100 mg. Con un objetivo de producción tan pequeño, es posible alcanzar una ventaja importante con respecto al sistema de mayor capacidad: eliminar la mayoría de los vapores de solvente de la corriente de aerosol en la columna de secado antes de separar las partículas. La mayoría de los sistemas comerciales con objetivos de producción más altos dependen del uso de gas de secado calentado para evaporar rápidamente el solvente de las partículas antes de separar las partículas de la corriente del proceso usando filtros o ciclones (Lädhe et al., 2006). Sin embargo, el elevado caudal volumétrico a través de los aparatos es inadecuado para los objetivos de producción de alrededor de 100 mg. Ya con objetivos de producción más altos, el rendimiento del producto de los ciclones suele ser considerablemente inferior al 60% (Prinn et al., 2002; Maury et al., 2005). La eliminación de vapores de solventes antes del uso directo del aerosol resultante para exposiciones por inhalación ya ha descrito más arriba (Pham y Wiedmann, 1999; Wiedmann y Ravichandran, 2001). Estos sistemas se han basado en el secado por difusión pasando el aerosol del proceso a través de una columna con material absorbente de vapor accesible a través de las paredes perforadas de la columna de secado. Las desventajas de este sistema son el método complicado por el cual los gránulos absorbentes de la columna de secado deben cambiarse regularmente, y el hecho de que el material absorbente estará contaminado con las sustancias secas. El secado a contracorriente se usa comúnmente en la industria alimentaria para la fabricación de, por ejemplo, leche en polvo. Sin embargo, en estos ejemplos, las partículas del producto se secan por sedimentación gravitacional dentro de la corriente de aire seco ascendente (Piatkowski y Zbicinski, 2007). La tasa de sedimentación de las partículas debe ser del orden de 10 cm/s, lo que limita la producción a partículas > 50 µm. Este método de contracorriente no se puede usar para agentes farmacéuticos con un tamaño de partícula del producto deseado < 5 µm, en el que las

velocidades de sedimentación están en el rango de mm/min. La Patente de Estados Unidos Número 5.505.332 y el documento EP0255760 describen ejemplos de secado por pulverización directa, en el que el fluido del proceso se encuentra directamente con una corriente de gas calentado. La Patente de Estados Unidos número 4.896.436 describe otro sistema de secado por pulverización que no es adecuado para producir cantidades más pequeñas de fármacos aero - solubilizables sin mezcla convectiva de cualquier corriente de proceso. Por consiguiente, existe la necesidad de un sistema de secado por pulverización y un sistema que esté adaptado para obtener pequeñas cantidades de una formulación adecuadamente manejable de fármacos candidatos en forma de polvo seco, casi libre de solventes, especialmente un polvo con un tamaño de partícula en el rango de 1 a 5  $\mu\text{m}$ , adecuado para generar aerosoles respirables con la tecnología de pistola de polvo.

- 5
- 10 La presente invención, tal como se describe en la siguiente sección, tiene como objetivo proporcionar un polvo seco y sin solventes a partir de pequeñas cantidades de compuestos químicos crudos, recién sintetizados, adecuados para la generación de aerosoles, pero también potencialmente útiles para varias otras aplicaciones también fuera del contexto de desarrollo de fármacos.

### Descripción de la invención

- 15 La invención es tal como se expone en las reivindicaciones independientes.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un sistema de secado por pulverización adaptado a un rendimiento fiable de obtención de pequeñas cantidades de formulaciones en polvo con pérdidas insignificantes.

También es un objeto de la presente invención obtener un sistema de secado por pulverización que supere los límites de velocidad de sedimentación asociados con los sistemas convencionales de contracorriente.

- 20 Otro objeto de la invención es proporcionar un sistema de secado por pulverización que admita un tiempo de residencia adecuadamente prolongado a temperatura ambiente, pudiendo procesar de esta manera agentes normalmente lábiles.

Estos y otros objetos serán evidentes a partir de la memoria descriptiva que sigue y sus reivindicaciones adjuntas.

- 25 La presente invención se refiere en términos generales a un sistema de secado por pulverización adaptado para proporcionar una composición de partículas secas, o esencialmente libres de solventes, a partir de una solución de un agente. Los flujos de proceso descritos con el sistema y el método generalmente se refieren a "flujos de gas" o "flujos de aire" y estos términos se han utilizado de manera intercambiable para describir la invención y deben significar en este contexto hacer circular medios formados por gas capaces de transportar un solvente vaporizado. que no interfieran ni modifiquen la naturaleza de los agentes procesados por el sistema. Los expertos en esta tecnología entenderán fácilmente que el aire ambiente, deshumidificado selectivamente, es un medio de transporte útil, pero encontrarán una variedad de otros medios aplicables, tales como gases inertes, ejemplificados pero limitados a gases tales como el nitrógeno y el argón como reemplazo o complemento del aire, por ejemplo, en ciertas circunstancias en las que se necesita un entorno especialmente protector para ciertos agentes. En general, se contempla que tales gases se puedan tratar y transportar por medio del sistema y el método de la invención de una manera similar a la que se ha descrito para el aire ambiente. De manera similar, el sistema de la invención puede funcionar a temperaturas que se desvían de las temperaturas ambiente, por ejemplo con un gas inerte a una temperatura elevada significativamente por encima de la temperatura ambiente.

- 40 El sistema generalmente comprende un reactor tubular vertical dispuesto para la eliminación de solvente a contracorriente de un flujo de proceso alimentado con gotitas de aerosol de solución que descienden desde la parte superior del citado reactor con un flujo de aire ascendente. El reactor tubular comprende un tubo de proceso perforado para el transporte del flujo del proceso desde la salida de un dispositivo generador de pulverización, capaz de generar las citadas gotitas de solución de aerosol, a un dispositivo de recogida de partículas secas. Además, el reactor tubular comprende un manguito de membrana que rodea esencialmente el área periférica del citado tubo de proceso, separando la corriente de proceso descendente de la corriente de aire ascendente. El manguito de membrana es permeable para admitir la difusión del solvente vaporizado de la corriente del proceso a la corriente de aire ascendente, pero evita la mezcla convectiva de flujos ascendentes y descendentes. Ventajosamente, la membrana es una lámina delgada que admite la difusión de un solvente vaporizado con una capacidad de absorción controlada del solvente. El solvente se absorberá temporalmente en la membrana por adsorción o absorción mientras se obtiene un equilibrio entre la sorción y la desorción. De este modo, se incrementa la capacidad de difusión desde el flujo del proceso hasta la corriente de aire ascendente. Los manguitos de membrana pueden ser tratados con agentes para modificar su capacidad de sorción con el fin de adaptarse a diferentes solventes que tienen diferentes polaridades u otras características químicas. En un ejemplo, el manguito de membrana puede ser una hoja de papel delgada. Una hoja de papel para obtener una difusividad adecuada y una absorción controlada, al menos cuando el agua es un solvente, está hecha de papel de arroz que tiene un peso específico de aproximadamente 14 gramos por metro cuadrado.

El reactor tubular también comprende una carcasa de reactor que cubre el citado tubo de proceso y manguito de membrana, preferiblemente con relación de obturación. La carcasa está provista de características para introducir los fluidos de proceso necesarios y para impulsar el reactor. Se proporciona un dispositivo generador de aerosol en la parte superior del reactor y se dirige hacia abajo en el interior del tubo del proceso con una cámara de líquido para recibir una cantidad de solución con un agente para ser procesado en partículas. es decir, tiene una abertura situada en su parte inferior para dispensar gotitas de aerosol. Preferiblemente, el nebulizador es un nebulizador de malla que no requiere ningún gas de alimentación (a diferencia de los nebulizadores de chorro). También puede ser preferible que se aplique vacío a la cámara de líquido, especialmente si se usan soluciones con baja tensión superficial o si se anticipa la filtración de líquido con grandes gotitas colgantes que bloquean la aerosolización. Un vacío de aproximadamente 2 - 10 cmvp normalmente es suficiente para retraer el líquido y permitir ciclos de conducción muy cortos. Un vacío dinámico con un inyector de aire presurizado es un método concebible prácticamente. Estas disposiciones aumentan ventajosamente la flexibilidad de las soluciones para aerosolizaciones factibles de usar con la invención que se extiende a las sustancias solubles en lípidos, al tiempo que permite un excelente control sobre el proceso de aerosolización, que normalmente forma gotitas de aerosol en el rango de tamaño de 4 - 20  $\mu\text{m}$ . A este respecto, el experto en la materia percibirá que el tamaño de las gotitas depende de las características físicas y químicas de la solución.

El sistema está provisto de medios para suministrar aire de entrada al reactor tubular desde una columna de secado por aire. Este dispositivo de medición del caudal de aire de entrada se encuentra entre el citado tubo de proceso y la columna de secado por aire. Preferiblemente, el dispositivo de medición del caudal es un instrumento de precisión controlada, tal como un neumotacógrafo de alta resolución, con el fin de que sea lo suficientemente sensible para registrar los impulsos del aerosol dispensado desde el nebulizador en la proximidad de la admisión de flujo de aire al tubo de proceso. Como consecuencia, esta función puede servir como instrumento de control de prospección del proceso de secado, indicando, por ejemplo, cuando se encuentra vacío el nebulizador.

Además, el sistema comprende un dispositivo para introducir aire de entrada al tubo de proceso perforado; preferiblemente este dispositivo proporciona un flujo de proceso laminar que comprende gotitas de aerosol descendentes. El dispositivo es generalmente de sección transversal anular, rodeando así la abertura del nebulizador, y está provisto de una pluralidad de orificios de salida dispuestos a lo largo de un área periférica del citado dispositivo para generar un flujo de proceso para transportar y dirigir las gotitas de aerosol hacia un centro radial del tubo de proceso. Preferiblemente, los orificios de entrada están inclinados y dispuestos con canales de salida que tienen un eje mayor desplazado a un radio de sección transversal del dispositivo de aire de entrada. En otros términos, una extensión longitudinal del canal del orificio forma un ángulo agudo con una normal a la superficie del dispositivo de entrada. También preferiblemente, el dispositivo de aire de entrada tiene una pluralidad de orificios distribuidos uniformemente alrededor de una parte central de su área periférica y crea un flujo tangencial en el tubo de proceso para generar el flujo de proceso.

El flujo de proceso descendente que transporta el aerosol de secado es generado preferiblemente por una fuente de vacío conectada al fondo del tubo de proceso. Es preferible que el flujo del proceso descendente sea un flujo laminar y que el flujo de aire ascendente para eliminar el solvente vaporizado del reactor tubular sea un flujo laminar con un caudal más alto que el flujo del proceso descendente. El flujo de aire ascendente está adaptado para realizar un movimiento en remolino alrededor del manguito de la membrana. Con este propósito, el reactor tubular tiene una boquilla tangencial para generar el flujo de aire ascendente; y para promover el soporte de un flujo ascendente en remolino, el reactor tubular tiene una salida tangencial para el flujo de aire ascendente.

En una realización especial para reducir las pérdidas de aerosol a la pared de la membrana, el flujo de aire ascendente está dispuesto para generar una afluencia radial de aire envolvente a través de la membrana. La velocidad de afluencia del aire radial envolvente preferiblemente es menor que la velocidad de difusión del vapor a través de la membrana, es decir, el número de Peclet en la membrana es sustancialmente menor que 1.

El sistema está provisto preferiblemente de una disposición de bucle obturada para recircular el flujo ascendente rico en solvente y limpiarlo del solvente en una columna capaz de absorber el solvente, antes de que pueda ser transportado para su introducción al reactor tubular. Esta disposición incluye medios para la conexión al reactor tubular y el transporte a través de la columna de separación de solvente que son bien conocidos en este campo de la tecnología, mientras que el material de absorción de solvente se puede adaptar fácilmente a la naturaleza del solvente y a otras condiciones del proceso. Generalmente, la disposición de bucle puede incluir un ventilador de accionamiento y preferiblemente un sensor de flujo másico. Para establecer el flujo de aire ascendente que admite un flujo de aire radial envolvente, se proporciona un inyector de aire para introducir un flujo de aire seco, por lo que el aire ascendente está dispuesto para realizar la corriente de aire convectivo en remolino mencionada que tiene un caudal desde al menos igual a cincuenta veces mayor que el flujo del proceso descendente. En general, es preferible que el flujo ascendente tenga un caudal más alto que el flujo descendente. Preferiblemente, el aire inyectado se mezcla con el flujo recirculado antes de entrar en el reactor tubular.

Un aspecto importante del sistema inventado actualmente es que esté dispuesto para reducir las pérdidas de material en aerosol en la pared de la membrana. Para este propósito, hay un neutralizador de carga

electrostática, tal como una fuente de Po - 210, situada cerca de la abertura del nebulizador. Muchos otros tipos de neutralizadores son concebibles por los expertos en la materia. También se han explicado previamente otros medios para reducir o eliminar las pérdidas de material y pueden emplearse por separado o en combinación cuando se realiza la presente invención. La disposición del aire de entrada al tubo del proceso, el flujo de aire radial envolvente y la condición laminar en la sección interior del tubo del proceso que se han descrito más arriba contribuyen a aumentar el rendimiento.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar una composición de partículas secas, esencialmente libres de solventes, a partir de una solución de un agente, que comprende proporcionar una solución de un agente a un dispositivo para generar un aerosol usando el sistema en cualquier forma que se ha descrito previamente; generar un flujo de proceso descendente en forma de una corriente de aire de gotitas en aerosol con un caudal bajo en un tubo de proceso perforado; generar un flujo de aire ascendente para la eliminación de solvente a contracorriente del citado flujo de proceso, teniendo el citado flujo ascendente un caudal sustancialmente mayor que el citado flujo descendente; proporcionar una membrana, separar la citada corriente de proceso y flujo de aire ascendente permitiendo el transporte difusivo de solvente vaporizado a través del citado flujo de proceso al citado flujo ascendente para secar el aerosol; y finalmente permitir que el flujo del proceso descienda en el tubo del proceso durante un tiempo suficiente para eliminar sustancialmente todos los vapores de solventes antes de eliminar las partículas secas del citado flujo del proceso. El equipo de aerosolización puede perfilarse como se ha explicado más arriba y ser sometido a medios generadores de vacío y los flujos descendente y ascendente están dispuestos para ser flujos laminares. Por las razones que se han mencionado más arriba, es preferible controlar cuidadosamente el caudal de aire de entrada al tubo de proceso y obtener así el control del proceso. Además preferiblemente y como se ha explicado más arriba, el método comprende una etapa de recirculación que comprende transportar en relación de obturación el flujo de aire ascendente rico en solvente que sale de la membrana hacia una columna de absorción de solvente, transportarlo a través de la columna para la separación del solvente y dejar que vuelva a entrar en contacto con la membrana para la ascensión a través del reactor. Preferiblemente, el método comprende introducir tangencialmente el flujo de aire ascendente al reactor tubular, con el fin de generar un flujo en remolino alrededor de la membrana. El movimiento en remolino puede estar soportado adicionalmente eliminando tangencialmente el flujo de aire ascendente del reactor tubular. De acuerdo con una realización especial, adecuada para contrarrestar las pérdidas de material en aerosol hacia la membrana, se introduce un flujo controlado de aire seco al flujo de aire separado de solvente hacia el solvente, que de este modo está dispuesto para admitir un flujo radial de aire envolvente a través de la membrana en dirección opuesta al transporte difusivo. Con el fin de estabilizar centralmente el aerosol dispensado desde el nebulizador en el tubo de proceso, se genera un flujo de aire de entrada rotado suavemente por el dispositivo de entrada de aire que se ha descrito más arriba. De acuerdo con otra realización, el método comprende además detectar o monitorizar el rendimiento del dispositivo generador de aerosol midiendo cuidadosamente el flujo de aire de entrada al tubo de proceso. Ventajosamente, con un flujo de aire constante en el tubo de proceso a través del dispositivo de recogida de partículas secas, la evaporación de cada pulso de aerosol se manifestará como un breve incremento bajo en el flujo de aire registrado. Por lo tanto, el rendimiento del dispositivo generador de aerosol se puede monitorizar, incluido el vaciado de su recipiente de líquido. El método puede comprender, además, detectar el caudal del flujo eliminado con solvente después de la columna de absorción y monitorizar el flujo de masa de solvente que sale de la columna de secado detectando la concentración en el flujo rico en solvente antes de entrar en la columna de absorción. La concentración de solvente también es medida en la corriente de gas que penetra en el dispositivo colector de partículas.

Con el sistema y el método inventados actualmente, la velocidad de sedimentación limitante para el secado a contracorriente se soslaya usando una separación de flujo completa entre la corriente de producto portador de aerosol y la corriente de secado. Las dos corrientes en contracorriente están separadas por la barrera o membrana permeable al vapor. La membrana o barrera evita la mezcla convectiva entre las corrientes de gas, pero permite el equilibrio de difusión del vapor solvente de alta a baja concentración. Normalmente, el tiempo de residencia en el tubo de proceso está en el rango de un minuto, lo cual es mucho mayor que la mayoría de los sistemas existentes, con tiempos de residencia del orden de un segundo. La corriente de secado a contracorriente tiene tiempos de residencia de 1/10 a aproximadamente igual al de de la corriente de aerosol.

El sistema y el método descrito son útiles para producir una formulación de partículas secas para varios agentes disueltos con solventes adecuados. El agente puede comprender o consistir en un compuesto farmacéuticamente activo o una mezcla de compuestos cuando sea aplicable.

#### Descripción detallada y ejemplificadora

La presente invención se describirá a continuación con más detalle por medio de realizaciones ejemplares y con referencia a los dibujos que se acompañan. Sin embargo, las realizaciones descritas y representadas no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención que se establece en las reivindicaciones adjuntas.

La figura 1 es un dibujo esquemático que muestra un sistema de secado por pulverización, de acuerdo con una realización

La figura 2 es un dibujo esquemático que muestra una sección transversal longitudinal del reactor tubular.

5 La figura 3a es un dibujo esquemático que muestra una parte de la entrada de aire del proceso, en una sección transversal en perspectiva.

La figura 3b es un dibujo esquemático que muestra la periferia exterior del dispositivo de entrada de aire.

10 Las figuras 4a y 4b muestran las mediciones de vapor de agua con el sistema de secado por pulverización en funcionamiento.

Las figuras 5 y 5b muestran la distribución del tamaño de partícula de la lactosa después de que el sistema haya operado con una solución de lactosa.

La presente invención se describirá a continuación con referencia a la figura 1.

15 El sistema de secado por pulverización comprende un reactor tubular generalmente vertical, 101, en el que se seca un aerosol de un agente disuelto. A través del reactor tubular, 101, hay dos flujos, en el que el primero es un flujo de proceso descendente de gas alimentado con gotitas de aerosol. El segundo flujo es un flujo de aire ascendente a contracorriente, que es alimentado en el fondo del reactor tubular, 101, y absorbe el solvente del flujo del proceso. Una columna de absorción de solvente, 102, está conectada al reactor tubular, 101, y un ventilador de recirculación, 103, alimenta aire de secado al reactor tubular, 101, y lo recircula a través de la columna de absorción de solvente, 102.

20 El sistema también comprende un soporte de filtro, 104, en el que un filtro, 105, recoge las partículas secas. El flujo del proceso es alimentado a la parte superior del reactor tubular, 101, desde una columna de secado de aire, 106, a través de un dispositivo de medición que consiste en un neumo - tac Fleisch, 107, monitorizado por el transductor de presión, 108. Una cámara de líquido del nebulizador de malla 109, (de Aeroneb Lab Type), se llena con la solución a secar. Una disposición de vacío está conectada al soporte de filtro, 104, en la parte inferior del reactor tubular, 101, y bombea el flujo del proceso desde el reactor tubular, 101 a través del filtro. La disposición de vacío comprende una bomba de vacío, 110, un rotámetro y un manómetro de vacío, 114. Un sensor de flujo de masa, 111, es un anemómetro de hilo caliente que detecta el flujo de la columna de absorción, 102, y detecta la humedad del aire de secado. La cámara de líquido del nebulizador (no mostrada), es sometida a vacío al conectar un eyector de vacío, 112, a una tapa de vacío, 113. Un inyector de aire, 115, está adaptado para inyectar algo de aire de secado adicional en el sistema.

25 De acuerdo con la figura 2, se describirá el proceso de secado por pulverización en el reactor tubular 201 (referido más arriba también como 101). El reactor tubular, 201, comprende un tubo de proceso perforado, 202, y un manguito de membrana, 203. Un flujo de proceso descendente de gas, 204, es alimentado al tubo de proceso, 202, junto con gotitas de aerosol, 205, desde el nebulizador, 209 (referido también más arriba como 109). Un flujo ascendente de aire de secado, 206, desde el ventilador de recirculación, 103 (que se muestra en la figura 1), fluye en remolino a lo largo del manguito de membrana, 203. Continuamente, un vapor de solvente de las gotitas en aerosol, 205, sale a través del tubo perforado del proceso, 202, se difunde a través del manguito de membrana, 203, y es transportado por el flujo ascendente de aire de secado, 206. Además, una entrada adicional controlada de aire seco desde el inyector de aire, 115 (que se muestra en la figura 1), da lugar a una afluencia de aire radial envolvente, 207, a través de la membrana, 203. Esta afluencia evita que las partículas en aerosol se depositen sobre el manguito de membrana, 203, y reduce la pérdida de partículas.

30 De acuerdo con las figuras 3a y 3b, se describirá el dispositivo de entrada, 301, para el aire de entrada. El dispositivo de entrada, 301, rodea la abertura del nebulizador, 109, y alimenta el aire de entrada a través de una serie de orificios, 302, distribuidos equidistantemente sobre la superficie. La extensión longitudinal de los orificios difiere de la normal a la superficie del dispositivo de entrada, 301, con un ángulo agudo  $\alpha$ , 303, para dar lugar a un flujo en remolino del aire de entrada.

35 El sistema está diseñado para secar una cantidad de formulación en polvo de 10 - 500 mg, en el que tamaño de las partículas está en el rango de 1 - 5  $\mu\text{m}$ . El grado de rendimiento de la sustancia es  $> 80\%$ . El tamaño de las gotitas de aerosol a secar, 205, está en un rango entre 4 y 20  $\mu\text{m}$ . En esta realización, la longitud del reactor tubular, 101, es de 900 mm y el diámetro del tubo de proceso perforado, 202, es de 50 mm. Este tubo de proceso está rodeado por un manguito de membrana, hecho de papel de arroz con un peso específico de 14 g/m<sup>2</sup>. El dispositivo de entrada de aire, 301, está formado como un cilindro, con un diámetro exterior de 50 mm, una altura de 14 mm y un grosor de material de 1,2 mm. En la superficie, a 7 mm de la periferia, se hacen 40 orificios distribuidos equidistantemente a través del material, con un diámetro de 1,5 mm. Para producir un flujo suavemente rotativo en la región de la salida del nebulizador, el ángulo entre las extensiones longitudinales de

los orificios, 302, a través de la periferia del dispositivo de entrada de aire, y la normal o el radio del dispositivo es de 20°. El flujo descendente del aire del proceso, 204, es de 1 litro/minuto, el flujo ascendente del aire de secado, 206, es de 30 - 50 litros / minuto y el flujo adicional de aire envolvente, 207, es < 1 litro / minuto. Los flujos de aire de secado y aire envolvente son flujos continuos controlados con precisión. Se suministra un vacío de 2 - 10 cmvp a la parte superior de la cámara de líquido del nebulizador. El volumen de la columna de absorción es de 4 litros. El aerosol se genera con un nebulizador de malla Aeroneb Lab, 209, que funciona al 4% de su capacidad total. Un aerosol con 75% de humedad relativa se puede secar con el sistema, por lo que la humedad relativa en el filtro es de 5 - 10%. La unidad de medición de flujo en el flujo del proceso es capaz de registrar volúmenes de impulsos de hasta 0,1 µl. La velocidad de entrada del aire envolvente es mucho menor que la velocidad de difusión a través de la membrana, es decir, el número de Peclet en la membrana es sustancialmente menor que 1. Después de pasar la columna de secado, el polvo se recoge en un filtro total. La torta del filtro se raspa suavemente del filtro con una cuchilla de goma. El polvo restante en el filtro se puede disolver en un solvente deseable para su uso posterior. Las bajas concentraciones de vapor en la columna de secado deben hacer que las explosiones sean altamente improbables, y las bajas tasas de evaporación del líquido que producen una pequeña cantidad de vapores en la columna en cualquier momento en particular deben hacer que cualquier explosión eventual sea inofensiva. A lo sumo, puede haber 20 mg de vapor en la columna en un único punto. Por lo tanto, desde un punto de vista de riesgo laboral, no debería ser necesario utilizar un gas inerte en el proceso de secado.

Se hace referencia a continuación a la figura 4a para demostrar una operación del sistema de secado por pulverización de la invención, como se ejemplifica. La figura muestra la medición de vapor como humedad relativa durante el arranque de un nebulizador Aeroneb en un ciclo de accionamiento del 4% (20 ms conexión, 480 ms desconexión). La velocidad de flujo de la columna de absorción fue de 50 l/min durante la primera parte de la prueba, pero se redujo a 15 l/min después de 800 segundos. La humedad aumentó como se esperaba debido a que se diluyó en un volumen más pequeño de aire. Un balance de masa sobre la columna de secado y verificado posteriormente por mediciones de humedad indica que más del 90% del agua que ingresa en la columna de secado con la solución nebulizada se elimina antes de que las partículas alcancen el filtro inferior. La figura 4b muestra el secado fuera de la columna de secado después de desconectar el nebulizador. El caudal de la columna de absorción es de 15 l/min.

Las figuras 5a y b muestran un ejemplo de un polvo de lactosa que se ha disuelto y se ha secado nuevamente con el sistema de secado por pulverización ejemplificado como una solución al 10% en agua. El nebulizador Aeroneb estaba trabajando al 4% de su capacidad total. Ambas muestras de polvo se aerosolizaron con el generador de aerosol de pistola de polvo (Ewing et al., 2008) y tenían la distribución del tamaño de partícula caracterizada con un impactador en cascada Marple (Rubow et al., 1987). La figura 5a muestra que la lactosa molida (obtenida de AstraZeneca) tiene un tamaño de partícula promedio (MMAD) de 7,0 micrómetros y que la lactosa secada por pulverización con el sistema inventivo de la invención tiene una partícula media (MMAD) de 4,7 micrómetros (figura 5b). El rendimiento de 100 mg 10 mg de solución de lactosa fue del 75%.

La reducción de las pérdidas de aerosol en la pared recubierta con membrana de la sección de aerosol en la columna de secado se realiza de cuatro maneras:

1) La carga electrostática de los aerosoles recién generados es neutralizada con las fuentes de Po - 210 en el extremo nebulizador de la columna.

2) Se utilizó una configuración de flujo laminar en la columna. El número de Reynolds de la sección interna de la columna es aproximadamente 30 que está muy por debajo del inicio del rango de transición turbulenta de 2100. La configuración de flujo en el flujo de aire de secado anular también está dentro del rango de flujo laminar.

3) El gas portador en el nebulizador es rotado suavemente dentro de la columna alrededor de la boca del nebulizador para estabilizar el flujo alrededor de los soplos de aerosol y mantenerlos centrados en la columna, mientras la energía cinética del nebulizador se está disipando.

4) En el resto de la columna se utiliza el nuevo método de aire radial envolvente.

Con el fin de obtener el flujo de aire radial envolvente y reducir las pérdidas en el sistema, se añade una corriente de aire seco controlada a la circulación de aire de secado externa del sistema inmediatamente antes de la entrada inferior a la torre de secado. Un número de consideraciones de diseño se explican a continuación. La inyección de aire limpio en una dirección axial como un anillo que rodea una corriente de aerosol en el extremo de entrada de las columnas tubulares para reducir las pérdidas de aerosol en la pared se ha utilizado durante muchos años (Mirme et al., 2007). Debido a que la circulación del aire de secado está completamente cerrada al aire ambiente, se puede lograr una afluencia controlada de aire envolvente en la sección de aerosol a través de la membrana. La intención es utilizar la membrana como difusor para el flujo de aire envolvente, de modo que el aire envolvente entrante se distribuya de manera uniforme sobre el interior del tubo cubierto por la membrana. Al hacerlo de este modo, las pérdidas de la pared del aerosol antes de depositarlas en el filtro se pueden reducir aún más. La velocidad de afluencia radial de aire envolvente será mucho más lenta que el flujo de salida de vapor radial por difusión molecular, una relación que se puede caracterizar por el llamado número de Peclet (Bird

et al., 1960). El número de Peclet (Pe) es la relación entre el movimiento por convección y el movimiento por difusión para una sustancia en un gas o líquido en circulación;  $Pe = L \cdot V / D$ , en la que L es la longitud característica (m), V es la velocidad de flujo (m / s) y D es la difusividad molecular de las moléculas de vapor ( $m^2 / s$ ). En el sistema actual, la longitud característica es el grosor de la pared del tubo perforado o 1 mm. La velocidad de flujo es el flujo de aire envolvente a través de la pared del tubo dividido por el área total de orificios perforados. Una difusividad típica para las moléculas de vapor en el aire a 20°C es aproximadamente  $1 \times 10^{-5}$  ( $m^2/s$ ). Para un flujo de aire envolvente de 0,3 l/min, el número de Pe en la membrana será aproximadamente 0,01, que es mucho menor que 1. Con un número de Pe menor que uno, el movimiento por difusión domina sobre el movimiento por convección, por lo que la difusión fuera de la membrana será mucho más rápida que el movimiento de aire en la membrana con el aire envolvente. Sin embargo, al utilizar la misma definición para la difusión de las partículas de secado, se obtiene un  $Pe \gg 1$  que indica que por el contrario el movimiento del aire dominará la difusión de partículas y, por lo tanto, empujará separando la partícula de las paredes del tubo. Para partículas de 1  $\mu m$ , la difusividad en el aire es aproximadamente  $3 \times 10^{-11}$  ( $m^2/s$ ). Para tales partículas, el número de Peclet en la membrana será de aproximadamente 2000, que estará en el rango inferior para los aerosoles típicos secados.

El sistema que se ha descrito tiene tres ventajas; I) el producto en polvo separado es más fácil de manejar cuando contiene solo pequeñas cantidades de solvente restante, y II) el sistema se basa en tiempos de residencia en la columna de secado de minutos en lugar de segundos como en la mayoría de los diseños existentes. Los tiempos de residencia más largos permiten el secado de partículas a temperatura ambiente. Por lo tanto, las sustancias termolábiles como las proteínas y los péptidos se pueden secar utilizando el método estándar. III) En el secado a contracorriente se pueden usar columnas separadas para el material de absorción de vapor; carbón activado o drierita. El material de absorción no estará contaminado por el contacto directo con el producto de pulverización y, por lo tanto, se puede regenerar fácilmente.

#### Referencias

- Bird RB, Stewart WE Y Lightfoot EN (1960) Transport Phenomena. John Wiley & Sons, New York.
- Ewing P, Eirefelt S, Andersson P, Blomgren A, Ryrfeldt Å y Gerde P (2008) Short inhalation exposures of the isolated and perfused rat lung to respirable dry particle aerosols; the detailed pharmacokinetics of budesonide, formoterol and terbutaline. *J Aerosol Med* 21:1-12.
- Lädhe A, Raula J, Kauppinen EI, Watanabe W, Ahonen PP y Brown DP (2006) Aerosol synthesis of inhalation particles via a droplet-to-particle method. *Particle Science and Technology* 24:71-84.
- Maury M, Murphy K, Kumar S, Shi L y Lee G (2005) Effects of process variables on the powder yield of spray-dried trehalose on a laboratory spraydryer. *Eur J Pharm Biopharm* 59:565-573.
- Mirme A, Tamm E, Mordas G, Vana M, Uin J, Mirme S, Bernotas T, Laakso L, Hirsikko A y Kulmala M (2007) A wide-range multi channel air ion spectrometer. *Boreal Environment Research* 12:247-264.
- Pham S y Wiedmann TS (1999) Analysis of a diffusion dryer for the respiratory delivery of poorly water soluble drugs. *Pharm Res* 16:1857-1863.
- Piatkowski M y Zbicinski I (2007) Analysis of the mechanism of counter-current spray drying. *Transport in Porous Media* 66:1573-1634.
- Prinn KB, Costantino HR y Tracy M (2002) Statistical modeling of protein spray drying at the lab scale. *AAPS PharmSciTech* 3:E4.
- Rubow KL, Marple VA, Olin J y McCawley MA (1987) A personal cascade impactor: design, evaluation and calibration. *Am Ind Hyg Assoc J* 48:532-538.
- Wiedmann TS y Ravichandran A (2001) Ultrasonic nebulization system for respiratory drug delivery. *Pharm Dev Technol* 6:83-89.

45

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de secado por pulverización adaptado para proporcionar una composición de partículas secas, o esencialmente libres de solventes, de una solución de un agente, que comprende un reactor tubular generalmente vertical (101, 201) dispuesto para la eliminación a contracorriente de solvente de un flujo de proceso alimentado con gotitas de aerosol de solución (205) que descienden desde la parte superior del citado reactor con un flujo de gas ascendente (206), caracterizado porque el reactor tubular comprende:
  - 5 (i) un tubo de proceso perforado (202) para el transporte del flujo del proceso desde la salida de un dispositivo generador de aerosol (109, 209), capaz de generar las citadas gotitas de solución de aerosol, a un dispositivo de recogida de partículas secas;
  - 10 (ii) un manguito de membrana (203) que rodea esencialmente el área periférica del citado tubo de proceso, separando el flujo de proceso descendente (204) del flujo de gas ascendente (206) mientras admite la difusión del solvente vaporizado del flujo del proceso al flujo de gas ascendente ; y
  - (iii) una carcasa de reactor que cubre en obturación el citado tubo de proceso y manguito de membrana que está provisto de medios para introducir y / o eliminar los fluidos de proceso,
  - 15 en el que el manguito de membrana (203) es una lámina delgada con capacidad controlada de absorción de solvente, y que admite la difusión del solvente desde el flujo del proceso hacia el flujo ascendente, estando adaptado el flujo de gas ascendente (206) para realizar un movimiento en remolino alrededor del manguito de membrana, mientras que el flujo de gas ascendente (206) es un flujo laminar con caudal mayor que el flujo de proceso del gas descendente; y en el que el sistema comprende una
  - 20 fuente de vacío conectada a la parte inferior del tubo de proceso con el fin de generar el flujo de proceso descendente.
2. Un sistema según la reivindicación 1, en el que el dispositivo generador de aerosol (109, 209) situado en la parte superior del reactor tubular es un nebulizador de malla de acción descendente, provisto de una abertura en su parte inferior para dispensar gotitas de aerosol al tubo de proceso.
- 25 3. Un sistema según la reivindicación 2, en el que la cámara de líquido del nebulizador de malla que recibe la solución de agente está conectada con medios para establecer una presión por debajo de la presión ambiental en la citada cámara.
4. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que las gotitas de aerosol están en el intervalo de tamaño de 4 - 20 µm.
- 30 5. Un sistema según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el manguito de membrana es una hoja de papel que tiene un peso específico de aproximadamente 14 gramos por metro cuadrado.
6. Un sistema según cualquiera de las reivindicaciones anteriores provisto de medios para suministrar el gas de entrada al reactor tubular desde una columna de secado de gas, comprendiendo los citados medios un dispositivo de medición del caudal de entrada situado entre el citado tubo de proceso y la citada columna de secado de gas.
- 35 7. Un sistema según la reivindicación 6, caracterizado porque comprende un dispositivo que introduce gas de entrada al tubo de proceso perforado adaptado para proporcionar un flujo de proceso laminar que comprende gotitas de aerosol descendentes.
8. Un sistema según la reivindicación 7, caracterizado porque el dispositivo es generalmente anular en sección transversal, rodeando de esta manera la abertura del nebulizador, y está provisto de una pluralidad de orificios de salida dispuestos a lo largo de un área periférica del citado dispositivo para generar un flujo de proceso para transportar y dirigir las gotitas de aerosol hacia un centro radial del tubo de proceso.
- 40 9. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque los orificios están inclinados y dispuestos con canales de salida que tienen un desplazamiento de un eje mayor a un radio de sección transversal del dispositivo de gas de entrada.
- 45 10. Un método para preparar una composición de partículas secas, esencialmente libres de solventes, a partir de una solución de un agente que utiliza el sistema de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
  - (i) proporcionar una solución de un agente a un dispositivo para generar un aerosol;
  - (ii) generar un flujo de proceso descendente en forma de una corriente gaseosa de gotitas en aerosol con un caudal bajo en un tubo de proceso perforado (202);
- 50

- (iii) generar un flujo de gas ascendente para la eliminación de solvente a contracorriente del citado flujo del proceso, teniendo el citado flujo ascendente un caudal sustancialmente mayor que el citado flujo descendente;
  - (iv) proporcionar un manguito de membrana (203), que separa la citada corriente de proceso y el flujo de gas ascendente, permitiendo el transporte difusivo de solvente vaporizado a través del citado flujo de proceso al citado flujo ascendente para secar el aerosol; y
  - (v) permitir que el flujo del proceso descienda en el tubo del proceso durante un tiempo suficiente para eliminar sustancialmente todos los vapores de solventes antes de eliminar las partículas secas del citado flujo del proceso.
- 5
- 10 11. Un método según la reivindicación 10, en el que tanto los flujos descendente como el ascendente son laminares.
12. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende transportar con relación de obturación el flujo de gas ascendente rico en solvente que sale de la membrana a una columna de absorción de solvente, transportarlo a través de la columna para eliminar el solvente y dejar que vuelva a ponerse en contacto con la membrana para ascender a través del reactor sin generar un flujo radial de gas a través de la membrana.
- 15
13. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende transportar con relación de obturación el flujo de gas ascendente rico en solvente que sale de la membrana hacia una columna de absorción de solvente, transportarlo a través de la columna para la separación del solvente y dejando que vuelva a entrar en contacto con la membrana para que realice la ascensión a través del reactor mientras se introduce un flujo de gas seco controlado al flujo de gas separado del solvente para generar un flujo de entrada radial correspondiente de gas envolvente a través de la membrana.
- 20
14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el flujo de gas ascendente está dispuesto para admitir el flujo radial envolvente a través de la membrana en dirección opuesta al transporte difusivo.

Fig. 1

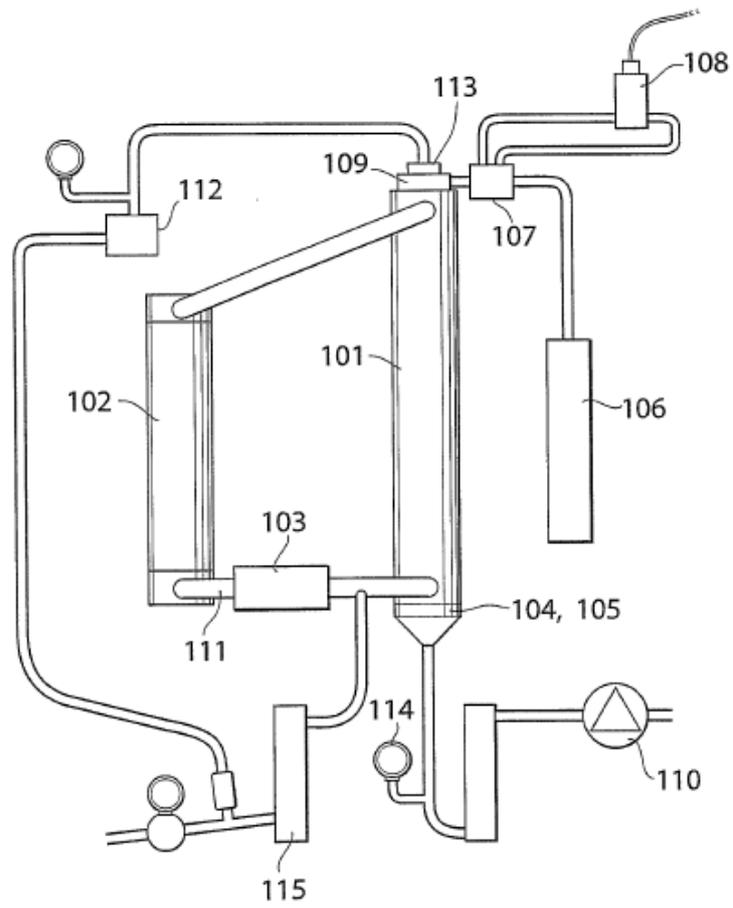


Fig. 2

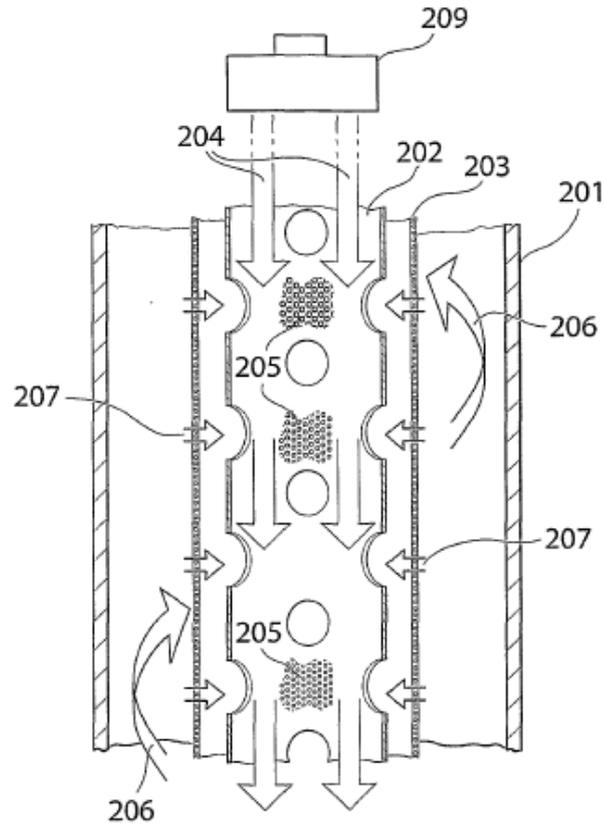


Fig. 3a

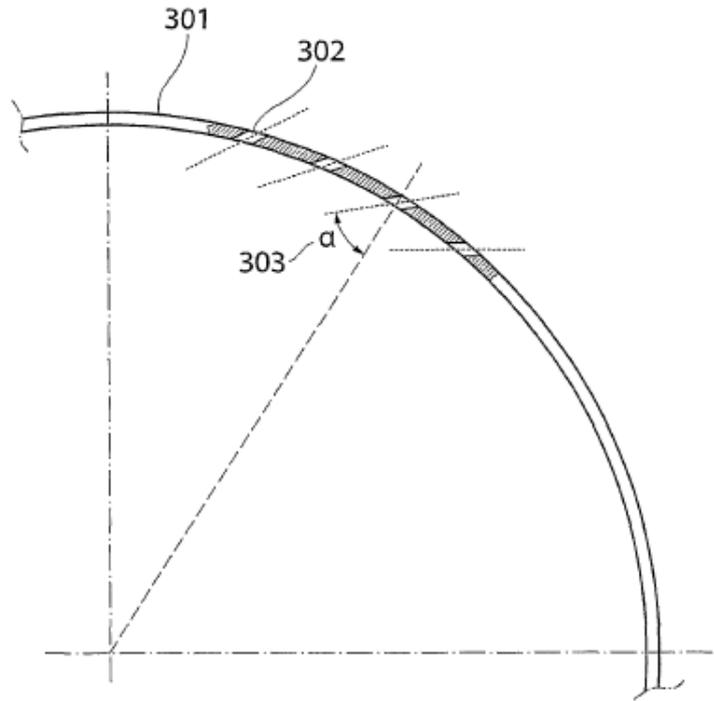
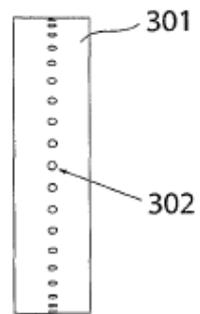


Fig. 3b



Secador por pulverización: Humedad en aire de salida

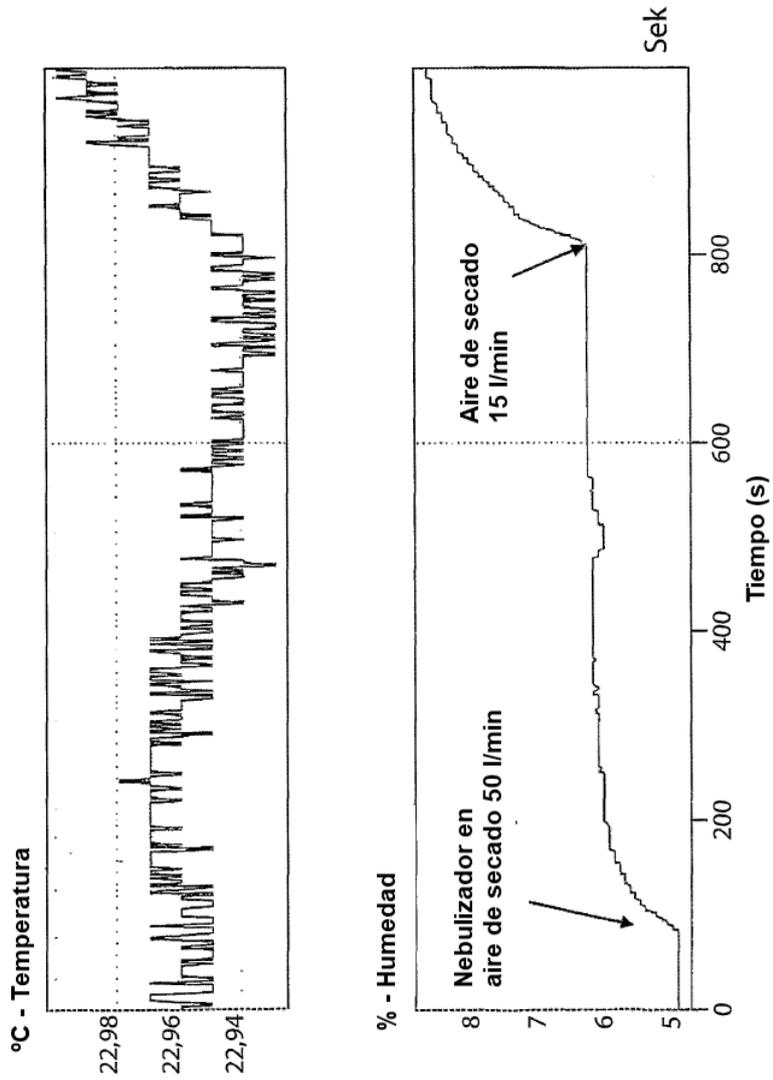


Fig. 4a

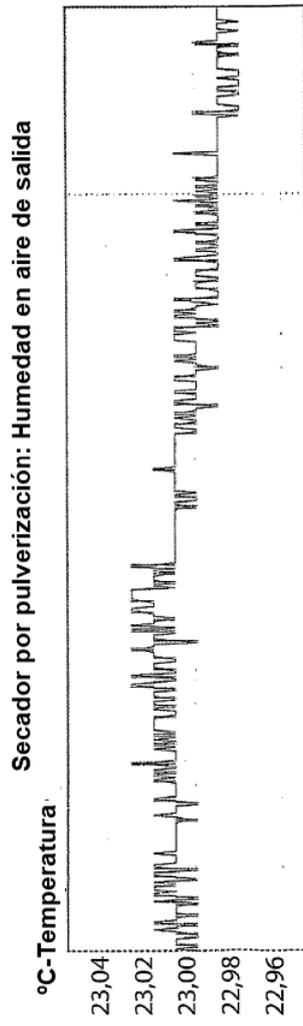


Fig. 4b

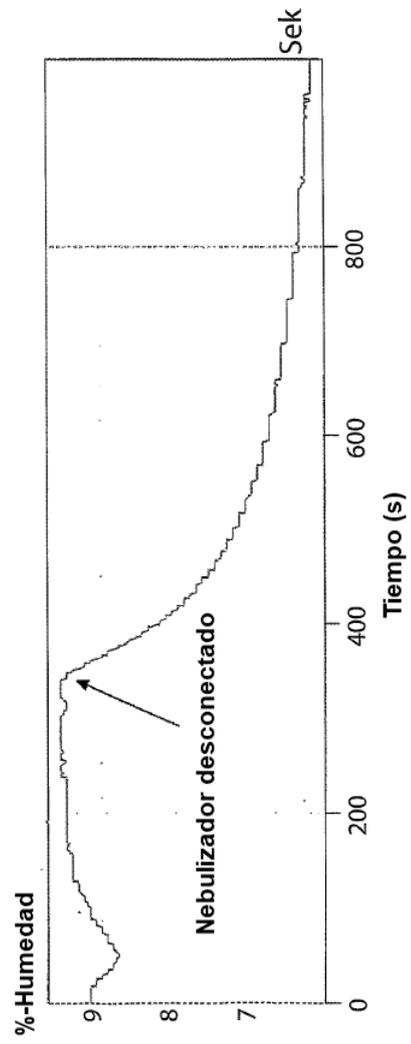


Fig. 5a

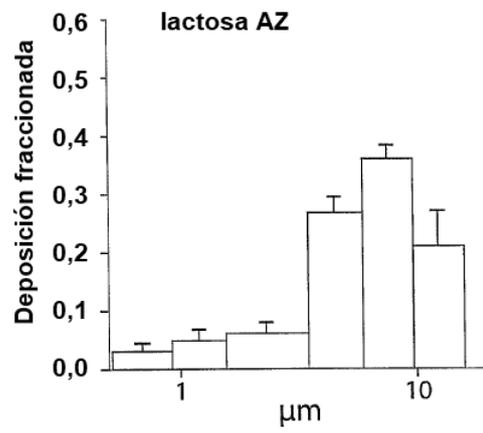


Fig. 5b

