

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 988**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

B02C 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/029489**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14144894**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14717628 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 2968152**

54 Título: **Métodos y sistemas para acondicionamiento de materiales cristalinos en partículas**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361799956 P

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

17.05.2019

73 Titular/es:

**PEARL THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
200 Saginaw Drive
Redwood City, CA 94063, US**

72 Inventor/es:

**KAZMI, ALI;
LECHUGA, DAVID;
SNYDER, HERM;
IVEY, JAMES;
VEHRING, REINHARD;
SPECK, JASON, H. y
DWIVEDI, SARVAJNA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 712 988 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

Métodos y sistemas para acondicionamiento de materiales cristalinos en partículas

Antecedentes

Campo técnico

5 Esta divulgación se refiere en general a sistemas y métodos para la preparación y estabilización de materiales en partículas. Más específicamente, esta divulgación se refiere a sistemas y métodos para acondicionar materiales en partículas para mejorar la estabilidad fisicoquímica de los materiales, así como a composiciones que incorporan dichas partículas.

Descripción de la técnica relacionada.

10 Los materiales cristalinos en partículas, que incluyen partículas cristalinas micronizadas, son útiles en una variedad de contextos. Por ejemplo, ciertos compuestos industrialmente útiles se almacenan convenientemente a granel como polvos en partículas secas. Adicionalmente, ciertos compuestos se pueden utilizar o incorporar mejor en productos comerciales cuando se proporcionan como partículas cristalinas micronizadas. Esto se puede ver con compuestos farmacéuticamente activos que exhiben atributos mejorados de formulación, suministro o terapéuticos cuando se proporcionan en forma cristalina micronizada.

15 Sin embargo, los procesos utilizados para producir ciertos materiales cristalinos pueden resultar en características del material que introducen un nivel no deseado de inestabilidad fisicoquímica. Las técnicas para la micronización de material cristalino a menudo utilizan molienda, trituración, corte o colisiones de partícula a partícula que consumen mucha energía para reducir el tamaño de las partículas. Un ejemplo de una de dichas técnicas es la molienda a chorro de aire, que utiliza aire o gas a alta velocidad para provocar colisiones partícula a partícula y generar material micronizado, que incluye partículas varían desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 30 µm de diámetro. El esfuerzo de la energía térmica o mecánica durante los procesos de micronización intensivos en energía puede provocar la formación de material amorfo no cristalino que puede conducir a una inestabilidad fisicoquímica significativa de las partículas micronizadas resultantes. Dicho material amorfo puede estar presente en forma de regiones amorfas en partículas por lo demás cristalinas o como partículas sustancialmente amorfas.

20 La presencia de material amorfo dentro del material cristalino micronizado puede dar lugar a una propensión a que las partículas se fusionen, se agreguen y/o se aglomeren. En ciertos casos, la inestabilidad aparece particularmente aguda cuando el material micronizado se expone, incluso durante períodos muy cortos de tiempo, a un entorno que incluye un solvente capaz de solubilizar o plastificar el material amorfo. En dichos casos, la exposición del material micronizado a menudo conduce a la recristalización del material amorfo contenido en el mismo o a conversión de fase amorfa impulsada por vapor, adsorbida a fase cristalina, que puede ir acompañada de fusión y aglomeración de las partículas micronizadas. La fusión, agregación y/o aglomeración de las partículas micronizadas puede provocar cambios significativos en el tamaño de las partículas y en la distribución del tamaño total de partículas del material micronizado, lo cual es problemático para aplicaciones que requieren la estabilidad física a largo plazo del material micronizado.

25 Adicionalmente, los procesos utilizados en la fabricación y purificación de materiales cristalinos pueden dejar contaminantes no deseados. Por ejemplo, los solventes, que incluyen diversos solventes orgánicos, desempeñan una función importante en la fabricación de compuestos y excipientes farmacéuticamente activos utilizados en la producción de productos de fármacos. Los solventes se utilizan a menudo durante la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos y excipientes de productos de fármacos para aumentar los rendimientos o ayudar a la cristalización. En muchos procesos de fabricación, la etapa de purificación final implica la cristalización o recristalización del compuesto deseado, y el material cristalino formado en dichos procesos puede atrapar el solvente presente en la solución de la que se cristaliza el material. Incluso después de someter el material a una etapa de secado, tal como un proceso de secado por congelación o secado a alta temperatura, el solvente atrapado en un material cristalino a menudo es difícil de eliminar completamente, y puede quedar algo de solvente residual. La presencia de solvente residual, incluso en pequeña cantidad puede tener efectos indeseables. Los solventes orgánicos, en particular, pueden presentar riesgos para la salud y la seguridad y pueden influir en la eficacia, seguridad y estabilidad del producto.

30 En un primer aspecto, la invención proporciona un método de acuerdo con la reivindicación 1. En un segundo aspecto, la invención proporciona un sistema de acuerdo con la reivindicación 13.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos.

La Figura 1 es un diagrama que muestra una realización de un sistema divulgado en este documento para acondicionamiento en proceso de material cristalino micronizado.

35 La Figura 2 es un diagrama que muestra una realización de un sistema divulgado en este documento para acondicionamiento en proceso de material cristalino micronizado.

La Figura 3A es un dibujo de una vista de una realización de un ensamble de cabezal de dispersión como se describe en la presente divulgación.

La Figura 3B es un dibujo de otra vista de una realización de un ensamble de cabezal de dispersión como se describe en la presente divulgación.

- 5 La Figura 3C es un dibujo de una vista en sección transversal de una realización de un ensamble de cabezal de dispersión.

La Figura 4A es un dibujo en sección transversal de una realización de un cabezal de mezcla como se describe en la presente divulgación.

- 10 La Figura 4B es un dibujo en sección transversal de otra realización de un cabezal de mezcla como se describe en la presente divulgación.

La Figura 5 es una gráfica que representa la distribución de tamaño de partícula inestable de una muestra de glicopirrolato micronizada estándar como se discute en el Ejemplo 1.

La Figura 6A es una micrografía electrónica que muestra la morfología amorfa de una muestra de glicopirrolato micronizada estándar como se discute en el Ejemplo 1.

- 15 La Figura 6B es una micrografía electrónica que muestra la fusión y aglomeración de una muestra de glicopirrolato micronizada estándar después de exposición como se discute en el Ejemplo 1.

La Figura 7 es una gráfica que representa la distribución de tamaño de partícula estable de una muestra de glicopirrolato micronizada acondicionada como se discute en el Ejemplo 1.

- 20 La Figura 8A es una micrografía electrónica que muestra la morfología cristalina de una muestra de glicopirrolato micronizada acondicionada como se discute en el Ejemplo 1.

La Figura 8B es una micrografía electrónica que muestra la estabilidad incrementada de una muestra de glicopirrolato micronizada acondicionada después de exposición como se discute en el Ejemplo 1.

La Figura 9 proporciona la isoterma de sorción de vapor de etanol a 25°C para materiales de budesonida micronizados preparados en el Ejemplo 2.

- 25 La Figura 10 incluye micrográficas SEM de materiales de budesonida micronizados preparados en el Ejemplo 2.

La Figura 11 proporciona la isoterma de sorción de vapor de etanol a 25°C para materiales de propionato de fluticasona micronizados preparados en el Ejemplo 3.

La Figura 12 incluye micrográficas SEM de materiales de fluticasona micronizados preparados en el Ejemplo 3.

- 30 La Figura 13 proporciona la isoterma de sorción de vapor de agua a 25°C para materiales de sacarosa micronizados preparados en el Ejemplo 4.

La Figura 14 incluye micrográficas SEM de materiales de sacarosa micronizados preparados en el Ejemplo 4.

La Figura 15 proporciona una gráfica que ilustra la distribución de tamaño de partícula de material de sacarosa acondicionado, micronizado preparado en el Ejemplo 4.

- 35 La Figura 16 ilustra una curva de plastificación de ejemplo, que muestra el Tg de un material amorfo dado como una función del contenido de solvente.

La Figura 17 ilustra una isoterma de sorción de ejemplo, que representa la cantidad de solvente en un material amorfo como una función de la actividad del solvente a una temperatura dada.

La Figura 18 ilustra un diagrama de estabilidad de ejemplo para glicopirrolato.

- 40 La Figura 19 es un diagrama que muestra una realización de un sistema divulgado en este documento configurado para facilitar múltiples etapas de acondicionamiento.

La Figura 20 es un diagrama que muestra otra realización de un sistema divulgado en este documento configurado para facilitar múltiples etapas de acondicionamiento.

Descripción detallada

- 45 Se describen en este documento sistemas y métodos para acondicionar el material cristalino en partículas. Acondicionar un material cristalino en partículas de acuerdo con la presente descripción generalmente implica (i) proporcionar un material en partículas que se va a acondicionar, (ii) suministrar el material que se va a acondicionar

a una zona de mezcla en la que se combina con un gas de acondicionamiento, (iii) mantener el material en contacto con el gas de acondicionamiento dentro de una zona de acondicionamiento durante un tiempo de residencia deseado, (iv) separar el material acondicionado del gas de acondicionamiento, y (v) recolectar el material acondicionado. En la realización de un proceso de acondicionamiento de acuerdo con la presente descripción, el material que se va a acondicionar normalmente se atrapa o aeroliza dentro de un gas de suministro que se mezcla con el gas de acondicionamiento, y el material en partículas permanece atrapado, suspendido o aerosolizado en el gas de acondicionamiento a medida que viaja a través de la zona de acondicionamiento. La naturaleza del gas de acondicionamiento y el tiempo de residencia del material en partículas dentro de la zona de acondicionamiento se controlan para lograr recocido o transformación de fase del material.

En ciertas realizaciones, los sistemas y métodos descritos en este documento se pueden adaptar para acondicionar un único material cristalino. En realizaciones alternativas, los sistemas y métodos descritos en este documento se pueden adaptar para acondicionar de forma simultánea dos o más materiales cristalinos. Por ejemplo, cuando dos o más materiales se van a acondicionar de forma simultánea, los materiales se pueden introducir en una zona de acondicionamiento como un material mezclado o como materiales individuales suministrados a través de entradas de material independientes.

Adicionalmente, los sistemas y métodos descritos en este documento se pueden configurar y adaptar para proporcionar una o más etapas de acondicionamiento. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se pueden adaptar sistemas y métodos para proporcionar un gas de acondicionamiento y zona de acondicionamiento que somete el material en partículas a condiciones de recocido por lo cual el material amorfo se convierte en una estructura cristalina más estable, y el contenido amorfo del material cristalino se reduce o elimina considerablemente. En otras realizaciones, los sistemas y métodos descritos en este documento se pueden adaptar para recocer el material cristalino en partículas al reducir la presencia de solvente residual(s). En dichas realizaciones, se pueden adaptar los sistemas y métodos para proporcionar un gas de acondicionamiento y zona de acondicionamiento que somete el material en partículas a condiciones de recocido por lo cual solvente residual dentro del material cristalino se reduce, elimina, o reemplaza mediante, por ejemplo, vaporización o mediante intercambio de solvente. En aún otras realizaciones, los métodos y sistemas descritos en este documento se pueden adaptar para tanto reducir como eliminar el contenido amorfo y reducir o eliminar la presencia de solvente residual(s). En dichas realizaciones, se pueden conducir los diferentes procesos de recocido de forma simultánea (por ejemplo, utilizando un gas de acondicionamiento y zona de acondicionamiento que sirve para reducir tanto el contenido amorfo como la presencia de uno o más solventes dentro del material cristalino) o utilizar de forma secuencial entornos de acondicionamiento primarios y secundarios.

Cuando los sistemas y métodos descritos en el presente documento se adaptan para reducir el contenido amorfo, sin estar limitados por una teoría particular, en la actualidad se considera que el material amorfo presente en el material en partículas cristalino experimenta una transformación de fase amorfa a cristalina precedida por la plastificación o Disolución localizada seguida por cristalización del material amorfo. El recocido de material en partículas, que incluye el material micronizado, como se describe en este documento, trabaja para reducir la cantidad de material amorfo y preservar la distribución de tamaño de partícula deseada del material en partículas al inhibir la fusión, agregación y/o aglomeración de las partículas micronizadas como resultado de Plastificación o disolución localizada que puede ocurrir en materiales no recocidos. En realizaciones específicas, los métodos descritos en el presente documento proporcionan una reducción en el contenido amorfo con respecto al material no acondicionado de por lo menos el 50%. Por ejemplo, en dichas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento proporcionan una reducción en el contenido amorfo en relación con el material no acondicionado seleccionado de por lo menos el 75% y por lo menos el 90%.

Los sistemas y métodos descritos en este documento son adecuados para acondicionar una amplia variedad de materiales cristalinos en partículas que incluyen, por ejemplo, material amorfo (por ejemplo, partículas formadas de material amorfo o partículas cristalinas que incluyen una o más regiones de material amorfo) y/o solvente residual. Por ejemplo, los sistemas y métodos descritos en este documento son adecuados para la aplicación a materiales que exhiben diferentes características físicas y químicas (por ejemplo, materiales solubles en agua y materiales solubles en solventes orgánicos), y los métodos y sistemas descritos en este documento son aplicables a materiales preparados para y útiles en un amplio rango de productos y procesos, que incluyen, por ejemplo, productos químicos y procesos industriales, productos alimenticios y aditivos, productos cosméticos, productos nutricionales y formulaciones, tales como productos de suplementos nutricionales, productos y formulaciones nutracéuticos, agentes farmacéuticamente activos y excipientes farmacéuticos. En el contexto de los aditivos alimentarios y productos nutricionales, por ejemplo, entre muchos otros, los sistemas y métodos descritos en el presente documento se pueden utilizar para mejorar la estabilidad fisicoquímica de uno o más de los siguientes: aspartamo; ciclamato; sacarina; estevia; sucralosa; aminoácidos; vitaminas; minerales para suplementos nutricionales; creatina y ácido ascórbico.

Aunque no se limita a dichas aplicaciones, por conveniencia de la descripción y ejemplificación, la divulgación y los ejemplos experimentales proporcionados en este documento describen los sistemas y métodos presentes en el contexto de materiales cristalinos micronizados para uso en productos farmacéuticos. La micronización del agente activo cristalino y el material de excipiente farmacéutico se emplean a menudo y puede ser útil en la formulación de composiciones farmacéuticas por una variedad de razones. Por ejemplo, para un agente activo o excipiente dado,

una morfología cristalina es la morfología más estable física y químicamente, pero a menudo es beneficioso reducir la distribución del tamaño de partícula de los materiales cristalinos para facilitar el suministro (por ejemplo, la micronización para permitir el suministro de respiración o pulmonar o para proporcionar características mejoradas de formulación, rendimiento de suministro, rendimiento de disolución y/o biodisponibilidad). Sin embargo, cuando se utiliza material micronizado, preservar la estabilidad fisicoquímica de las partículas micronizadas también es generalmente importante para mantener la eficacia y la vida útil de los productos farmacéuticos que incorporan dichos materiales. Aunque se describen en el contexto de materiales farmacéuticos micronizados, los sistemas y métodos de acuerdo con la presente descripción se pueden utilizar para acondicionar una variedad de materiales cristalinos que exhiben cualquier distribución de tamaño de partícula que permita que el material sea atrapado, suspendido o aerolizado dentro de un gas de acondicionamiento contenido dentro de una zona de acondicionamiento durante un tiempo de residencia suficiente para recoger el material seleccionado.

Los agentes activos que se pueden administrar o formular como un material cristalino se pueden procesar utilizando los sistemas y métodos descritos en el presente documento. Los sistemas y métodos de acuerdo con la presente descripción son adaptables a agentes activos solubles en agua así como a agentes activos solubles en solventes orgánicos. Ejemplos de agentes activos que se pueden procesar de acuerdo con los presentes métodos incluyen, pero no se limitan a, agonistas beta, antagonistas muscarínicos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, antiinfecciosos, diuréticos, bloqueadores beta, estatinas, antiinflamatorios, que incluyen activos antiinflamatorios esteroides, analgésicos y agentes activos que exhiben una combinación de uno o más de los efectos farmacológicos anteriores (por ejemplo, moléculas bi o multifuncionales, tales como, por ejemplo, un antagonista muscarínico bifuncional y un agonista beta).

Ejemplos más específicos de agentes activos adecuados para el procesamiento que utilizan los sistemas y métodos descritos en este documento incluyen esteroides, antagonistas muscarínicos, agonistas β y compuestos bifuncionales que exhiben, por ejemplo, actividad de antagonista muscarínico y agonistas β adecuados para el suministro de respiración o pulmonar. Dichos activos incluyen, por ejemplo, agonistas beta de acción corta, por ejemplo, bitolterol, carbuterol, fenoterol, hexoprenalina, isoprenalina (isoproterenol), levosalbutamol, orciprenalina (metaproterenol), pirbuterol, procaterol, rimiterol, salbutamol (albuterol), terbutalina, tulobuterol, reproterol, ipratropio y epinefrina; agonista del receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada, por ejemplo, bambuterol, clenbuterol, formoterol, y salmeterol; agonistas del receptor adrenérgico β_2 de acción ultraprolongada, por ejemplo, carmoterol, milveterol, indacaterol, y agonistas β_2 derivados de adamantilo y que contienen saligenina o indol; corticosteroides, por ejemplo, beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, fluticasona, metil-prednisolona, mometasona, prednisona y trimacnolona; antiinflamatorios, por ejemplo, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, flunisolida, budesonida, tripedano, cortisona, prednisona, prednisolona, dexametasona, betametasona, o triamcinolona acetona; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, salbutamol, albuterol, salmeterol, terbutalina; y antagonistas muscarínicos, que incluyen antagonistas muscarínicos de acción prolongada, por ejemplo, glicopirronio, dexipirronio, escopolamina, tropicamida, pirenzepina, dimenhidrinato, tiotropio, darotropio, aclidinio, tropio, ipatropio, atropina, benztropina, o oxitropio.

Cuando sea apropiado, los agentes activos acondicionados utilizando los sistemas y métodos descritos en el presente documento pueden proporcionarse como sales (por ejemplo, sales de metales alcalinos o aminas o como sales de adición de ácido), ésteres, solvatos (hidratos), derivados o base libre. Adicionalmente, los agentes activos pueden estar en cualquier forma isomérica o mezcla de formas isoméricas, por ejemplo, como enantiómeros puros, una mezcla de enantiómeros, como racematos o como mezclas de los mismos. A este respecto, la forma del agente activo se puede seleccionar para optimizar la actividad y/o la estabilidad.

Los sistemas y métodos descritos en el presente documento también son aplicables a excipientes, adyuvantes, portadores, etc., utilizados en formulaciones farmacéuticas. Dichos materiales se pueden procesar de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento individualmente o en mezclas adecuadas para la formulación. Aunque no se limita a estos ejemplos específicos, los sistemas y métodos descritos en el presente documento se pueden utilizar para mejorar la estabilidad fisicoquímica de la sacarosa, a-lactosa monohidrato, manitol, ácido cítrico, glucosa, maltosa, arabinosa, xilosa, ribosa, fructosa, manosa, galactosa, sorbosa, trehalosa, sorbitol, xilitol, maltodextrina e isomaltol.

Cuando un material cristalino micronizado se acondiciona utilizando los métodos o sistemas descritos en el presente documento, el material se puede preparar para exhibir un amplio rango de distribuciones de tamaño de partícula deseadas utilizando cualquier técnica de micronización adecuada. En el contexto de la presente descripción, el término "micronizado" se refiere a materiales que exhiben un tamaño mediano tan grande como, por ejemplo, 500 micrones, y los procesos de "micronización" se refieren a cualquier proceso adecuado mediante el cual se produce un material cristalino micronizado. El tamaño de partícula deseado o la distribución de tamaño del material cristalino acondicionado de acuerdo con la presente descripción dependerán, entre otros factores, de la naturaleza del material y su uso o aplicación deseada. Las técnicas adecuadas para preparar y proporcionar material cristalino micronizado incluyen, por ejemplo, procesos de molienda o trituración, que incluyen procesos de molienda húmeda y molienda a chorro de agua, precipitación de solventes supercríticos o casi supercríticos, homogeneización a alta presión, secado por pulverización, secado por pulverización liofilización. Ejemplos de referencias de patentes que enseñan métodos adecuados para obtener partículas cristalinas micronizadas incluyen, por ejemplo, en la Patente

Estadounidense No. 6,063,138, Patente Estadounidense No. 5,858,410, Patente Estadounidense No. 5,851,453, Patente Estadounidense No. 5,833,891, Patente Estadounidense No. 5,707,634, y Publicación de Patente Internacional No. WO 2007/009164.

5 Aunque el tamaño mediano de un material micronizado puede ser tan grande como 500 μm , a menudo cuando se necesita un material micronizado, la distribución del tamaño de partícula del material será significativamente menor. Por ejemplo, en muchos contextos que requieren material micronizado, el material exhibirá un tamaño de partícula promedio de 100 μm o menos. En el contexto de agentes farmacéuticamente activos o materiales preparados para uso en formulaciones farmacéuticas, el tamaño de partícula medio del material micronizado puede estar por debajo de 50 μm o incluso 10 μm . Cuando el material micronizado acondicionado de acuerdo con los métodos descritos en este documento es un excipiente o agente activo que se va a utilizar en un producto farmacéutico para suministro pulmonar, el material micronizado se prepara para exhibir una distribución de tamaño de partícula que facilita el suministro pulmonar. En dichas realizaciones, por ejemplo, el material micronizado puede exhibir una distribución de tamaño de partícula en la que por lo menos 90% de las partículas de agente activo en volumen exhiben un diámetro óptico de aproximadamente 10 μm o menos. En otras dichas realizaciones, el material micronizado puede exhibir una distribución de tamaño de partícula en la que por lo menos 90% de las partículas de agente activo en volumen exhiben un diámetro óptico seleccionado de un rango de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 1 μm , aproximadamente 9 μm a aproximadamente 1 μm , aproximadamente 8 μm a aproximadamente 1 μm , aproximadamente 7 μm a aproximadamente 1 μm , aproximadamente 5 μm a aproximadamente 2 μm , y aproximadamente 3 μm a aproximadamente 2 μm . En todavía realizaciones adicionales en las que el material micronizado se prepara para uso en un producto farmacéutico para suministro pulmonar, el material micronizado puede exhibir una distribución de tamaño de partícula en la que por lo menos 90% de las partículas de agente activo en volumen exhiben un diámetro óptico seleccionado de 10 μm o menos, 9 μm o menos, 8 μm o menos, 7 μm o menos, 6 μm o menos, 5 μm o menos, 4 μm o menos, 3 μm o menos, 2 μm o menos, o 1 μm o menos.

Se entenderá fácilmente que las realizaciones, como se describen en general en el presente documento, son de ejemplo. La descripción más detallada de los sistemas y métodos proporcionados en este documento no pretende limitar el alcance de la presente divulgación, sino que es solo representativa de varias realizaciones.

I. Definiciones

A menos que se defina específicamente de otro modo, los términos utilizados en este documento tienen su significado normal tal como se entiende en la técnica. Los siguientes términos se definen específicamente para mayor claridad.

El término "agente activo", como se utiliza en el presente documento, incluye cualquier agente, fármaco, compuesto, composición u otra sustancia que se pueda utilizar o administrar a un humano o animal para cualquier propósito, que incluye cualquier agente, fármaco, compuesto, composición u otra sustancia que proporcione un efecto nutricional, terapéutico, farmacéutico, farmacológico, diagnóstico, cosmético, agentes profilácticos y/o efecto inmunomodulador. El término "agente activo" se puede utilizar indistintamente con los términos "fármaco", "farmacéutico", "medicamento", "sustancia de fármaco", "ingrediente farmacéutico activo", "agente farmacéuticamente activo" o "terapéutico". Como se utiliza en el presente documento, el "agente activo" también puede abarcar productos naturales u homeopáticos que generalmente no se consideran terapéuticos.

El término "recocido" se refiere a un cambio fisicoquímico o transformación de fase en un material que da como resultado una estabilidad fisicoquímica mejorada. En ciertas realizaciones, el término "recocido" se refiere a un proceso por el cual el contenido amorfo dentro de un material en partículas cristalino se reduce o elimina. En otras realizaciones, el término "recocido" se refiere a un proceso por el cual el solvente residual contenido dentro de un material en partículas cristalino se reduce o elimina, por ejemplo, mediante vaporización y/o intercambio de solvente. En aún realizaciones adicionales, los métodos y sistemas descritos en el presente documento pueden recocer un material en partículas cristalino tanto al reducir el contenido amorfo como al reducir la presencia de un solvente residual.

El término "acondicionamiento", como se utiliza en el presente documento, generalmente se refiere a métodos y procesos que pueden utilizarse para mejorar la estabilidad fisicoquímica de un material cristalino en partículas. En realizaciones específicas, el término "acondicionamiento" se refiere a métodos provocan causan un recocido controlado del material en partículas.

El término "transformación de fase" se refiere a un cambio en la mayor parte de los cristales presentes en un material cristalino en partículas. En realizaciones particulares, el recocido de un material utilizando los sistemas o métodos de acondicionamiento descritos en este documento da como resultado una transformación de fase seleccionada de, por ejemplo, la eliminación de un solvente de cristalización, reemplazo de un solvente de cristalización, un cambio de fase amorfo a cristalino, o un cambio en la estructura física más allá de un cambio de fase amorfo a cristalino.

Como se utiliza en el presente documento, "fisiológico" se refiere a una o ambas de la estabilidad física y química de un material.

Como se utiliza en el presente documento, el término "inhibir" se refiere a una reducción, prevención o ralentización de cualquier proceso, evento o característica dados.

5 Cuando se utiliza para referirse al material en partículas acondicionado descrito en el presente documento, los términos "estabilidad física" y "físicamente estable" se refieren a una composición que es resistente a uno o más de fusión, agregación, aglomeración de partículas y cambios de tamaño de partícula. En ciertas realizaciones, la estabilidad física se puede evaluar al exponer el material en partículas a condiciones de degradación acelerada, tales como el aumento de la temperatura y/o la humedad, como se describe en el presente documento.

10 Cuando se hace referencia en el presente documento, el término "diámetro óptico" indica el tamaño de una partícula según se mide utilizando un analizador de tamaño de partículas por difracción láser equipado con un dispensador de polvo seco (por ejemplo, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Alemania).

II. Sistemas para acondicionar el material cristalino en partículas

15 La Figura 1 proporciona una ilustración esquemática de una realización de un sistema para acondicionar el material cristalino en partículas de acuerdo con la presente descripción. El sistema 100 incluye una zona 110 de suministro, en la que uno o más materiales cristalinos (por ejemplo, uno o más agentes farmacéuticamente activos o excipientes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables) se pueden suministrar o preparar para mezclar con un gas de acondicionamiento. El sistema también incluye una zona 120 de suministro de gas de acondicionamiento. El gas de acondicionamiento se suministra desde la zona 120 de suministro de gas de acondicionamiento, y en ciertas realizaciones, el gas de acondicionamiento se genera dentro de la zona 120 de suministro de gas de acondicionamiento. El material en partículas cristalino y el gas de acondicionamiento se pueden introducir en una zona 130 de mezcla, después de lo cual entran en una zona 140 de acondicionamiento. La zona 140 de acondicionamiento incluye una atmósfera controlada contenida y mantenida dentro de una cámara de acondicionamiento. La atmósfera controlada incluye el gas de acondicionamiento y cualquier gas de suministro utilizado para suministrar el material en partículas cristalino, y el material en partículas que se acondiciona permanece atrapado, suspendido, o aerolizado dentro de la atmósfera controlada dentro de la cámara de acondicionamiento. El material cristalino experimenta un proceso de recocido dentro de la zona 140 de acondicionamiento ya que se mantiene dentro de la zona 140 de acondicionamiento durante un tiempo de residencia deseado. El material micronizado se puede separar del gas de acondicionamiento y recolectar desde la zona 140 de acondicionamiento en la zona 150 de separación y recolección, que puede incluir cualquiera de una serie de componentes bien conocidos adecuados para la recolección de material micronizado.

30 La naturaleza de y el grado en el que el recocido del material en partículas tiene lugar se puede controlar por el tiempo de residencia del material dentro de la zona de acondicionamiento y por las propiedades del gas de acondicionamiento, que incluye, por ejemplo la presencia y concentración de uno o más solventes, y la temperatura, velocidad de flujo, y dirección o turbulencia de flujo del gas de acondicionamiento. En algunas realizaciones de los sistemas divulgados en este documento, el tiempo de residencia de las partículas de agente activo micronizadas en la zona 140 de acondicionamiento se puede controlar por la geometría de la zona 140 de acondicionamiento o por la velocidad de flujo del gas de acondicionamiento a través de la zona 140 de acondicionamiento.

35 El material que se va a acondicionar se puede proporcionar a la zona 110 de suministro en una forma que sea apropiada para el material escogido y el proceso de acondicionamiento. Cuando se desea un material en partículas que exhibe una distribución de tamaño de partícula deseada, el material se puede preparar para exhibir la distribución de tamaño de partícula objetivo antes de la introducción en la zona 110 de suministro. En dicha realización, el material en partícula se puede cargar desde la zona 110 de suministro en la zona 130 de mezcla utilizando cualquier dispositivo o sistema adecuado para la carga controlada de un material en polvo o en partículas a una velocidad de carga deseada. La carga controlada del material en partículas normalmente incluirá atrapar el material en partículas en un componente de dispersión, tal como, por ejemplo un gas de suministro adecuado para dispersión y suministro del material en partículas en la zona 130 de mezcla y/o la zona 140 de acondicionamiento.

40 En ciertas realizaciones, el material en partículas se puede someter a un proceso de micronización dentro de la zona 110 de suministro. En dichas realizaciones, la zona 110 de suministro puede incluir un dispositivo o sistema que procesa el material cristalino para proporcionar un material en partículas micronizado que exhibe una distribución de tamaño de partícula deseada. Cuando la zona 110 de suministro incluye un dispositivo o sistema adecuado para llevar a cabo la micronización del material cristalino seleccionado, la zona 110 de suministro puede incorporar cualquiera de una serie de dispositivos o sistemas conocidos para la micronización. Por ejemplo, el material cristalino se puede micronizar en la zona 110 de suministro utilizando procesos de molienda o trituración conocidos, procesos de cristalización o recristalización conocidos, o procesos de micronización conocidos que utilizan precipitación de solventes supercríticos o casi supercríticos, secado por pulverización, secado por congelación por pulverización o liofilización.

55 En realizaciones en las que la zona 110 de suministro incluye un micronizador, la zona 130 de mezcla y/o la zona 140 de acondicionamiento pueden estar unidas operativamente al micronizador. En dichas realizaciones, el material cristalino puede procesarse para exhibir la distribución del tamaño de partícula objetivo dentro de la zona 110 de suministro y, antes de la recolección, entregarse inmediatamente a la zona de mezcla 130 mientras las partículas

permanecen en el aire cuando salen del micronizador. Por lo tanto, los sistemas y métodos descritos en este documento permiten el acondicionamiento del material micronizado como una etapa secuencial pero integrada en un proceso de producción y recolección de un material cristalino micronizado. Dicho acondicionamiento "en línea" o "en proceso" del material cristalino micronizado proporciona los beneficios asociados con el recocido logrado por el proceso de acondicionamiento, al tiempo que elimina la necesidad de llevar a cabo un primer proceso para producir material micronizado (o de tamaño triturado) seguido por un segundo proceso de acondicionamiento separado para recocer el material micronizado.

La zona 130 de mezcla ilustrada en la Figura 1 se muestra como separada de la zona 140 de acondicionamiento. En dicha realización, el material cristalino que se va a acondicionar (tal como, por ejemplo, material micronizado suspendido o atrapado dentro de un gas de suministro) y el gas de acondicionamiento se suministran a la zona 130 de mezcla antes de su entrada en la zona 140 de acondicionamiento. La zona 130 de mezcla se puede dimensionar y configurar según se desee para alcanzar la mezcla deseada del material en partículas y gas de acondicionamiento. En ciertas realizaciones, la zona 130 de mezcla puede incluir un ensamble de cabezal de dispersión en el que tanto el material en partículas como el gas de acondicionamiento se cargan y dirigen en la zona 140 de acondicionamiento. Alternativamente, en otras realizaciones, la zona 130 de mezcla puede ser un área dentro de la zona 140 de acondicionamiento en la que el material en partículas y el gas de acondicionamiento se suministran en la zona de acondicionamiento de tal manera que alcanza la mezcla requerida para recocido del material en partículas dentro de la zona de acondicionamiento. En dichas realizaciones, el material micronizado se puede introducir en la zona de acondicionamiento como un material en partículas atrapado dentro de un gas de suministro, y el gas de acondicionamiento se pueden introducir en la cámara de acondicionamiento de tal manera que el gas de acondicionamiento comienza a mezclarse con el gas de suministro y el material micronizado se desembolsa en el mismo al entrar en la zona 140 de acondicionamiento.

La zona 140 de acondicionamiento se puede formar dentro de una cámara de acondicionamiento, que se puede proporcionar por cualquier estructura, tal como una columna, tanque, tubo, embudo, bobina, o similares, adecuados para mantener una atmósfera controlada y recibir el material en partículas y gas de acondicionamiento. Las características de la atmósfera controlada dentro de la zona 140 de acondicionamiento se pueden ajustar para lograr un acondicionamiento deseado de uno o más de los materiales en partículas seleccionados. En realizaciones particulares, el gas de acondicionamiento se suministra a una velocidad especificada y se mezcla con el gas de suministro a una relación seleccionada. Por ejemplo, el gas de acondicionamiento se puede suministrar a la zona 140 de acondicionamiento (por ejemplo, a través de un ensamble de cabezal de dispersión) a una velocidad de flujo de gas objetivo. La velocidad de flujo de gas dependerá, entre otros factores de, la cantidad de material micronizado que se procesa y el ángulo en el que se introduce el gas en la zona 140 de acondicionamiento. En ciertas realizaciones, el gas de acondicionamiento se introduce en la zona 140 de acondicionamiento a una velocidad que varía desde aproximadamente 20 SCFM hasta aproximadamente 500 SCFM, y el gas de suministro que tiene el material en partículas que se va a acondicionar atrapado en el mismo se puede suministrar a una velocidad de flujo de gas que varía desde aproximadamente 20 SCFM hasta aproximadamente 75 SCFM. Sin embargo, dependiendo del ángulo en el que los gases de acondicionamiento y suministro se introducen en la zona 140 de acondicionamiento y la naturaleza del material que se procesa, la velocidad de flujo de gas del gas de acondicionamiento y el gas de suministro se puede aumentar tan alto como 3.300 SCFM. En otras realizaciones, el gas de acondicionamiento se puede suministrar a una velocidad de flujo de 30 SCFM hasta aproximadamente 100 SCFM y el gas de suministro que contiene el material micronizado que se va a acondicionar se puede suministrar a una velocidad de flujo de gas que varía desde aproximadamente 30 SCFM hasta aproximadamente 60 SCFM. Además de, o como una alternativa a, controlar la velocidad en la cual el gas de acondicionamiento se introduce en la atmósfera controlada, la relación del gas de acondicionamiento al gas de suministro se puede seleccionar para facilitar el acondicionamiento del material micronizado. En realizaciones particulares, el gas de acondicionamiento se mezcla con el gas de suministro a una relación seleccionada desde 1:1, 1.2:1, 1.4:1, 1.6:1, 1.8:1, 2.0:1, 2.2:1, 2.4:1, 2.6:1, 2.8:1, 3:1, 3.2:1, 3.4:1, 3.6:1, 3.8:1, y 4:1.

La temperatura del gas de acondicionamiento también se puede controlar. El recocido del material en partículas puede ser afectado significativamente por la temperatura. En ciertas realizaciones, la temperatura del gas de acondicionamiento se selecciona de entre aproximadamente 10° C y 100° C. En ejemplos específicos de dichas realizaciones, la temperatura del gas de acondicionamiento se puede seleccionar de uno de los siguientes rangos, entre aproximadamente 10° C y 70° C, entre aproximadamente 20° C y 50° C, entre aproximadamente 10° C y 50° C, y entre aproximadamente 20° C y 30° C, dependiendo de la naturaleza del material en partículas que se procesa.

El gas de acondicionamiento también incluye uno o más vapores de solvente. El gas de acondicionamiento incluye un gas portador que tiene uno o más vapores de solvente dispersos en el mismo. La inclusión de un vapor de solvente dentro del gas de acondicionamiento puede ser particularmente útil en procesos de acondicionamiento adaptados para reducir o eliminar el contenido amorfo y a procesos de acondicionamiento adaptados para reducir o eliminar la presencia de solvente residual(s) mediante intercambio de solvente.

El solvente normalmente se seleccionará de acuerdo con el material que se va a acondicionar. Por ejemplo, en realizaciones en las que el material que se va a acondicionar es soluble en agua, el gas de acondicionamiento puede incluir vapor de agua llevado dentro de un gas inerte. En ciertas realizaciones, el vapor de solvente puede ser una combinación de agua y solventes orgánicos miscibles en agua (por ejemplo, alcoholes, cetonas, ésteres, etc.)

Alternativamente, en realizaciones en las que el material que se va a acondicionar no es soluble en agua, pero exhibe solubilidad en uno o más solventes orgánicos, el vapor de solvente incluido en el gas de acondicionamiento simplemente puede incluir un vapor de solvente orgánico, tal como un vapor de alcohol (por ejemplo, etanol, metanol, alcohol isopropílico, etc.), cetona (por ejemplo, acetona, metil cetona, etil cetona, etc.), éster (por ejemplo, acetato de etilo, etc.), alcohol alifático (por ejemplo, octanol, etc.), o vapor de alcano (por ejemplo, octano, nonano, etc.), llevado dentro de un gas inerte. Como se utiliza en este documento, "inerte" se refiere a un gas portador que no es reactivo con el material micronizado que se acondiciona y preferiblemente el vapor de solvente. Ejemplos de gases inertes incluyen, sin limitación, aire seco comprimido, nitrógeno, gas inerte (por ejemplo, argón, helio, etc.), dióxido de carbono, y el gas portador incluido en el gas de acondicionamiento se puede seleccionar de acuerdo con el vapor de solvente o combinación de vapores de solvente que se va a utilizar en el gas de acondicionamiento o zona de acondicionamiento. En realizaciones en las que el acondicionamiento del material en partículas incluye intercambio de solventes, los solventes incluidos en el gas de acondicionamiento se pueden seleccionar para proporcionar seguridad y/o estabilidad fisicoquímica mejorada del material en partículas.

El gas de acondicionamiento se puede preparar y mantener a una temperatura específica o rango de temperatura con el fin de mantener el solvente como un vapor. Como ya se mencionó, controlar la temperatura del gas de acondicionamiento también puede servir para facilitar el proceso de acondicionamiento, con la temperatura que se selecciona para facilitar un nivel deseado de recocido durante un tiempo de residencia seleccionado.

La concentración relativa de vapor de solvente incluido en un gas de acondicionamiento también se puede ajustar para lograr un nivel deseado de acondicionamiento para diferentes características del material. Por ejemplo, la concentración del vapor de solvente dentro del gas de acondicionamiento se puede ajustar en función de las propiedades químicas o físicas del material cristalino que se va a procesar. En realizaciones específicas, la humedad relativa (HR) o la saturación relativa (RS) y condiciones de temperatura del gas de acondicionamiento se seleccionan para proporcionar HR o RS y las condiciones de temperatura que exceden la temperatura de transición vítrea (T_g) del contenido amorfo del material que se está procesando. Por ejemplo, para cada uno de los solventes incluidos dentro del gas de acondicionamiento, la presión de vapor del solvente se puede mantener a una presión de vapor de aproximadamente 0.05 a 0.95 de la presión de vapor de saturación para el solvente.

La cristalización de una fase amorfa normalmente ocurre rápidamente cuando el material amorfo está expuesto a condiciones que exceden su temperatura de transición vítrea, generalmente veinte grados Celsius por encima de la temperatura de transición vítrea (Lechuga-Ballesteros, D.; Miller, D. P.; Zhang, J., Residual water in amorphous solids, measurement and effects on stability. In Progress in Amorphous Food and Pharmaceutical Systems, Levine, H., Ed. The Royal Society of Chemistry: London, 2002; pp 275-316). La exposición del material amorfo a una temperatura superior a la transición vítrea se puede lograr en ausencia de cualquier solvente, al exponer el material amorfo a una corriente de aire caliente por encima de su temperatura de transición vítrea. Sin embargo, la temperatura de transición vítrea también es una función de la fracción de solvente presente en el material amorfo, un efecto conocido como plastificación. La plastificación suele representarse mediante una curva de plastificación, tal como la que se muestra en la Figura 16, que muestra la T_g de un material amorfo dado en función del contenido de solvente (en este caso, agua).

Adicionalmente, el contenido de solvente conservado en un material amorfo es una función de la concentración de vapor del solvente que rodea al sólido amorfo. Esto se puede ilustrar con la isoterma de sorción proporcionada en la Figura 17. La isoterma de sorción de un material dado es una representación de la cantidad de solvente en el material amorfo en función de la actividad del solvente (que es proporcional a la relación de la presión de vapor de solvente con la presión de vapor de solvente de saturación) a una temperatura dada.

La curva de plastificación de transición vítrea y la isoterma de sorción se pueden combinar para construir un diagrama de estabilidad como el que se muestra en la Figura 18 para el material seleccionado. El diagrama de estabilidad que se muestra en la Figura 18 es uno creado para glicopirrolato. El diagrama de estabilidad se puede utilizar para elegir condiciones operativas para los sistemas y métodos descritos en este documento que promueven el recocido rápido del material cristalino seleccionado para el acondicionamiento. Por ejemplo, como se ilustra en la Figura 18, en el caso de la cristalización rápida con glicopirrolato de material amorfo se producirá a una $HR > 50\%$ en el rango de 20-40°C, y a 60°C solo se requeriría una HR del 10% para promover el recocido.

La naturaleza y el grado de recocido que tiene lugar dentro de la zona de acondicionamiento también se pueden ajustar alterando el tiempo de residencia del material en partículas dentro de la zona 140 de acondicionamiento. El tiempo de residencia es el tiempo promedio que el material en partículas pasa dentro de la zona 140 de acondicionamiento. El tiempo de residencia del material en partículas dentro de la zona 140 de acondicionamiento se puede ajustar mediante cambios en una o más de una variedad de variables de proceso. Por ejemplo, el volumen y las dimensiones de la cámara de acondicionamiento se pueden alterar, para proporcionar tiempos de residencia más largos o más cortos, con, por ejemplo, un volumen relativamente mayor o dimensiones físicas más grandes generalmente dando como resultado tiempos de residencia relativamente más largos. Las velocidades de flujo y las temperaturas de uno o ambos del gas de acondicionamiento y el gas de suministro también se pueden ajustar para afectar el tiempo de residencia. Adicionalmente, la manera en que el gas de acondicionamiento o el gas de suministro se introducen en la cámara de acondicionamiento puede afectar el tiempo de residencia de las partículas. Como ejemplo, la introducción del gas de acondicionamiento y/o el gas de suministro de una manera que crea un

flujo generalmente lineal a través de la cámara de acondicionamiento puede crear un tiempo de residencia relativamente más corto en comparación con la introducción de los mismos gases de una manera que crea una recirculación más turbulenta de la dispersión de los gases.

5 En general, el tiempo de residencia del material en partículas dentro de la cámara de acondicionamiento se puede seleccionar desde aproximadamente 0.5 segundos hasta varios minutos. En realizaciones particulares, el tiempo de residencia puede ser hasta aproximadamente 10 minutos o 600 segundos. En realizaciones particulares, el tiempo de residencia se puede seleccionar desde aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 segundos, 0.5 a aproximadamente 20 segundos, 0.5 a aproximadamente 30 segundos, 0.5 a aproximadamente 40 segundos, y 0.5 a aproximadamente 50 segundos. En ciertas dichas realizaciones, el material en partículas se puede acondicionar por
10 el gas de acondicionamiento para un tiempo de residencia seleccionado de aproximadamente 0.5 segundos, 1 segundo, 1.5 segundos, 2 segundos, 2.5 segundos, 3 segundos, 3.5 segundos, 4 segundos, 5 segundos, 6 segundos, 7 segundos, 8 segundos, 9 segundos, y 10 segundos.

15 Después de que se ha recogido el material en partículas en la zona 140 de acondicionamiento, el material acondicionado se separa del gas de acondicionamiento y se recolecta en la zona 150 de separación y recolección. El material micronizado se puede separar y recolectar del gas de acondicionamiento utilizando técnicas y equipos de recolección de partículas conocidos. En ciertas realizaciones de los sistemas divulgados en este documento, el material micronizado puede continuar el recocido muestras está en la zona 150 de separación y recolección. La zona 150 de recolección se puede formar por i al incluir un recolector de ciclones. Los recolectores de ciclones para recolección de materiales en partículas, que incluyen materiales micronizadores, y la separación de dichos
20 materiales a partir de un gas de acondicionamiento. Los recolectores de ciclones están disponibles comercialmente y son adecuados para uso como la zona 150 de recolección de los sistemas descritos en este documento.

Además de un dispositivo de recolección, tal como un recolector de ciclones, la zona 150 de recolección se puede configurar para facilitar recolección directa del material procesado. Cuando una zona 150 de recolección se configura para permitir la recolección directa del material acondicionado, el recolector incluido en la zona de recolección simplemente puede suministrar el producto acondicionado a un recipiente desde el cual se puede recolectar o eliminar el material acondicionado. Dicho recipiente puede incluir una bolsa de recolección que se puede retirar del dispositivo de recolección, como se utiliza a menudo junto con un recolector de ciclones. La bolsa de recolección se puede sellar y formar utilizando un material que permita la recolección eficiente del material acondicionado, mientras que también es permeable a un gas utilizado en el sistema de recolección. En otra
25 realización, el recolector incluido en la zona de recogida 150 se puede configurar como una cámara de retención. En dicha realización, el recolector, tal como un recolector de ciclones, se puede utilizar para separar el material acondicionado de un gas acondicionador y recoger el material acondicionado en una cámara de retención en la que el material acondicionado se puede mantener en un estado fluidizado durante un período deseado de tiempo. El recocido del material cristalino procesado de acuerdo con la presente descripción no siempre es completo ya que el material sale de la zona 140 de acondicionamiento, y puede continuar mientras se recoge el material. Dependiendo del material que se esté procesando y las condiciones de recocido, puede ser beneficioso mantener el material acondicionado en un estado fluidizado dentro de una cámara de recolección durante un período de tiempo suficiente para permitir el progreso adicional del proceso de recocido.
30

En aún otras realizaciones, la zona 150 de recolección se puede configurar para permitir procesamiento adicional del material acondicionado. En dichas realizaciones, la zona 150 de recolección se puede unir operablemente a uno o más sistemas adicionales, que incluyen un sistema de acondicionamiento adicional como se describe en este documento, para procesamiento adicional del material acondicionado. En dichas realizaciones, el recolector incluido en la zona 150 de recolección se puede configurar para suministrar el material acondicionado directamente para continuar el procesamiento o la zona 150 de recolección se puede configurar para incluir o estar en comunicación operable con una cámara de retención como se describe e ilustra en este documento, tal como, por ejemplo, en asociación con los sistemas ilustrados en la Figura 19 y la Figura 20.
40

En algunas realizaciones, los sistemas y métodos descritos en este documento se pueden utilizar para de forma simultánea procesar y acondicionar más de un material en partículas. Por ejemplo, dos o más materiales micronizadores se pueden introducir de forma simultánea en una zona de acondicionamiento. Los materiales se pueden combinar antes de la introducción en la zona de acondicionamiento o se pueden introducir independientemente en la zona de acondicionamiento. En algunas realizaciones, los materiales se pueden combinar antes de la micronización e introducirse en la zona de acondicionamiento como un material en partículas que incluye una combinación de dos o más entidades químicas. Aún más, cuando se introducen dos o más materiales en partículas diferentes en la zona de acondicionamiento (ya sea como una corriente de producto combinada o como dos o más materiales introducidos independientemente), los materiales pueden exhibir características de solubilidad similares (por ejemplo, cada uno de los diferentes materiales exhibe la solubilidad en agua o cada uno de los materiales exhibe solubilidad en un solvente orgánico dado). Sin embargo, los métodos descritos en este documento también son adecuados para acondicionar simultáneamente dos o más materiales en la misma zona de acondicionamiento en la que por lo menos dos de los dos o más materiales diferentes exhiben diferentes características de solubilidad (por ejemplo, por lo menos uno es soluble en agua, mientras que otro es soluble solo en un solvente orgánico, o uno es soluble en un primer solvente orgánico, mientras que un segundo es soluble en un segundo solvente orgánico).
50
55
60

Ciertas realizaciones de un sistema para el acondicionamiento en proceso de un material micronizado de acuerdo con la presente descripción se pueden representar por el sistema ilustrado en la Figura 2. Debido a que la zona de suministro del sistema ilustrada en la Figura 2 incluye un dispositivo configurado para la micronización del material que se va a acondicionar, la zona de suministro del sistema se mencionará como una zona 210 de micronización.

5 Como se muestra en la Figura 2, la zona 210 de micronización se puede configurar para suministrar partículas micronizadas en aerosol directamente en una zona 230 de mezcla. En realizaciones específicas, la zona 210 de micronización incluye un molino 213 a chorro y el material 211 cristalino que se va a micronizar se suministra al molino 213 a chorro utilizando un alimentador 212 estándar. Después de la micronización, el material 235 micronizado se puede suministrar a través de una salida 214 como partículas aerosolizadas transportadas por un gas 216 de suministro y suministradas a la zona 230 de mezcla.

10 El material cristalino micronizado se suministra a la zona 230 de mezcla como un material micronizado con una distribución de tamaño de partícula deseada. En ciertas realizaciones, por ejemplo, por lo menos 90% de las partículas micronizadas en volumen exhiben un diámetro óptico de aproximadamente 10 μm o menos. En otras realizaciones, por lo menos 90% de las partículas cristalinas micronizadas en volumen exhiben un diámetro óptico seleccionado de un rango de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 1 μm , aproximadamente 9 μm a aproximadamente 1 μm , aproximadamente 8 μm a aproximadamente 1 μm , aproximadamente 7 μm a aproximadamente 1 μm , aproximadamente 5 μm a aproximadamente 2 μm , y aproximadamente 3 μm a aproximadamente 2 μm . En realizaciones adicionales, por lo menos 90% de las partículas cristalinas micronizadas en volumen exhiben un diámetro óptico seleccionado de 10 μm o menos, 9 μm o menos, 8 μm o menos, 7 μm o menos, 6 μm o menos, 5 μm o menos, 4 μm o menos, 3 μm o menos, 2 μm o menos, o 1 μm o menos.

15 La zona 210 de micronización se puede separar de un entorno externo o estar contenida dentro de una barrera o recinto de seguridad (no mostrado). Dicho diseño puede ser particularmente ventajoso cuando el material micronizado es un agente activo o, de lo contrario, es biológicamente activo. La barrera de seguridad se puede utilizar para evitar el contacto no deseado con cualquier material micronizado producido en la zona 210 de micronización. Cuando se incluye en los sistemas descritos en el presente documento, se puede construir una barrera de seguridad de cualquier material adecuado, como metal, vidrio, plástico, materiales compuestos, etc., que sean suficientes para contener partículas micronizadas.

20 Con referencia a la Figura 2, en realizaciones particulares, el gas 226 de acondicionamiento utilizado en un sistema de acondicionamiento en línea se puede preparar dentro de la zona 220 de suministro de gas de acondicionamiento. Por ejemplo, la zona 220 de suministro de gas de acondicionamiento puede incluir una cámara 221 de calentamiento a la que se puede proporcionar un gas 222 portador para calentar a una temperatura deseada. En una dicha realización, la cámara 221 de calentamiento comprende una fuente de calor, tal como un calentador u horno eléctrico, para calentar el gas 222 portador. El gas 222 portador proporcionado para uso en los sistemas divulgados en este documento puede comprender uno o más gases adecuados para los métodos descritos en este documento para acondicionar un material cristalino micronizado dado. Por ejemplo, el gas 222 portador puede comprender uno o más gases inertes o gases atmosféricos tales como aquellos descritos en este documento, que incluyen, por ejemplo, aire comprimido, nitrógeno, oxígeno, y helio.

25 La zona 220 de suministro de gas de acondicionamiento puede comprender adicionalmente una cámara 225 de evaporación de líquido. El solvente utilizado para producir el vapor de solvente distribuido dentro del gas 222 portador se puede generar dentro de o proporcionar desde la cámara 225 de evaporación, y la cámara de evaporación se puede configurar para proporcionar el gas 222 portador con una concentración deseada de vapor de solvente dentro del gas 226 de acondicionamiento. Cuando el material cristalino micronizado es soluble en agua, el solvente puede ser un solvente acuoso, tal como agua purificada o destilada, y en dichas realizaciones, la cámara 225 de evaporación se configura para crear un gas 226 de acondicionamiento que tiene una humedad relativa deseada. En otras realizaciones, particularmente en el que el material cristalino micronizado que se va a acondicionar no es soluble en agua, el solvente para uso con los sistemas divulgados en este documento pueden ser un líquido no acuoso, tal como un solvente orgánico descrito en este documento.

30 Un atomizador 223 líquido se puede utilizar para suministrar solvente líquido al gas 222 portador en la forma de gotas 224 líquidas atomizadas suspendidas dentro del gas 222 portador. La atomización del solvente líquido facilita la conversión del solvente líquido en un vapor de solvente dentro de la cámara 225 de evaporación. En más realizaciones específicas, un atomizador líquido utilizado en los sistemas descritos en este documento proporciona control sobre el tamaño de las gotas atomizadas suministradas al gas 222 portador así como también la velocidad y volumen del solvente líquido atomizado. Cuando se utiliza, un atomizador 223 líquido se puede seleccionar desde, por ejemplo, boquillas de presión, atomizadores neumáticos, atomizadores a chorro de impacto. En una dicha realización, el gas 222 portador se calienta en la cámara 221 de calentamiento, un atomizador 223 líquido suministra solvente líquido al gas portador dentro de la zona 220 de suministro de gas de acondicionamiento, y el gas 222 portador y solvente 224 líquido atomizado se suministran a la cámara 225 de evaporación de líquido. Cuando el gas 222 portador y el solvente 224 líquido atomizado pasan a través de la cámara de evaporación de líquido, el solvente líquido se vaporiza y el gas portador se vuelve un gas 226 de acondicionamiento que tiene una concentración deseada de vapor de solvente.

En ciertas realizaciones, en las que se forma el vapor de solvente desde un solvente acuoso, el gas 226 de acondicionamiento se puede suministrar a una temperatura que varía desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 100°C, y con una humedad relativa que varía desde aproximadamente 0.05% a aproximadamente 75%. En más realizaciones específicas en las que el solvente utilizado para formar el vapor de solvente es un solvente acuoso, se puede suministrar el gas 226 de acondicionamiento que tiene una temperatura seleccionada de por lo menos aproximadamente 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C, y 30°C y que tiene una humedad relativa seleccionada de por lo menos aproximadamente 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74% y 75%. En realizaciones particulares, sin embargo, la temperatura puede ser tan alta como 22°C y la humedad relativa tan baja como 0.05%.

Con referencia continua a la Figura 2, la zona 230 de mezcla se configura para mezclar el material 235 cristalino micronizado entrante con el gas 226 de acondicionamiento. En realizaciones particulares, la zona 230 de mezcla se configura para mezclar un flujo 216 de gas de suministro con un gas 226 de acondicionamiento. En algunas realizaciones de los sistemas divulgados en este documento para acondicionamiento en proceso de agentes activos micronizados, la zona 230 de mezcla puede comprender un ensamble de cabezal de dispersión configurado para mezclar el gas 216 de suministro con el gas 226 de acondicionamiento. Con referencia a las Figuras 3A, 3B, y 3C, un ensamble 330 de cabezal de dispersión adecuado para uso en los sistemas descritos en este documento puede incluir una carcasa 335 y un cabezal 340 de mezcla, en el que se puede mezclar un gas 326 de acondicionamiento y un gas 316 de suministro. La carcasa 335 comprende una entrada 324 de gas de acondicionamiento y una salida 325 de gas, en la que el gas 326 de acondicionamiento se puede suministrar al ensamble 330 de cabezal de dispersión a través de la entrada 324 de gas de acondicionamiento. Como se muestra en la Figura 3C, el gas 326 de acondicionamiento se puede suministrar al cabezal 340 de mezcla en el que puede entrar una boquilla 345 de inyección a través de una entrada 342 de inyección. El cabezal 340 de mezcla también puede comprender una entrada 350 de gas de suministro a través de la cual el gas 316 de suministro, que tiene el material micronizado atrapado en el mismo, puede entrar en la boquilla 345 de inyección. Cuando el gas 316 de suministro y el gas 326 de acondicionamiento ingresan en la boquilla 345 de inyección se mezclan juntos exponiendo de esta manera el material cristalino micronizado al gas 326 de acondicionamiento.

Cuando se incluye un cabezal de mezcla en un sistema de acuerdo con la presente descripción, como se muestra en la Figura 3, el cabezal de mezcla se puede modificar e intercambiar de tal manera que el cabezal 340 de mezcla se puede retirar del ensamble 330 de cabezal de dispersión y modificar o intercambiar para un cabezal de mezcla diferente. El diseño del cabezal 340 de mezcla, tal como el tamaño, forma, número y ubicación de una o más entradas 342 de boquilla de inyección, se puede modificar y ajustar para controlar la dinámica, volumen y/o velocidad de mezcla en la que el gas de suministro y gas de acondicionamiento sale del cabezal 340 de mezcla y se suministran a la zona 240 de acondicionamiento. En realizaciones específicas, el diseño del cabezal 340 de mezcla, que incluye el tamaño, forma, y ubicación de la entrada 350 de gas de suministro, se puede modificar y ajustar para controlar la dinámica y el volumen y/o velocidad de mezclado de los gases mezclados que salen del cabezal 340 de mezcla.

En ciertas realizaciones, el ensamble de cabezal de dispersión y/o cabezal de mezcla se puede configurar para mezclar el gas de acondicionamiento y el material cristalino micronizado luego de entrada en la zona 240 de acondicionamiento. Alternativamente, el ensamble de cabezal de dispersión y/o cabezal de mezcla se puede configurar para mezclar el gas de acondicionamiento y material cristalino micronizado antes de que la mezcla alcance la zona 230 de mezcla y se suministra a la zona 240 de acondicionamiento. Por ejemplo, las Figuras 4A y 4B proporcionan realizaciones adicionales de diferentes cabezales de mezcla que se pueden utilizar en los sistemas descritos en este documento. La Figura 4A muestra el cabezal 420 de mezcla que comprende la entrada 450 de gas de suministro y la entrada 425 de boquilla de inyección ubicada cerca de la base de la boquilla 445 de inyección. La Figura 4B muestra un cabezal 430 de mezcla que comprende una entrada 450 de gas de suministro y entrada 435 de boquilla de inyección ubicada cerca del borde de la boquilla 445 de inyección. En realizaciones adicionales, los cabezales de mezcla divulgados en este documento pueden incluir una o más entradas de boquilla de inyección ubicadas en las posiciones deseadas dentro de o alrededor de la boquilla 445 de inyección. En otras realizaciones, el gas de acondicionamiento y el material cristalino micronizado se pueden mezclar en la boquilla 445 de inyección antes de que la mezcla alcance la zona 230 de mezcla y se suministra a la zona 240 de acondicionamiento.

Los sistemas divulgados en este documento pueden incluir una zona 230 de mezcla configurada para mezclar el gas 226 de acondicionamiento con el gas 216 de suministro en una relación deseada, tal como una relación de volúmenes de gas (volumen/volumen) o una relación de velocidad de flujo de masa (SCFM/SCFM). Por ejemplo, en realizaciones particulares, la zona de mezcla, que incluye, por ejemplo, un ensamble de cabezal de dispersión, se puede configurar para mezclar el gas 226 de acondicionamiento y gas 216 de suministro en una relación de aproximadamente 1 a 4 partes del gas 226 de acondicionamiento con aproximadamente 1 parte del gas 216 de suministro. En ciertas dichas realizaciones, el gas 226 de acondicionamiento se puede mezclar con el gas 216 de suministro en una relación seleccionada de cualquiera de aproximadamente 1:1, 1.2:1, 1.4:1, 1.6:1, 1.8:1, 2.0:1, 2.2:1, 2.4:1, 2.6:1, 2.8:1, 3:1, 3.2:1, 3.4:1, 3.6:1, 3.8:1, y 4:1.

Con referencia continua a la Figura 2, la zona 240 de acondicionamiento (también mencionada en este documento como una "cámara de acondicionamiento") incluida en los sistemas descritos en este documento se configura para

contener y mantener una atmósfera controlada adaptada para el acondicionamiento de un material micronizado deseado y para recibir el gas 216 de suministro y gas 226 de acondicionamiento de la zona 230 de mezcla. Como se señaló anteriormente, en algunas realizaciones, la cámara 240 de acondicionamiento y zona 230 de mezcla se pueden proporcionar como subsistemas separados colocados en comunicación fluida entre sí. Alternativamente, la zona 230 de mezcla y cámara 240 de acondicionamiento se pueden integrar de tal manera que no se requieren dos diferentes subsistemas. Cuando, se proporcionan como subsistemas separados, la zona 230 de mezcla y cámara 240 de acondicionamiento se configuran de tal manera que el gas 216 de suministro y el gas 226 de acondicionamiento mezclados se suministran en la cámara 240 de acondicionamiento desde la zona 230 de mezcla.

En ciertas realizaciones, después de que el gas 226 de acondicionamiento y el gas 216 de suministro, que comprenden partículas de agente activo micronizadas, se mezclan juntos en la zona 230 de mezcla, las partículas 235 micronizadas entran la cámara 240 de acondicionamiento junto con el gas 226 de acondicionamiento. Aunque en la cámara 240 de acondicionamiento, las partículas 235 micronizadas se exponen durante un periodo de tiempo deseado al gas 226 de acondicionamiento, y durante su tiempo de residencia dentro de la cámara 240 de acondicionamiento, se recose el material amorfo incluido en las partículas 235 micronizadas. El tiempo de residencia de las partículas 235 micronizadas en la cámara 240 de acondicionamiento se puede controlar por uno o más de los siguientes: la dimensión y geometría de la cámara 240 de acondicionamiento; la velocidad en la cual la mezcla del gas 226 de acondicionamiento y el gas 216 de suministro se suministran en la cámara 240 de acondicionamiento; el patrón de flujo de la mezcla del gas 226 de acondicionamiento y el gas 216 de suministro dentro de la cámara 240 de acondicionamiento; la cantidad de material micronizado llevado por la mezcla de gas 216 de suministro y gas 226 de acondicionamiento; y el sistema utilizado para recolección del material micronizado acondicionado. En realizaciones particulares, el tiempo de residencia de las partículas 235 de agente activo micronizadas dentro de la cámara 240 de acondicionamiento puede ser durante de un periodo de tiempo que varía desde aproximadamente 0.5 a 10 segundos. En ciertas dichas realizaciones, el tiempo de residencia of las partículas 235 micronizadas dentro de la cámara 240 de acondicionamiento se puede seleccionar de uno de los tiempos de residencia detallados en este documento.

Una cámara 240 de acondicionamiento adecuada para uso en los sistemas descritos se puede configurar como por ejemplo, un tanque, una columna, un embudo, un tubo u otros dispositivos o estructuras apropiadas. En realizaciones adicionales, la cámara 240 de acondicionamiento puede incluir además calentadores, entradas, salidas y otros medios y dispositivos para controlar las condiciones y el flujo de gas dentro de la cámara 240 de acondicionamiento. La geometría de la cámara 240 de acondicionamiento se puede modificar al ajustar, por ejemplo, la longitud, anchura, altura, volumen y forma de la cámara 240 de acondicionamiento.

Las partículas 246 de agente activo micronizadas acondicionadas se separan del gas 226 de acondicionamiento en una zona 250 de separación. La zona 250 de separación puede comprender elementos o dispositivos diseñados para separar las partículas 246 de agente activo micronizadas acondicionadas del gas 216 portador y el gas 226 de acondicionamiento, tal como, por ejemplo, un separador ciclónico, un recolector de bolsas u otro equipo de separación, tal como conocen aquellos expertos en la técnica. En realizaciones particulares, la zona 250 de separación puede comprender una salida 255 de escape por lo cual, por ejemplo, el gas de escape y otros materiales pueden salir de la zona 250 de separación. Aunque el material micronizado habrá sido acondicionado dentro de la zona 240 de acondicionamiento, en ciertas realizaciones, el proceso de recocido no termina inmediatamente después de la recolección del material micronizado desde la zona 240 de acondicionamiento. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, aunque la atmósfera controlada de la zona 240 de acondicionamiento inicia o incluso completa sustancialmente el proceso de recocido, el recocido de material amorfo continúa cuando el material micronizado sale de la zona 240 de acondicionamiento y se separa y se recolecta. Además de un sistema o dispositivo para separar el material micronizado acondicionado de los gases de suministro y acondicionamiento, la zona 250 de separación puede incluir adicionalmente uno o más filtros y recolectores. Los filtros se pueden colocar, por ejemplo, en la salida 255 de escape para capturar o evitar el escape no deseado de finos. Adicionalmente, se incluye un recolector 260 dentro de la zona 250 de separación para facilitar la captura y contención del material acondicionado. Una vez recolectado, el material cristalino acondicionado se puede almacenar o procesar, según se desee.

Aunque la Figura 1 y la Figura 2 ilustran sistemas de acondicionamiento que tienen una única zona de acondicionamiento, los sistemas de acuerdo con la presente descripción también pueden incluir múltiples zonas de acondicionamiento. En dichas realizaciones, las diferentes zonas de acondicionamiento pueden exponer el material en partículas cristalino a diferentes condiciones de recocido. Por lo tanto dichos sistemas, se pueden configurar para proporcionar múltiples etapas de acondicionamiento en proceso. La Figura 19 y la Figura 20 proporcionan ilustraciones esquemáticas de dos realizaciones para acondicionar sistemas que proporcionan dos zonas de acondicionamiento, facilitando de esta manera múltiples etapas de recocido dentro de un único sistema.

Como se muestra en la Figura 19, un sistema 600 de acondicionamiento como se describe en este documento puede incluir una zona 610 de suministro, una zona 620 de suministro de gas de acondicionamiento, una zona 630 de mezcla, una zona 640 de acondicionamiento, y una zona 650 de recolección, como se describe en este documento. Adicionalmente, el sistema puede incluir una cámara 660 de retención de producto que se separa de la zona 650 de recolección mediante, por ejemplo, una válvula 670 de corte. En dicha realización, el sistema de acondicionamiento se puede configurar como se describe en relación a los sistemas ilustrados en la Figura 1 y la

Figura 2, y el sistema se puede adaptar para recocer un amplio rango de materiales utilizando cualesquier condiciones de proceso adecuadas descritas en este documento. Como producto acondicionado. Se recolecta en la zona 650 de recolección, la válvula 670 de corte permanece abierta y el producto acondicionado se suministra a la cámara 660 de retención de producto. La cámara 660 de retención de producto se puede configurar para mantener el producto de acondicionamiento en un estado continuamente fluidizado. La válvula 670 de corte puede ser cualquier mecanismo de válvula adecuado para uso en este contexto, que se puede cambiar entre los estados abierto y cerrado, y cuando está cerrada proporciona una barrera física capaz de separar el material acondicionado de la zona 650 de recolección. En ciertas realizaciones, la válvula 670 de corte sella la cámara 660 de retención de producto de la zona 650 de recolección de tal manera que, una vez cerrada, el producto acondicionado no regresará a la zona 650 de recolección y los gases de proceso (por ejemplo, gas de suministro o gas de acondicionamiento) no pasan entre la zona 650 de recolección y la cámara 660 de retención de producto.

Una vez suministrado a la cámara 660 de retención de producto, el producto acondicionado se puede mantener en un estado fluidizado y se cierra la válvula 670 de corte. En ese punto, el sistema se puede volver a equilibrar para suministrar un gas de acondicionamiento secundario. En dicha realización, los componentes en dirección ascendente del sistema 600 de acondicionamiento (por ejemplo, la zona 610 de suministro, zona 620 de suministro de gas de acondicionamiento, zona 630 de mezcla, zona 640 de acondicionamiento, y zona 650 de recolección) se pueden purgar del gas de acondicionamiento primario utilizado para acondicionar el material presente en la cámara 660 de retención de producto, y se puede suministrar un gas de acondicionamiento secundario a partir de y/o generar en la zona 620 de suministro de gas. Una vez el sistema se vuelve a equilibrar con el gas de acondicionamiento secundario, la válvula 670 de corte se puede abrir para exponer el producto acondicionado contenido dentro de la cámara 660 de retención de producto al gas de acondicionamiento secundario. El producto se puede mantener en un estado fluidizado continuamente dentro de la cámara 660 de retención de producto cuando está expuesto al gas de acondicionamiento secundario durante un periodo de tiempo suficiente para lograr un recocido secundario. La naturaleza y contenido del gas de acondicionamiento secundario, que incluye la presencia y concentración de uno o más solventes, y la temperatura, velocidad de flujo, y dirección o turbulencia de flujo del gas de acondicionamiento secundario se puede ajustar para lograr un recocido secundario deseado durante un amplio rango de materiales seleccionados utilizando las condiciones de proceso descritas en este documento. Al ajustar las características del gas de acondicionamiento secundario y el tiempo de residencia del material en partículas dentro de la cámara 660 de retención de producto, el sistema ilustrado en la Figura 19 se puede utilizar para proporcionar múltiples etapas de acondicionamiento utilizando un único sistema.

El tiempo de residencia del producto acondicionado dentro de la cámara 660 de retención se pueden ajustar fácilmente con base en el material en sí mismo, los gases de acondicionamiento, y la naturaleza o grado de recocido deseado. Por ejemplo, como es el caso de las partículas acondicionadas dentro de una zona de acondicionamiento, el tiempo de residencia de un producto acondicionado dentro de una cámara 660 de retención puede ser un asunto de segundos o minutos. Por ejemplo el tiempo de residencia del material acondicionado dentro de la cámara 660 de retención se puede seleccionar de aquellos tiempos de residencia detallados adelante en relación a la zona de acondicionamiento. Sin embargo, el producto acondicionado también se puede mantener dentro de la cámara 660 de retención indefinidamente. En ciertas realizaciones, el producto acondicionado se mantiene dentro de una cámara 660 de retención durante un tiempo seleccionado de hasta 5 minutos, hasta 10 minutos, hasta 30 minutos, hasta 1 hora, hasta 1.5 horas, hasta 2 horas, hasta 5 horas, hasta 10 horas, hasta 12 horas, hasta 18 horas, y hasta 24 horas. Dicha flexibilidad permite que el producto acondicionado sea expuesto a un gas de acondicionamiento secundario para cualquier cantidad de tiempo necesaria para lograr acondicionamiento secundario. Un tiempo de residencia relativamente más largo proporciona exposición a un gas de acondicionamiento secundario durante un largo período de tiempo y puede ser particularmente útil para un proceso de acondicionamiento secundario que requiere más tiempo del que se podría lograr en la práctica dentro de una zona de acondicionamiento del sistema dado.

La Figura 20 ilustra un sistema 700 de acondicionamiento que incluye dos subsistemas de acondicionamiento, un sistema 701 de acondicionamiento primario y un sistema 801 de acondicionamiento secundario. El sistema 701 de acondicionamiento primario, incluye una zona 710 de suministro, una zona 720 de suministro de gas de acondicionamiento primaria, una zona 730 de mezcla primaria, una zona 740 de acondicionamiento primaria, y una zona 750 de recolección primaria. El sistema 701 de acondicionamiento primario y el sistema 801 de acondicionamiento secundario se pueden separar, por ejemplo, mediante una cámara 760 de retención primaria y una o más válvulas 770 de corte (solo se muestra una única válvula de corte). La cámara 760 de retención primaria se puede configurar para mantener el producto acondicionado recibido desde el sistema 701 de acondicionamiento primario en un estado fluidizado continuamente, y la válvula 770 de corte puede ser cualquier mecanismo de válvula adecuado para utilizar en este contexto, que se puede cambiar entre estados abiertos y cerrados, y cuando se cierra proporciona una barrera física capaz de aislar los sistemas 701, 801 de acondicionamiento primario y secundario. En ciertas realizaciones, la válvula 770 de corte sella la cámara 760 de retención primaria desde el sistema 801 de acondicionamiento secundario de tal manera que, cuando se cierra, el producto recolectado del sistema 701 de acondicionamiento primario no pasará en el sistema 801 de acondicionamiento secundario, el material transferido al sistema 801 de acondicionamiento secundario no regresará al sistema 701 de acondicionamiento primario, y los gases de proceso (por ejemplo, gas de suministro o gas de acondicionamiento) no pasarán entre los sistemas 701, 801 de acondicionamiento primario y secundario. En algunas realizaciones, una segunda válvula de corte (no

mostrado) se puede posicionar entre la cámara 760 de retención primaria y la zona 750 de recolección primaria. Dicha configuración puede ser particularmente ventajosa en la que la comunicación de los gases de procesos entre los sistemas 701, 801 de acondicionamiento primario y secundario se deben minimizar.

5 Como se muestra en la Figura 20, el sistema 801 de acondicionamiento secundario puede incluir una zona 820 de suministro de gas de acondicionamiento secundaria, una zona 830 de mezcla secundaria, una zona 840 de acondicionamiento secundaria, y una zona 850 de recolección secundaria. En la realización ilustrada en la Figura 20, los sistemas 701, 801 de acondicionamiento primario y secundario se puede configurar como se describe en relación a los sistemas ilustrados en la Figura 1 y la Figura 2, y los sistemas se pueden adaptar para acondicionar un amplio rango de materiales utilizando cualesquier condiciones de proceso descritas anteriormente.

10 Cuando el material se procesa en el sistema 701 de acondicionamiento primario tiene lugar un recocido del material primario y el material recocido primario se recolecta en la zona 750 de recolección primaria y se suministra a la cámara 760 de retención primaria. Mientras que el producto se procesa en el sistema 701 de acondicionamiento primario y se recolecta en la cámara 760 de retención primaria, la válvula 770 de corte permanecerá normalmente cerrada. Una vez se completa el primer proceso de acondicionamiento y el material recocido primario se recolecta en la cámara 760 de retención primaria, la válvula 770 de corte se puede abrir y el material recocido primario suministrado en la zona 830 de mezcla secundaria. El material recocido primario se puede dispersar dentro de un gas de suministro como se suministra a o dentro de la zona 830 de mezcla secundaria. El gas de suministro puede ser cualquier gas de suministro adecuado como se describe en este documento, y al dispersar el producto recocido primario en un gas de suministro, el producto recocido primario se suspende o arrastra dentro del gas de suministro.

15 Un gas de acondicionamiento secundario se suministra y/o se genera dentro de la zona 820 de suministro de gas de acondicionamiento secundaria, y el gas de acondicionamiento secundario se mezcla con el producto recocido primario (y cualquier gas de suministro utilizado para dispersar el producto recocido primario) en la zona 830 de mezcla secundaria.

20 El producto recocido primario permanece atrapado, suspendido o aerosolizado en el gas de acondicionamiento secundario dentro de la zona 840 de acondicionamiento secundaria. El producto recocido primario se mantiene dentro de la zona 840 de acondicionamiento secundaria durante un periodo de tiempo suficiente para lograr un recocido secundario. Como ocurre con el gas de acondicionamiento utilizado en cada realización de los sistemas descritos en este documento, la naturaleza y contenido del gas de acondicionamiento secundario, que incluye la presencia y concentración de uno o más solventes, y la temperatura, velocidad de flujo, y dirección o turbulencia de flujo del gas de acondicionamiento secundario se puede ajustar para lograr un recocido secundario deseado para un amplio rango de materiales seleccionados utilizando las condiciones de proceso descritas anteriormente. Al ajustar las características del gas de acondicionamiento secundario y el tiempo de residencia del material en partículas dentro de la zona 840 de acondicionamiento secundaria, el sistema ilustrado en la Figura 20 se puede utilizar para proporcionar múltiples etapas de acondicionamiento utilizando un único sistema.

25 Aunque se describe en relación con las realizaciones ilustradas en las figuras proporcionadas en el presente documento, los sistemas de acondicionamiento de acuerdo con la presente descripción no se limitan a las realizaciones ilustradas específicas. Los sistemas para el acondicionamiento de materiales en partículas cristalinos descritos en este documento son escalables y adaptables para áreas de diversos tamaños. En realizaciones particulares, los sistemas divulgados en el presente documento se pueden ampliar o reducir con respecto a, por ejemplo, velocidades de flujo de gas, masa de agente activo, salida de material, tiempo de residencia de partículas deseado, etc., de acuerdo con la velocidad de salida deseada y el espacio disponible y equipamiento. En ciertas realizaciones, los sistemas divulgados en el presente documento se pueden ensamblar como una unidad modular e incorporar o constituir en procesos y sistemas establecidos para la fabricación de material en partículas acondicionado, y son bien adecuados para la producción eficiente de partículas micronizadas acondicionadas. Por ejemplo, los sistemas que se divulgan en este documento se pueden incorporar en procesos comerciales de molienda y micronización o incorporar en un sistema de secado por pulverización. En realizaciones adicionales, los sistemas descritos en el presente documento se pueden operar como parte de un proceso por tandas en el que uno o más materiales micronizados se acondicionan y luego se recogen en tandas separadas. En realizaciones alternativas, los sistemas descritos en el presente documento se pueden operar como parte de un proceso de carga continua en el que uno o más materiales micronizados se suministran continuamente al sistema y se acondicionan y recolectan continuamente.

III. Métodos para acondicionar el material cristalino en partículas

También se proporcionan en este documento métodos para acondicionar el material cristalino en partículas. Se pueden llevar a cabo métodos de acuerdo con la presente descripción utilizando los sistemas de acondicionamiento proporcionados en este documento. En general, los métodos descritos en este documento incluyen: (1) generar y/o proporcionar un material en partículas cristalino; (2) introducir el material en partículas en una atmósfera en la que se mezcla con un gas de acondicionamiento; (3) mantener el material en partículas en contacto con el gas de acondicionamiento durante un tiempo de residencia deseado; y (4) recolectar el material acondicionado en partículas. En realizaciones específicas, el material en partículas es un material cristalino micronizado. Ejemplos de materiales que se pueden acondicionar utilizando los métodos descritos en este documento incluyen aquellos materiales ya descritos. En realizaciones particulares de los métodos de acuerdo con la presente descripción, el

material que se va a acondicionar normalmente se atrapa o aeroliza dentro de un gas de suministro que se mezcla con el gas de acondicionamiento, y el material en partículas permanece atrapado, suspendido o aerolizado en el gas de acondicionamiento a medida que viaja a través de la zona de acondicionamiento. La naturaleza del gas de acondicionamiento y el tiempo de residencia del material en partículas dentro de la zona de acondicionamiento se controlan para lograr recocido del material.

En realizaciones específicas, los métodos incluyen un proceso continuo para micronizar, acondicionar, y recolectar un material cristalino. En dichas realizaciones, generar el material cristalino incluye someter el material a un proceso de micronización y el acondicionamiento del material micronizado se puede conducir en línea con recolección de partículas. Cuando, los métodos descritos en este documento proporcionan acondicionamiento en proceso o en línea del material micronizado (o, más generalmente, cualquier tamaño de material triturado), el material en partículas se puede mezclar con un gas de acondicionamiento y retener dentro de una zona de acondicionamiento para recocer las partículas antes de la recolección de partículas.

En otras realizaciones, los métodos de acuerdo con la presente descripción incluyen etapas de acondicionamiento primaria y secundaria. En dichas realizaciones, el material en partículas cristalino se puede introducir en (por ejemplo, atrapar, suspender o aerolizar dentro de) un primer gas de acondicionamiento para llevar a cabo un recocido primario y posteriormente introducir en (por ejemplo, atrapar, suspender o aerolizar dentro de) un segundo gas de acondicionamiento para llevar a cabo un recocido secundario. Alternativamente, para ciertos materiales, se puede seleccionar un gas de acondicionamiento que proporciona sustancialmente recocido primario y secundario simultáneo del material en partículas. Por ejemplo, en los métodos en los que el recocido primario y secundario se llevan a cabo utilizando un único gas de acondicionamiento, el gas de acondicionamiento puede recocer el material en partículas a través de la reducción de contenido amorfo y la eliminación de un solvente residual no deseado mediante vaporización o reemplazo de solvente.

Los métodos proporcionados se pueden adaptar a materiales específicos para ser procesados. Por ejemplo, el glicopirronio es un agente activo que se puede acondicionar utilizando los sistemas y métodos descritos en este documento. La micronización de glicopirronio cristalino puede conducir a un material micronizado que incluye un contenido amorfo significativo, y en realizaciones particulares, los presentes métodos se pueden adaptar para reducir o eliminar material amorfo de partículas de glicopirronio cristalino. El glicopirronio acondicionado de acuerdo con la presente descripción puede estar en cualquier forma cristalina, forma isomérica o mezcla de formas isoméricas. A este respecto, la forma de glicopirronio se puede seleccionar para optimizar la actividad y/o la estabilidad de glicopirronio. Cuando sea apropiado, el glicopirronio se puede proporcionar como una sal (por ejemplo, sales de metales alcalinos o aminas, o como sales de adición de ácidos), ésteres o solvatos (hidratos). Los contraiones adecuados incluyen, por ejemplo, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, acetato de difenilo o acetato de trifenilo, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y bencenosulfonato. En realizaciones particulares de los métodos descritos en el presente documento, se utiliza la sal de bromuro de glicopirronio, a saber, (3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1,1-dimetil-, bromuro). La sal de bromuro de glicopirronio se conoce comúnmente como glicopirrolato. El glicopirrolato está disponible comercialmente y se puede preparar de acuerdo con los procedimientos establecidos en la Patente Estadounidense No. 2,956,062 cuyos contenidos se incorporan en este documento como referencia.

Cuando el glicopirronio cristalino, tal como glicopirrolato cristalino, es el material procesado por los métodos descritos en este documento, el material de glicopirronio se puede micronizar para exhibir características de tamaño de partícula como se describe en este documento, tal como, por ejemplo, una distribución de tamaño de partícula adecuada para suministro pulmonar. Más aún, el glicopirronio micronizado se puede preparar y proporcionar utilizando cualquier técnica de micronización adecuada y suministrar en la cámara de acondicionamiento a través de un gas de suministro adecuado para la técnica de micronización seleccionada. En una dicha realización, el glicopirronio se microniza a través de un molino a chorro y el gas de suministro puede ser el flujo de gas típico que sale del molino a chorro, que podría incluir partículas micronizadas, aerolizadas de glicopirronio.

En realizaciones específicas, la sal de bromuro de glicopirronio (glicopirrolato) se puede procesar de acuerdo con los presentes métodos. Cuando el glicopirrolato es el material que se va a acondicionar, un gas de acondicionamiento se puede mezclar con un gas de suministro (por ejemplo, un flujo de gas del molino a chorro) en una relación de aproximadamente 1 a 4 partes de flujo de gas de acondicionamiento con aproximadamente 1 parte del gas de suministro. En ciertas dichas realizaciones, el flujo de gas de acondicionamiento se puede mezclar con el flujo de gas del molino a chorro en una relación seleccionada de aproximadamente 1:1, 1.2:1, 1.4:1, 1.6:1, 1.8:1, 2.0:1, 2.2:1, 2.4:1, 2.6:1, 2.8:1, 3:1, 3.2:1, 3.4:1, 3.6:1, 3.8:1, y 4:1. En realizaciones específicas, el gas de acondicionamiento se puede suministrar a una velocidad de flujo de gas que varía desde aproximadamente 150 SCFM hasta aproximadamente 500 SCFM, y el gas de suministro se puede suministrar a una velocidad de flujo de gas que varía desde aproximadamente 20 SCFM hasta aproximadamente 75 SCFM. Sin embargo, en algunas realizaciones, dependiendo de las condiciones deseadas para la zona de acondicionamiento y la naturaleza del material que se procesa, la velocidad de flujo de gas de tanto el gas de acondicionamiento como el gas de suministro se puede aumentar tan alto como 3.300 SCFM.

Al acondicionar el glicopirrolato, el gas de acondicionamiento se puede suministrar a una temperatura que varía desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 30°C e incluye vapor de agua como un solvente. En realizaciones particulares de métodos para acondicionar glicopirrolato, la temperatura del gas de acondicionamiento se puede seleccionar desde por lo menos 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C, y 30°C.

5 Más aún, cuando se incluyen en el gas de acondicionamiento para recocido glicopirrolato de acuerdo con los métodos descritos en este documento, vapor de agua se puede proporcionar a una concentración que resulta en una humedad relativa que varía desde aproximadamente 50% hasta aproximadamente 80%. En realizaciones particulares de los métodos para acondicionar glicopirrolato, el gas de acondicionamiento se puede suministrar a una temperatura descrita en este documento con una humedad relativa seleccionada desde por lo menos
10 aproximadamente 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74% y 75%. A las temperaturas y humedad relativa descritas en este documento, el tiempo de residencia del material de glicopirrolato micronizado dentro de la cámara de acondicionamiento puede ser desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 10 segundos. En ciertas dichas realizaciones, el material de glicopirrolato micronizado está presente dentro de la cámara de acondicionamiento durante un tiempo de residencia seleccionado de aproximadamente 0.5 segundos, aproximadamente 1 segundo, aproximadamente 1.5 segundos, aproximadamente 2 segundos, aproximadamente 2.5 segundos, aproximadamente 3 segundos, aproximadamente 3.5 segundos, aproximadamente 4 segundos, aproximadamente 5 segundos, aproximadamente 6 segundos, aproximadamente 7 segundos, aproximadamente 8 segundos, aproximadamente 9 segundos, y aproximadamente 10 segundos. Sin embargo, el tiempo de residencia se puede ajustar según sea
20 necesario para lograr la reducción deseada del contenido amorfo.

En otras realizaciones, se pueden adaptar los métodos proporcionados para el recocido de materiales solubles en solventes orgánicos. Por ejemplo, los métodos descritos en este documento se pueden adaptar al acondicionamiento de agentes activos corticosteroides solubles en solventes orgánicos. En ciertas dichas realizaciones, los métodos descritos en este documento se pueden adaptar para el acondicionamiento de un corticosteroide seleccionado de fluticasona y budesonida. La fluticasona, sales farmacéuticamente aceptables de fluticasona, tales como propionato de fluticasona, y la preparación de dichos materiales se conocen y describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos Nos. 4,335,121, 4,187,301, y Publicación de Patente de Estados Unidos No. US2008/125407. La budesonida también se conoce y describe bien, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos No. 3,929,768.

30 La micronización de corticosteroides cristalinos, tales como budesonida y fluticasona, puede conducir a un material micronizado que incluye un contenido amorfo significativo, y en realizaciones particulares, los presentes métodos se pueden adaptar para reducir o eliminar material amorfo del material corticosteroide cristalino en partículas. Un corticosteroide acondicionado de acuerdo con la presente descripción puede estar en cualquier forma cristalina, forma isomérica o mezcla de formas isoméricas. A este respecto, la forma del corticosteroide se puede seleccionar para optimizar la actividad y/o la estabilidad del corticosteroide. Cuando sea apropiado, el corticosteroide se puede proporcionar como una sal (por ejemplo, sales de metales alcalinos o aminas, o como sales de adición de ácidos), ésteres o solvatos (hidratos).

40 Cuando un material corticosteroide cristalino, tal como fluticasona o budesonida cristalina, es el material procesado por los métodos descritos en este documento, el material corticosteroide se puede micronizar para exhibir características de tamaño de partícula como se describe en este documento, tal como una distribución de tamaño de partícula adecuado para suministro pulmonar. Más aún, el corticosteroide micronizado se puede preparar y proporcionar utilizando cualquier técnica de micronización adecuada y suministrar en la cámara de acondicionamiento a través de un gas de suministro adecuado para la técnica de micronización escogida. En una dicha realización, el corticosteroide seleccionado se microniza a través de un molino a chorro y el gas de suministro puede ser un flujo de gas típico que sale del molino a chorro, que podría incluir partículas micronizadas, aerolizadas del corticosteroide.

50 En realizaciones específicas, el corticosteroide que se va a procesar de acuerdo con los presentes métodos se selecciona de propionato de fluticasona y budesonida. En dichas realizaciones, un gas de acondicionamiento se puede mezclar con un gas de suministro (por ejemplo, un flujo de gas del molino a chorro) en una relación de aproximadamente 1 a 4 partes de flujo de gas de acondicionamiento con aproximadamente 1 parte del gas de suministro. En ciertas dichas realizaciones, el flujo de gas de acondicionamiento se puede mezclar con el flujo de gas del molino a chorro en una relación seleccionada de aproximadamente 1:1, 1.2:1, 1.4:1, 1.6:1, 1.8:1, 2.0:1, 2.2:1, 2.4:1, 2.6:1, 2.8:1, 3:1, 3.2:1, 3.4:1, 3.6:1, 3.8:1, y 4:1. En realizaciones específicas, el gas de acondicionamiento se puede suministrar a una velocidad de flujo de gas que varía desde aproximadamente 150 SCFM hasta aproximadamente 500 SCFM y el gas de suministro se puede suministrar a una velocidad de flujo de gas que varía desde aproximadamente 20 SCFM hasta aproximadamente 75 SCFM. Sin embargo, en algunas realizaciones, dependiendo de las condiciones deseadas para la zona de acondicionamiento y la naturaleza del material que se procesa, la velocidad de flujo de gas de tanto el gas de acondicionamiento como el gas de suministro se puede aumentar tan alto como 3.300 SCFM.

60 Al acondicionar un corticosteroide que exhibe solubilidad en un solvente orgánico, tal como propionato de fluticasona o budesonida, el gas de acondicionamiento se puede suministrar a una temperatura que varía desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 30°C y incluyen un vapor de solvente orgánico como un solvente.

En realizaciones particulares de los métodos para acondicionar un corticosteroide, que incluye un corticosteroide seleccionado de propionato de fluticasona y budesonida, la temperatura del gas de acondicionamiento se puede seleccionar de por lo menos 20°C, 21°C, 22°C, 23°C, 24°C, 25°C, 26°C, 27°C, 28°C, 29°C, y 30°C.

Más aún, cuando se incluye en el gas de acondicionamiento, el vapor de solvente orgánico se puede proporcionar dentro del gas de acondicionamiento para proporcionar una saturación relativa del solvente en la zona de acondicionamiento que varía desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 95%. Los solventes orgánicos adecuados incluyen un alcohol (por ejemplo, etanol, metanol, alcohol isopropílico, etc.), cetona (por ejemplo, acetona, metil cetona, etil cetona, etc.), éster (por ejemplo, acetato de etilo, etc.), alcohol alifático (por ejemplo, octanol, etc.), o alcano (por ejemplo, octano, nonano, etc.). En realizaciones específicas para el acondicionamiento de materiales corticosteroides, que incluyen corticosteroides seleccionados de propionato de fluticasona y budesonida, el vapor de solvente orgánico se puede proporcionar dentro del gas de acondicionamiento para proporcionar una saturación relativa del solvente en la zona de acondicionamiento que varía desde aproximadamente 50% a aproximadamente 80%. Por ejemplo, en realizaciones de los métodos para acondicionar materiales corticosteroides, que incluyen corticosteroides seleccionados de propionato de fluticasona y budesonida, el gas de acondicionamiento se puede suministrar a una temperatura descrita en este documento con una saturación de solvente relativa seleccionada de por lo menos aproximadamente 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74% y 75%. A las temperaturas y saturación de solvente relativa descrita en este documento, el tiempo de residencia del material corticosteroide micronizado dentro de la cámara de acondicionamiento puede ser desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 10 segundos. En ciertas dichas realizaciones, el material corticosteroide micronizado está presente dentro de la cámara de acondicionamiento para un tiempo de residencia seleccionado de aproximadamente 0.5 segundos, aproximadamente 1 segundo, aproximadamente 1.5 segundos, aproximadamente 2 segundos, aproximadamente 2.5 segundos, aproximadamente 3 segundos, aproximadamente 3.5 segundos, aproximadamente 4 segundos, aproximadamente 5 segundos, aproximadamente 6 segundos, aproximadamente 7 segundos, aproximadamente 8 segundos, aproximadamente 9 segundos, y aproximadamente 10 segundos. Sin embargo, el tiempo de residencia se puede ajustar según sea necesario para lograr el acondicionamiento deseado.

Como se evidencia adicionalmente por los ejemplos experimentales que siguen, los métodos de acuerdo con la presente descripción se pueden adaptar para llevar a cabo el acondicionamiento de materiales variables que exhiben propiedades físicas y químicas divergentes.

IV. Realizaciones de ejemplo

En realizaciones específicas, métodos para acondicionar un material cristalino en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado) de acuerdo con la presente descripción incluyen: proporcionar partículas cristalinas micronizadas aerolizadas, en las que dichas partículas cristalinas micronizadas contienen uno o ambos de un material amorfo y un solvente residual; mezclar continuamente las partículas cristalinas micronizadas con un gas de acondicionamiento que comprenden un gas portador y un vapor de acondicionamiento en una cámara conectada directamente a la salida de un aparato micronización; mantener las partículas cristalinas micronizadas en contacto con el gas de acondicionamiento durante suficiente tiempo para resultar en el recocido de dichas partículas cristalinas micronizadas, en las que dicho recocido resulta en una transformación de fase; y separar las partículas cristalinas micronizadas del gas de acondicionamiento. Como se detalla en el presente documento, tal transformación de fase se refiere a un cambio en la mayor parte de los cristales presentes en un material cristalino en partículas. En dichas realizaciones, la transformación de fase se puede seleccionar de la eliminación de un solvente de cristalización, el reemplazo de un solvente de cristalización, un cambio de fase amorfo a cristalino, o un cambio en la estructura física más allá de un cambio de fase amorfo a cristalino.

El material (por ejemplo, material cristalino micronizado) procesado de acuerdo con cualquier método descrito en este documento se puede mezclar con el gas de acondicionamiento durante entre aproximadamente 0.1 a 600 segundos antes de que el material cristalino micronizado salga de la zona de acondicionamiento.

El material (por ejemplo, material cristalino micronizado) procesado de acuerdo con cualquier método descrito aquí se puede mezclar con el gas de acondicionamiento durante entre aproximadamente 2 a 6 segundos antes del material sales de la zona de acondicionamiento.

El material (por ejemplo, material cristalino micronizado) procesado de acuerdo con cualquier método descrito aquí se puede mezclar con el gas de acondicionamiento durante aproximadamente 3 segundos antes de que el material cristalino micronizado salga de la zona de acondicionamiento.

El material (por ejemplo, material cristalino micronizado) procesado de acuerdo con métodos descritos en este documento pueden ser soluble en agua. Cuando el material que se va a procesar de acuerdo con un método descrito aquí es soluble en agua, el gas de acondicionamiento puede incluir un vapor de solvente que es un vapor de solvente acuoso, y el gas de acondicionamiento se puede proporcionar a una temperatura que varía desde aproximadamente 20°C hasta 100°C y a una humedad relativa que varía desde aproximadamente 0.05% a 95%.

5 El material (por ejemplo, material cristalino micronizado) procesado de acuerdo con los métodos descritos en este documento pueden no ser solubles en agua (por ejemplo, solubles en uno o más solventes orgánicos). Cuando el material que se va a procesar de acuerdo con un método descrito aquí no es soluble en agua el gas de acondicionamiento puede incluir un vapor de solvente que es un vapor de solvente orgánico, y el gas de acondicionamiento se puede proporcionar a una temperatura que varía desde aproximadamente 20°C hasta 100°C y a una presión de vapor de un solvente no acuoso en el rango de aproximadamente 0.05% a 95%.

10 El material (por ejemplo, material cristalino micronizado) procesado de acuerdo con métodos descritos en este documento pueden ser una mezcla de materiales solubles en agua y no solubles en agua. En dichos casos, el gas de acondicionamiento puede incluir un vapor de solvente que incluye un vapor de solvente acuoso y un vapor de solvente orgánico, y el gas de acondicionamiento se puede suministrar a una temperatura que varía desde aproximadamente 10°C hasta 100°C y a una humedad relativa del solvente acuoso en el rango de aproximadamente 0.05% a 95% y una presión de vapor del solvente no acuoso en el rango de aproximadamente 0.05% a 95%.

15 En cualquiera de los métodos descritos en este documento, el material (por ejemplo, material cristalino micronizado) que se va a procesar se puede atrapar, suspender o aerolizar dentro de un gas de suministro antes de mezclar con un gas de acondicionamiento. En dichas realizaciones, el material se puede producir utilizando un molino a chorro y aerosolizar en el flujo de gas del molino a chorro.

20 En cualquiera de las realizaciones de los métodos y sistemas descritos en este documento, el gas de acondicionamiento se puede mezclar con el material en partículas (por ejemplo, un material cristalino micronizado aerolizado) en una relación de aproximadamente 1 a 10 partes del gas de acondicionamiento con aproximadamente 1 parte del material cristalino micronizado aerolizado. En dichas realizaciones, el material cristalino micronizado aerolizado se puede atrapar, suspender o aerolizar dentro de un gas de suministro.

25 En cualquiera de las realizaciones de los sistemas y métodos descritos en este documento, el gas de acondicionamiento se puede suministrar a una velocidad de flujo que varía desde aproximadamente 25 pies cúbicos estándar por minuto (SCFM) hasta aproximadamente 300 SCFM mientras que se mezcla con el material cristalino en partículas.

30 En cualquiera de las realizaciones de los sistemas y métodos descritos en este documento, el material en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado) se puede atrapar, suspender o aerolizar dentro de un gas de suministro y el material en partículas aerolizado suministrado a una velocidad de flujo que varía desde aproximadamente 25 pies cúbicos estándar por minuto (SCFM) hasta aproximadamente 200 SCFM mientras que se mezcla con un gas de acondicionamiento.

En cualquiera de las realizaciones de los sistemas y métodos descritos en este documento, el gas de acondicionamiento puede comprender gas de nitrógeno.

35 En cualquiera de las realizaciones de los sistemas y métodos descritos en este documento, el material en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado) se puede mezclar con el gas de acondicionamiento en una cámara cerrada.

40 En cualquiera de las realizaciones de los sistemas y métodos descritos en este documento, el material en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado) se puede ser uno de glicopirronio, que incluye glicopirrolato, dexipirronio, escopolamina, tropicamida, pirenzepina, dimenhidrinato, tiotropio, darotropio, aclidinio, umeclidinio, tropio, ipatropio, atropina, benzatropina, oxitropio, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, salbutamol, albuterol, salmeterol, terbutalina, fluticasona, que incluye propionato de fluticasona, budesonida, mometasona, ciclesonida, y el Compuesto A.

45 En realizaciones específicas, los sistemas para acondicionar un material cristalino en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado) de acuerdo con la presente descripción incluyen: una zona de suministro para suministrar el material en partículas; una zona de mezcla en comunicación fluida con las zona de suministro, en la que el material cristalino en partículas se suministra desde la zona de micronización a la zona de mezcla y en la que se mezcla con un gas de acondicionamiento; una zona de suministro de gas de acondicionamiento en comunicación fluida con la zona de mezcla, la zona de suministro de gas de acondicionamiento que proporciona el gas de acondicionamiento a una temperatura deseada y concentración de vapor de solvente a la zona de mezcla que se va a mezclar con el material cristalino en partículas; una zona de acondicionamiento en comunicación fluida con la zona de mezcla, en la que la mezcla del material cristalino en partículas y el gas de acondicionamiento se suministra y permanece en la zona de acondicionamiento durante un tiempo de residencia deseado; y una zona de separación y recolección, en la que el material acondicionado cristalino en partículas se separa del gas de acondicionamiento y el material acondicionado se recolecta. En ciertas dichas realizaciones, la zona de suministro puede ser una zona de micronización que comprende un dispositivo para micronizar el material cristalino en partículas.

55 En realizaciones particulares, los sistemas descritos en este documento se configuran para procesar un material cristalino en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado) que es soluble en agua y la zona de suministro de gas de acondicionamiento se configura para proporcionar un gas de acondicionamiento que incluye un vapor de

agua a una temperatura que varía desde aproximadamente 20°C hasta 100°C y a una humedad que varía desde aproximadamente 0.05% a 90% humedad relativa.

5 En realizaciones particulares, los sistemas descritos en este documento se configuran para procesar un material cristalino en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado) que no es soluble en agua y la zona de suministro de gas de acondicionamiento se configura para proporcionar un gas de acondicionamiento que incluye un vapor no acuoso (por ejemplo un solvente orgánico como se describe en este documento) a una temperatura que varía desde aproximadamente 20°C hasta 100°C y a una presión de vapor de un solvente no acuoso en el rango de aproximadamente 0.05% a 90%.

10 En realizaciones particulares, los sistemas descritos en este documento se configuran para procesar un material cristalino en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado) que es una mezcla de materiales solubles en agua y no solubles en agua, y la zona de suministro de gas de acondicionamiento se configura para proporcionar el gas de acondicionamiento a una temperatura que varía desde aproximadamente 20°C hasta 30°C y a una humedad relativa de 50 a 75% y presión de vapor de un solvente no acuoso en el rango de aproximadamente 50% a 75%.

15 En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, el sistema para acondicionar el material en partículas puede incluir una zona de suministro de gas de acondicionamiento configurada para proporcionar un gas de acondicionamiento a una temperatura de aproximadamente 25°C y con una humedad de aproximadamente 65% humedad relativa

20 En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, el sistema para acondicionar el material en partículas puede incluir una zona de acondicionamiento configurada para mantener la mezcla del material en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado) y el gas de acondicionamiento dentro de la zona de acondicionamiento durante un tiempo de residencia de entre aproximadamente 0.5 a 60 segundos. Por ejemplo, los sistemas para acondicionar el material en partículas descrito en este documento pueden incluir una zona de acondicionamiento configurada para mantener una mezcla del material cristalino en partículas y el gas de acondicionamiento dentro de la zona de acondicionamiento durante un tiempo de residencia de entre
25 aproximadamente 1 a aproximadamente 10 segundos. En incluso realizaciones más específicas, los sistemas para acondicionar el material en partículas descrito en este documento pueden incluir una zona de acondicionamiento configurada para mantener una mezcla del material cristalino en partículas y el gas de acondicionamiento dentro de la zona de acondicionamiento para un tiempo de residencia de aproximadamente 3 segundos.

30 En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento que incluye una zona de suministro que comprende un dispositivo para micronizar el material cristalino en partículas (es decir, una zona de micronización), el dispositivo para micronizar el material cristalino en partículas puede ser un molino a chorro o cualquier otro sistema o dispositivo adecuado como se describe en este documento.

35 En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, los sistemas para acondicionar un material en partículas se puede configurar para acondicionar un material seleccionado de un material cristalino en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado) seleccionado de por lo menos uno de glicopirronio, que incluye glicopirrolato, dexipirronio, escopolamina, tropicamida, pirenzepina, dimenhidrinato, tiotropio, darotropio, aclidinio, umeclidinio, tropio, ipatropio, atropina, benzatropin, oxitropio, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, salbutamol, albuterol, salmeterol, terbutalina, fluticasona, que incluye propionato de fluticasona, budesonida, mometasona, ciclesonida, y el Compuesto A.

40 En realizaciones particulares de los sistemas descritos en este documento, los sistemas se pueden configurar para acondicionar un material glicopirrolato en partículas utilizando cualquiera de las condiciones de proceso detalladas en este documento. En ciertas dichas realizaciones, los sistemas descritos en este documento se pueden configurar para micronizar un material de glicopirrolato cristalino. En dichas realizaciones, los sistemas pueden incluir una zona de micronización con un molino a chorro para micronizar glicopirrolato. En ciertas dichas realizaciones, el gas del
45 molino a chorro puede ser un gas de suministro y se mezcla con un gas de acondicionamiento dentro de la zona de mezcla una relación desde aproximadamente 1 hasta 4 partes del gas de acondicionamiento mezclado con aproximadamente 1 parte del gas del molino a chorro.

50 En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, los sistemas para acondicionar un material cristalino en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado) pueden incluir una zona de suministro de gas de acondicionamiento configurada para proporcionar el gas de acondicionamiento a la zona de mezcla a una velocidad de flujo que varía desde aproximadamente 150 pies cúbicos estándar por minuto (SCFM) hasta aproximadamente 300 SCFM.

55 En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, los sistemas para acondicionar un material cristalino en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado) se pueden configurar para atrapar, suspender, o aerolizar el material en partículas dentro de un gas de suministro antes de que el material se introduzca a una zona de mezcla o se mezcle con un gas de acondicionamiento. En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, los sistemas para acondicionar un material cristalino en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado) se

pueden configurar para suministrar el material en partículas en un gas de suministro a una velocidad de flujo que varía desde aproximadamente 35 pies cúbicos estándar por minuto (SCFM) hasta aproximadamente 200 SCFM.

5 En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, los sistemas para acondicionar un material cristalino en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado) se pueden configurar para incluir una zona de mezcla que comprende un ensamble de cabezal de dispersión en el que se mezclan el gas de acondicionamiento y el material cristalino micronizado. En dichas realizaciones, el ensamble de cabezal de dispersión puede incluir un cabezal de mezcla configurado para controlar la mezcla del gas de acondicionamiento y el material cristalino en partículas. Cuando un sistema como se describe en este documento incluye un cabezal de mezcla, el cabezal de mezcla se puede configurar para incluir una entrada de boquilla de inyección configurada para suministrar el gas de
10 acondicionamiento a una boquilla de inyección y una entrada de gas de suministro configurada para suministrar el material cristalino micronizado a la boquilla de inyección.

En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, los sistemas para acondicionar un material cristalino en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado) la zona de recolección puede incluir un recolector de ciclones.

15 En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, los sistemas para acondicionar un material cristalino en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado), el sistema se puede configurar para procesar material cristalino micronizado que tiene un tamaño de partícula que varía desde aproximadamente 0.1 µm a aproximadamente 10 µm.

20 En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, los sistemas para acondicionar un material cristalino en partículas (por ejemplo, material cristalino micronizado), el sistema puede incluir una cámara de retención para recolectar las partículas acondicionadas. En ciertas dichas realizaciones, el sistema se puede configurar para preparar y/o suministrar un gas de acondicionamiento secundario a la cámara de retención y mezclar el gas de acondicionamiento secundario con las partículas cristalinas acondicionadas dentro de la cámara de retención durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar un acondicionamiento secundario de las partículas
25 cristalinas. Alternativamente, en las realizaciones de un sistema para acondicionar un material cristalino en partículas que incluye una cámara de retención, la cámara de retención se puede configurar simplemente para recibir el material acondicionado o para facilitar la transición del material acondicionado desde un sistema de acondicionamiento primario hasta un sistema de acondicionamiento secundario. En cualquiera de las realizaciones de los sistemas descritos en este documento que incluyen una cámara de retención, la cámara de retención se
30 puede configurar para mantener el material acondicionado en un estado continuamente fluidizado.

Ejemplos experimentales

Ejemplo 1

35 Se recibió glicopirrolato (3-[(ciclopentilhidroxofenilacetil)oxi]-1, 1-dimetil-, bromuro) como agente activo cristalino grueso del fabricante (Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., Petersburg, VA 23805). El glicopirrolato (GP) se micronizó luego por molienda a chorro para lograr una reducción en la distribución de tamaño de partícula.

Una porción del GP micronizado también se acondicionó utilizando un sistema de acondicionamiento en proceso en el que se suministró gas de acondicionamiento de nitrógeno al sistema de acondicionamiento en proceso y se controló el índice de flujo, la temperatura y la humedad. El gas de acondicionamiento se humidificó a través de una
40 cámara de evaporación de gotitas, después de lo cual se dirigió a una zona de mezcla. En la zona de mezcla, el gas de acondicionamiento se mezcló con el aerosol molido a chorro que comprendía el GP micronizado. El aerosol luego entró en una zona de acondicionamiento donde ocurrió el recocido del GP micronizado. El tiempo de residencia de las partículas a través de la zona de acondicionamiento se ajustó por medio de la geometría de la cámara de la zona de acondicionamiento y/o el índice de flujo de gas a través de la cámara de la zona de acondicionamiento. Después de pasar a través de la zona de acondicionamiento, las partículas de GP micronizadas alcanzaron la zona de
45 recolección del ciclón en la que las partículas sólidas se separaron de la fase gaseosa y se transportaron a un recipiente de recolección. Luego de finalización del procesamiento por tandas, el recolector se desconectó y se transfirió a una caja de guantes para el muestreo. El muestreo se produjo en un ambiente de humedad relativa <5%. Las muestras se analizaron para determinar la distribución de tamaño de partícula y el contenido amorfo.

50 La distribución de tamaño de partícula de las partículas de GP micronizadas molidas a chorro estándar y las partículas de GP micronizadas después del acondicionamiento en proceso se muestrearon y se muestran en la Tabla 1. Las distribuciones de tamaño de partículas en la Tabla 1 reflejan los tamaños de partículas de GP muestreados inmediatamente después del procesamiento. Como se muestra en la Tabla 1, el acondicionamiento en proceso no afecta la distribución de tamaño de partícula de las partículas de GP micronizadas.

Tabla 1: Comparación de las distribuciones de tamaño de partícula GP micronizadas

Proceso	Distribución de tamaño de partícula del GP micronizado
---------	--

	X10 (µm)	X50 (µm)	X90 (µm)	Periodo ((X90-X10)/X50)
Molienda a chorro estándar	0.5	1.4	3.0	1.7
Acondicionamiento en proceso	0.6	1.5	3.1	1.7

5 Las tandas experimentales de partículas de GP micronizadas se prepararon de acuerdo con el sistema de acondicionamiento en proceso como se describe en el presente documento. Los parámetros de molienda a chorro y los parámetros de acondicionamiento utilizados para el acondicionamiento en proceso para cada una de las tandas experimentales se muestran en la Tabla 2. La tanda 1A fue una tanda de control de GP micronizado estándar y no se acondicionó, pero se procesó utilizando gas nitrógeno seco a temperatura ambiente. La velocidad de carga del polvo para todas las tandas se estableció nominalmente en 66 g/h.

Tabla 2: Parámetros de acondicionamiento en proceso GP micronizados

N.º de tanda	Temp. de gas de acondicionamiento (°C /% de HR)	Parámetros de molienda a chorro			Parámetros de acondicionamiento		
		Presión de carga (psi)	Presión de (psi)	Flujo de gas de molino a chorro (estándar L/min)	Flujo de gas de acondicionamiento (estándar L/min)	CMR	Aprox. Tiempo de residencia (seg)
1A	Ambiente/0	82	75	122	265	2.2:1	2.9
2B	25 °/35	82	75	122	265	2.2:1	2.9
2C	25 °/65	82	75	122	265	2.2:1	2.9
2D	25 °/65	82	75	122	166	1.4:1	3.8
2E	26 °/51	82	75	122	265	2.2:1	2.9
2F	28 °/67	82	75	122	265	2.2:1	2.9
2G	24 °/64	82	75	122	166	1.4:1	3.8

10 La Tabla 3 enumera la distribución de tamaño de partícula para las tandas experimentales según se determinó por difracción láser inmediatamente después del procesamiento y nuevamente después de 1 día de exposición a 25°C y 60% de humedad relativa.

Tabla 3: Distribución de tamaño de partícula inicial y posterior a la exposición

Tanda #	% de Contenido amorfo	Distribución inicial de tamaño de partícula				Distribución de tamaño de partícula posterior a exposición				Estabilidad física
		X10 (µm)	X50 (µm)	X90 (µm)	Período (µm)	X10 (µm)	X50 (µm)	X90 (µm)	Período (µm)	
1A	17.9%	0.6	1.5	3.1	1.7	0.9	3.4	13.3	3.6	Inestable, fusionado
2B	5.3%	0.6	1.6	3.1	1.6	0.7	2.0	3.6	1.4	Inestable, parcialmente fusionado
2C	0.9%	0.6	1.5	2.8	1.5	0.6	1.6	2.9	1.5	Estable, no fusionando
2D	0.9%	0.6	1.5	2.7	1.4	0.6	1.5	2.8	1.5	Estable, no fusionando
2E	2.6%	0.5	1.3	2.6	1.6	0.5	1.4	2.7	1.5	Estable, no

Tanda #	% de Contenido amorfo	Distribución inicial de tamaño de partícula				Distribución de tamaño de partícula posterior a exposición				Estabilidad física
		X10 (µm)	X50 (µm)	X90 (µm)	Período (µm)	X10 (µm)	X50 (µm)	X90 (µm)	Período (µm)	
										fusionando
2F	0.9%	0.6	1.5	2.8	1.5	0.6	1.6	2.9	1.5	Estable, no fusionando
2G	2.3%	0.5	1.4	2.7	1.6	0.6	1.5	2.9	1.5	Estable, no fusionando

Como se muestra en la Figura 5, el análisis de la distribución de tamaño de partícula de la tanda de control 1A confirma la inestabilidad del GP micronizado estándar, como lo demuestra el aumento significativo en la distribución de tamaño de partícula de las partículas de GP micronizadas después de 1 día de exposición.

5 La figura 6A es una micrografía electrónica de la muestra de control 1A antes de la exposición que muestra una morfología amorfa con superficies y bordes rugosos y una mayor variabilidad de la forma. La Figura 6B es una micrografía electrónica de la muestra de control 1A después de la exposición que muestra que el material de GP amorfo micronizado inestable conduce a la fusión y aglomeración de las partículas de GP micronizadas.

10 En contraste, el análisis de la tanda 2D que se acondicionó de acuerdo con los parámetros de acondicionamiento en el proceso que se enumeran en la Tabla 2, mostró una estabilidad del tamaño de partícula. Como se muestra en la Figura 7, la distribución de tamaño de partícula fue esencialmente idéntica para el muestreo inicial y después de la exposición de 1 día a 25°C y 60% de humedad relativa. Se observaron resultados similares para la estabilidad de la distribución de tamaño de partícula para las muestras 2C, 2E, 2F y 2G (no mostradas).

15 Las micrografías electrónicas de la muestra acondicionada en proceso 2E muestran una estabilidad mejorada de las partículas de GP micronizadas acondicionadas. Como se muestra en la Figura 8A, las partículas de GP micronizadas acondicionadas muestran una morfología cristalina con superficies lisas y bordes definidos. Como se ve en la Figura 8B, las partículas de GP micronizadas acondicionadas muestran una estabilidad mejorada son fusión no aglomeración incluso después de la exposición al calor y la humedad. De acuerdo con lo anterior, el sistema de acondicionamiento en proceso descrito en este documento mejora la estabilidad de las partículas de GP micronizadas y evita la fusión y aglomeración de las partículas.

Ejemplos 2 y 3

25 Los ejemplos 2 y 3 proporcionan ejemplos de acondicionamiento en proceso de moléculas insolubles en agua utilizando un gas de acondicionamiento que contiene un solvente orgánico vaporizado (etanol) para promover el recocido. La budesonida y propionato de fluticasona se seleccionaron como compuestos representativos. Las condiciones de recocido se determinaron al seleccionar condiciones que promoverían la cristalización de la fracción amorfa bajo una atmósfera de etanol determinando las correspondientes isotermas de sorción de etanol.

Ejemplo 2

30 Se micronizó budesonida (16,17-(butilidenobis(oxi))-11,21-dihidroxo-, (11-β,16-α)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona 16,17-(butilidenobis(oxi))-11,21-dihidroxo-, (11-β,16-α)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona) utilizando un molino a escala de laboratorio ajustado a 75 psig de presión y presión de inyección de 80 psig. La budesonida cristalina se introdujo en el molino a chorro a una velocidad de carga de polvo de aproximadamente 25 ± 10% g/h. Se produjeron dos tandas de budesonida micronizada. Una no se sometió a un procesamiento adicional, mientras que la segunda se acondicionó para eliminar el contenido amorfo de acuerdo con la presente descripción.

35 La tanda 1 (no recocida/no acondicionada) no se sometió a ningún acondicionamiento térmico o de vapor. El gas nitrógeno se suministró seco al sistema (es decir, no se utilizaron solventes orgánicos) y el material micronizado se recolectó a temperatura ambiente. La tanda 1 se recolectó y se transfirió a un aislador purgado para el muestreo.

40 La tanda 2 (recocida/acondicionada) se acondicionó de acuerdo con la presente descripción utilizando un gas de acondicionamiento que incluía un vapor de etanol, con un objetivo de saturación relativa del 75% en la zona de acondicionamiento. Para formar el gas de acondicionamiento, se atomizó etanol (95% p/p) en gas nitrógeno utilizando una boquilla atomizadora de 0.21" con un índice de flujo de gas de atomizador estándar de 30 L/min (SLPM) y un índice de flujo de líquido de 32 g/min. El índice de flujo del gas de acondicionamiento se ajustó a 205 SLPM con una temperatura de entrada del humidificador de 185°C y una salida de la zona de acondicionamiento de 30°C. La presión de molienda del molino a chorro se suministró a 75 psig con una presión de inyección de 80 psig, resultando en un flujo de gas nominal del micronizador de 122 SLPM, junto con un flujo de gas de

acondicionamiento total (incluido el flujo de gas del atomizador) de 235 SLPM. La relación del gas de acondicionamiento con el gas de micronización (también denominado gas de suministro) (CMR) para esta configuración del proceso fue de 1.9:1, con un índice de flujo nominal total de gas del sistema de 357 SLPM. La tanda 2 se recolectó en un recolector de acero inoxidable de 0.5 L, se transfirió a un aislador purgado (<5% de HR) y se tomó una muestra para su análisis.

Ambas tandas de budesonida micronizada se analizaron para determinar la distribución de tamaño de partícula mediante la difracción con láser de Sympatec, con los resultados proporcionados en la Tabla 4. Como se puede ver en la Tabla 4, la tanda 2 (recocida) demostró una buena estabilidad física después de la micronización, mientras que la tanda 1 (no recocida) demostró una aglomeración potencial marcada por un cambio significativo en la distribución del tamaño.

Tabla 4: Distribución de tamaño de partícula de la budesonida micronizada.

Budesonida micronizada	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)	Periodo
Tanda 1 (no recocida)	0.6	2.3	5.4	2.1
Tanda 2 (recocida)	0.5	1.2	2.5	1.7

También se evaluó el contenido amorfo por sorción de vapor y morfología de partículas para ambas tandas. La Figura 9 proporciona la isoterma de sorción de vapor de etanol a 25°C para ambas tandas de budesonida micronizada. Como se puede ver en la Figura 9, la tanda 1 (no recocida, parte superior) permaneció sustancialmente amorfa (pérdida de peso al 60% p/p₀), mientras que la tanda 2 (recocida, parte inferior) fue estable y no mostró ningún evento de cristalización. La Figura 10 proporciona imágenes SEM del material de la tanda 1 y de la tanda 2, y como se puede ver con referencia a la Figura 10, el material recocido de la tanda 2 (derecha) presentó superficies más suaves y bordes más redondeados que el material no recocido de la tanda 1 (izquierda).

Ejemplo 3

Se micronizó el propionato de fluticasona (S-(fluorometil)-6α,9-difluoro-11β, 17-dihidroxo-16α-metil-3-oxoandrostano-1,4-dieno-17β-carbotioato, 17-propanoato) utilizando un molino a chorro a escala de laboratorio establecido a 65 psig de presión de trituración y 74 psig de presión de inyección. La fluticasona cristalina se cargó en el molino a chorro a una velocidad de carga de polvo de aproximadamente 25 ± 10% g/h. Se produjeron dos tandas de fluticasona micronizada. Una no se sometió a un procesamiento adicional, mientras que la segunda se acondicionó para eliminar el contenido amorfo de acuerdo con la presente descripción.

La tanda 1 (no recocida/no acondicionada) no se sometió a ningún acondicionamiento térmico o de vapor. El gas nitrógeno se suministró seco al sistema (es decir, no se utilizaron solventes orgánicos) y el material micronizado se recolectó a temperatura ambiente. La tanda 1 se recolectó y se transfirió a un aislador purgado para el muestreo.

La tanda 2 (recocida/acondicionada) se acondicionó de acuerdo con la presente descripción utilizando un gas de acondicionamiento que incluía un vapor de etanol, con un objetivo de saturación relativa del 75% en la zona de acondicionamiento. Para formar el gas de acondicionamiento, se atomizó etanol (95% p/p) en gas nitrógeno utilizando una boquilla atomizadora de 0.21" con un índice de flujo de gas de atomizador estándar de 30 L/min (SLPM) y un índice de flujo de líquido de 32 g/min. El índice de flujo del gas de acondicionamiento se ajustó a 205 SLPM con una temperatura de entrada del humidificador de 185°C y una salida de la zona de acondicionamiento de 30°C. A las presiones de molienda e inyección dadas al sistema, el flujo de gas del micronizador resultante fue nominalmente 108 SLPM, junto con un índice de flujo de gas de acondicionamiento total (que incluye el flujo de gas del atomizador) de 235 SLPM. La relación entre el gas de acondicionamiento y el gas de micronización (también denominado gas de suministro) (CMR) para este proceso fue de 2.2:1, con un flujo de gas total de 343 SLPM. La tanda 2 se recolectó en un recolector de acero inoxidable de 0.5 L, se transfirió a un aislador purgado (<5% de HR) y se tomó una muestra para su análisis.

Ambas tandas de fluticasona micronizada se analizaron para determinar la distribución de tamaño de partícula mediante difracción láser de Sympatec, con los resultados proporcionados en la Tabla 5. Como se puede ver en la Tabla 5, la tanda 2 (recocida) demostró una buena estabilidad física después de la micronización, mientras que la tanda 1 (no recocida) demostró una aglomeración marcada por un cambio en la distribución del tamaño.

Tabla 5: Distribución de tamaño de partícula del propionato de fluticasona micronizado.

Propionato de fluticasona micronizado	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)	Periodo
Tanda 1 (no recocida)	0.5	1.5	3.4	2.0
Tanda 2 (recocida)	0.5	1.4	3.1	1.9

También se evaluó el contenido amorfo por sorción de vapor y morfología de partículas para ambas tandas. La Figura 11 proporciona la isoterma de sorción de vapor de etanol a 25°C para ambas tandas de fluticasona micronizada. Como se puede ver en la Figura 11, la tanda 1 (no recocida, parte superior) permaneció sustancialmente amorfo (pérdida de peso al 60% p/p₀), mientras que la tanda 2 (recocida, parte inferior) fue estable y no mostró ningún evento de cristalización. La Figura 12 proporciona imágenes SEM del material de la tanda 1 y de la tanda 2, y como se puede ver por referencia a la Figura 10, el material recocido de la tanda 2 (derecha) presentó superficies más suaves y bordes más redondeados que el material no recocido de la tanda 1 (izquierda).

Ejemplo 4

Se produjeron tres tandas a escala ascendente de glicopirrolato micronizado (GP) a través de un sistema de micronización y acondicionamiento en proceso a gran escala de acuerdo con la presente descripción que utilizó un proceso de dos recolectores a aproximadamente 1 kg por lote. Los primeros dos tandas se fabricaron utilizando un solo lote de API cristalina sin procesar, mientras que el tercero usó una tanda diferente del mismo proveedor. Todas las tandas se produjeron en fechas diferentes utilizando la misma configuración de proceso que utilizó el mismo molino a chorro de 4" y el mismo entorno de acondicionamiento (es decir, un objetivo del 55% de HR a una temperatura de salida de la zona de acondicionamiento de 40°C).

El sistema se llevó al equilibrio en estado estable, con el molino a chorro operando a una presión de inyección de 68 psig y una presión de trituración de 48 psig para un flujo de gas micronizador de aproximadamente 36 SCFM. Nuevamente, el gas micronizador también sirvió como gas de suministro para el material micronizado. El índice de flujo de gas de acondicionamiento se suministró a aproximadamente 78 SCFM con una temperatura de salida del humidificador de 57°C. El agua se suministró a la boquilla atomizadora de 0.21" a una velocidad de flujo de líquido de 75.1 ml/min. La relación de gas de acondicionamiento a gas de micronización (CMR) se estableció a 2.2:1. El producto se recolectó en recolectores de acero inoxidable de 8 L, que se calentaron utilizando chaqueta térmica para evitar que el ambiente del recolector caiga por debajo de la temperatura del punto de rocío.

Una vez que el sistema alcanzó el estado estable, se cargó polvo en el molino a chorro a una velocidad nominal de 1 kg/h. Se realizó un cambio de recolector a la mitad de cada serie con una etapa de purga del recolector antes de cada cambio para evitar el riesgo de cualquier efecto posterior al proceso debido al vapor residual. Los recolectores se transfirieron a un aislador purgado (<5% de HR) para el muestreo y el empaque para evitar cualquier efecto posterior al proceso debido a la humedad ambiental.

Todas las tandas se analizaron para determinar la distribución de tamaño de partícula mediante difracción láser de Sympatec, con los resultados proporcionados en la Tabla 6. Se evaluaron n = 3 réplicas por recolector (se muestran los valores medios). Como se puede ver en la Tabla 6, la distribución de tamaño de partícula lograda en cada tanda mostró una buena reproducibilidad de tanda a tanda.

Tabla 6: Distribución de tamaño de partícula de GP micronizado/recocido

Glicopirrolato micronizado/recocido	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)	Periodo
Tanda A - Recolector 1	0.52	1.48	3.02	1.68
Tanda A - Recolector 2	0.52	1.47	2.99	1.69
Tanda B - Recolector 1	0.52	1.47	3.02	1.70
Tanda B - Recolector 2	0.52	1.46	2.99	1.70
Tanda C - Recolector 1	0.52	1.47	3.03	1.70
Tanda C - Recolector 2	0.51	1.45	2.96	1.69

Todas las tandas también se analizaron para determinar el contenido amorfo por sorción dinámica de vapor utilizando n = 2 réplicas por recolector. Los resultados se proporcionan en la Tabla 7, que refleja que el contenido amorfo alcanzado en cada tanda también mostró una buena reproducibilidad de tanda a tanda.

Tabla 7: Contenido amorfo de GP acondicionado

GP Micronizado/ recocido	Contenido amorfo calculado, recolector 1	Contenido amorfo calculado, recolector 2
Tanda A	2.65%	2.35%

ES 2 712 988 T3

GP Micronizado/ recocido	Contenido amorfo calculado, recolector 1	Contenido amorfo calculado, recolector 2
Tanda B	2.65%	2.40%
Tanda C	2.65%	2.45%

Ejemplo 5

5 Se micronizó sacarosa (sacarosa; α -D-glucopiranosil- (1 \rightarrow 2) - β -D-fructofuranosido) y se acondicionó utilizando el sistema de micronización/recocido a gran escala utilizado en el Ejemplo 4. Se suministró sacarosa en partículas al molino a chorro de 4" a una velocidad nominal de carga de polvo de 0.5 kg/h. Se produjeron dos tandas de sacarosa micronizada. Para la primera, el molino a chorro de 4" se ajustó a una presión de inyección de 80 psig y una presión de trituración de 70 psig. Para el segundo, el molino a chorro de 4" se ajustó a una presión de inyección de 80 psig y una presión de trituración de 76 psig. Se utilizaron lotes idénticos del material de entrada bruto para dispensar ambas tandas. Las condiciones del proceso para cada tanda se proporcionan en la Tabla 8.

10 La sacarosa A (no recocida/no acondicionada) no se sometió a ningún acondicionamiento térmico o de vapor. El gas nitrógeno se suministró seco al sistema y el sistema se ejecutó a temperatura ambiente. El molino a chorro funcionó a una presión de inyección de 80 psig y una presión de trituración de 70 psig para un flujo nominal de gas del micronizador de aproximadamente 45.0 SCFM. El índice de flujo de gas de acondicionamiento (temperatura ambiente, 0% de HR) se suministró a aproximadamente 61.0 SCFM. La relación de gas de acondicionamiento a gas micronizado (CMR) se estableció en 1.4:1. El producto se recolectó en recolectores de acero inoxidable 8 L, sin el uso de una chaqueta térmica.

15 El polvo se cargó en el molino a chorro a una velocidad de carga nominal de 0.5 kg/h. Se realizó un cambio de recolector a la mitad de cada serie. Los recolectores se transfirieron a un aislador purgado (<5% de HR) para el muestreo y el empaque para evitar cualquier efecto posterior al proceso debido a la humedad ambiental.

20 La sacarosa B (recocida/acondicionada) se acondicionó a una humedad relativa objetivo del 55% a una temperatura de salida de la zona de acondicionamiento de 40°C. El sistema se llevó al equilibrio en estado estable, con el molino a chorro operando a una presión de inyección de 80 psig y una presión de trituración de 76 psig para un flujo nominal de gas del micronizador de aproximadamente 49.4 SCFM. El índice de flujo de gas de acondicionamiento se suministró a aproximadamente 61.8 SCFM con una temperatura de salida del humidificador de 157.2°C. El agua se envió a una boquilla atomizadora de 0.21" a una velocidad de flujo de líquido de 76.2 ml/min. La relación de gas de acondicionamiento a gas micronizado (CMR) se estableció en 1.4:1. El producto se recolectó en recolectores de acero inoxidable de 8 L, que se calentaron utilizando chaqueta térmica para evitar que el ambiente del recolector caiga por debajo de la temperatura del punto de rocío.

30 Una vez que el sistema alcanzó el estado estable, se cargó el polvo en el molino a chorro a una velocidad de 0.5 kg/h. Se realizó un cambio de recolector a la mitad de cada serie, incluida una etapa de purga del sistema antes de cada cambio para evitar el riesgo de cualquier efecto posterior al proceso debido al vapor residual. Los recolectores se transfirieron a un aislador purgado (<5% de HR) para el muestreo y el empaque para evitar cualquier efecto posterior al proceso debido a la humedad ambiental.

Tabla 8: Condiciones de proceso para la producción de tandas de sacarosa micronizadas

35

Tanda	Velocidad de carga de polvo nominal	Presión de trituración de molino a chorro	Presión de inyección de molino a chorro	Índice de flujo de Micronizador nominal	CMR	Índice de flujo de gas de acondicionamiento nominal	Índice de flujo de líquido aproximadamente	Acondicionamiento objetivo
#	kg/h	psi	psi	SCFM	-	SCFM	ml/min	°C/% de HR
Sacarosa A	0.5	70	80	45.2	1.4	61.0	N/A	18/0
Sacarosa B	0.5	76	80	49.4	1.4	61.8	76.2	40/55

5 Ambas tandas de sacarosa micronizadas se analizaron para determinar la distribución de tamaño de partícula mediante difracción con láser Sympatec. Los resultados del análisis se proporcionan en la Tabla 9 y la Figura 15. La sacarosa A no se probó después de la exposición, sin embargo, la fusión del material en la estabilidad se confirmó mediante observación visual, lo que demuestra un polvo inestable. La sacarosa B se expuso a un ambiente de 25°C/60% de HR y mostró una buena estabilidad incluso después de la exposición. La Figura 15 muestra la distribución de tamaño de partícula observada en la sacarosa B después de que se hizo recientemente y luego se expuso a un ambiente de 25°C/60% de HR.

Tabla 9: Distribución de tamaño de partícula de la sacarosa micronizada

# de tanda	Distribución inicial de tamaño de partícula				Distribución de tamaño de partícula T = 1 día a 25°C/60% de HR				Estabilidad física
	X10 (µm)	X50 (µm)	X90 (µm)	Período (µm)	X10 (µm)	X50 (µm)	X90 (µm)	Período (µm)	
Sacarosa 1	0.5	1.7	4.5	2.4	NT	NT	NT	NT	Inestable, fusionada
Sacarosa 2	0.6	2.2	4.9	1.9	0.7	2.5	5.2	1.9	Estable, no fusionada

10 También se evaluó el contenido amorfo por sorción de vapor y morfología de partículas para ambas tandas de sacarosa micronizada. La Figura 13 proporciona la isoterma de sorción de vapor de agua a 25°C para ambas tandas de sacarosa micronizada. Como se puede ver en la Figura 13, la sacarosa A (no recocida, parte superior) se mantuvo sustancialmente amorfa (pérdida de peso a 30% p/p₀), mientras que la sacarosa B (recocida, parte inferior) era estable y no mostró ningún evento de cristalización. La figura 14 proporciona formación de imágenes SEM del material de la sacarosa A y la sacarosa B, y como se puede ver en referencia a la figura 14, el material recocido de la sacarosa B (derecha) presentó superficies más suaves y bordes más redondeados que el material no recocido de la sacarosa A (izquierda).

Ejemplo 6

20 El compuesto A, un nuevo antagonista muscarínico bifuncional y agonista beta2 (IUPAC: sal de 7-[(1R)-2-[2-[2-fluoro-5-[[4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]fenil]etilamino]-1-hidroxo-etil]-4-hidroxo-3H-1,3-benzotiazol-2-ona; di[ácido [(1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxo-norbornan-1-il]metanosulfónico]), se seleccionó para micronización y posterior eliminación del solvente utilizando etapas de acondicionamiento primaria y secundaria. El compuesto A retuvo ~5% de solvente residual de alcohol isopropílico después de la fabricación. El compuesto A se micronizó y acondicionó utilizando un sistema de acondicionamiento en proceso de acuerdo con la presente descripción que incluía un molino a chorro de 1". Las condiciones del proceso se seleccionaron para promover el intercambio de solvente para reducir o eliminar el alcohol isopropílico residual y reemplazar el alcohol isopropílico directamente por agua o con etanol y luego con agua. Se produjeron tres tandas del Compuesto A micronizado como se describe en la Tabla 10. A continuación, se utilizaron lotes idénticos del material de entrada bruto para dispensar las tres tandas.

30 Tabla 10

Descripción de tanda	Velocidad de carga de polvo nominal	Presión de molienda de molino a chorro	Presión de inyección de molino a chorro	Temp.	% de Sat. Relativa	Rendimiento de tanda
-	g/h	psi	psi	° C	% de RS	%
Sin acondicionamiento	25 ± 2	70	80	21	0	49%
29°C/69% de HR	25 ± 2	70	80	29	69	62%
30C/53% de RS (etanol)	25 ± 2	70	80	30	53	53%

La tanda 1 (no recocida) no sufrió ningún acondicionamiento térmico o de vapor. El gas nitrógeno se suministró seco al sistema y funcionó a temperatura ambiente (es decir, no se utilizó calor ni vapor de solvente). El índice de flujo de

gas de acondicionamiento total fue de 255 SLPM. El índice de flujo de gas de micronización fue de aproximadamente 110 SLPM a las presiones de molienda dadas, lo que dio una relación de gas de acondicionamiento a gas de micronización (CMR) de 2.3:1 y un flujo de gas total de 365 SLPM. La tanda 1 se recolectó y se transfirió a un aislador purgado para el muestreo.

5 La tanda 2 (acondicionada con vapor de agua a 29°C/69% de HR) se acondicionó utilizando un gas de acondicionamiento que proporcionaba vapor de agua a 69% de humedad relativa (HR) en la zona de acondicionamiento. El gas de acondicionamiento se formó al atomizar agua en gas de nitrógeno utilizando una boquilla atomizadora de 0.21", con un índice de flujo de gas de atomizador fijo de 35 L/min estándar (SLPM) y un índice de flujo de líquido de 7 g/min. La velocidad de flujo de gas de acondicionamiento se ajustó a 220 SLPM con
10 una temperatura de entrada del humidificador de 100°C y una salida de la zona de acondicionamiento de 29°C. El índice de flujo de gas de acondicionamiento total, que incluye el atomizador, fue de 255 SLPM. El índice de flujo de gas de micronización fue de aproximadamente 110 SLPM en las presiones de molienda dadas, dando una relación de gas de acondicionamiento a gas de micronización (CMR) de 2.3:1 y un flujo de gas total de 365 SLPM. La tanda 2 se recolectó en un recolector de acero inoxidable de 0.5 L, se transfirió a un aislador purgado (<5% de HR) y se
15 tomó una muestra para análisis.

La tanda 3 (acondicionamiento primario con etanol a 30°C/53% de RS; acondicionamiento secundario con agua a 30°C/67% de HR) se acondicionó utilizando un gas de acondicionamiento que incluye vapor de etanol, con un objetivo de 75% de saturación relativa En la zona de acondicionamiento. El gas de acondicionamiento se formó al atomizar etanol (95% p/p) en gas nitrógeno utilizando una boquilla atomizadora de 0.21", con un índice de flujo de
20 gas de atomizador fijo de 35 L/min estándar (SLPM) y un índice de flujo de líquido de 28 g/min. El índice de flujo del gas de acondicionamiento se ajustó a 220 SLPM con una temperatura de entrada del humidificador de 150°C y una salida de la zona de acondicionamiento de 30°C. El índice de flujo del gas de micronización fue de aproximadamente 110 SLPM a las presiones de molienda dadas, dando una relación de gas de acondicionamiento a gas de micronización (CMR) de 2.3:1 y un flujo de gas total de 365 SLPM. Luego de finalización del acondicionamiento con etanol, se detuvo el flujo de líquido de etanol y el proceso se ajustó para proporcionar un gas de acondicionamiento que contenía vapor de agua. Se ajustó la temperatura de entrada del humidificador de a 100°C y luego se cargó
25 agua en el sistema a una velocidad de flujo de 7 g/min a una temperatura de salida CZ y una temperatura del recolector de 30°C. El material se acondicionó de forma secundaria en el recolector con un gas de acondicionamiento que contenía vapor de agua 67% de HR. La tanda 3 se recolectó en un recolector de acero inoxidable de 0.5 L, transferido a un aislador purgado (<5% de HR) y muestreado para análisis.
30

Todas las tres tandas se analizaron para determinar la distribución de tamaño de partícula mediante difracción láser de Sympatec, con los resultados mostrados en la Tabla 11. La distribución de tamaño de partícula del Compuesto A acondicionado demuestra una buena reproducibilidad, y la distribución de tamaño de partícula del Compuesto A acondicionado es consistente con el material micronizado no recocado.

35 Tabla 11

Compuesto A, PSD	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
Bruto (sin moler)	1.1	3.7	16.3
No recocado	0.6	1.6	3.1
30°C/70% de HR	0.6	1.6	3.1
30°C/55% de RS (etanol); 30°C/70% de HR (agua)	0.6	1.7	3.2

También se analizó el contenido de solvente residual del material de diferentes tandas. La Tabla 12 muestra el contenido de solvente residual de los materiales de cada tanda según lo evaluado por análisis de GC. El solvente residual se elimina parcialmente utilizando acondicionamiento primario (etanol) y secundario (agua). El material que
40 se trató mediante un proceso de acondicionamiento secundario mostró un reemplazo mayor de la API.

Tabla 12

Tandas de compuesto A	% de IPA (p/p)	% de EtOH (p/p)	% de Agua
Bruto (sin moler)	4.7%	0.0%	3.1%
No recocado	3.9%	0.2%	3.0%
30°C/70% de HR	3.6%	0.1 %	3.4%
30°C/55% de RS; 30°C/70% de HR	2.1%	1.2%	3.4%

Ejemplo 7

Se recibió el compuesto A (IUPAC: sal de 7-[(1R)-2-[2-[2-fluoro-5-[[4-(2-isopropiltiazol-4-carbonil)-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-9-il]metil]fenil]etilamino]-1-hidroxo-etil]-4-hidroxo-3H-1,3-benzotiazol-2-ona; di[ácido [(1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxo-norbornan-1-il]metanosulfónico]) con un contenido residual de etanol de 3.8%. Este material se había micronizado y acondicionado previamente de acuerdo con la presente descripción para reducir la presencia de isopropilo (IPA) y etanol (EtOH) por intercambio/eliminación de solvente. El material se expuso a otro gas de acondicionamiento que incluía vapor de agua y se mezcló con el gas de acondicionamiento en una zona de acondicionamiento durante aproximadamente 1.5 horas. Como se muestra en la Tabla 13, el IPA y EtOH residual se eliminaron casi por completo y aumentó el contenido de agua del material.

Tabla 13

Compuesto micronizado de tanda A	% de IPA (p/p)	% de EtOH (p/p)	% de de agua
Recibido	0.1%	3.8%	3.1%
30°C/70% de HR (agua)	0.0%	0.1%	3.6%

REIVINDICACIONES

1. Un método para acondicionar un material cristalino micronizado que comprende:
aerolizar partículas cristalinas micronizadas dentro de un gas de suministro, en el que dichas partículas cristalinas micronizadas contienen uno o ambos de un material amorfo y un solvente residual;
- 5 mezclar continuamente las partículas cristalinas micronizadas con un gas de acondicionamiento que comprenden un gas portador y un vapor de solvente en una cámara;
mantener las partículas cristalinas micronizadas aerolizadas en contacto con el gas de acondicionamiento durante suficiente tiempo para resultar en el recocido de dichas partículas cristalinas micronizadas, en las que dicho recocido resulta en uno o ambos de la reducción de la presencia del material amorfo o la reducción en la cantidad de solvente residual; y separar las partículas cristalinas micronizadas del gas de acondicionamiento.
- 10 2. El método de la reivindicación 1, en el que el material cristalino micronizado se mezcla con el gas de acondicionamiento durante entre 0.1 a 600 segundos antes de que el material cristalino micronizado salga de la zona de acondicionamiento.
- 15 3. El método de la reivindicación 1, en el que el material cristalino micronizado es soluble en agua, el vapor de solvente incluido en el gas de acondicionamiento es un vapor de solvente acuoso, y el gas de acondicionamiento se proporciona a una temperatura que varía desde 20°C hasta 100°C y a una humedad relativa que varía desde 0.05% hasta 95%.
- 20 4. El método de la reivindicación 1, en el que material cristalino micronizado no es soluble en agua, el vapor de solvente incluido en el gas de acondicionamiento es un vapor de solvente orgánico, y el gas de acondicionamiento se proporciona a una temperatura que varía desde 20°C hasta 100°C y a una saturación relativa de un solvente no acuoso en el rango de 0.05% a 95%.
- 25 5. El método de la reivindicación 1, en el que material cristalino micronizado es una mezcla de materiales solubles en agua y no solubles en agua, el vapor de solvente incluido en el gas de acondicionamiento comprende un vapor de solvente acuoso y un vapor de solvente orgánico, y el gas de acondicionamiento se suministra a una temperatura que varía desde 10°C hasta 100°C y a una humedad relativa del solvente acuoso en el rango de 0.05% a 95% y saturación relativa del solvente no acuoso en el rango de 0.05% a 95%.
- 30 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el material cristalino micronizado se produce utilizando un molino a chorro y se aeroliza en el flujo de gas del molino a chorro.
- 35 7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el gas de acondicionamiento se mezcla con el material cristalino micronizado aerolizado en una relación de 1 a 10 partes del gas de acondicionamiento con 1 parte del material cristalino micronizado aerolizado.
- 40 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el gas de acondicionamiento se suministra a una velocidad de flujo que varía desde aproximadamente 25 pies cúbicos estándar por minuto (SCFM) hasta 300 SCFM o 200 SCFM mientras que se mezcla con el material cristalino micronizado.
- 45 9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el gas de acondicionamiento comprende gas de nitrógeno.
- 100 10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el material cristalino micronizado se mezcla con el gas de acondicionamiento en una cámara cerrada.
- 105 11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que las partículas cristalinas micronizadas comprenden glicopirrolato.
- 110 12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que las partículas cristalinas micronizadas comprenden budesonida.
- 115 13. Un sistema para acondicionamiento en proceso de un material cristalino micronizado que comprende:
una zona de micronización que comprende un dispositivo para micronizar por lo menos un material cristalino;
- 120 una zona de mezcla en comunicación fluida con la zona de micronización, en la que por lo menos un material cristalino micronizado se suministra desde la zona de micronización hasta la zona de mezcla y allí se mezcla con un gas de acondicionamiento;
- 125 una zona de suministro de gas de acondicionamiento en comunicación fluida con la zona de mezcla, la zona de suministro de gas de acondicionamiento que proporciona el gas de acondicionamiento a una temperatura deseada y

- concentración de vapor de solvente a la zona de mezcla que se va a mezclar con por lo menos un material cristalino micronizado;
- 5 una zona de acondicionamiento en comunicación fluida con la zona de mezcla, en la que la mezcla de por lo menos un material cristalino micronizado y el gas de acondicionamiento se suministra y permanece en la zona de acondicionamiento durante un tiempo de residencia deseado;
- una zona de separación y recolección, en la que el material cristalino micronizado acondicionado se separa del gas de acondicionamiento y se recolecta el agente activo condicionado.
- 10 14. El sistema de la reivindicación 13, en el que el material cristalino micronizado es soluble en agua y la zona de suministro de gas de acondicionamiento se configura para proporcionar el gas de acondicionamiento a una temperatura que varía desde 20°C hasta 100°C y a una humedad que varía desde 0.05% hasta 90% humedad relativa.
- 15 15. El sistema de la reivindicación 13, en el que el material cristalino micronizado no es soluble en agua y la zona de suministro de gas de acondicionamiento se configura para proporcionar el gas de acondicionamiento a una temperatura que varía desde 20°C hasta 100°C y a una saturación relativa de un solvente no acuoso en el rango de 0.05% a 90% en la corriente de gas de acondicionamiento que fluye.
- 20 16. El sistema de la reivindicación 13, en el que el material cristalino micronizado es una mezcla de materiales solubles en agua y no solubles en agua, y la zona de suministro de gas de acondicionamiento se configura para proporcionar el gas de acondicionamiento a una temperatura que varía desde 20°C hasta 30°C y a una humedad relativa de 50 a 75% y una saturación relativa de un solvente no acuoso en el rango de 50% a 75% en la corriente de gas de acondicionamiento que fluye.
17. El sistema de la reivindicación 13, en el que la zona de suministro de gas de acondicionamiento se configura para proporcionar el gas de acondicionamiento a una temperatura de aproximadamente 25°C y con una humedad de aproximadamente 65% humedad relativa.
- 25 18. El sistema de la reivindicación 13, en el que la zona de acondicionamiento se configura para mantener la mezcla de por lo menos un material cristalino micronizado y el gas de acondicionamiento dentro de la zona de acondicionamiento durante un tiempo de residencia de entre 0.5 a 60 segundos, preferiblemente entre 1 y 10 segundos y preferiblemente 3 segundos.
19. El sistema de la reivindicación 13, en el que la zona de micronización comprende un molino a chorro configurado para micronizar por lo menos un material cristalino.
- 30 20. El sistema de la reivindicación 16, en el que la zona de suministro de gas de acondicionamiento se configura para proporcionar el gas de acondicionamiento a la zona de mezcla a una velocidad de flujo que varía desde 150 pies cúbicos estándar por minuto (SCFM) hasta 300 SCFM y preferiblemente desde 35 SFM hasta 200 SCFM.
- 35 21. El sistema de la reivindicación 13, en el que la zona de mezcla comprende un ensamble de cabezal de dispersión, y en el que el gas de acondicionamiento y el material cristalino micronizado se mezclan en el ensamble de cabezal de dispersión.
- 40 22. El sistema de la reivindicación 21, en el que el ensamble de cabezal de dispersión comprende un cabezal de mezcla configurado para controlar la mezcla del gas de acondicionamiento y por lo menos un material cristalino micronizado, y el cabezal de mezcla comprende una entrada de boquilla de inyección configurada para suministrar el gas de acondicionamiento a una boquilla de inyección, y en el que el cabezal de mezcla comprende una entrada de gas de suministro configurada para suministrar el material cristalino micronizado a la boquilla de inyección, y en el que la boquilla de inyección se configura para mezclar el gas de acondicionamiento con por lo menos un material cristalino micronizado.
- 45 23. El sistema de la reivindicación 13, en el que el tiempo de residencia en la zona de acondicionamiento de la mezcla del material cristalino micronizado y el gas de acondicionamiento se puede modificar al ajustar la geometría de la zona de acondicionamiento.
24. El sistema de la reivindicación 13, en el que el tiempo de residencia en la zona de acondicionamiento de la mezcla del material cristalino micronizado y el gas de acondicionamiento se puede modificar al ajustar la velocidad en la cual la mezcla del material cristalino micronizado y el gas de acondicionamiento se suministra desde la zona de mezcla hasta la zona de acondicionamiento.
- 50 25. El sistema de la reivindicación 13, en el que la zona de separación y recolección comprende un recolector de ciclones.

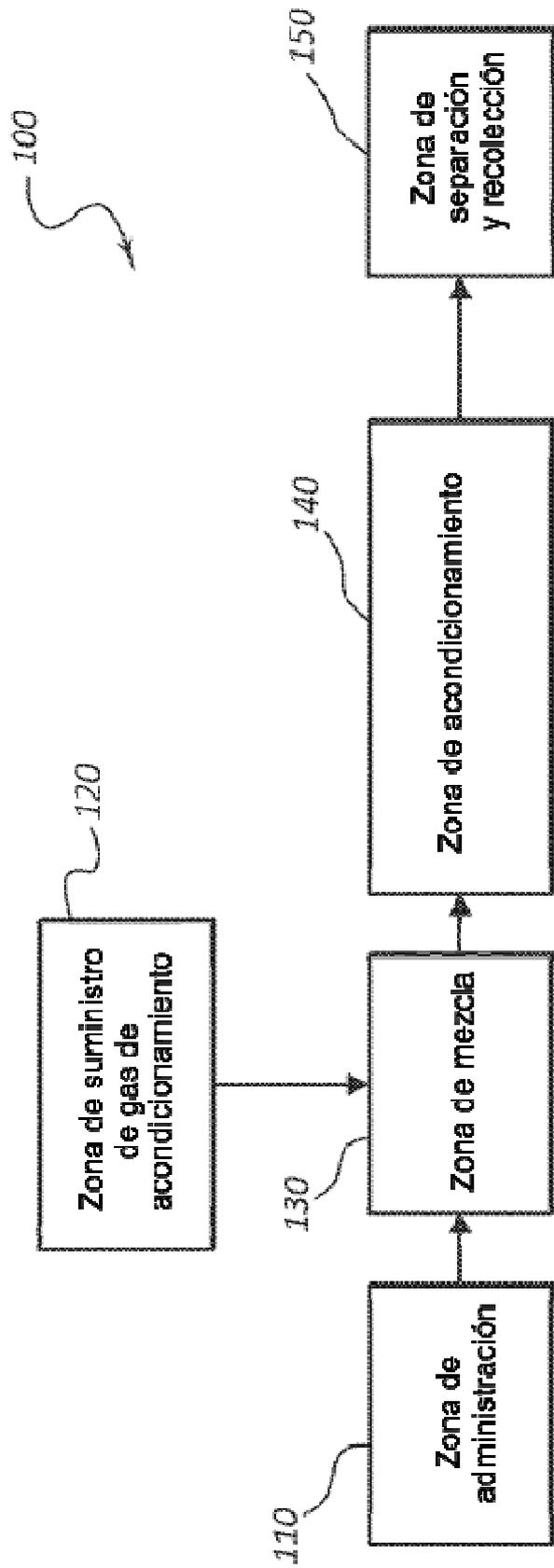


FIG. 1

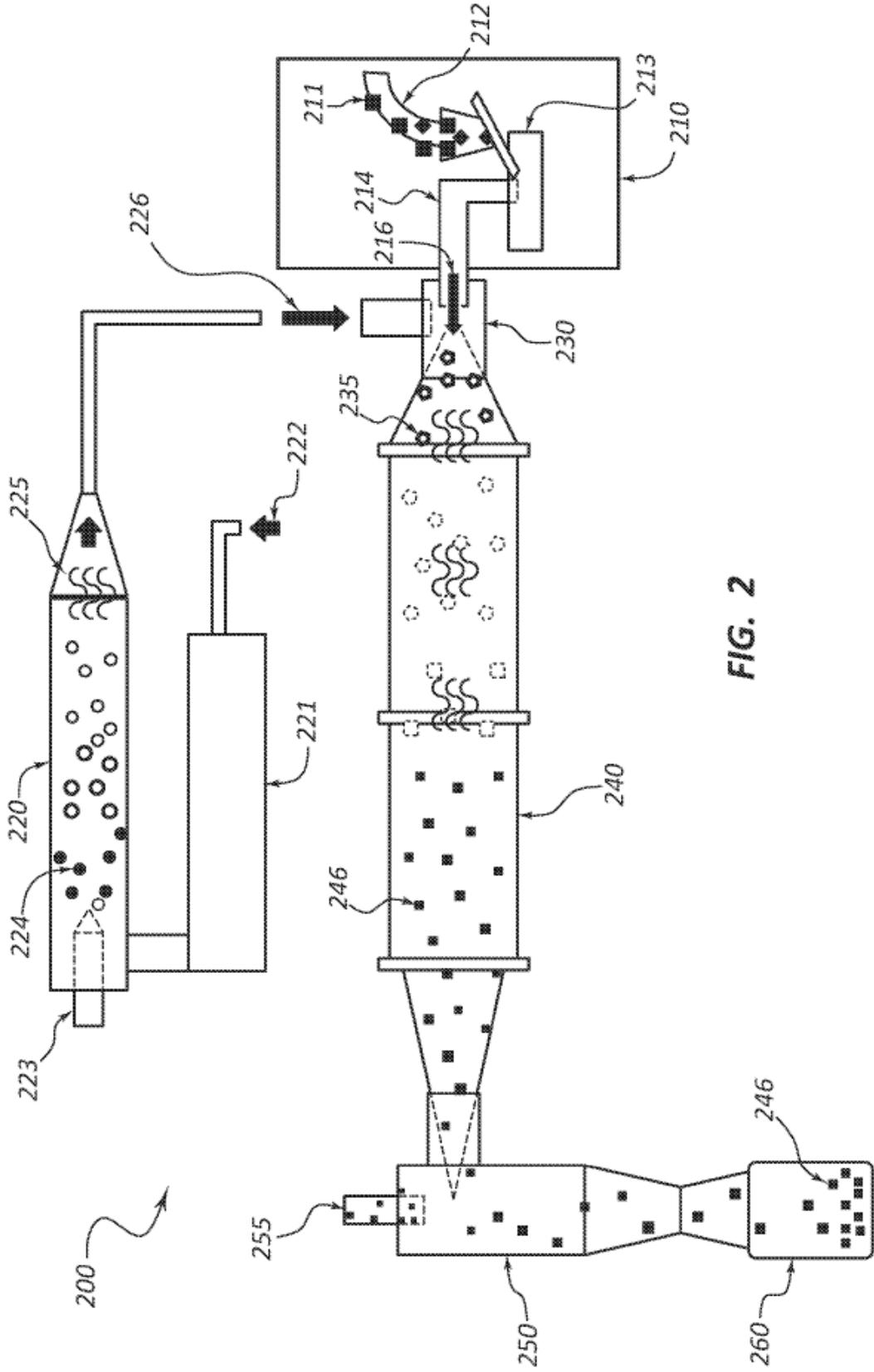


FIG. 2

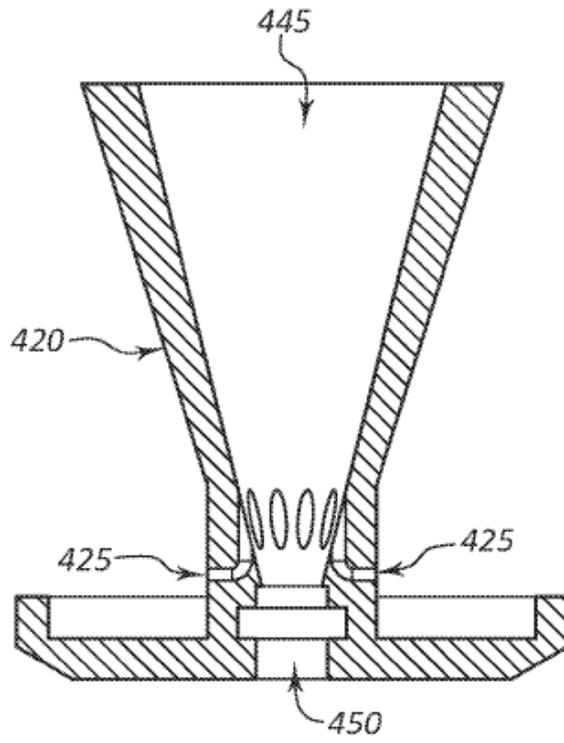


FIG. 4A

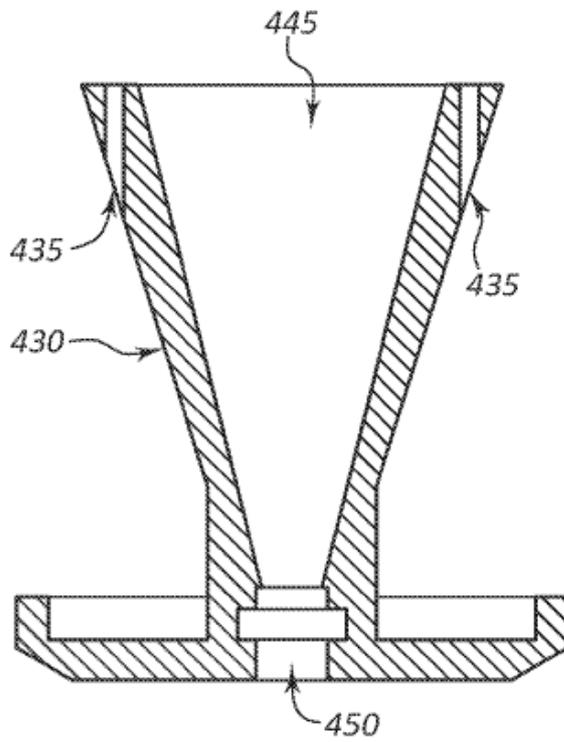
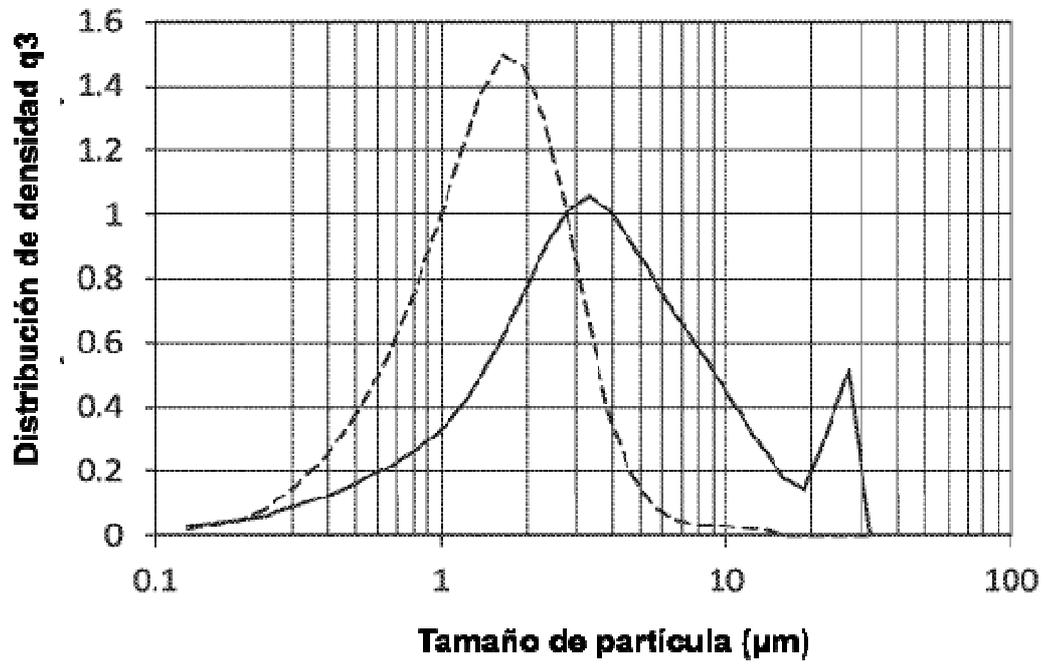


FIG. 4B

Gráfica de pPSD: distribución de densidad



———— 1A: posterior a exposición a - - - - - 1A: inicial a 25°C/80 % de HR

FIG. 5

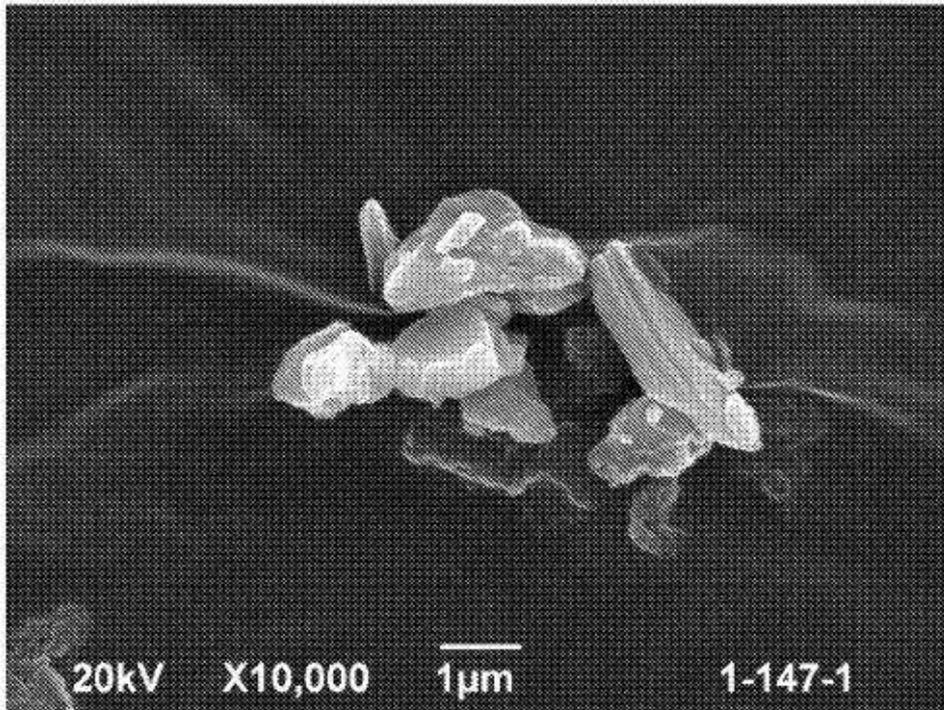


FIG. 6A

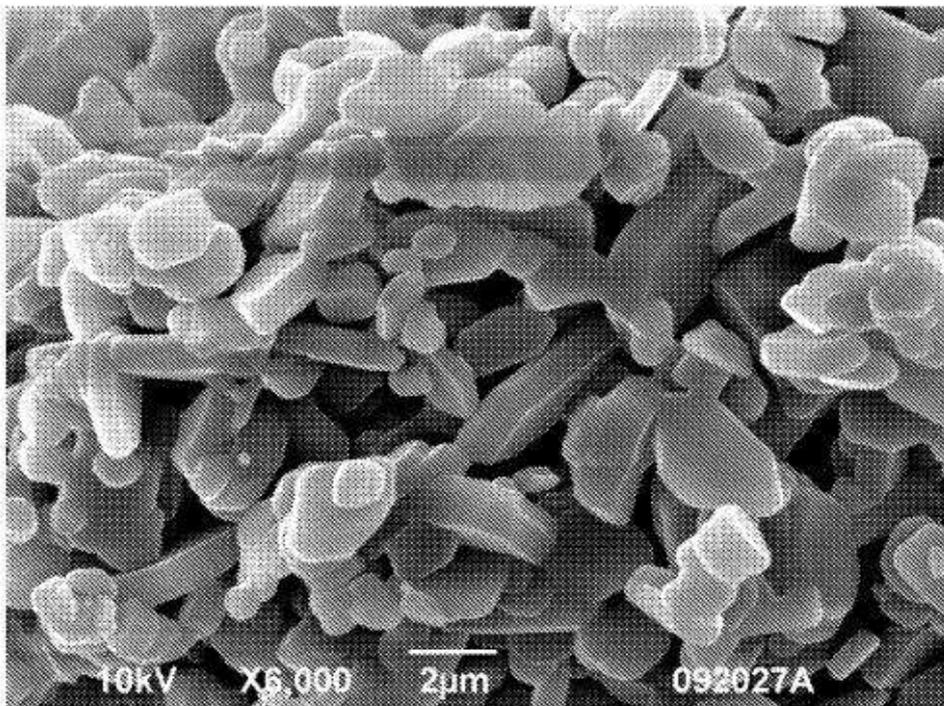


FIG. 6B

Gráfica de pPSD: distribución de densidad

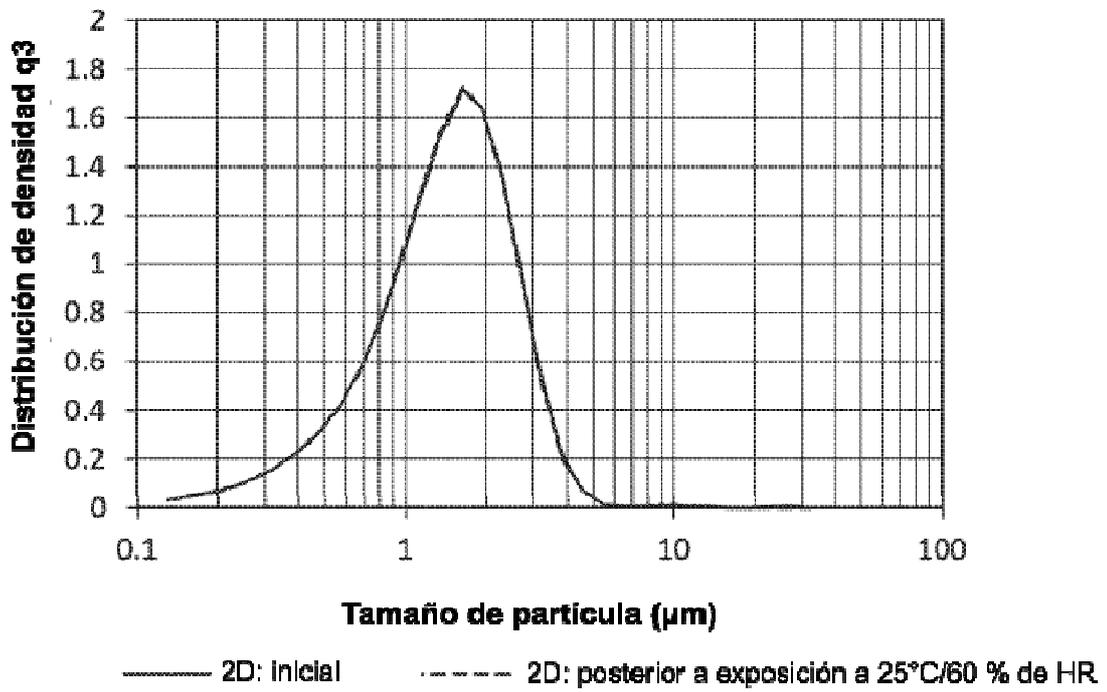


FIG. 7

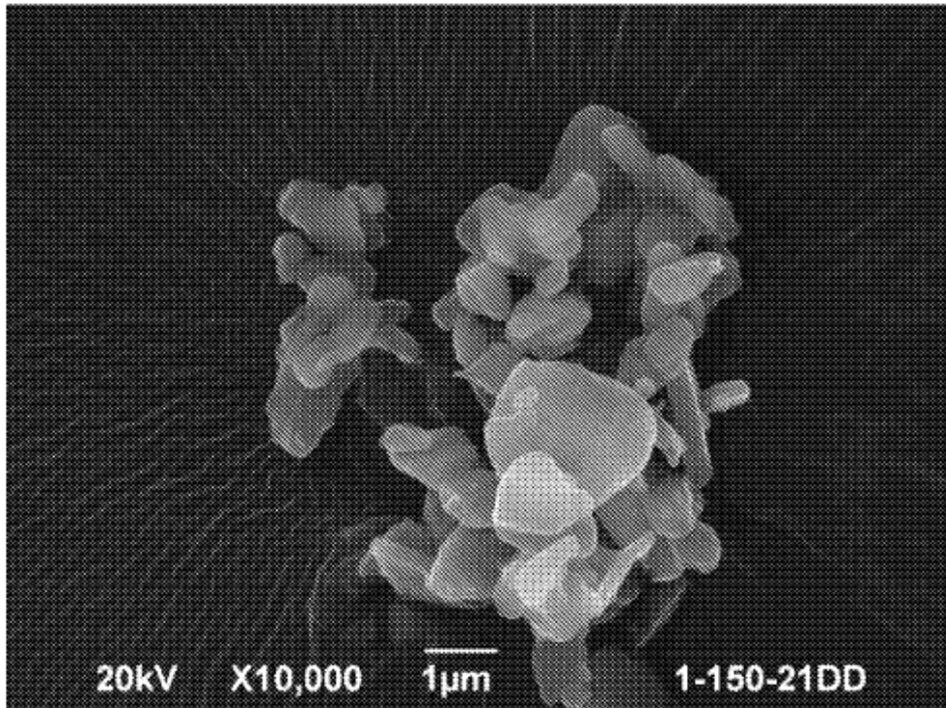


FIG. 8A

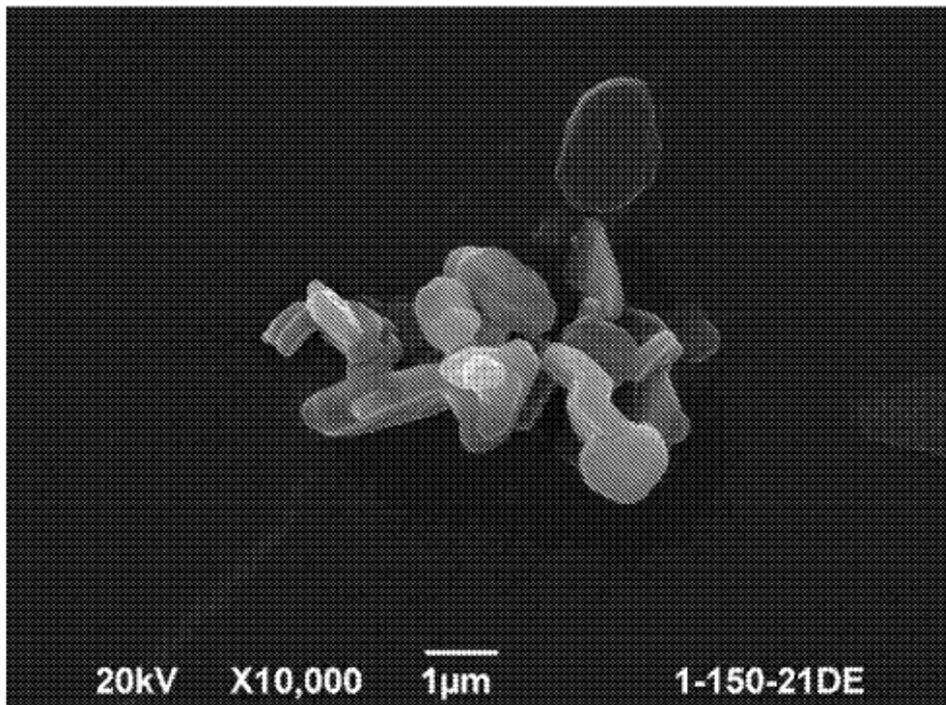


FIG. 8B

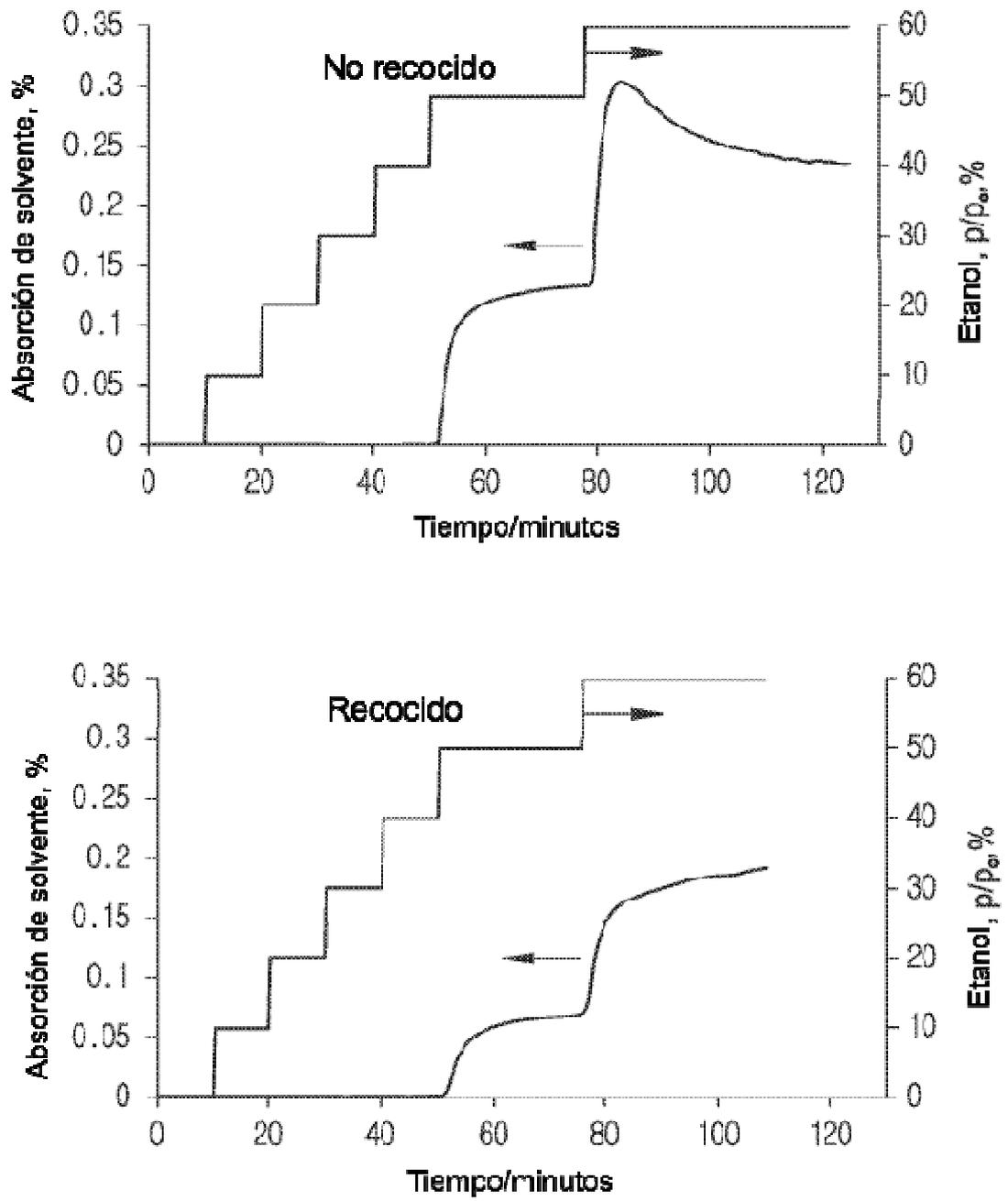


FIG. 9

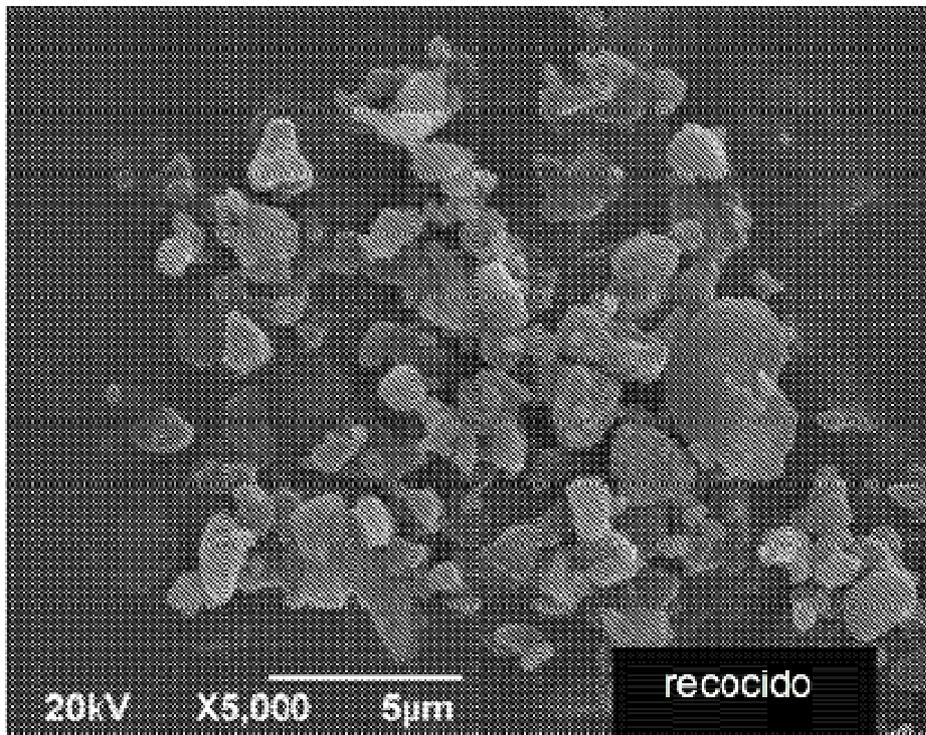
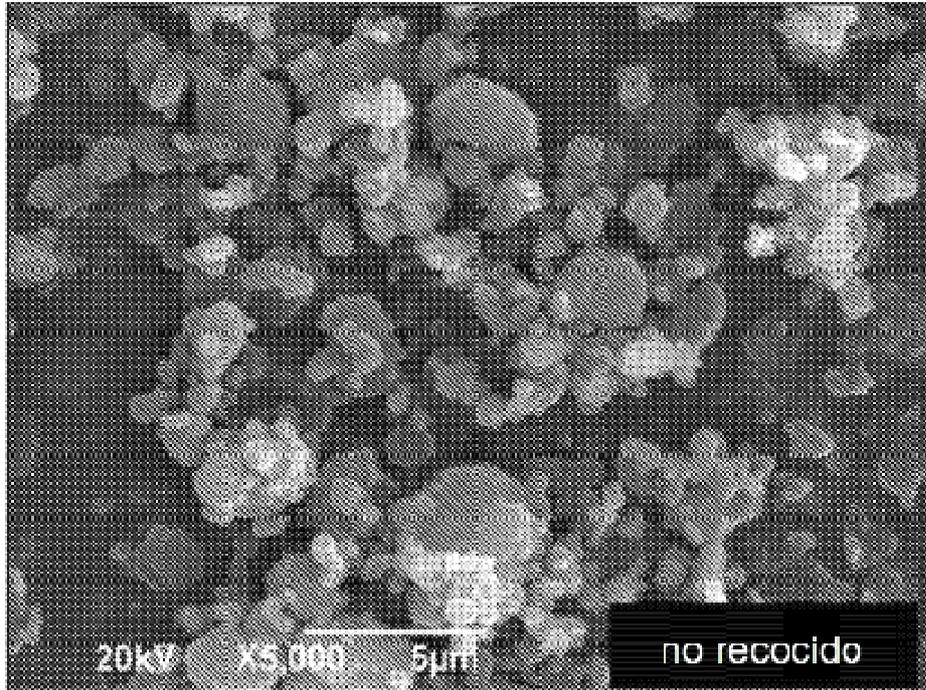


FIG. 10

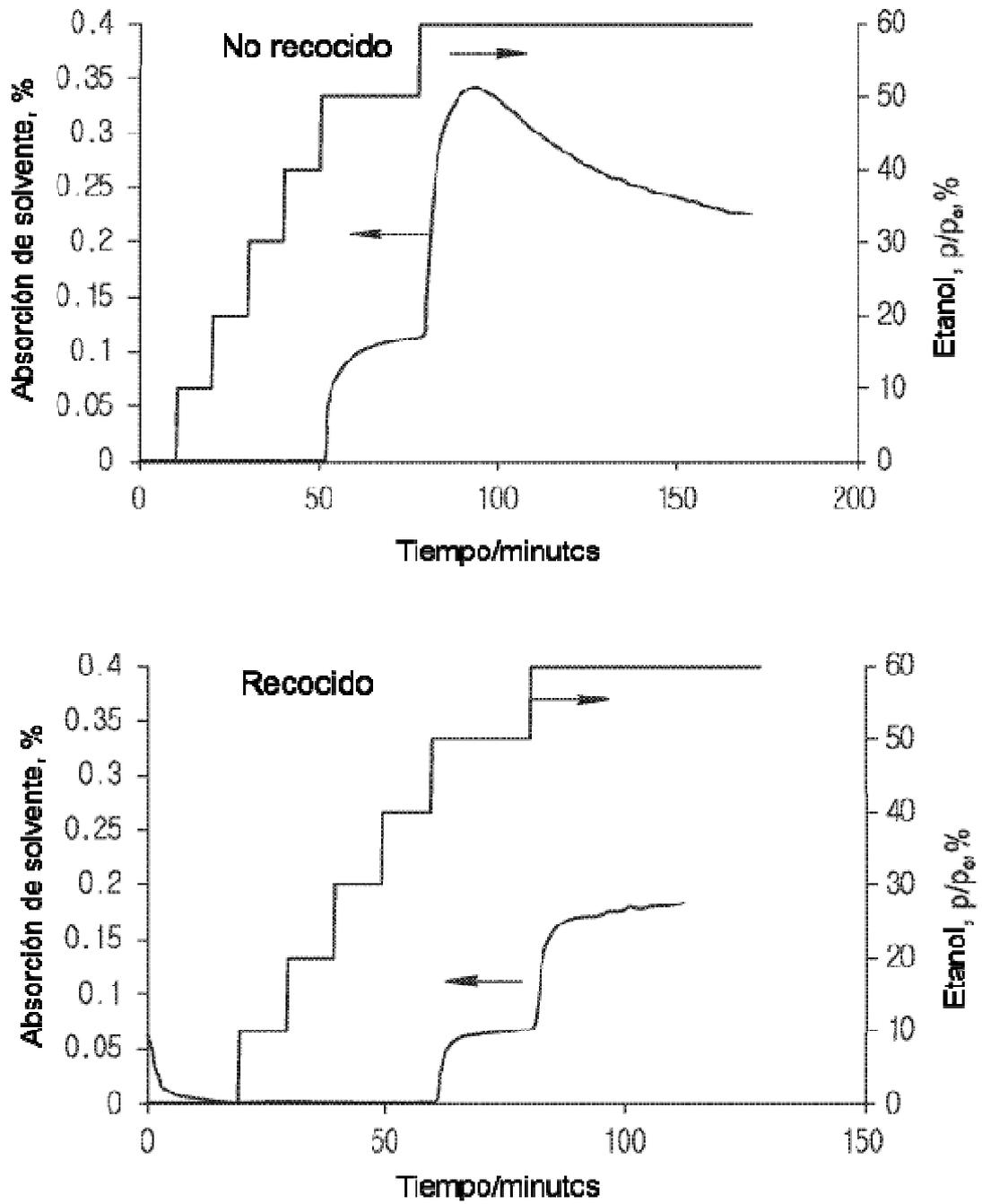


FIG. 11

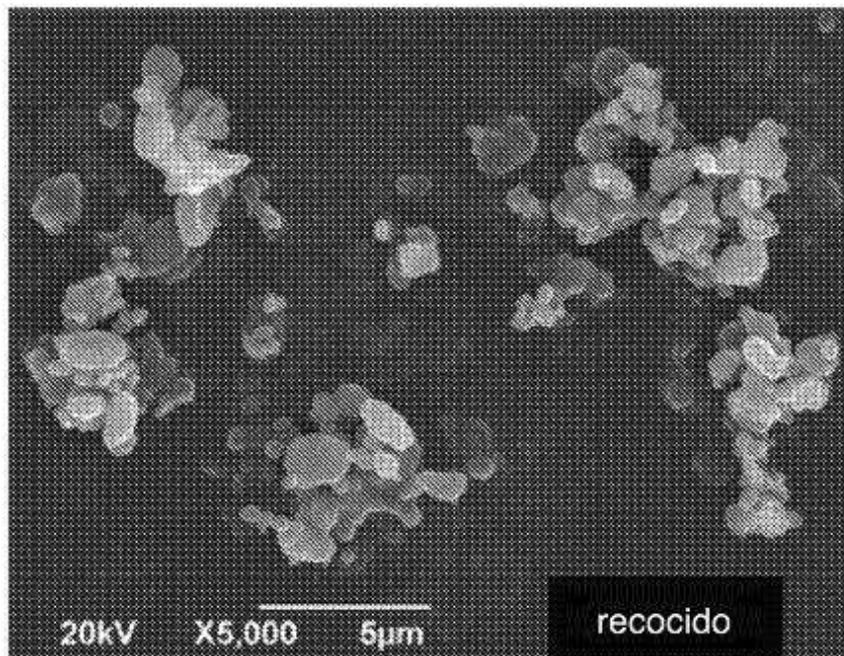
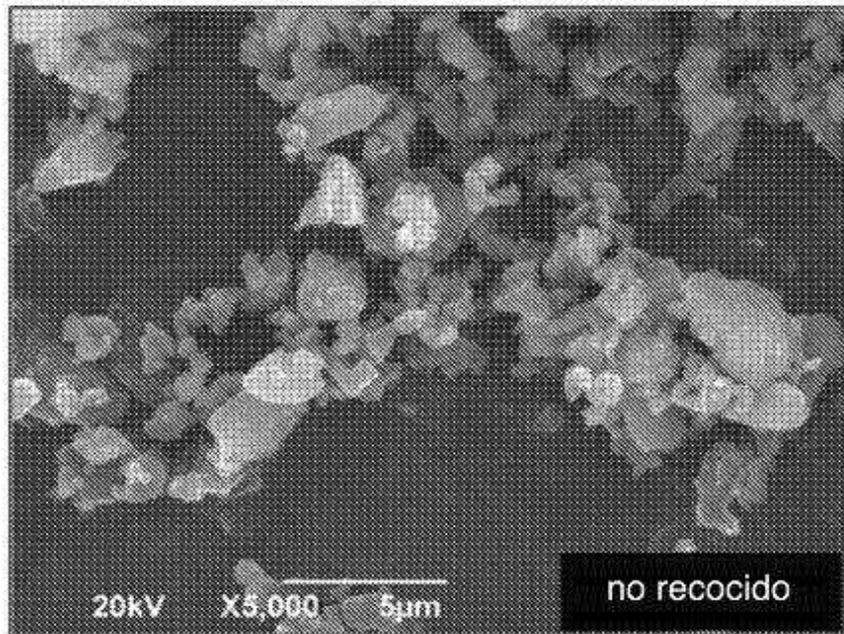


FIG. 12

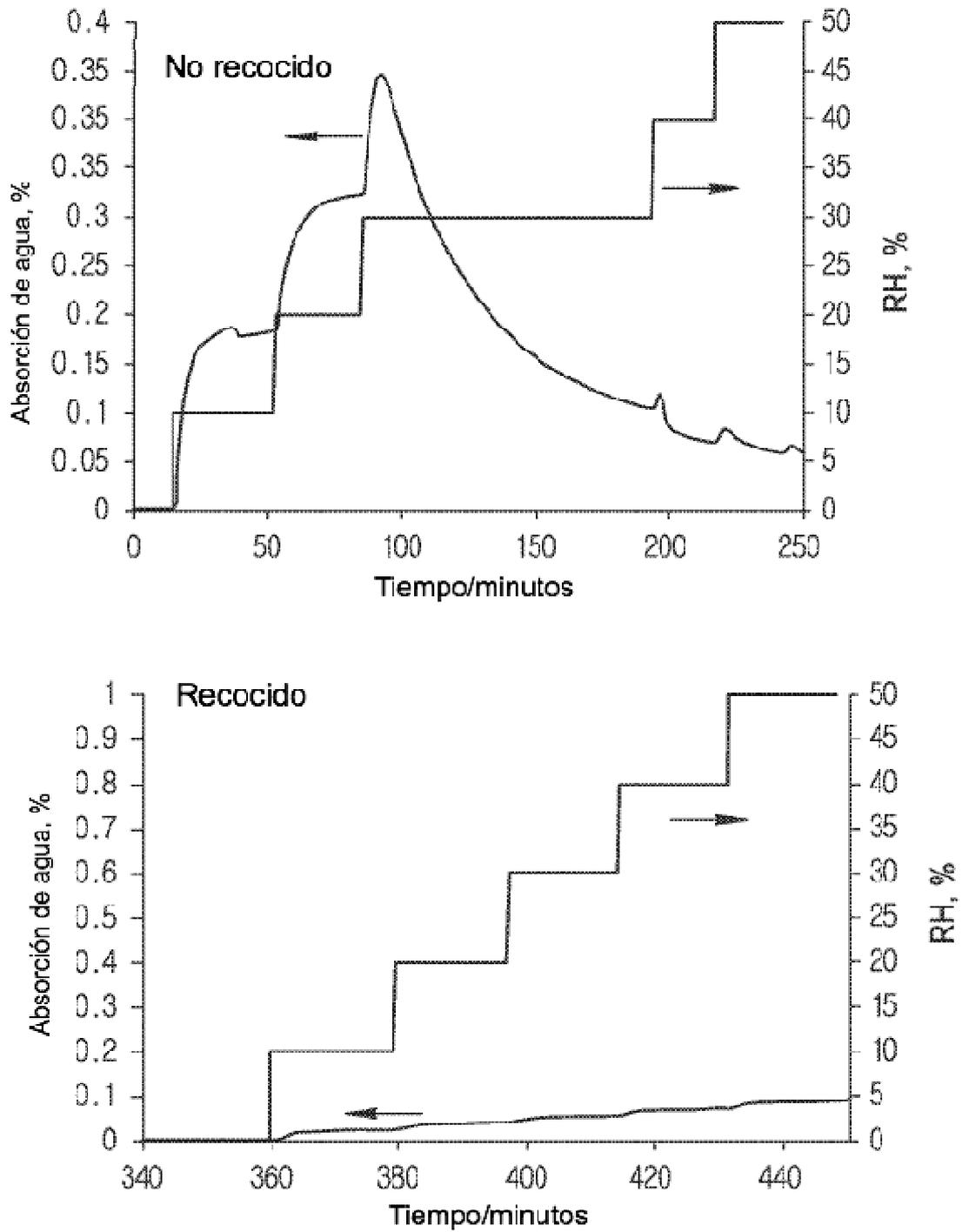


FIG. 13

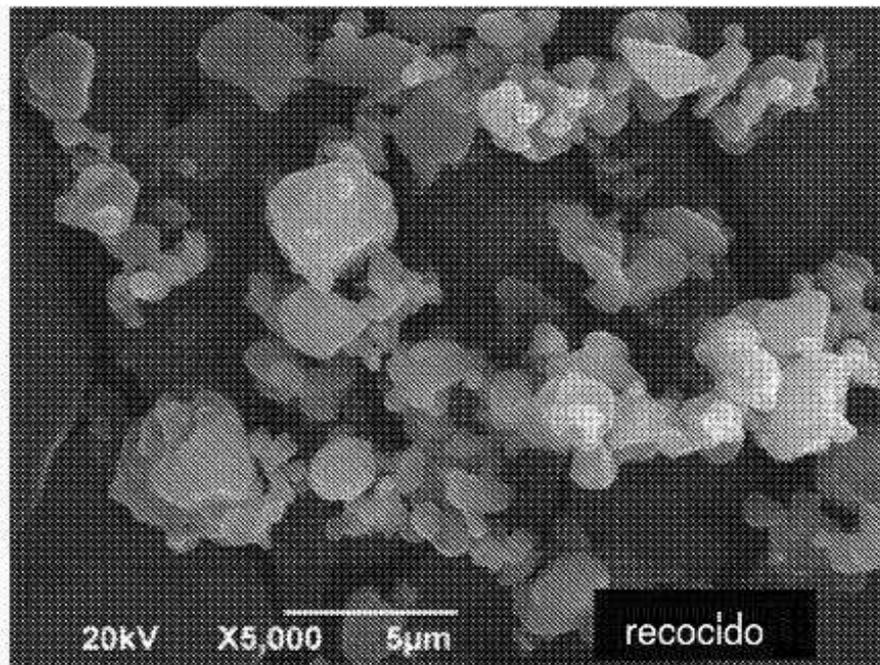
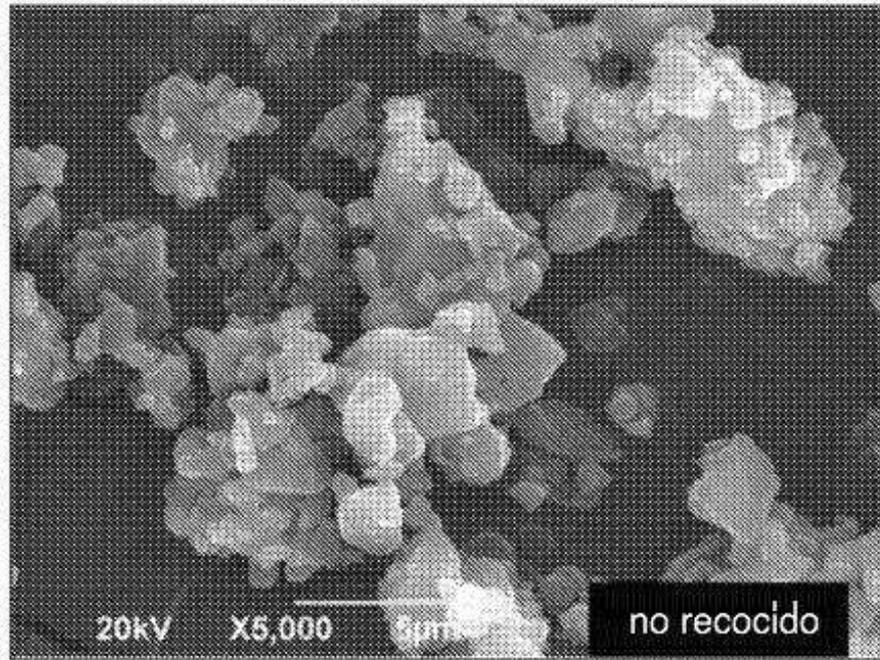


FIG. 14

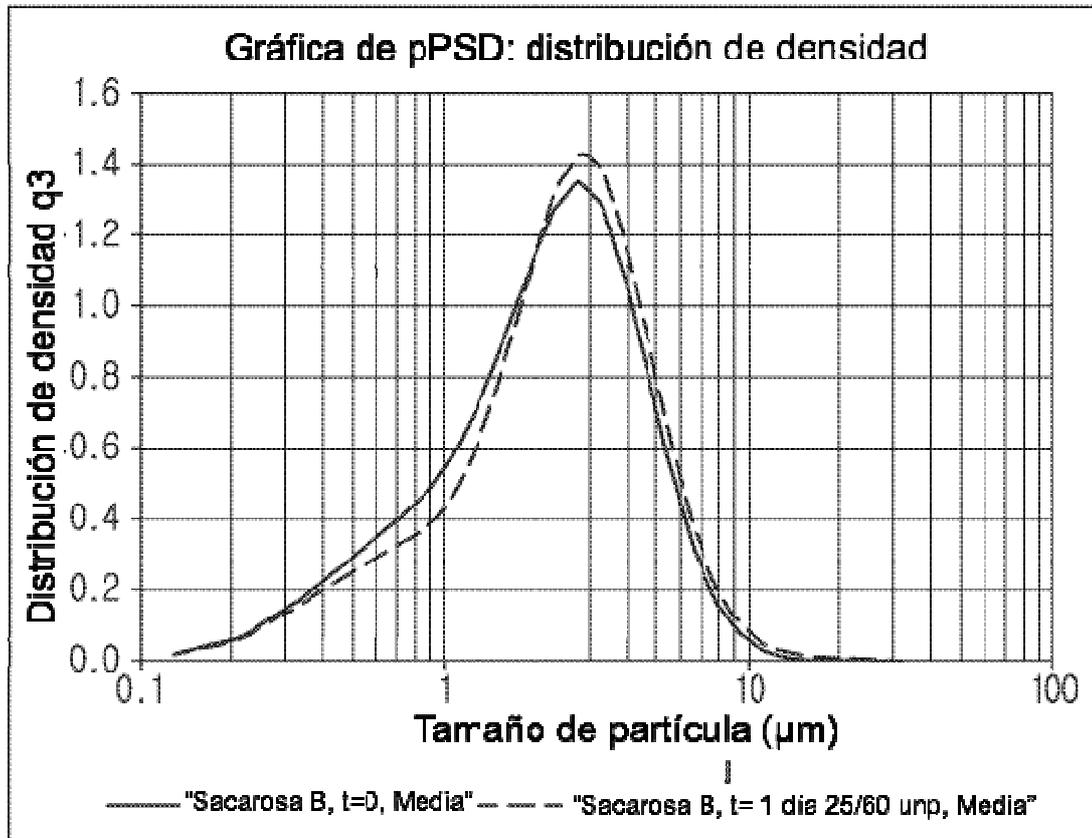


FIG. 15

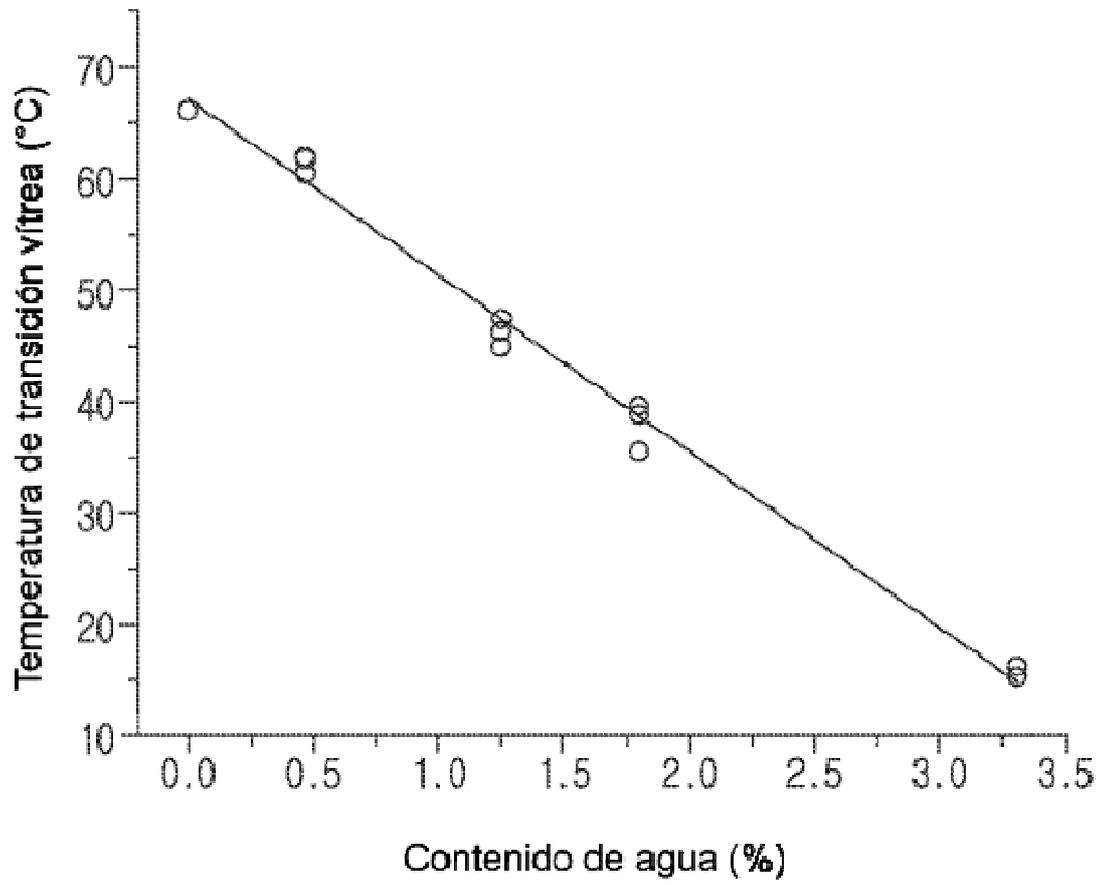


FIG. 16

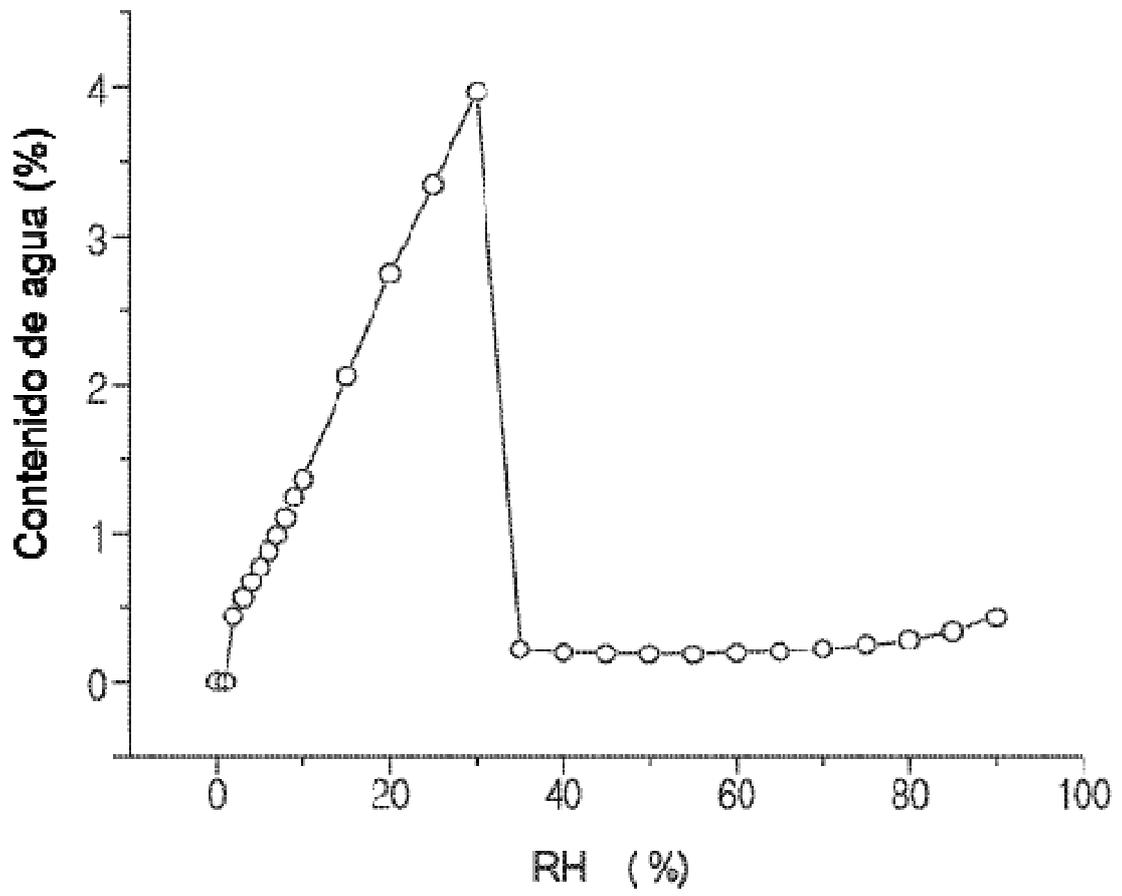


FIG. 17

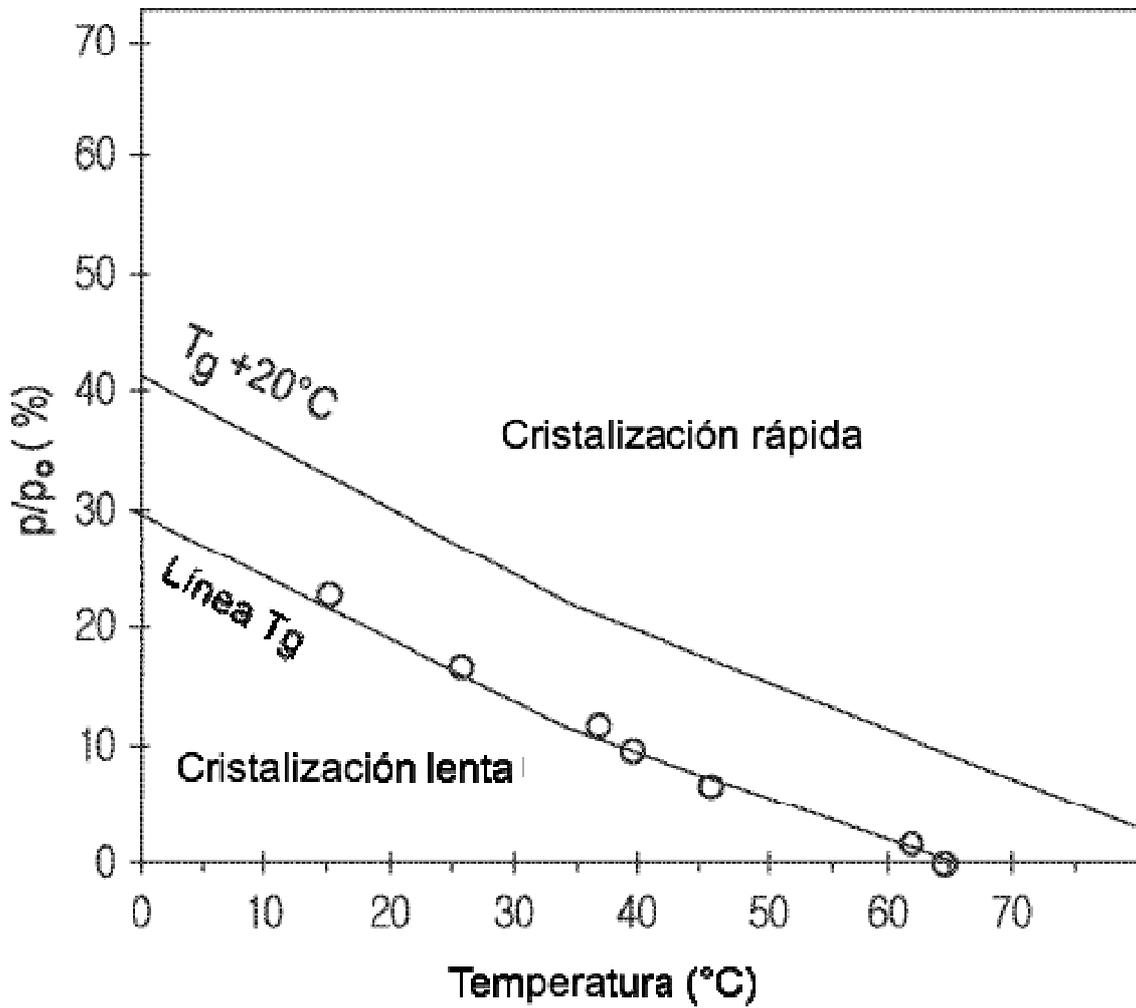


FIG. 18

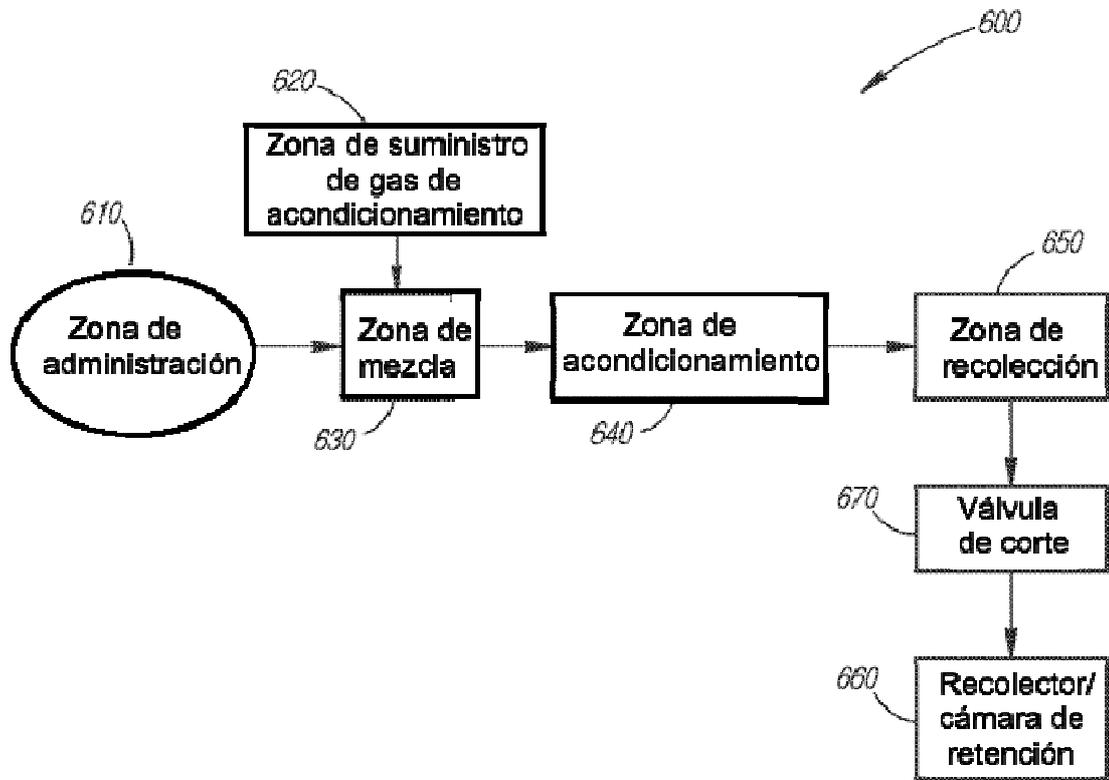


FIG. 19

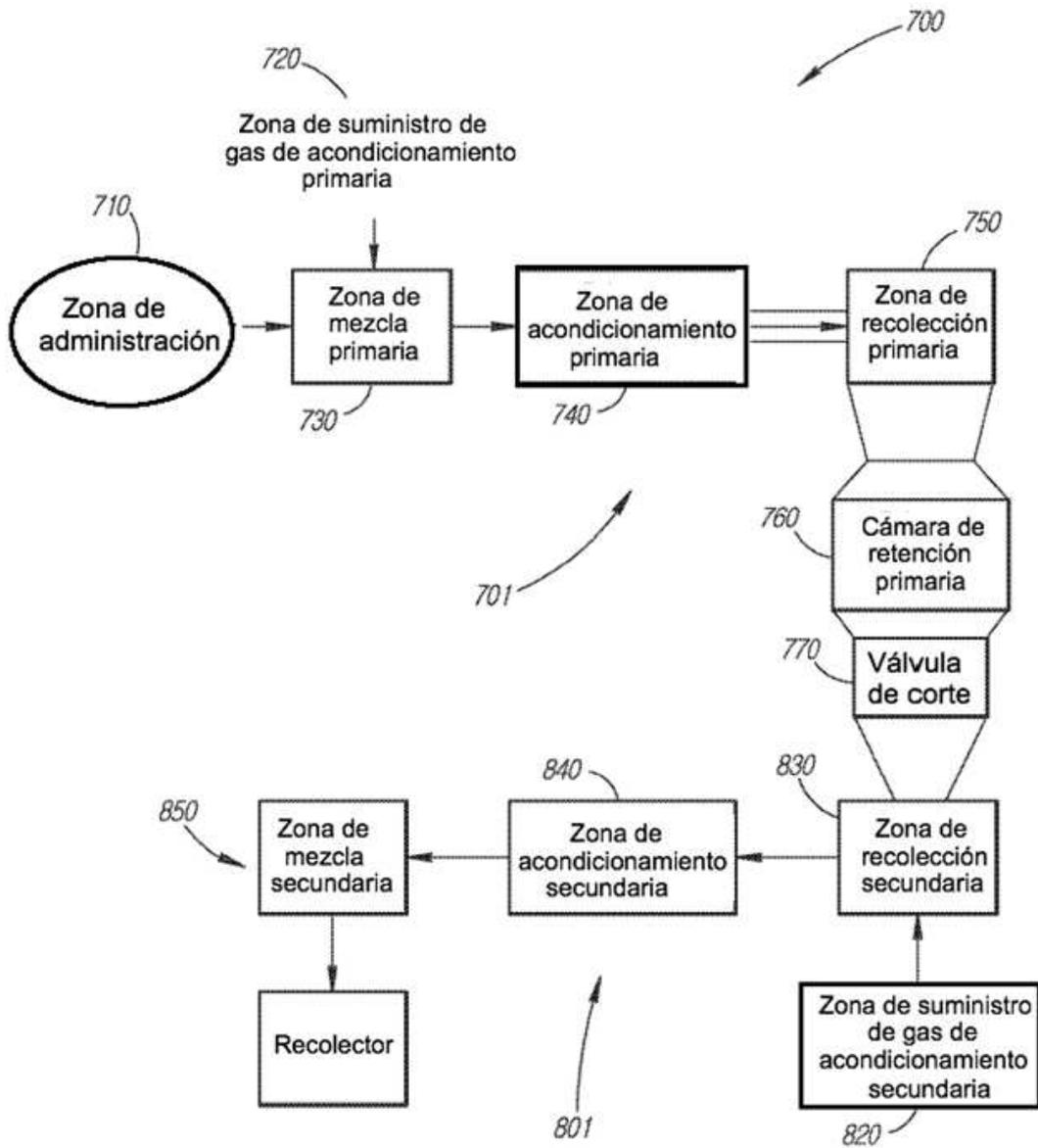


FIG. 20