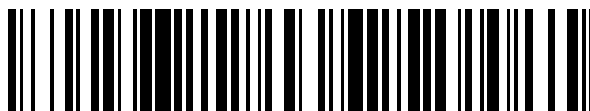


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 734**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/19** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**C08L 5/02** (2006.01)

**C08L 5/00** (2006.01)

**F26B 5/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2014** **PCT/US2014/071545**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015** **WO15095730**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2014** **E 14872996 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019** **EP 3082771**

54 Título: **Composiciones y métodos para liofilización por pulverización atmosférica**

30 Prioridad:

**19.12.2013 US 201361918414 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.02.2020**

73 Titular/es:

**AEROSOL THERAPEUTICS, LLC (100.0%)**  
**21 East 90th Street, Helix Center, Suite 229**  
**New York, NY 10128-0654, US**

72 Inventor/es:

**ROBINSON, THOMAS, D.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 743 734 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

Composiciones y métodos para liofilización por pulverización atmosférica

## Antecedentes

## Campo

- 5 La presente descripción se relaciona con composiciones y métodos para preparar polvos secos, más específicamente con métodos para preparar polvos secos de composiciones farmacológicamente activas.

## Técnica relacionada

- 10 Powder Technology, vol. 170, nº 1, Noviembre de 2006, páginas 45-52 (Wang *et al.*), describe un procedimiento de liofilización por desecación por congelación que combina la desecación por congelación y la fluidización transportando un polvo congelado mediante el uso de un flujo concurrente.

Drying Technology, vol. 24, nº 4, 2006, páginas 711-719 (Leuenberger *et al.*) describe el desarrollo de un desecador de lecho fluidizado de congelación por pulverización para secar sustancias tales como farmaproteínas a presiones normales y bajas.

- 15 US 7007406 B2 describe la desecación por congelación de sustancias farmacéuticas a presiones atmosféricas usando flujo de fluido aguas abajo.

- 20 Proteínas, hormonas, anticuerpos, vacunas, plasma sanguíneo y otras moléculas frágiles almacenadas como soluciones acuosas tienen vidas útiles cortas. Se deben refrigerar (típicamente mantener en un ambiente de 2 a 8°C.). Incluso bajo las mejores circunstancias, muchas formulaciones basadas en soluciones exhiben una pérdida de concentración de proteínas a lo largo del tiempo, que se debe presumiblemente a la formación de dímeros y otros agregados proteicos en solución. Dichas formulaciones deben suplementarse frecuentemente con aditivos estabilizadores, tales como tampones y/o antioxidantes, para minimizar la inestabilidad de la solución.

- 25 Eliminando el agua del material, se pueden almacenar dichos productos fácilmente durante períodos mayores. Una vez seco, se puede enviar dicho material y reconstituir posteriormente a su forma activa original para inyección. Dado que muchos de estos materiales son termosensibles y requieren un cuidado especial durante el proceso de desecación, se deben suplementar frecuentemente las formulaciones de estos materiales con aditivos estabilizadores, tales como tampones y/o antioxidantes, para minimizar la inestabilidad de la solución además de otros excipientes.

- 30 Frecuentemente se usa liofilización para secar estas sustancias frágiles. La liofilización funciona congelando el material y reduciendo luego la presión de vapor circundante para permitir que el agua congelada en el material se sublime directamente de la fase sólida a la fase gaseosa. Una temperatura de operación muy baja evita dañar estos productos termosensibles; sin embargo, es un proceso lento y caro, que requiere un equipo costoso y considerable energía. Además, se deben suplementar las soluciones de dichos productos con crioprotectores para minimizar el daño causado por la congelación. Tal desarrollo de formulaciones requiere tiempo y es caro.

- 35 Los polvos liofilizados se forman típicamente como tortas, requiriendo en muchos casos trituración y molienda adicional y opcionalmente procesamiento de cribado con objeto de crear polvos que fluyan. En los últimos años, se ha empleado la desecación por pulverización como enfoque alternativo para preparar una serie de polvos terapéuticos basados en proteínas. Desafortunadamente, ciertas proteínas, hormonas, anticuerpos y citoquinas, en particular, tienden a degradarse durante la desecación por pulverización y a perder su estructura secundaria debido al calor.

- 40 Por lo tanto, sigue necesitándose un método mejorado para preparar polvos secos de composiciones biológicamente activas, que proporcione material seco que mantenga su actividad biológica durante un largo período a un bajo coste económico.

## Compendio

- Por consiguiente, el presente inventor describe nuevas composiciones y métodos para preparar polvos secos a presiones atmosféricas. Los métodos están diseñados para proporcionar material seco de tal modo que la actividad biológica se mantenga durante largos períodos tras la fabricación a bajo coste económico.

- 45 Se proporciona un método de preparación de un polvo, que comprende las etapas de:

pulverizar un vehículo líquido en una cámara para formar un flujo de gotitas líquidas, en donde el vehículo líquido contiene un ingrediente formador de polvo;

congelar las gotitas líquidas, convirtiéndose en partículas congeladas;

- 50 arrastrar el flujo de partículas congeladas dentro de un flujo neto de gas de menos de aproximadamente 13 Nm<sup>3</sup>/h (8 SCFM), entrando el flujo neto de gas en la cámara alrededor del flujo de partículas congeladas para evitar que

las partículas congeladas se acumulen sobre las paredes de la cámara;

recoger las partículas congeladas en un filtro; y

secar las partículas congeladas por convección haciendo pasar un flujo de gas hacia abajo a través de las partículas congeladas de más de 25 Nm<sup>3</sup>/h (16 SCFM) para separar el vehículo líquido y formar un polvo seco.

## 5 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra una primera realización de un dispositivo para realizar la desecación por congelación por pulverización atmosférica según la invención;

la FIG. 2 muestra una segunda realización de un dispositivo para realizar la desecación por congelación por pulverización atmosférica según la invención;

10 la FIG. 3 muestra una tercera realización de un dispositivo para realizar la desecación por congelación por pulverización atmosférica según la invención;

la FIG. 4 muestra polvo liofilizado de Seroalbúmina Bovina (BSA) fabricado y recibido del proveedor y con aumento 30X;

la FIG. 5 muestra polvo de BSA seco procedente de una solución acuosa al 10% tras un período de desecación de 3,5 horas por el método ASFD aquí descrito y con aumento 500X;

15 la FIG. 6 muestra polvo liofilizado de Gamma-Globulina Bovina (BGG) fabricado y recibido del proveedor y con aumento 200X;

la FIG. 7 muestra polvo de BGG seco procedente de una solución acuosa al 10% tras un período de desecación de 3,5 horas con el método ASFD aquí descrito y con aumento 250X;

20 la FIG. 8 muestra una curva típica de desecación para BSA desecada a partir de una solución acuosa al 10% con el método ASFD aquí descrito;

la FIG. 9 muestra una curva de temperatura para BSA desecada a partir de una solución acuosa al 10% con el método ASFD aquí descrito;

la FIG. 10 muestra una curva típica de desecación para BGG desecada a partir de una solución acuosa al 10% con el método ASFD aquí descrito;

25 la FIG. 11 muestra una curva de temperatura para BGG desecada a partir de una solución acuosa al 10% con el método ASFD aquí descrito;

la FIG. 12 muestra una curva típica de desecación para un anticuerpo monoclonal (mAb) desecado a partir de una solución acuosa que comprende un 12% de mAb y un 4,6% de crioprotectores en peso con el método ASFD aquí descrito;

30 la FIG. 13 muestra una curva de temperatura para un anticuerpo monoclonal (mAb) desecado a partir de una solución acuosa que comprende un 12% de mAb y un 4,6% de crioprotectores en peso con el método ASFD aquí descrito;

la FIG. 14 muestra una curva típica de desecación para Dextrano 500 desecado a partir de una solución acuosa al 12% que comprende un 0,5% de Dextrano 500 y un 10,5% de sacarosa en peso con el método ASFD aquí descrito; y

35 la FIG. 15 muestra una curva típica de temperatura para Dextrano 500 desecado a partir de una solución acuosa al 12% que comprende un 0,5% de Dextrano 500 y un 10,5% de sacarosa en peso con el método ASFD aquí descrito.

## Descripción detallada

### Abreviaturas y definiciones

Para facilitar la comprensión de la descripción, se definen a continuación una serie de términos y abreviaturas aquí utilizados como sigue:

40 Cuando se presentan elementos de la presente descripción o de su(s) realización(es) preferida(s), los artículos "un", "el" y "dicho" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

45 El término "y/o", cuando se usa en una lista de dos o más ítems, significa que se puede emplear cualquiera de los ítems de la lista por sí mismo o en combinación con uno cualquiera o más de los ítems de la lista. Por ejemplo, la expresión "A y/o B" pretende significar uno o ambos de A y B, es decir, A solo, B solo o A y B en combinación. La expresión "A, B y/o C" pretende significar A solo, B solo, C solo, A y B en combinación, A y C en combinación, B y C

en combinación o A, B y C en combinación.

El término "aproximadamente", tal como se usa aquí cuando se hace referencia a un valor medible, tal como una cantidad de un compuesto, dosis, tiempo, temperatura y similares, pretende abarcar variaciones del 20%, 10%, 5%, 1%, 0,5% o incluso 0,1% de la cantidad especificada.

- 5 El término "ingrediente formador de polvo" se usa para referirse a una o más sustancias farmacéuticas, nutracéuticas, alimenticias u otras que se pueden desecar a partir de una solución en forma de polvo por ASFD y que tienen utilidad en forma de polvo.

10 El término "líquido vehiculizante" se usa para referirse a un líquido no reactivo que lleva el ingrediente formador de polvo. La combinación del líquido vehiculizante y el ingrediente formador de polvo puede formar una solución, emulsión o suspensión.

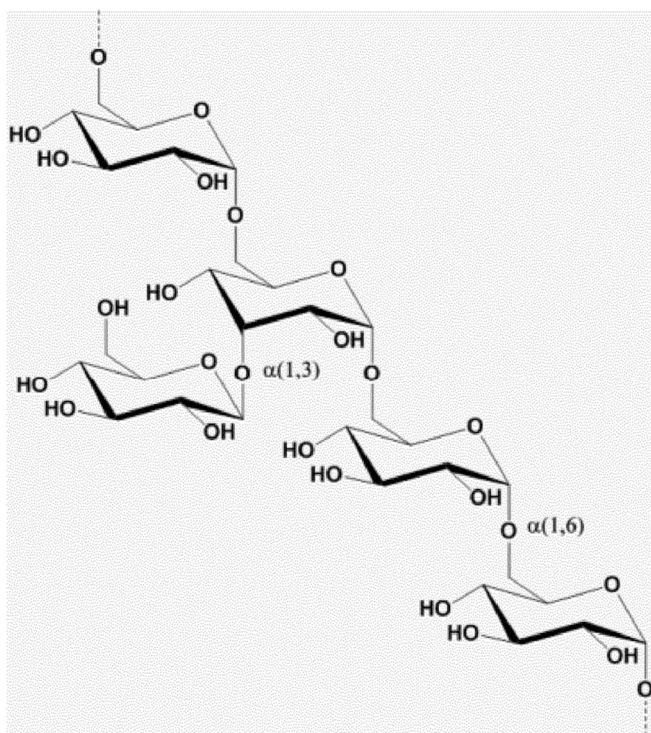
15 Tal como se usa aquí, el término "desgasificación", o variaciones tales como "desgasificado" o "desgasificar", se refiere a la separación de al menos una proporción del gas o los gases disueltos en un líquido. Existen muchos métodos para separar gases de líquidos, tales como el procedimiento de congelación-bombeo-descongelación, sonicación, aplicación de un vacío y purga, en donde se reemplaza un gas activo (normalmente oxígeno) con un gas inerte (por ej., nitrógeno). La filtración a través de una membrana también ha mostrado desgasificar líquidos eficientemente. En ciertas realizaciones, se pueden desgasificar soluciones que contienen ingredientes formadores de polvo antes de pulverizar el líquido en la cámara. En ciertas realizaciones, no se pueden desgasificar soluciones que contienen ingredientes formadores de polvo antes de pulverizar el líquido en la cámara.

Se usa el término "SCFM" para referirse a la velocidad de flujo gaseoso en Pies Cúbicos Estándar por Minuto.

- 20 Se usa el término "no reactivo" para referirse a un gas que es sustancialmente inerte, especialmente frente al líquido vehiculizante, al ingrediente formador de polvo y a cualesquiera excipientes. Los gases no reactivos preferidos comprenden dióxido de carbono, nitrógeno, helio y argón, así como mezclas de estos gases entre sí o con otros gases.

25 Una molécula de glucano es un polisacárido de monómeros de D-glucosa, unidos por enlaces glicosídicos. Los  $\alpha$ -glucanos (alfa-glucanos) son polisacáridos de monómeros de D-glucosa unidos con enlaces glicosídicos de la forma alfa; los  $\beta$ -glucanos (beta-glucanos) son polisacáridos de monómeros de D-glucosa unidos por enlaces  $\beta$ -glicosídicos.

30 El dextrano es un glucano unido por  $\alpha$ -D-1,6-glucosa con cadenas laterales unidas 1-3 a las unidades del esqueleto del biopolímero de dextrano. El grado de ramificación es de aproximadamente el 5%. Las ramificaciones tienen una longitud en su mayor parte de 1-2 unidades de glucosa. El dextrano es un polímero de glucosa en el que las uniones entre las unidades de glucosa son casi por completo del tipo  $\alpha(1,6)$ , típicamente más del 95 por ciento. A continuación, se da un fragmento de la estructura del dextrano:





Dextrano 500 se refiere al polímero que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 500.000 g/mol.

Se usan los términos "laxamente compactadas" o "laxamente estructuradas" para referirse a partículas que descansan una encima de otra de tal forma que minimizan el contacto entre partículas vecinas y maximizan los espacios intersticiales entre partículas adyacentes. Se usa aquí el término "laxamente" en contraposición al término "apretadamente".

El término "crioprotector", tal como se usa aquí, incluye agentes que aportan estabilidad a un compuesto biológicamente activo en una formulación para luchar contra tensiones inducidas por la congelación. Se usa el término de manera laxa e incluye lioprotectores. Los crioprotectores convencionales son glicoles (alcoholes que contienen al menos dos grupos hidroxilo), tales como etilenglicol, propilenglicol y glicerol. Se usa el etilenglicol comúnmente como anticongelante para automóviles, y se ha usado el propilenglicol para reducir la formación de hielo en helados. También se considera el sulfóxido de dimetilo (DMSO) como un crioprotector convencional. Los criobiólogos han usado el glicerol y el DMSO durante décadas para reducir la formación de hielo en células que se conservan en frío en nitrógeno líquido. Algunos crioprotectores funcionan disminuyendo la temperatura de transición del vidrio de una solución o de un material. De este modo, el crioprotector evita la congelación real, y la solución mantiene alguna flexibilidad en una fase vítrea. Muchos crioprotectores también funcionan formando enlaces de hidrógeno con moléculas biológicas al desplazarse las moléculas de agua. La formación de enlaces de hidrógeno en soluciones acuosas es importante para la apropiada función de las proteínas y del ADN. Por lo tanto, a medida que el crioprotector reemplaza las moléculas de agua, el material biológico conserva su estructura y función fisiológicas nativas, aunque ya no esté sumergido en un ambiente acuoso. Se utiliza esta estrategia de conservación lo más frecuentemente en anhidrobiosis. También se usan crioprotectores para conservar alimentos. Estos compuestos son típicamente azúcares, que son baratos y no plantean ningún problema de toxicidad. Por ejemplo, muchos productos de pollo congelados (brutos) contienen una "solución" de agua, sacarosa y fosfatos de sodio. Los crioprotectores pueden estabilizar productos tales como proteínas durante la desecación primaria y secundaria y el almacenamiento del producto a largo plazo. Como ejemplos no limitativos de crioprotectores, se incluyen azúcares, tales como sacarosa, glucosa, trehalosa, manitol, manosa y lactosa; polímeros, tales como dextrano, hidroxietilalmidón y polietilenglicol; surfactantes, tales como polisorbatos (por ej., PS-20 o PS-80); y aminoácidos, tales como glicina, arginina, leucina y serina. Generalmente, se usa un crioprotector que exhibe baja toxicidad en sistemas biológicos. El crioprotector, si se incluye en la formulación, se añade generalmente a una concentración final de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10% (peso/volumen), por ej., de entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 10%, de entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 5%, de entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 2%, de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5%, o de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 10%.

De forma similar a los crioprotectores, algunas moléculas protegen el material desecado por congelación. Conocidas como lioprotectores, estas moléculas son típicamente compuestos polihidroxi, tales como azúcares (mono-, di- y polisacáridos), polialcoholes y sus derivados. La trehalosa y la sacarosa son lioprotectores naturales. El término "lioprotector", tal como se usa aquí, incluye agentes que aportan estabilidad a un compuesto biológicamente activo durante el proceso de desecación, por ej., proporcionando una matriz vítrea amorfa y uniendo con una proteína a través de enlaces de hidrógeno, reemplazando las moléculas de agua que se eliminan durante el proceso de desecación. Esto ayuda a mantener una conformación de la proteína, a minimizar la degradación de la proteína durante el ciclo de desecación y a mejorar la estabilidad del producto a largo plazo. Como ejemplos no limitativos de lioprotectores, se incluyen azúcares, tales como sacarosa o trehalosa; un aminoácido, tal como glutamato monosódico, glicina o histidina no cristalina; una metilamina, tal como betaina; una sal liotrópica, tal como sulfato de magnesio; un poliol, tal como alcoholes de azúcares trihídricos o superiores, por ej., glicerina, eritritol, glicerol, arabitol, xilitol, sorbitol y manitol; propilenglicol; polietilenglicol; Pluronic; y sus combinaciones. La cantidad de lioprotector añadida a una formulación es generalmente una cantidad que no lleva a una cantidad inaceptable de degradación/agregación de la proteína cuando se deseca la formulación de proteína.

El término "surfactante", tal como se usa aquí, incluye agentes que reducen la tensión superficial de un líquido por adsorción en la interfaz aire-líquido. Como ejemplos de surfactantes, se incluyen, sin limitación, surfactantes no iónicos, tales como polisorbatos (por ej., polisorbato 80 o polisorbato 20); poloxámeros (por ej., poloxámero 188); Triton™ (por ej., Triton™ X-100); dodecilsulfato de sodio (SDS); octilglicósido de sodio; laurilsulfobetaina; miristilsulfobetaina; linoleilsulfobetaina; estearilsulfobetaina; laurilsarcosina; miristilsarcosina; linoleilsarcosina; estearilsarcosina; linoleilbetaina; miristilbetaina; cetilbetaina; lauroamidopropilbetaina; cocamidopropilbetaina; linoleamidopropilbetaina; miristamidopropilbetaina, palmidopropilbetaina; isoestearamidopropilbetaina (por ej., lauroamidopropil); miristarnidopropil-, palmidopropil- o isoestearamidopropil-dimetilamina; metilcocoilaurato de sodio o metiloleilaurato disódico; y la serie Monaquat™ (Mona Industries, Inc., Paterson, N. J.); polietilglicol; polipropilglicol; y copolímeros de etilen- y propilen-glicol (por ej., Pluronic, PF68). La cantidad de surfactante añadida es tal que mantenga la agregación de una proteína reconstituida a un nivel aceptable, según se ensaya usando, por ej., SEC-HPLC para determinar el porcentaje de especies de alto peso molecular (APM) o de especies de bajo peso molecular (BPM), y que minimice la formación de particulados tras reconstitución de un polvo desecado aquí descrito. Por ejemplo, el surfactante puede estar presente en una formulación (líquida o antes de desecar) en una cantidad de aproximadamente 0,001-0,5%, por ej., de aproximadamente 0,05-0,3%.

El término "agente expansor de volumen", tal como se usa aquí, incluye agentes que proporcionan la estructura del producto desecado sin interactuar directamente con el compuesto biológicamente activo. Además de proporcionar

una torta farmacéuticamente elegante, los agentes expansores de volumen pueden también impartir cualidades útiles concernientes a la modificación de la temperatura de colapso, al otorgamiento de protección frente a la congelación-descongelación y al aumento de la estabilidad de la proteína a lo largo de un almacenamiento a largo plazo. Como ejemplos no limitantes de agentes expansores de volumen, se incluyen manitol, glicina, lactosa y sacarosa. Los agentes expansores de volumen pueden ser cristalinos (tales como glicina, manitol o cloruro de sodio) o amorfos (tales como dextrano o hidroxietilalmidón) y se usan generalmente en formulaciones en polvo en una cantidad del 0,5% al 10%.

Los términos "congelación instantánea" o "congelación rápida" o "congelación rauda", tal como se usan indistintamente aquí, se refieren a congelar un solvente o una solución, incluyendo soluciones que contienen macromoléculas, tales como proteínas, pulverizando la solución en una atmósfera superenfriada que tiene una temperatura muy por debajo del punto de congelación del solvente o de la solución. La "congelación instantánea" y la "congelación rápida" se producen generalmente en un período de aproximadamente unos cuantos milisegundos a 1-2 segundos.

También se pueden incluir otros vehículos, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20ª edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2000), en una formulación de proteína aquí descrita, si no afectan de manera adversa a las características deseadas de la formulación. Los vehículos, excipientes o estabilizadores aceptables son no tóxicos para los receptores (por ej., pacientes) a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen: agentes tamponantes adicionales; conservantes; cosolventes; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; agentes quelantes, tales como EDTA; complejos metálicos (por ej., complejos Zn-proteína); polímeros biodegradables, tales como poliésteres; contraiones formadores de sales, tales como sodio, alcoholes de azúcares polihídricos; aminoácidos, tales como alanina, glicina, glutamina, asparraguina, histidina, arginina, lisina, ornitina, leucina, 2-fenilalanina, ácido glutámico y treonina; azúcares o alcoholes de azúcares orgánicos, tales como lactitol, estaquiosa, manosa, sorbosa, xilosa, ribosa, ribitol, mioininitosa, mioininitol, galactosa, galactitol, glicerol, ciclitols (por ej., inositol), polietilenglicol; agentes reductores que contienen azufre, tales como urea, glutatión, ácido tióctico, tioglicolato de sodio, tioglicerol,  $\alpha$ -monotioglicerol y tiosulfato de sodio; proteínas de bajo peso molecular, tales como seroalbúmina humana, seroalbúmina bovina, gelatina u otras inmunoglobulinas; y polímeros hidrofílicos, tales como polivinilpirrolidona.

Resumiendo, se pueden añadir o no crioprotectores, lioprotectores, surfactantes, agentes expansores de volumen, vehículos, excipientes, estabilizadores u otros excipientes a cualquier formulación o solución dada para ayudar a prevenir la degradación de sustancias durante o después del procesamiento. El líquido vehiculizante de los ingredientes puede contener uno o varios compuestos biológicamente activos diferentes, junto con este material excipiente, en diversas proporciones. Por ejemplo, una solución con lactosa puede estar constituida mayormente por lactosa con sólo un poco de compuesto activo, o puede haber proporcionadamente una gran cantidad de compuesto activo en el líquido vehiculizante de los ingredientes, más sólo una pequeña cantidad de lactosa u otro compuesto de carga/de matriz/excipiente. Además, puede haber más de un compuesto activo en la solución.

#### Métodos

La presente descripción proporciona nuevas composiciones y métodos para preparar polvos desecados. Se pulveriza un ingrediente formador de polvo mezclado con un vehículo líquido en una cámara, y se transportan las gotitas pulverizadas en un bajo flujo de gas. Se congelan las gotitas en partículas sólidas, que se recogen sobre un filtro en el fondo de la cámara. Se secan las partículas congeladas haciendo pasar gas a través del polvo para separar el vehículo líquido y dejar un polvo seco. Una característica de esta descripción es el descubrimiento de que la baja velocidad de flujo gaseoso durante la pulverización asociada a estos métodos da un lecho laxamente construido de gotitas líquidas congeladas que se pueden secar más eficientemente que con los métodos anteriores. Otra característica es el descubrimiento de que se pueden secar las partículas congeladas mediante un gas con una temperatura mayor que el punto de congelación del vehículo líquido.

La presente descripción es especialmente útil para sustancias frágiles y termosensibles, tales como proteínas, ácidos nucleicos, oligonucleótidos, enzimas, liposomas, lípidos, complejos lipídicos, antivirales y vacunas (por ej., que incluyen patógenos no virulentos o atenuados), carbohidratos, polímeros, polisacáridos y péptidos. Sin embargo, su uso no se limita sólo a grandes moléculas, ya que el método siempre produce un polvo a partir de cualquier material disuelto o adecuadamente suspendido en un solvente. El uso último no tiene nada que ver con la composición o el método. Se puede usar para crear, por ejemplo, antiinfecciosos, antimicrobianos, antiinflamatorios, antineoplásicos, analgésicos, anestésicos, colinérgicos, adrenérgicos, anticonvulsivantes, antidepresivos, sedantes, tranquilizantes y antieméticos, inmunosupresores e inmunoestimulantes, antihistamínicos, hormonas, antivenenos y antitoxinas. Sin embargo, puede haber muchos otros polvos no farmacéuticos fabricados mediante este procedimiento. Se pueden añadir o no crioprotectores, lioprotectores, surfactantes, agentes expansores de volumen, vehículos, excipientes, estabilizadores u otros excipientes para ayudar a prevenir la degradación de sustancias durante el procesamiento. El líquido vehiculizante de los ingredientes puede contener varios compuestos biológicamente activos y material excipiente diferentes. Por ejemplo, las partículas pueden ser mayormente de lactosa con sólo un poco de compuesto activo en ellas, o puede haber varios compuestos activos en el líquido vehiculizante de los ingredientes, más lactosa u otro compuesto de carga/de matriz/excipiente.

Se proporciona un método de preparación de un polvo, que comprende las etapas de:

- a) pulverizar un líquido vehiculizante en una cámara para formar un flujo de gotitas líquidas, en donde el líquido vehiculizante contiene un ingrediente formador de polvo;
- b) congelar las gotitas líquidas para obtener partículas congeladas;
- 5 c) arrastrar el flujo de partículas congeladas dentro de un flujo neto de gas de menos de 13 Nm<sup>3</sup>/h (8 SCFM), entrando el flujo de gas en la cámara alrededor del flujo de partículas congeladas para evitar que las partículas congeladas se acumulen sobre las paredes de la cámara;
- d) recoger las partículas congeladas sobre un filtro;
- 10 e) desecar las partículas congeladas por convección haciendo pasar un flujo de gas hacia abajo a través de las partículas congeladas a una velocidad de más de 25 Nm<sup>3</sup>/h (16 SCFM) para separar el líquido vehiculizante; y
- f) formar un polvo seco.

En algunas realizaciones, el flujo neto de gas puede ser inferior a 9 Nm<sup>3</sup>/h (6 SCFM) en la etapa c.

En algunas realizaciones, el flujo neto de gas es superior a 25 Nm<sup>3</sup>/h (16 SCFM), superior a 32 Nm<sup>3</sup>/h (20 SCFM), superior a 39 Nm<sup>3</sup>/h (25 SCFM) o superior a 47 Nm<sup>3</sup>/h (30 SCFM) en la etapa e.

- 15 Se selecciona el líquido vehiculizante por su capacidad para llevar el ingrediente formador de polvo en el estado deseado, es decir, solución, emulsión o suspensión. Se puede usar cualquier solvente que sea inerte al ingrediente formador de polvo como líquido vehiculizante y se puede añadir cualquier excipiente para ayudar en el proceso durante o después de la operación de fabricación. Agua y alcoholes, y sus mezclas, son ejemplos que se pueden usar según la descripción. El agua y los alcoholes son particularmente ventajosos debido a su inercia y propiedades solubilizantes
- 20 para una amplia gama de sustancias biológicamente activas.

En algunas realizaciones, se suspende o disuelve el ingrediente formador de polvo en el líquido vehiculizante antes de pulverizar el líquido vehiculizante en la cámara.

- 25 En algunas realizaciones, se pulveriza el gas a partir de una boquilla anular. En algunas realizaciones, se inyecta el gas a través de las paredes porosas de la cámara. En algunas realizaciones, se inyecta el gas a través de la parte superior de la cámara.

En algunas realizaciones, se congelan las gotitas de líquido instantáneamente.

En algunas realizaciones, el gas tiene un intervalo de temperatura inicial por debajo de la temperatura de congelación de las partículas de líquido y las temperaturas posteriores durante la desecación de las partículas congeladas por encima de la temperatura de congelación de las partículas de líquido.

- 30 En algunas realizaciones, el gas tiene una temperatura por debajo del punto de congelación del líquido vehiculizante durante la congelación de las gotitas y una temperatura más caliente que el punto de congelación del líquido vehiculizante durante la etapa e. En algunas realizaciones, el gas tiene una temperatura por debajo del punto de fusión del líquido vehiculizante durante la etapa e

- 35 En algunas realizaciones, el gas tiene una temperatura mayor de 1,7°C (3°F) por encima del punto de fusión del líquido vehiculizante, mayor de 2,8°C (5°F) por encima del punto de fusión del vehículo, mayor de 5,6°C (10°F) por encima del punto de fusión del líquido vehiculizante, o mayor de 11,1°C (20°F) por encima del punto de fusión del líquido vehiculizante durante la etapa e.

- 40 El gas puede ser o no cualquier gas que no contamine o degrade el polvo preparado. Como gases adecuados, se incluyen nitrógeno, argón, helio, dióxido de carbono y sus mezclas. En realizaciones particulares, el gas comprende nitrógeno. En realizaciones particulares, el gas comprende argón. En realizaciones particulares, el gas comprende dióxido de carbono.

En algunas realizaciones, se realiza el método en ausencia de vibración, dispositivos internos, agitación mecánica y/o agitación. En algunas realizaciones, se realiza el método en presencia de vibración, dispositivos internos, agitación mecánica y/o agitación.

- 45 En algunas realizaciones, el líquido vehiculizante contiene más de un ingrediente formador de polvo. En ciertas realizaciones, el líquido vehiculizante contiene un excipiente. En realizaciones particulares, el líquido vehiculizante contiene un crioprotector, lioprotector, surfactante, agente expansor de volumen, vehículo y/o estabilizador. En ciertas realizaciones, el líquido vehiculizante no contiene excipiente. En realizaciones particulares, el líquido vehiculizante no contiene crioprotector, lioprotector, surfactante, agente expansor de volumen, vehículo ni estabilizador.

- 50 En algunas realizaciones, el flujo neto de gas de congelación o gas de desecación está cocorriente con el flujo de

gotitas líquidas.

En algunas realizaciones, se llevan a cabo la pulverización, la congelación y el arrastre de las gotitas líquidas dentro de la cámara.

5 En algunas realizaciones, se llevan a cabo el depósito y/o la desecación de las partículas congeladas dentro de la cámara.

En algunas realizaciones, se llevan a cabo el depósito y/o la desecación de las partículas congeladas fuera de la cámara.

En algunas realizaciones, se lleva a cabo la desecación de las partículas congeladas fuera de la cámara.

10 En algunas realizaciones, las gotitas líquidas congeladas tienen un diámetro medio de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  (micras) o menos, aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  (micras) o menos, aproximadamente 75  $\mu\text{m}$  (micras) o menos, aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  (micras) o menos, aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  (micras) o menos, aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  (micras) o menos o aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  (micras) o menos.

15 En algunas realizaciones, se suspende o disuelve el ingrediente formador de polvo en el líquido vehiculizante a una concentración mayor de aproximadamente el 2% p., mayor de aproximadamente el 5% p., mayor de aproximadamente el 10% p., mayor de aproximadamente el 20% p., mayor de aproximadamente el 30% p., o mayor de aproximadamente el 40% p. antes de pulverizar el líquido vehiculizante en la cámara.

Los agentes biológicamente activos pueden estar encapsulados en un liposoma. Los liposomas se forman cuando se deja que se hinchen moléculas anfófilas adecuadas en agua o soluciones acuosas para formar cristales líquidos normalmente de estructura multicapa constituida por muchas bicapas separadas entre sí por material acuoso.

20 En las realizaciones mostradas en la FIG. 1, se congela un flujo o pulverización de fluido vehiculizante atomizado para obtener un polvo de partículas sólidas mediante un flujo de arrastre de gas frío. Arrastrar mediante el gas refrigerante permite confinar la pulverización y congelar inmediatamente las gotitas de pulverización individuales, de tal modo que las gotitas de pulverización líquidas no impactan en las paredes de la cámara.

25 En ciertas realizaciones, se mezclan los ingredientes formadores de polvo con un líquido vehiculizante antes de pulverizar con el atomizador 102, 202 ó 302. El fluido de pulverización resultante de la mezcla puede ser, por ejemplo, una solución, una suspensión o un coloide. El atomizador 102, 202, 302 puede ser una boquilla de dos fluidos o un nebulizador ultrasónico o un generador de aerosol con orificio vibrante (GAOV) o algún otro dispositivo de atomización. El fluido de pulverización, que está formado por gotitas líquidas, se congela rápidamente por contacto con gas frío a una temperatura adecuada. En la etapa de pulverización-congelación, se puede suministrar fluido refrigerante de varias formas posibles. Una forma, mostrada en las FIG. 2, 3, es pulverizar líquido refrigerante, tal como nitrógeno líquido, directamente en la cámara 200, 300 usando la boquilla anular 218, 318, mientras que las gotitas de pulverización procedentes del atomizador 202, 302 dentro del perímetro de la boquilla anular 218, 318 se congelan inmediatamente tras contacto con la cortina circundante de nitrógeno líquido y se transportan luego al filtro de salida 222, 322 en el extremo de salida de la carcasa 200, 300. De manera alternativa, también se puede pulverizar un gas refrigerante desde la parte superior de la cámara a través de una pieza superior porosa. Otro enfoque, mostrado en la FIG. 1, es hacer que un gas refrigerante entre a través de paredes porosas 112, 114, 116 que encierran el atomizador 102. El gas suministrado al espacio entre la carcasa 100 y la cámara 110 forma una camisa de gas cuya temperatura se ajusta mezclando con nitrógeno gaseoso a partir de nitrógeno líquido o un criogénico equivalente en diferentes proporciones.

35 El flujo de gas frío durante la congelación es lo suficientemente bajo como para producir un lecho laxamente estructurado de gotitas líquidas congeladas con objeto de maximizar los espacios intersticiales alrededor de cada partícula. Se elimina entonces el vehículo líquido de las gotitas líquidas congeladas y se absorbe por el gas de desecación mediante desecación por convección. Esta red de baja densidad de partículas maximiza el flujo de gas desecante alrededor de las partículas. Como resultado, las moléculas de vehículo se mueven de una fase sólida congelada a través de una fase líquida y a una fase gaseosa.

40 Este enfoque contrasta con los métodos anteriores que emplean mayores velocidades de flujo gaseoso durante la etapa de congelación. Las mayores velocidades de flujo empleadas en los métodos anteriores crean un lecho densamente compactado de partículas líquidas congeladas que impide el flujo de gas desecante alrededor de las partículas. Dado que el vapor vehiculizante se barre más lentamente, la velocidad de desecación disminuye. Esto también difiere de otros métodos anteriores, en donde los flujos de gas levantan las partículas hacia arriba debido a un flujo ascendente de gas desecante que fluidiza las partículas congeladas hacia arriba desde el lecho de partículas.

En algunas realizaciones, se congelan las gotitas líquidas en un flujo gaseoso neto de gas enfriado de menos de 13  $\text{Nm}^3/\text{h}$  (8 SCFM). En realizaciones particulares, el flujo neto de gas es inferior a 9  $\text{Nm}^3/\text{h}$  (6 SCFM).

55 Inicialmente, el vapor de solvente vehiculizante se mueve fuera de la superficie de las partículas congeladas. Después de que todo el vapor vehiculizante de la superficie se haya movido fuera de la superficie de las partículas, se debe

difundir del interior de las partículas a la superficie para moverse a la fase gaseosa.

Tras completarse el proceso de pulverización-congelación a alrededor de  $-100^{\circ}\text{C}$ , se puede elevar la temperatura del flujo de gas, y aumentar el flujo neto de gas. Aunque la desecación inicial tiene lugar a una temperatura por debajo del punto de congelación del vehículo, temperaturas superiores por encima de la temperatura de congelación aceleran la desecación de las partículas congeladas. Se controla la evaporación para mantener el núcleo congelado de las partículas, incluso cuando el flujo de gas circundante está más caliente que el punto de fusión del líquido vehiculizante dentro de las partículas congeladas. Los aumentos de temperatura están programados para evitar fundir el líquido vehiculizante dentro de las partículas congeladas antes de que se haya completado la desecación. La fusión significativa de partículas que se produce durante el proceso, denominada "retrofusión", hace que las partículas laxamente estructuradas se adhieran en un lecho denso y distorsionado de partículas fusionadas, inhibiendo el flujo rápido de gas desecante alrededor de las partículas. Como resultado, la velocidad de desecación es lenta y desigual a través del lecho fusionado de partículas.

En algunas realizaciones, se seca un lecho laxamente estructurado de gotitas líquidas congeladas en un flujo de gas de más de  $25\text{ Nm}^3/\text{h}$  (16 SCFM). En algunas realizaciones, el flujo neto de gas es mayor de  $32\text{ Nm}^3/\text{h}$  (20 SCFM). En ciertas realizaciones, el flujo neto de gas es mayor de  $39\text{ Nm}^3/\text{h}$  (25 SCFM). En algunas realizaciones, el flujo neto de gas es mayor de  $47\text{ Nm}^3/\text{h}$  (30 SCFM). En realizaciones particulares, el flujo neto de gas es mayor de  $55\text{ Nm}^3/\text{h}$  (35 SCFM).

En algunas realizaciones, el flujo neto de gas tiene una temperatura dentro del intervalo de temperatura durante la congelación de las partículas líquidas y una temperatura más caliente que el primer intervalo de temperatura durante la desecación de las partículas congeladas. En ciertas realizaciones, el flujo neto de gas tiene una temperatura por debajo del punto de congelación del líquido vehiculizante durante la congelación de las gotitas y una temperatura más caliente que el punto de congelación del líquido vehiculizante durante la desecación de las partículas congeladas. En realizaciones particulares, el flujo neto de gas tiene una temperatura de entre  $-18^{\circ}\text{C}$  ( $0^{\circ}\text{F}$ ) y  $-16^{\circ}\text{C}$  ( $3^{\circ}\text{F}$ ) durante la desecación de las partículas congeladas. En realizaciones particulares, el flujo neto de gas tiene una temperatura de entre  $-17^{\circ}\text{C}$  ( $2^{\circ}\text{F}$ ) y  $-15^{\circ}\text{C}$  ( $5^{\circ}\text{F}$ ) durante la desecación de las partículas congeladas. En realizaciones particulares, el flujo neto de gas tiene una temperatura mayor de  $-13^{\circ}\text{C}$  ( $8^{\circ}\text{F}$ ) durante la desecación de las partículas congeladas. En realizaciones particulares, el flujo neto de gas tiene una temperatura mayor de  $-12^{\circ}\text{C}$  ( $10^{\circ}\text{F}$ ) durante la desecación de las partículas congeladas. En realizaciones particulares, el flujo neto de gas tiene una temperatura mayor de  $-7^{\circ}\text{C}$  ( $20^{\circ}\text{F}$ ) durante la desecación de las partículas congeladas.

En algunas realizaciones, se realiza el método en ausencia de vibración, dispositivos internos o agitación mecánica. En algunas realizaciones, se realiza el método en ausencia de vibración, internos o agitación mecánica.

En algunas realizaciones, se realizan el depósito y la desecación de las partículas congeladas dentro de la cámara. En algunas realizaciones, se realiza la desecación de las partículas congeladas fuera de la cámara.

El procedimiento produce partículas porosas desecadas con frecuencia de aproximadamente el mismo tamaño y forma que las gotitas congeladas originales. En algunas realizaciones, las gotitas líquidas congeladas tienen un diámetro medio de aproximadamente  $250\text{ }\mu\text{m}$  o menos. En algunas realizaciones, las gotitas líquidas congeladas tienen un diámetro medio de aproximadamente  $100\text{ }\mu\text{m}$  o menos. En algunas realizaciones, las gotitas líquidas congeladas tienen un diámetro medio de aproximadamente  $75\text{ }\mu\text{m}$  o menos. En ciertas realizaciones, las gotitas líquidas congeladas tienen un diámetro medio de aproximadamente  $50\text{ }\mu\text{m}$  o menos. En realizaciones particulares, las gotitas líquidas congeladas tienen un diámetro medio de aproximadamente  $25\text{ }\mu\text{m}$  o menos. En realizaciones particulares, las gotitas líquidas congeladas tienen un diámetro medio de aproximadamente  $10\text{ }\mu\text{m}$  o menos. En realizaciones particulares, las gotitas líquidas congeladas tienen un diámetro medio de aproximadamente  $1\text{ }\mu\text{m}$  o menos. Sin embargo, puede haber una variación considerable en base a la naturaleza, el tipo y el tamaño de la boquilla.

También se proporcionan realizaciones en donde cualquiera de las realizaciones anteriores de los párrafos [046] - [081] anteriores puede combinarse con una cualquiera o más de estas realizaciones, siempre que la combinación no sea mutuamente excluyente.

Con objeto de que se pueda entender más completamente la descripción aquí descrita, se exponen los siguientes ejemplos. Habría que entender que estos ejemplos tienen fines ilustrativos únicamente y no se han de considerar como limitantes de esta descripción en modo alguno.

## Ejemplos

En las realizaciones mostradas en las FIG. 1, 2 y 3, un flujo de refrigerante congela un flujo o pulverización de fluido vehiculizante atomizado y arrastra las partículas sólidas sobre un filtro. Se seca el polvo a continuación sin vacío durante la desecación primaria mediante un flujo de gas desecante de arriba a abajo a través del polvo arrastrado sobre el filtro. El gas refrigerante confina la pulverización y congela las gotitas de pulverización individuales, de forma que la pulverización líquida se dirige hacia abajo sobre el filtro horizontal de debajo a presión atmosférica.

Haciendo referencia a la primera realización mostrada en la FIG. 1, una carcasa 100 formada con paredes aisladas

sólidas soporta en un extremo de entrada un atomizador 102 que se alimenta a través del conducto 104 con gas comprimido procedente de la fuente 106 y un líquido vehiculizante adecuado procedente de la fuente 108. Dentro de la carcasa 100 hay una cámara de flujo 110 con paredes porosas. La cámara de flujo 110 está formada por secciones cilíndricas 112, 114 de diferente diámetro unidas por una sección cónica 116. Múltiples boquillas 118 de un sistema de boquillas penetran en la carcasa 100 y suministran un flujo criogénico de refrigerante de una fuente de refrigerante 120 al espacio entre la carcasa 100 y la cámara de flujo 110. En el otro extremo de salida de la carcasa 100 desde el atomizador 102, la cámara de flujo 110 termina en un filtro 122 que se mantiene a través de una abertura en la carcasa 100 mediante una placa 124 fijada a la cámara 100 por pernos o abrazaderas 126 con el anillo O 128. El flujo de gas procedente del extremo de salida de la carcasa 100 regresa a un condensador refrigerado que forma parte de la fuente de refrigerante 120. El condensador refrigerado extrae la humedad del gas refrigerante para reutilización del gas refrigerante.

Haciendo referencia a una segunda realización mostrada en la FIG. 2, una carcasa 200 formada con paredes aisladas sólidas soporta en un extremo de entrada un atomizador 202 que se alimenta a través del conducto 204 con gas comprimido procedente de la fuente 206 y un líquido vehiculizante adecuado procedente de la fuente 208. Dentro de la carcasa 200 hay una cámara de flujo 210 definida por paredes sólidas que revisten la carcasa 200. La cámara de flujo 210 está formada por secciones cilíndricas 212, 214 de diferente diámetro unidas por una sección cónica 216. Rodeando el atomizador 202 hay un sistema de boquillas en forma de una boquilla anular 218, con aberturas 219 que dirigen el flujo desde la boquilla anular 218 paralelo al flujo procedente del atomizador 202. La boquilla anular 218 suministra un flujo criogénico de refrigerante desde una fuente de refrigerante 220, por ejemplo, un Dewar de nitrógeno líquido accionado por gas comprimido que rodea el flujo procedente del atomizador 202 en la etapa de pulverización-congelación y un condensador refrigerado en la siguiente etapa de desecación. En el otro extremo de salida de la carcasa 200 desde el atomizador 202, la cámara de flujo 210 termina en un filtro 222 que se mantiene a través de una abertura en la carcasa 200 mediante una placa 224 fijada a bridas 225 sobre la cámara 200 por pernos o abrazaderas 226 con el anillo O 228.

Haciendo referencia a una tercera realización mostrada en la FIG. 3, una carcasa 300 formada con paredes aisladas sólidas soporta en el extremo de entrada un atomizador 302 que se alimenta a través del conducto 304 con gas comprimido procedente de la fuente 306 y un líquido vehiculizante adecuado procedente de la fuente 308. Dentro de la carcasa 300 hay una cámara de flujo cilíndrica 310 definida por paredes sólidas que revisten la carcasa 300. Rodeando el atomizador 302 hay una boquilla anular 318, con aberturas 319 que dirigen el flujo desde la boquilla anular 318 paralelo al flujo procedente del atomizador 302. La boquilla anular 318 suministra un flujo criogénico de refrigerante desde una fuente de refrigerante 320, por ejemplo, un Dewar de nitrógeno líquido accionado por gas comprimido que rodea el flujo procedente del atomizador 302 en la etapa de pulverización-congelación y un condensador refrigerado en la siguiente etapa de desecación. En el otro extremo de salida de la carcasa 300 desde el atomizador 302, la cámara de flujo 310 termina en un filtro 322 que se mantiene a través de una abertura en la carcasa 300 mediante una placa 324 fijada a bridas 325 sobre la cámara 300 por pernos o abrazaderas 326 con el anillo O 328.

La fuente de refrigerante 120, 220 ó 320 puede ser cualquier fuente de un refrigerante que no contamine o degrade el polvo. Se puede usar gas frío, tal como nitrógeno refrigerado, particularmente para la realización mostrada en la FIG. 1. Por lo tanto, se puede obtener el nitrógeno a partir de nitrógeno líquido o un cilindro de nitrógeno de gas comprimido, particularmente para la realización mostrada en las FIG. 2 y 3. Al salir de las boquillas 118, 218 y 318, el gas o líquido frío, por ejemplo, nitrógeno líquido frío o nitrógeno gaseoso frío, que se puede suministrar desde un cilindro de nitrógeno líquido u otra fuente criogénica de nitrógeno, arrastrará la pulverización y congelará las gotas líquidas de la pulverización. Para congelar, seguido de desecar, se puede usar tanto una fuente de nitrógeno líquido como una unidad de refrigeración. Se puede llevar a cabo la congelación usando la fuente de nitrógeno líquido, como en la realización de las FIG. 2 y 3, y se puede realizar luego la desecación a temperaturas más calientes usando la unidad de refrigeración.

Durante la fabricación, se mezclan agentes farmacéuticos (AF) u otros ingredientes formadores de polvo con un líquido vehiculizante antes de pulverizar desde el atomizador 102, 202, 302. El atomizador 102, 202, 302 puede ser una boquilla de dos fluidos o un nebulizador ultrasónico o un generador de aerosol de orificio vibrante (GAOV) u otro dispositivo de atomización. El fluido de pulverización, que está formado por gotitas líquidas, se congela rápidamente por contacto con refrigerante, que es un fluido frío de una temperatura adecuada. En la etapa de pulverización-congelación, se puede suministrar fluido refrigerante de varias formas posibles. Una forma, mostrada en las FIG. 2, 3, es pulverizar líquido refrigerante, tal como nitrógeno líquido, directamente en la cámara 200, 300 usando la boquilla anular 218, 318, mientras que las gotitas de pulverización procedentes del atomizador 202, 302 dentro del perímetro de la boquilla anular 218, 318 se congelan inmediatamente después de contactar con la cortina circundante de nitrógeno líquido y se transportan luego al filtro de salida 222, 322 en el extremo de salida de la carcasa 200, 300. Otra forma, mostrada en la FIG. 1, es hacer que un gas refrigerante entre a través de paredes porosas 112, 114, 116 que encierran el atomizador 102. El gas suministrado al espacio entre la carcasa 100 y la cámara 110 forma una camisa de gas cuya temperatura se ajusta mezclando con nitrógeno líquido o un fluido criogénico equivalente en diferentes proporciones.

En el ejemplo de las FIG. 2 y 3, se usa la cortina de nitrógeno líquido de pulverización para congelar las gotitas líquidas de la pulverización y evitar la cohesión de polvo congelado sobre las paredes laterales 210, 310. Se controlan la

velocidad de pulverización y la cantidad de nitrógeno líquido para cumplir tanto con la demanda de refrigeración del proceso de pulverización-congelación como con el transporte de los polvos congelados al filtro de salida con compactación mínima del polvo 222, 322. En el ejemplo de la FIG. 1, el flujo que pasa a través de las paredes laterales porosas de la cámara de refrigeración 110 tiene la misma función que la cortina de pulverización de nitrógeno líquido, es decir, reducir la cohesión de partículas y permitir un flujo distintivamente radial de fluido refrigerante a la cámara 110 para congelar las gotitas líquidas y proteger las gotitas líquidas/partículas congeladas del contacto con la superficie de la pared. Se ajustan el espesor de la pared lateral porosa 110 y la presión dentro de la camisa de gas, que se controla por la velocidad de flujo de gas refrigerante a la cámara 100, para el polvo particular que se está procesando. A continuación, se forma automáticamente un transporte de flujo descendente en virtud de la dirección de pulverización del atomizador 102 en el proceso de pulverización-congelación para llevar todo el polvo congelado al extremo de salida de la cámara 100.

Tras la realización de la congelación con pulverización, se elegirá una temperatura de desecación apropiada en una etapa de desecación por ajuste de la velocidad de flujo del sistema criogénico refrigerante o de refrigeración. El polvo congelado de baja densidad recogido en el filtro de salida 122, 222, 322 en el extremo de salida (fondo) de la cámara se seca inicialmente en una corriente de gas desecado frío a presión atmosférica. Dado que el polvo congelado de baja densidad maximiza el espacio intersticial entre las partículas, el gas seco fluye libremente alrededor de las partículas, retirando el líquido vehiculizante congelado a una velocidad elevada.

Las partículas parcialmente desecadas forman una pila laxa de polvo sobre el filtro de salida 122, 222, 322, del que se elimina el resto de humedad usando una corriente de gas desecado, para obtener polvos de libre flujo. La rápida desecación enfría las partículas sueltas e inhibe la fusión y la recongelación de las partículas. Este efecto puede ser una razón por la cual se puede llevar a cabo el procedimiento a temperaturas más calientes que el punto de congelación del líquido vehiculizante.

Tras desecación atmosférica por pulverización-congelación, se obtienen partículas porosas secas de aproximadamente el mismo tamaño y forma que las gotitas congeladas originales en la mayoría de los casos. Sin embargo, puede producirse variación debido a la naturaleza, el tipo y el tamaño de la boquilla. Véanse las Figuras 4, 5 y 6.

#### Procedimientos operativos para el equipo original

Se deja que el aparato trabaje durante aproximadamente 5 a 15 minutos para alcanzar la temperatura deseada en la cámara 110, 210, 310 por enfriamiento con gas mediante un sistema de refrigeración que proporciona un flujo de gas a la cámara 110 a través de la pared porosa. Se pulveriza entonces la solución o suspensión acuosa de las sustancias que se han de desecar usando el atomizador 102, 202, 302 y se congela simultáneamente a una temperatura escogida mediante la cortina circundante de nitrógeno líquido generada por la boquilla anular 218, 318 o un equivalente, tal como un flujo criogénico procedente de las boquillas 118 a través de las paredes laterales porosas de la cámara 110. Se transporta el polvo congelado descendentemente hacia el filtro de salida 122, 222, 322 mediante el flujo concurrente aguas abajo. Tras la congelación con pulverización, comienza la desecación. Se seca el polvo congelado recogido sobre el filtro de salida 122, 222, 322, en el fondo, de manera continua a presión atmosférica hasta eliminar la humedad deseada del polvo congelado mediante la corriente de gas desecado frío. Tras la desecación por pulverización atmosférica-congelación, queda un polvo suelto sobre el filtro de salida 122, 222, 322. Este polvo puede romperse fácilmente en partículas porosas secas de libre flujo normalmente de aproximadamente el mismo tamaño y forma que las gotitas congeladas originales.

En un ejemplo, se produjo polvo usando el método antes descrito. Se desecó por congelación con pulverización una solución de manitol al 15% en peso usando el aparato mostrado en la FIG. 1. Se usó una solución acuosa al 15% en peso de manitol (Mannitol USP powder, Fisher Scientific) para demostrar el procedimiento. Antes de pulverizar, se dejó que la cámara 110 para pulverización-desecación por congelación trabajara durante aproximadamente 15 minutos para alcanzar la temperatura deseada (-100°C). Durante los 20 minutos, el fluido frío procedente de una unidad de refrigeración que incorpora dos columnas de refrigeración de hielo seco paralelas fluye hacia la cámara 110 a través de la pared lateral porosa. Se usó una bomba Chem-Tech (Modelo CTPA4LSA-PAP1-XXXX, Viking pump de Canada Inc., Windsor, Ontario, Canadá) para bombear 20 ml de una solución al 15% en peso de manitol hacia una boquilla de pulverización de atomización de aire 102 (Spraying Systems Co., Wheaton, Ill., EE.UU.) que pulveriza hacia la cámara desde la parte superior con ayuda de un gas conductor comprimido (nitrógeno) a una velocidad de flujo de 2 Nm<sup>3</sup>/h (0,6 SCFM). El proceso de pulverización-congelación finalizó en 4 minutos, y mientras tanto se mantuvo la temperatura en la cámara 110 a un valor de -50°C a -70°C mediante el gas refrigerante mixto (nitrógeno). En este caso, la presión en la cámara era casi la atmosférica (alrededor de 1,02 atm.). Tras la compleción del proceso de pulverización-congelación, se cerraron la bomba y el gas conductor para la pulverización y se redujo el gas refrigerante para la desecación de tal forma que la cámara se mantuvo a alrededor de -15°C (-5°C a -20°C) ajustando la altura del hielo seco en las columnas refrigerantes. Después de secar durante 1 h, se elevó la temperatura en la cámara gradualmente hasta la temperatura ambiente en otros 30 minutos a una velocidad de flujo de 30 l/min. A continuación, se cortó el gas refrigerante y se recogió una torta de polvo seco sobre el filtro de salida 122. Esta torta se rompía fácilmente en un polvo de libre flujo y se vio que las partículas resultantes eran muy porosas y más o menos esféricas. Se midió el contenido en humedad y resultó ser de sólo el 0,9% en peso. Fotos de un microscopio de barrido electrónico (SEM) de un polvo de muestra resultante recogido del filtro de salida mostraron que las partículas de polvo

son relativamente esféricas y considerablemente porosas.

Se congeló con pulverización manitol a una temperatura de -80°C a -100°C y se secó a una temperatura de -5°C a -20°C para evitar la cristalización del manitol (se produce hidrato de manitol a alrededor de 38°C). En base a la realidad práctica (cada biosustancia puede tener su temperatura ideal de pulverización-congelación y desecación), las condiciones de pulverización-desecación por congelación son ajustables cambiando la temperatura y la velocidad de flujo de los gases fríos mixtos. Dependiendo de la escala del lote, estos parámetros pueden ser diferentes.

Para la desecación por congelación por pulverización atmosférica con gas seco, se determina la temperatura a la cual se puede desecar por congelación el material por su punto de congelación. Dado que la presión de vapor del hielo se fija por la temperatura de congelación, la resistencia a la difusión del vapor de agua en el material tiene un efecto importante sobre la velocidad de desecación por congelación. La desecación es también proporcional a la longitud del trayecto de difusión, a la permeabilidad del material y al gradiente. La desecación por congelación por pulverización atmosférica debería, por lo tanto, ser factible en una amplia variedad de materiales en donde estas condiciones son muy favorables.

Procedimientos operativos para el equipo de segunda generación

Enfriar y pulverizar. Se dirige la refrigeración de gas de aproximadamente -115 a -130°C para enfriamiento rápido a través de un tubo poroso de una cámara similar a la Figura 1. Cuando la cámara alcanza una temperatura deseada de aproximadamente -115°C, el flujo neto de gas se ralentiza a aproximadamente 8 Nm<sup>3</sup>/h (5 SCFM), se pulveriza el líquido vehiculizante que contiene un ingrediente formador de polvo en la cámara a presión atmosférica, y se recogen las partículas congeladas sobre un filtro. Específicamente, el equipo tiene una boquilla y conducciones entrantes para solución y gas que son similares a las estructuras 104, 106 y 108 de la Figura 1.

Desecación. Se seca el lecho laxamente estructurado de partículas líquidas congeladas, que contiene un ingrediente formador de polvo, usando un flujo de aproximadamente 32 Nm<sup>3</sup>/h (20 SCFM) de gas según se asienta sobre un filtro como el numerado con 122 en la Figura 1. La temperatura del gas aumenta desde una temperatura por debajo del punto de congelación del líquido vehiculizante hasta una temperatura superior al punto de fusión del líquido vehiculizante.

La velocidad de desecación inicial y el contenido en humedad del gas de salida se elevan abruptamente al aumentar la temperatura. El pico de velocidad disminuye luego linealmente con el tiempo. Tiene típicamente una meseta en el intervalo de 200 a 400 ppm de H<sub>2</sub>O después de 90 minutos. No se utiliza vacío durante este método.

Seroalbúmina bovina

Se realizó una operación típica de ASFD para secar Seroalbúmina Bovina (BSA) según un procedimiento por etapas como el siguiente ejemplo. Se preparó una solución de BSA de tal forma que la BSA constituyera el 10% en peso de una solución acuosa. Una vez enfriada la cámara interna hasta una temperatura de -96°C (-140°F), se pulverizaron 50 ml de solución a una velocidad de 1 ml por segundo y a una presión de 2,76 bares (40 psi) en la cámara del reactor después de que el flujo de gas refrigerante hubiese disminuido hasta 8 Nm<sup>3</sup>/h (5 SCFM). Se estableció entonces una velocidad de flujo de 32 Nm<sup>3</sup>/h (20 SCFM) para la desecación. Se fijó la temperatura durante la primera hora a -1°C (30°F), y se aumentó en tres grados Celsius (cinco grados Fahrenheit) durante el resto de la operación. La Figura 8 muestra la cantidad de agua en partes por millón que llega a través del filtro y según se mide en la manguera de salida. La Figura 9 muestra la temperatura del gas desecante registrada por el termopar más próximo al filtro. Después de tres horas, se retiró el polvo de la cámara y se estudió en cuanto a contenido acuoso. Las pruebas mostraron un contenido en humedad del 1,25%.

Gamma-globulina bovina

Se realizó una operación típica de ASFD para secar Gamma-Globulina Bovina (BGG) según un procedimiento por etapas como el siguiente ejemplo. Se preparó una solución de BGG de tal forma que la BGG constituyera el 10% en peso de una solución acuosa. Una vez enfriada la cámara interna hasta una temperatura de -96°C (-140°F), se pulverizaron 50 ml de solución a una velocidad de 1 ml por segundo y a una presión de 2,76 bares (40 psi) en la cámara del reactor después de que el flujo de gas refrigerante hubiese disminuido hasta 8 Nm<sup>3</sup>/h (5 SCFM). Se estableció entonces una velocidad de flujo de 32 Nm<sup>3</sup>/h (20 SCFM) para la desecación. Se fijó la temperatura durante la primera hora a -1°C (30°F), y se aumentó en tres grados Celsius (cinco grados Fahrenheit) en la hora dos y la hora tres. La Figura 10 muestra la cantidad de agua en partes por millón que llega a través del filtro según se mide en la manguera de salida. La Figura 11 muestra la temperatura del gas desecante registrada por el termopar más próximo al filtro. Después de tres horas y treinta minutos, se retiró el polvo de la cámara y se estudió en cuanto al contenido acuoso. Las pruebas mostraron un contenido en humedad del 4,2%.

Anticuerpo monoclonal

Se realizó una operación típica para secar un anticuerpo monoclonal (mAb) según un procedimiento por etapas como el siguiente ejemplo. Se preparó una solución de un mAb de tal forma que el mAb constituyera el 12% y los crioprotectores constituyeran el 4,6% en peso de una solución acuosa (todas esas soluciones están formuladas para



cada mAb específico con crioprotectores específicos, variando cada uno de aproximadamente 1-15% del peso seco de la solución). Una vez enfriada la cámara interna hasta una temperatura de -96°C (-140°F), se pulverizaron 25 ml de solución a una velocidad de 1 ml por segundo y a una presión de 2,76 bares (40 psi) en la cámara del reactor después de que el flujo de gas refrigerante hubiese disminuido hasta 8 Nm<sup>3</sup>/h (5 SCFM). Se estableció entonces una velocidad de flujo de 32 Nm<sup>3</sup>/h (20 SCFM) para la desecación. Se fijó la temperatura durante la primera hora a -1°C (30°F), y se aumentó en tres grados Celsius (cinco grados Fahrenheit) después de cada una de las siguientes seis horas. La Figura 12 muestra la cantidad de agua en partes por millón que llega a través del filtro según se mide en la manguera de salida. La Figura 13 muestra la temperatura del gas desecante registrada por el termopar más próximo al filtro. Después de siete horas, se retiró el polvo de la cámara y se estudió en cuanto al contenido acuoso. Las pruebas mostraron un contenido en humedad del 2,95%.

#### Dextrano 500

Se realizó una operación típica para secar un carbohidrato complejo de cadena larga según un procedimiento por etapas como el siguiente ejemplo. Se preparó una solución de un Dextrano 500 de tal forma que el Dextrano 500 constituyera el 0,5% y la sacarosa constituyera el 10,5% en peso de una solución acuosa. Una vez enfriada la cámara interna hasta una temperatura de -96°C (-140°F), se pulverizaron 25 ml de solución a una velocidad de 1 ml por segundo y a una presión de 2,76 bares (40 psi) en la cámara del reactor después de que el flujo de gas refrigerante hubiera disminuido hasta 8 Nm<sup>3</sup>/h (5 SCFM). Se estableció entonces una velocidad de flujo de 32 Nm<sup>3</sup>/h (20 SCFM) para la desecación. Se fijó la temperatura a -34°C (-30°F) durante las dos primeras horas, se aumentó hasta -21°C (-5°F) durante una hora, se aumentó hasta -7°C (20°F) durante dos horas, se aumentó hasta -1°C (30°F) durante una hora, y se aumentó luego en tres grados Celsius (cinco grados Fahrenheit) durante las siguientes cuatro horas. La Figura 14 muestra la cantidad de agua en partes por millón que llega a través del filtro según se mide en la manguera de salida. La Figura 15 muestra la temperatura del gas desecante registrada por el termopar más próximo al filtro. Después de diez horas, se retiró el polvo de la cámara y se estudió en cuanto al contenido acuoso. Las pruebas mostraron un contenido en humedad del 5,16%.

#### Comparación de la velocidad de flujo del gas desecante

Con objeto de estudiar el impacto de un flujo inferior de gas desecante en comparación con un flujo superior de gas desecante, se decidió realizar dos grupos de operaciones a dos temperaturas diferentes. Se realizaron dos operaciones a -7°C (20°F) y se realizaron dos operaciones a -1°C (30°F). En todas las operaciones, se pulverizaron 50 ml de BSA al 10% a lo largo del período de un minuto y se congelaron de la manera habitual a una temperatura de -96°C (-140°F). Todas las operaciones duraron 3,5 horas. La velocidad de flujo del gas desecante era de 32 Nm<sup>3</sup>/h (20 SCFM) para la primera hora y luego de 39 Nm<sup>3</sup>/h (25 SCFM) para el resto de la operación. La velocidad de flujo del gas desecante era de 39 Nm<sup>3</sup>/h (25 SCFM) para la duración total del período de desecación que siguió a la pulverización.

En la comparación a -7°C (20°F), el contenido en humedad del polvo de la operación de flujo elevado era del 9,6% y de la operación de flujo bajo el contenido en humedad era del 6,2%. En la comparación a -1°C (30°F), el contenido en humedad del polvo de la operación de flujo elevado era del 32,6% y de la operación de flujo bajo el contenido en humedad era del 5,5%. Sin inclinarnos por una teoría particular, se cree que el flujo superior del gas desecante tiene un efecto de compactación sobre el polvo que crea una resistencia al flujo de gas a través del polvo y que ralentiza la desecación por convección de las partículas congeladas. El efecto parece ser mayor a una temperatura superior. Las lecturas de presión en la cámara eran consistentes con esta conclusión. Las diferencias en las lecturas de presión alrededor de la marca de 35 minutos de la primera hora eran de 0,076 bares (1,1 psi) a la temperatura inferior y de 0,38 bares (5.5 psi) a la temperatura superior.

#### Comparación de la velocidad de flujo del gas de pulverización

Con objeto de estudiar el impacto de un flujo inferior de gas en comparación con un flujo superior de gas en el momento de pulverizar, se compararon dos operaciones entre sí. Durante una operación, el flujo de gas era de (10 SCFM) y durante la otra operación el flujo de gas era de 8 Nm<sup>3</sup>/h (5 SCFM). En todos los demás sentidos, las dos operaciones eran idénticas. En ambos casos, se pulverizaron 50 ml de BSA al 10% a una presión de 2,76 bares (40 psi) a lo largo de un período de un minuto. En ambos casos, el flujo de gas durante la desecación era de 32 Nm<sup>3</sup>/h (20 SCFM) y el tiempo de desecación era de 3 horas. En ambos casos, la temperatura durante la desecación era de -1°C (30°F) inicialmente y se aumentó hasta 2°C (35°F) y luego 4°C (40°F) tras las siguientes dos horas.

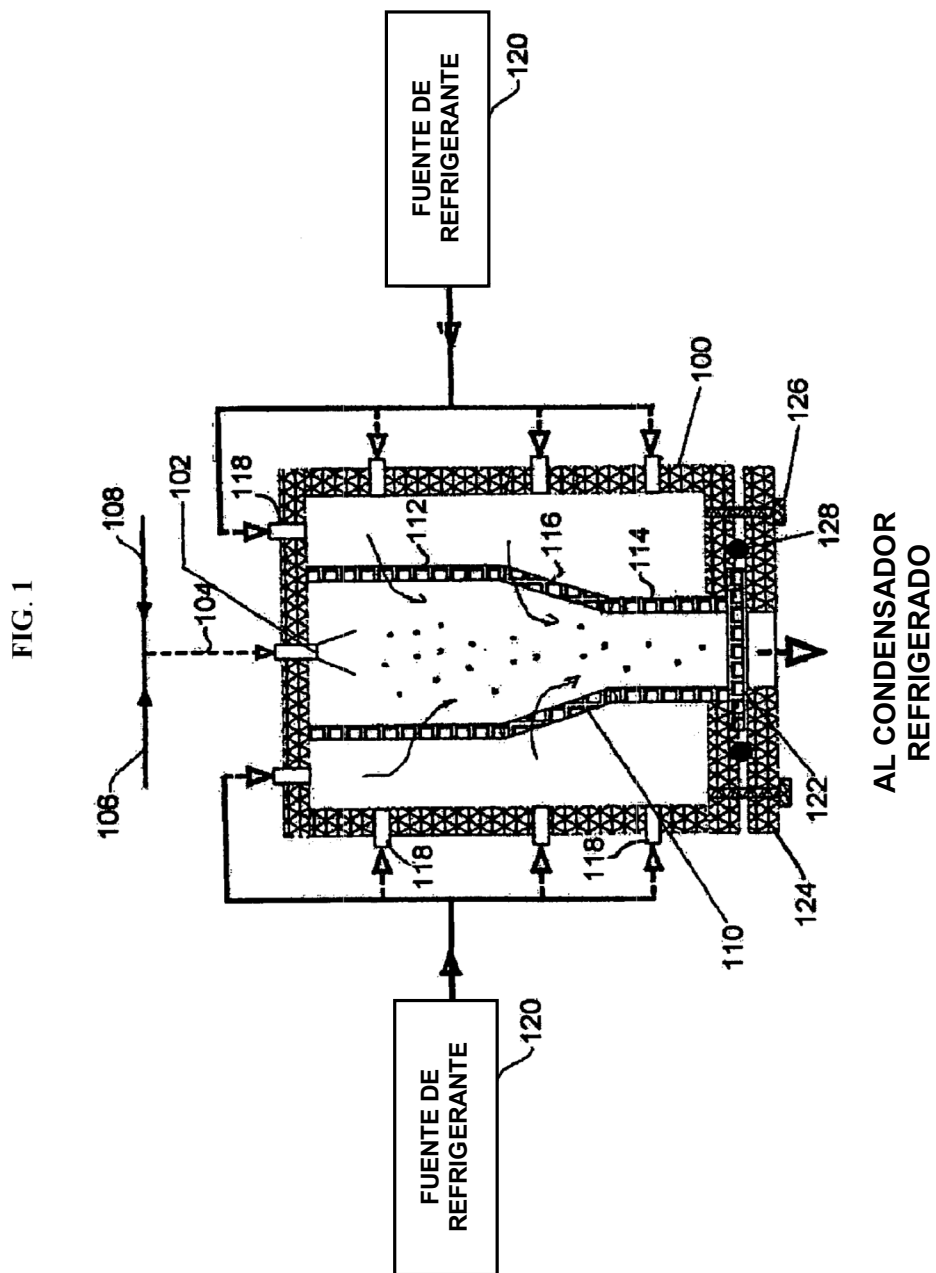
Hubo una diferencia considerable en el contenido en humedad de las dos muestras. El contenido en humedad de la muestra pulverizada a la velocidad de flujo superior era del 26,1% en comparación con el 1,1% de contenido en humedad de la muestra pulverizada a la velocidad de flujo inferior. Sin inclinarnos por una teoría particular, se cree que el flujo superior de gas durante la pulverización tenía un efecto de compactación sobre el polvo que crea una resistencia al flujo de gas a través del polvo, ralentizando así la desecación por convección de las partículas congeladas. Las lecturas de presión en la cámara eran consistentes con esta conclusión. La lectura de presión alrededor de la marca de 30 minutos de la primera hora era de 0,6 bares (8,7 psi) a la velocidad de flujo superior y de 0,32 bares (4,6 psi) a la velocidad de flujo inferior.

Otras realizaciones

- 5 Se proporciona la descripción detallada anteriormente expuesta para ayudar a los expertos en la técnica en la práctica de la presente descripción. Sin embargo, la descripción aquí descrita y reivindicada no se ha de limitar en alcance por las realizaciones específicas aquí descritas, ya que estas realizaciones están concebidas como ilustración de varios aspectos de la descripción. Cualesquiera realizaciones equivalentes pretenden estar dentro del alcance de esta descripción.

## REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de un polvo, que comprende las etapas de:
  - a. pulverizar un líquido vehiculizante en una cámara para formar un flujo de gotitas líquidas, en donde el líquido vehiculizante contiene un ingrediente formador de polvo;
- 5        b. congelar las gotitas líquidas, convirtiéndose en partículas congeladas;
- c. arrastrar el flujo de partículas congeladas dentro de un flujo neto de gas de menos de 13 Nm<sup>3</sup>/h (8 SCFM), entrando el flujo de gas en la cámara alrededor del flujo de partículas congeladas para evitar que las partículas congeladas se acumulen sobre las paredes de la cámara;
- d. recoger las partículas congeladas sobre un filtro;
- 10       e. desecar las partículas congeladas por convección haciendo pasar un flujo de gas descendente a través de las partículas congeladas a una velocidad de más de 25 Nm<sup>3</sup>/h (16 SCFM) para separar el líquido vehiculizante, y
- f. formar un polvo seco.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el flujo neto de gas es inferior a 9 Nm<sup>3</sup>/h (6 SCFM) en la etapa c.
3. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el flujo neto de gas es superior a 29 Nm<sup>3</sup>/h (18 SCFM) en la etapa e.
- 15       4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el flujo neto de gas es superior a 47 Nm<sup>3</sup>/h (30 SCFM) en la etapa e.
5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el ingrediente formador de polvo se suspende o disuelve en el líquido vehiculizante antes de pulverizar el líquido vehiculizante en la cámara.
- 20       6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde se inyecta el gas a través de las paredes porosas de la cámara.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde las gotitas líquidas se congelan instantáneamente.
8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el gas tiene un intervalo de temperatura inicial por debajo de la temperatura de congelación de las partículas líquidas y temperaturas posteriores durante la desecación de las partículas congeladas por encima de la temperatura de congelación de las partículas líquidas.
- 25       9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el gas es no reactivo.
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el líquido vehiculizante contiene más de un ingrediente formador de polvo.
- 30       11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el líquido vehiculizante contiene uno o más de un crioprotector, lioprotector, surfactante, agente expansor de volumen, vehículo o estabilizador.
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el depósito y/o la desecación de las partículas congeladas se llevan a cabo dentro de la cámara.
- 35       13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el depósito y/o la desecación de las partículas congeladas se llevan a cabo fuera de la cámara.
14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde las gotitas líquidas congeladas tienen un diámetro medio de 250 μm (micras) o menos.



**FIG. 2**

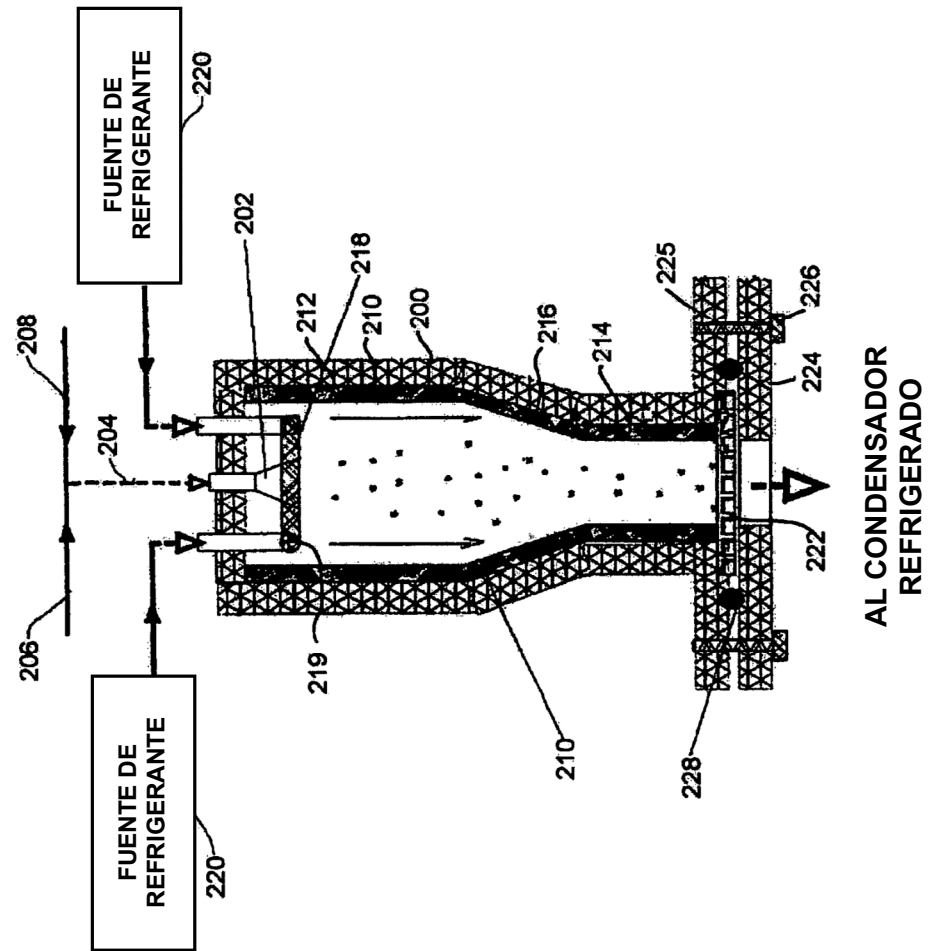


FIG. 3

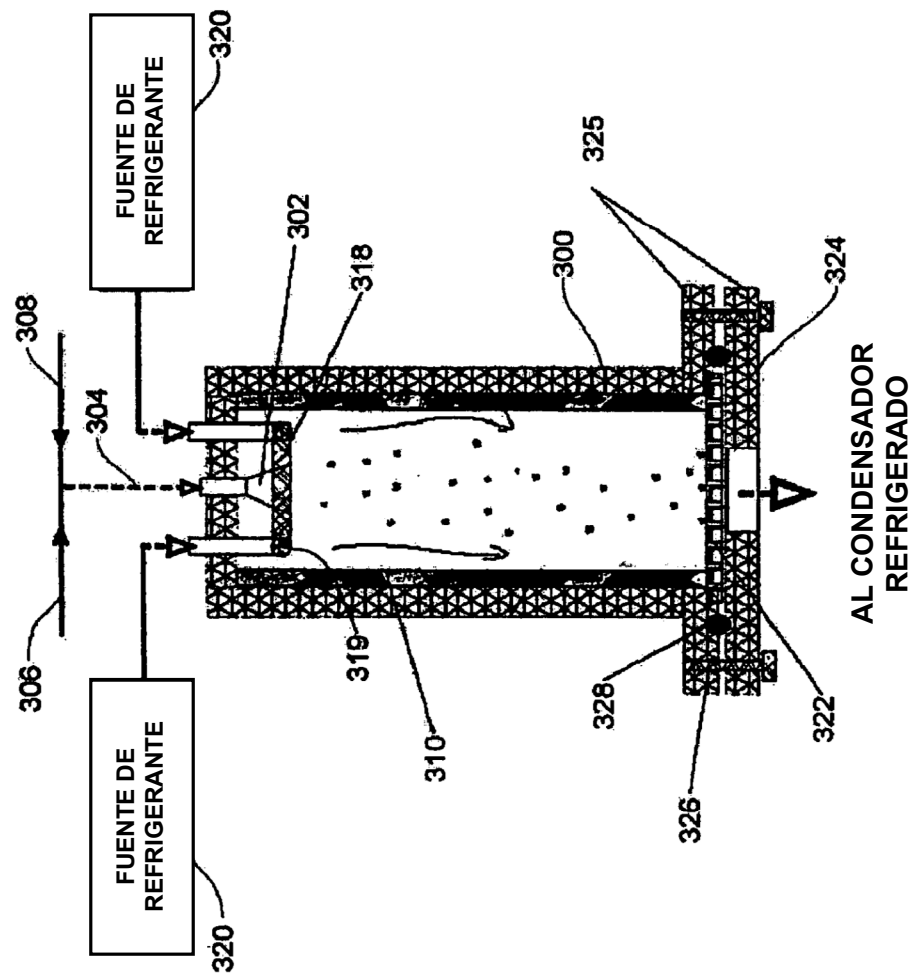


FIG. 4

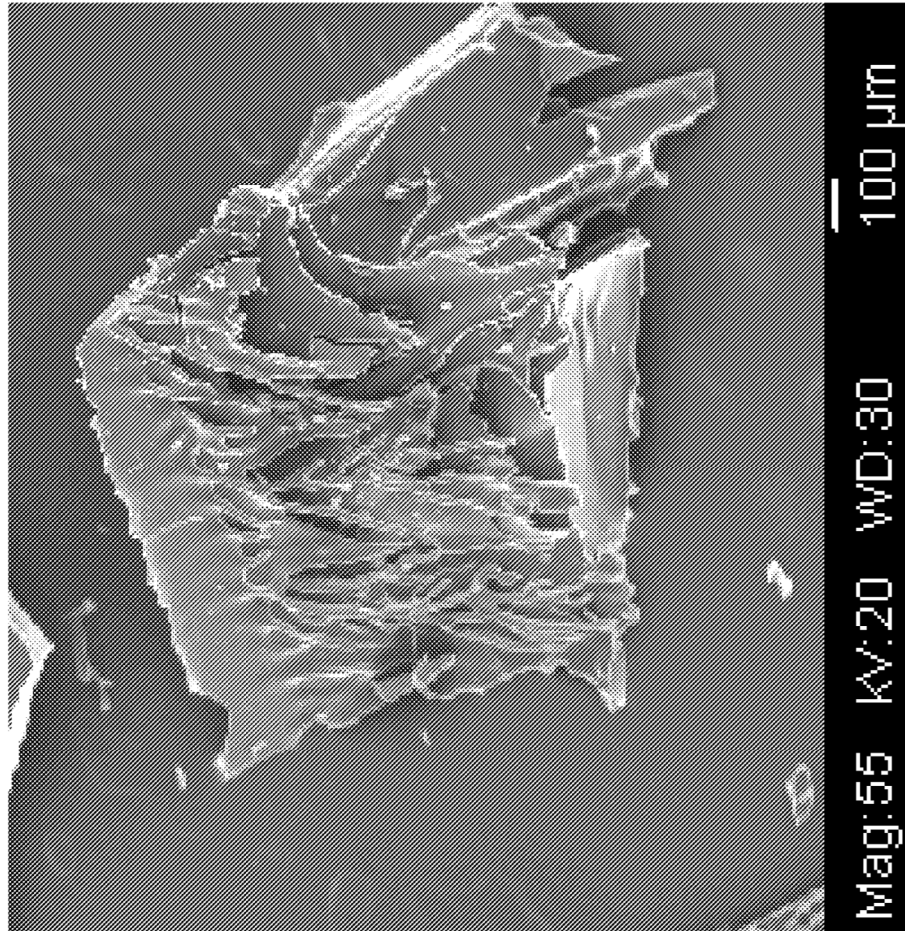


FIG. 5

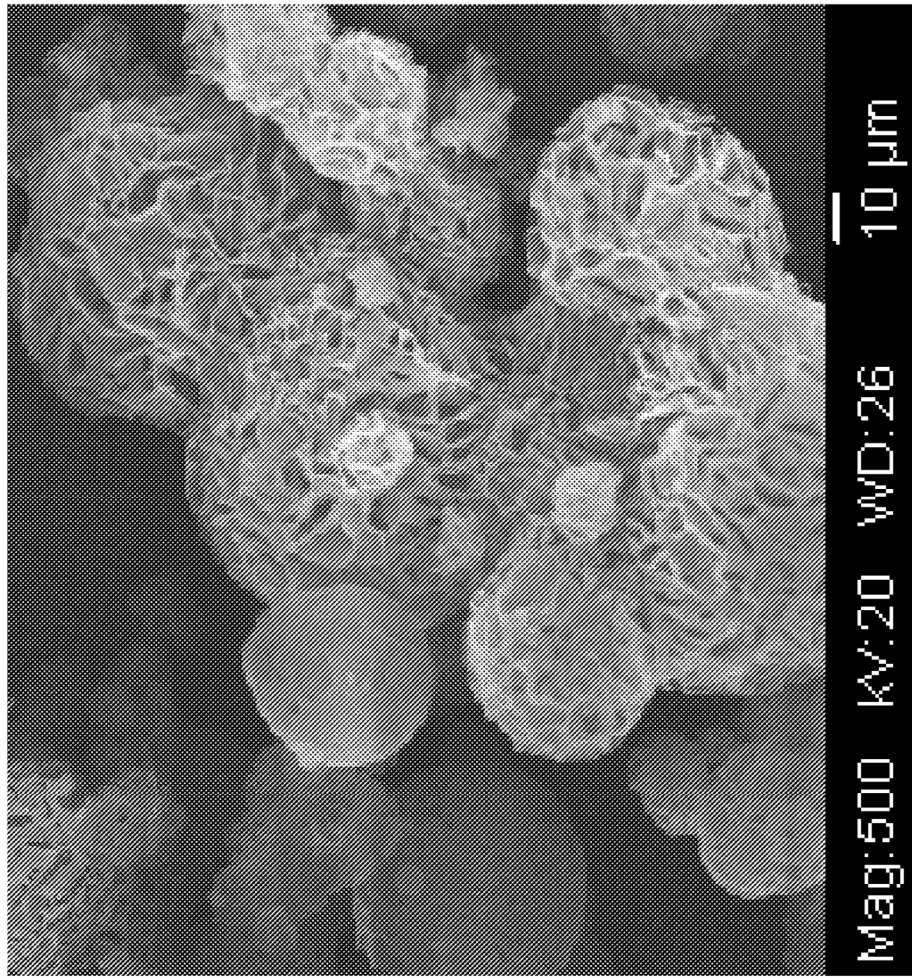




FIG. 6

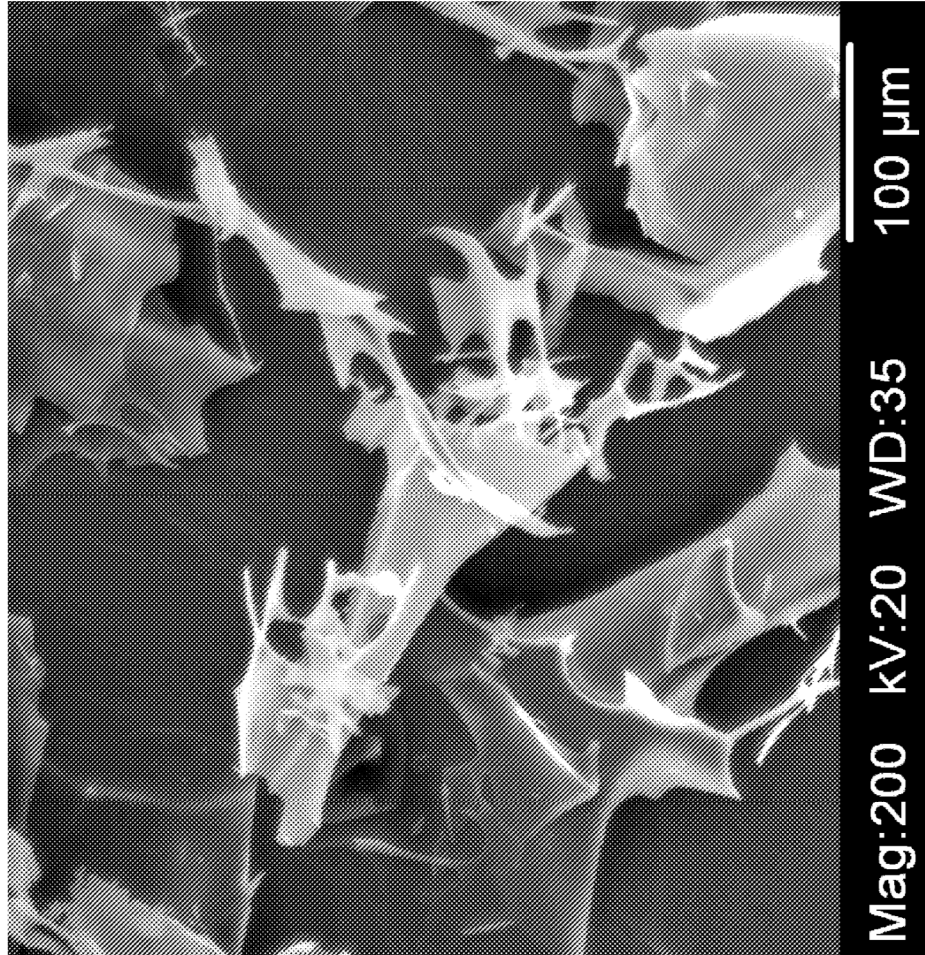


FIG. 7

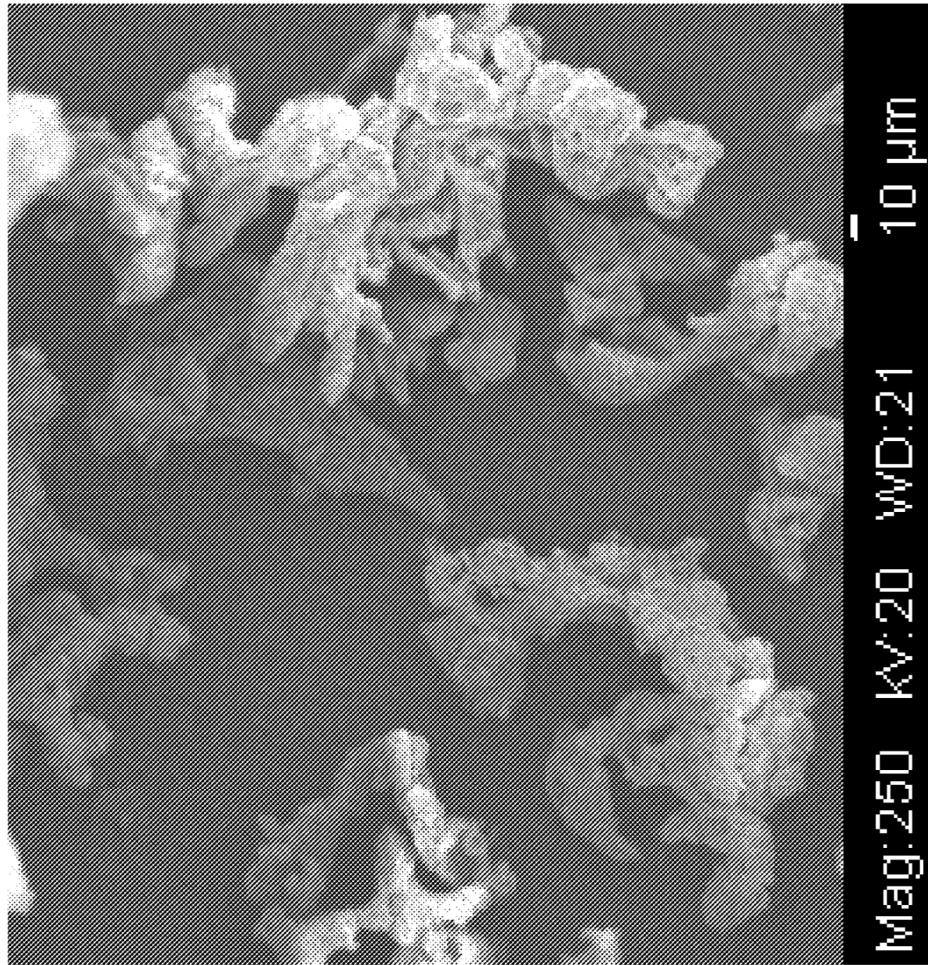


FIG. 8

**BSA**

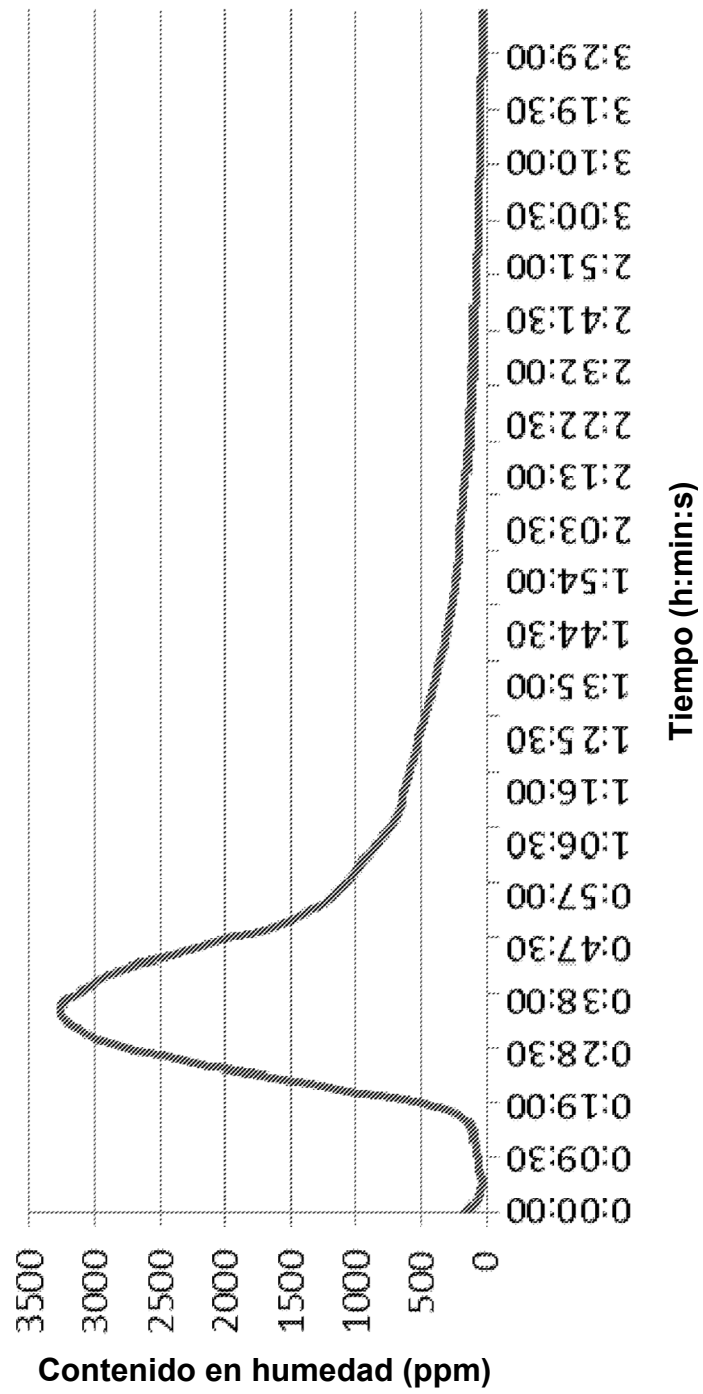


FIG. 9

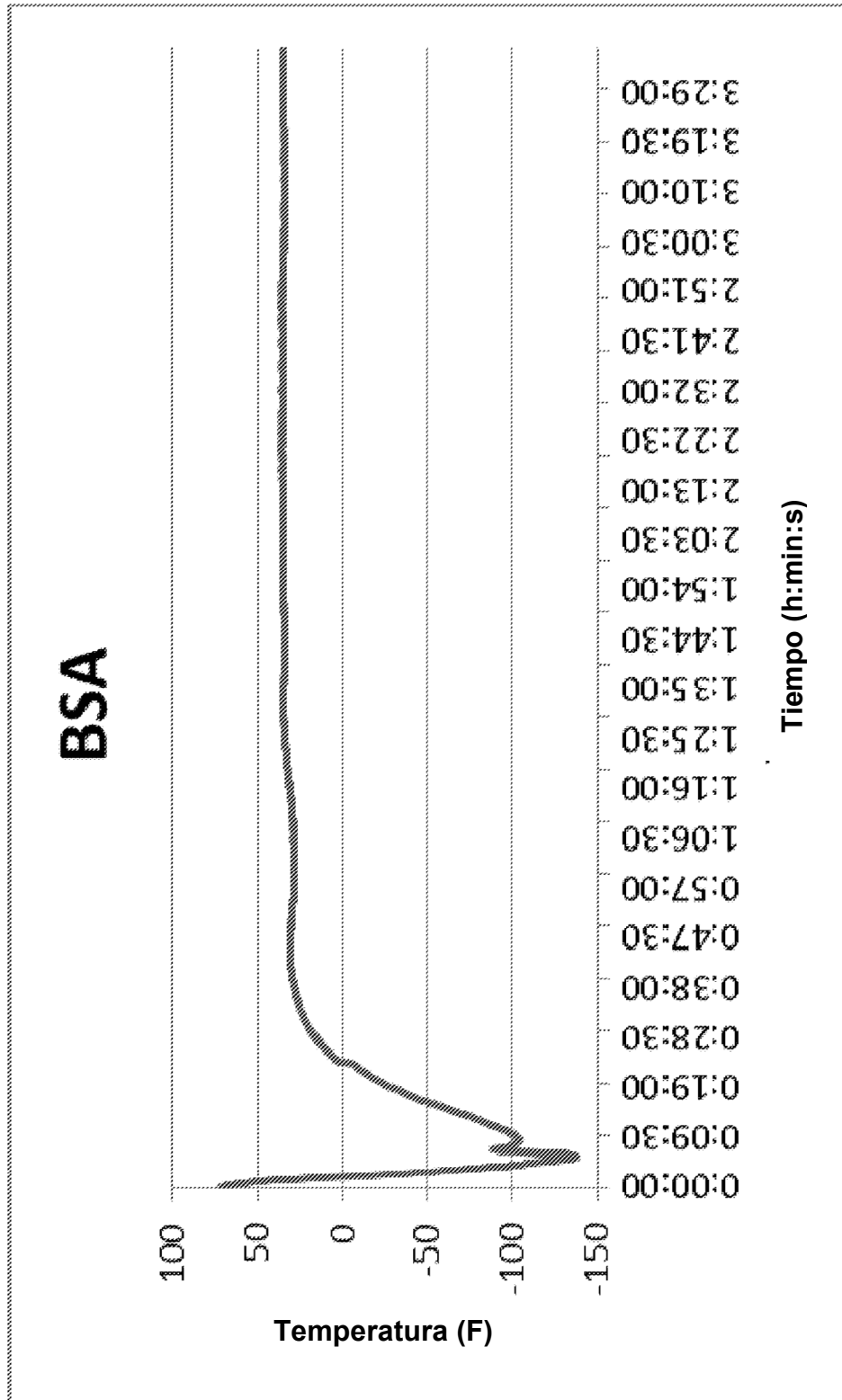


FIG. 10

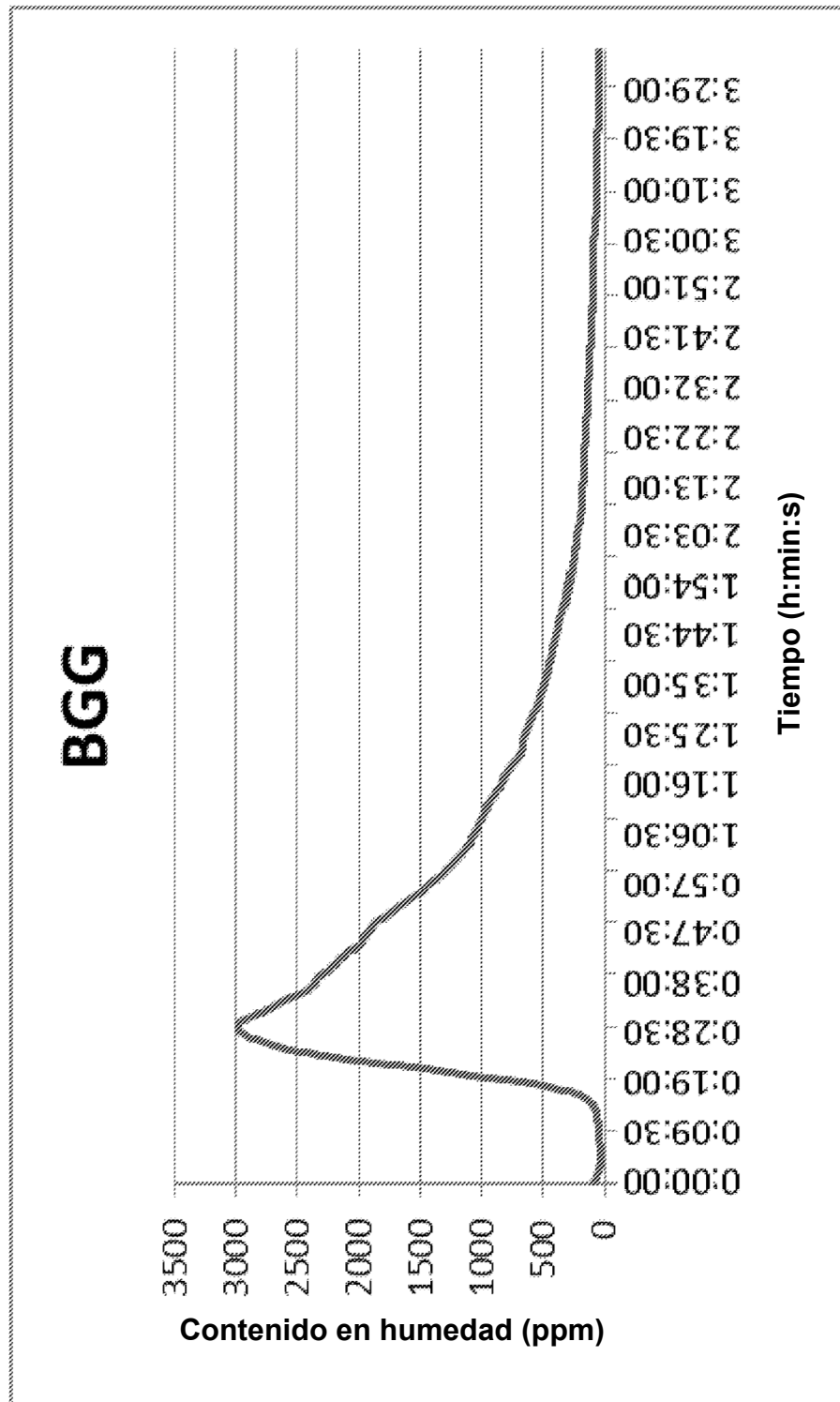


FIG. 11

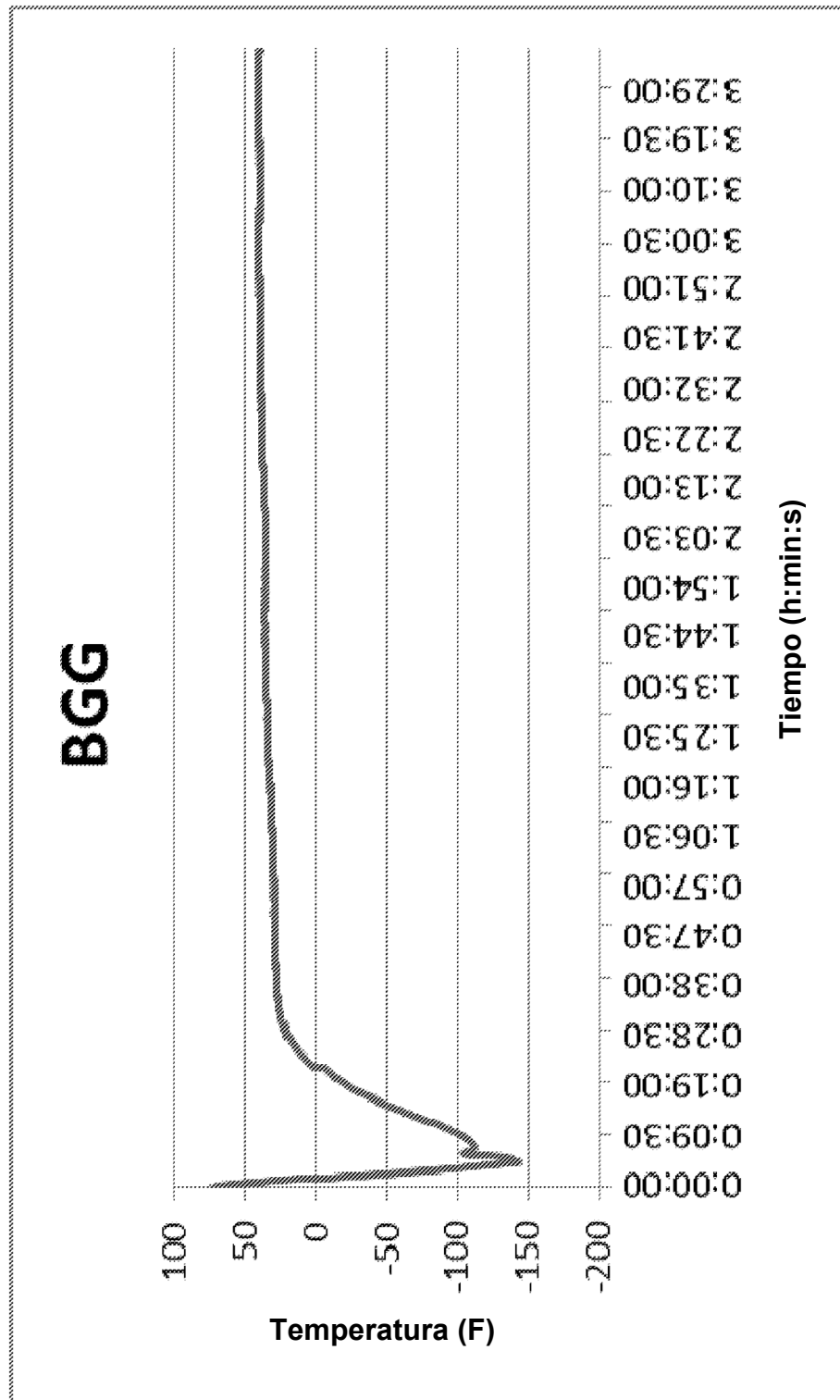


FIG. 12

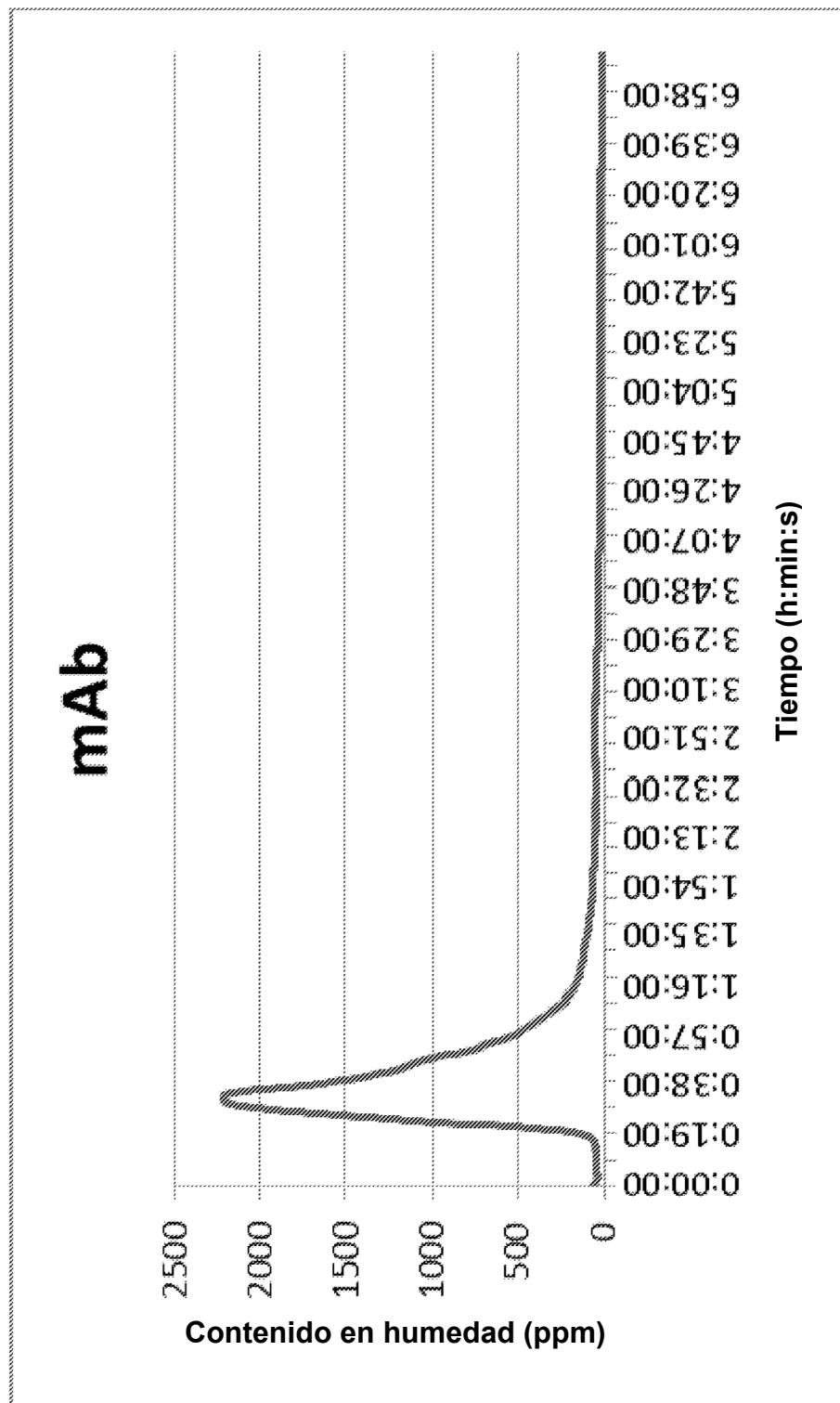


FIG. 13

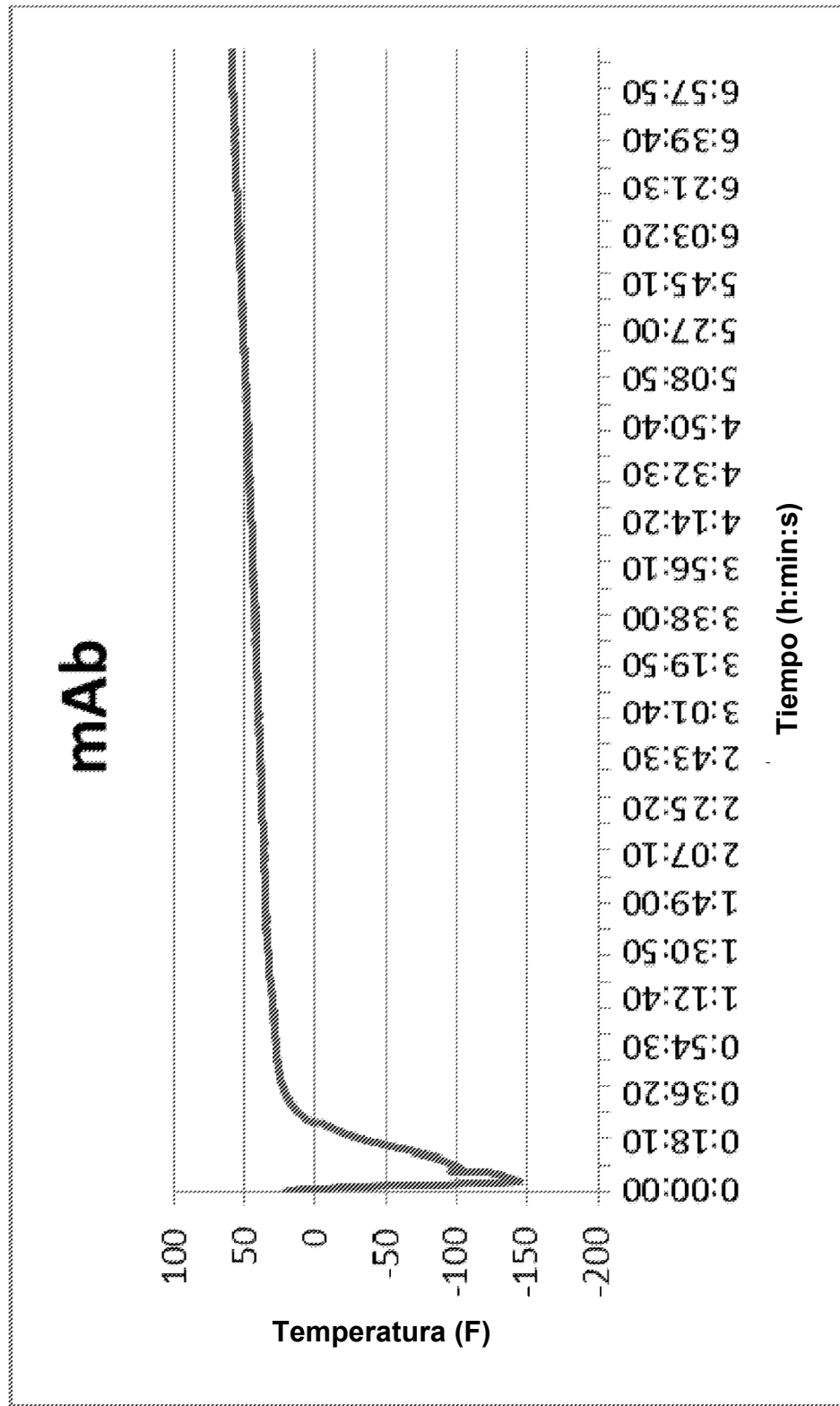




FIG. 14

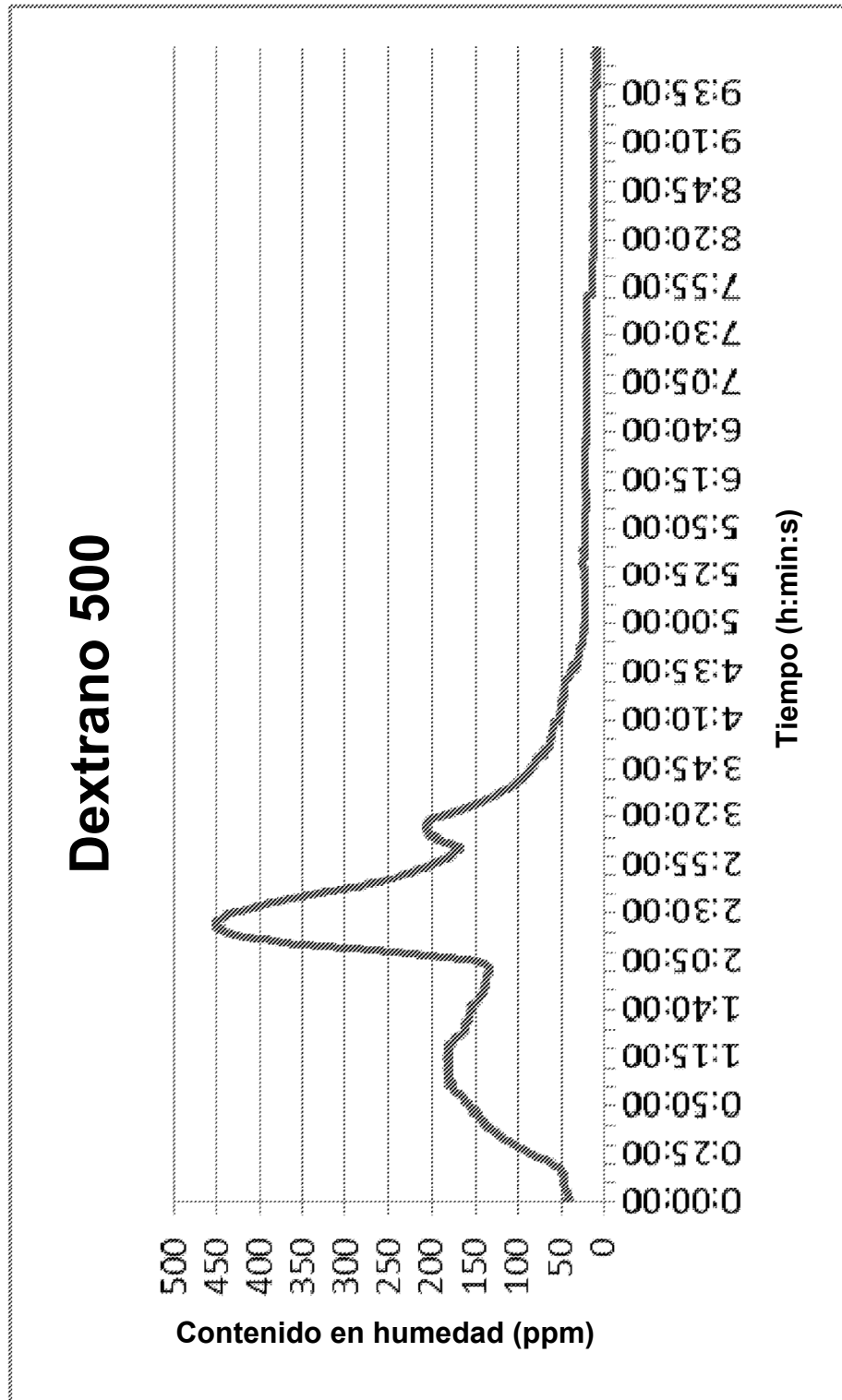


FIG. 15

