

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 462**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16	(2006.01)
A61K 31/00	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)
B01D 1/14	(2006.01)
B01D 1/18	(2006.01)
A61K 38/26	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2019 PCT/EP2019/086645**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2020 WO20127950**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2019 E 19828757 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2024 EP 3897582**

54 Título: **Proceso de secado por atomización del péptido GLP-1**

30 Prioridad:

21.12.2018 EP 18215348

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.01.2025

73 Titular/es:

**NOVO NORDISK A/S (100.00%)
Novo Allé
2880 Bagsværd, DK**

72 Inventor/es:

INGVARSSON, PALL THOR

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 994 462 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

Proceso de secado por atomización del péptido GLP-1

5 La presente invención se refiere al campo del secado por atomización de una solución de alimentación que comprende un péptido GLP-1, por ejemplo, semaglutida. Más específicamente, la invención se refiere a procesos para el secado por atomización de una solución de alimentación que comprende semaglutida en donde se obtiene un rendimiento mejorado, semaglutida que puede obtenerse mediante dicho proceso y su uso en la medicina.

10 Antecedentes

El rendimiento del proceso es de alta importancia para asegurar la reducción de los costos de producción de los productos farmacéuticos. Durante el secado por atomización de las sustancias farmacológicas, el producto se pierde inevitablemente, por ejemplo, en las paredes del secador de atomización. Es muy conveniente obtener procesos para el secado por atomización de sustancias farmacológicas, en donde se pierde la menor cantidad de producto posible durante el proceso de secado y en donde se obtiene el rendimiento más alto posible.

15 El documento WO2010/072621 describe generalmente un proceso para preparar un polvo de GLP-1 fluido libre mediante secado por atomización mediante el uso de un atomizador de rueda giratoria. El documento WO98/47493 describe generalmente un proceso para el secado por atomización de formulaciones farmacéuticas en polvo de analgésicos, discutiendo el tamaño de partícula en relación con la liberación sostenida y cómo el secado por atomización con un polímero de recubrimiento resulta tanto en el enmascaramiento del sabor como en las partículas de liberación sostenida. Los documentos WO2013/189988 y WO2013/139694 describen generalmente comprimidos que comprenden SNAC y un péptido GLP-1 preparado mediante otros procesos que el secado por atomización, más específicamente métodos para preparar semaglutida donde los péptidos GLP-1 se liofilizan después de la purificación. El documento CN106924750 se refiere generalmente a la preparación mediante liofilización de partículas orales que comprenden, entre otros, semaglutida, PEG y un agente protector de liofilización.

20 Resúmen

En la presente descripción se describe un proceso para el secado por atomización de una solución de alimentación que comprende semaglutida, en donde el proceso comprende introducir la solución de alimentación que comprende semaglutida en un secador de atomización a un régimen de flujo de alimentación (kg/h) e introducir un gas atomizante en el secador de atomización a un régimen de flujo de gas atomizante (kg/h), en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) es 1,0-1,7.

30 La invención se refiere a un proceso para el secado por atomización de una solución de alimentación que comprende semaglutida, dicho proceso comprende introducir la solución de alimentación que comprende semaglutida en un solvente en un secador de atomización a un régimen de flujo de alimentación e introducir un gas atomizante a un régimen de flujo de gas atomizante, en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) está en el intervalo de 1,0-1,7.

35 La relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) puede estar en el intervalo de 1,1-1,7. El régimen de flujo de alimentación puede ser de 20-60 kg/h. El régimen de flujo de alimentación puede ser de 41-51 kg/h. El régimen de flujo de gas atomizante puede ser de 20-80 kg/h. El régimen de flujo de gas atomizante puede ser de 52-62 kg/h. La solución de alimentación puede comprender 0,5-10 % (p/p) de semaglutida en 40-70 % (p/p) de solvente orgánico acuoso. El solvente orgánico acuoso puede seleccionarse de la lista que consiste en etanol acuoso y acetonitrilo acuoso. La temperatura de salida puede ser de 50-100 °C. La temperatura de salida puede ser de 60-90 °C. La temperatura de entrada puede ser de 85-200 °C. El régimen de flujo de gas de secado puede ser de 1000-1800 kg/h. La tobera usada puede tener canales de entrada de al menos dos fluidos. La tobera usada puede ser una tobera de dos fluidos.

40 La solución de alimentación puede consistir esencialmente de 2,0-2,2 % (p/p) de semaglutida en etanol acuoso al 50-55 % (p/p) introducido en el secador de atomización a un régimen de flujo de alimentación de 40-50 kg/h y el gas atomizante puede introducirse a un régimen de flujo de gas atomizante de 55-60 kg/h, en donde el régimen de flujo de gas de secado puede ser 1345-1355 kg/h con una temperatura de salida de 70-75 °C, el gas de secado y el gas atomizante pueden ser ambos nitrógeno y la temperatura de entrada puede ajustarse en consecuencia, por ejemplo, a una temperatura de entrada de 130-150 °C.

60 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico de los datos de los experimentos a escala de laboratorio de semaglutida en etanol acuoso (Ejemplo 1, Tabla 3). Se observa que cuando la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h)/régimen de flujo de alimentación (kg/h) está entre 1,1-1,7, entonces se obtiene un mayor rendimiento en comparación con los experimentos realizados fuera de la relación especificada.

La Figura 2 es un gráfico de los datos de los experimentos a escala de producción de semaglutida en etanol acuoso (Ejemplo 2, Tabla 4). Se observa que cuando la relación del régimen de flujo de gas atomizante/régimen de flujo de alimentación está entre 1,0-1,7, entonces se obtiene un mayor rendimiento en comparación con los experimentos realizados fuera de la relación especificada.

La Figura 3 es un gráfico de los datos de los experimentos a escala de laboratorio de semaglutida en acetonitrilo acuoso (Ejemplo 3, Tabla 5). Se observa que cuando la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h)/régimen de flujo de alimentación (kg/h) está entre 1,0-1,7, entonces se obtiene un mayor rendimiento en comparación con los experimentos realizados fuera de la relación especificada.

10 Descripción

El secado por atomización a menudo se usa como una etapa en la fabricación de las sustancias farmacológicas y los productos farmacéuticos y el rendimiento de este proceso es importante para los costos totales del producto farmacéutico final. Varios parámetros influyen en el rendimiento obtenido, por ejemplo, se reconoce generalmente que una temperatura de salida más alta resulta en un mayor rendimiento. Esto se debe a que a una temperatura más alta se obtienen partículas más secas que son menos propensas a adherirse a la pared interna del secador de atomización tras la colisión.

Los presentes inventores han observado que tras el secado por atomización de una solución de alimentación que comprende un péptido GLP-1, por ejemplo, semaglutida, no se observa una diferencia mínima en el rendimiento al aumentar la temperatura de salida. En cambio, se observa sorprendentemente que la relación entre el régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) y el régimen de flujo de alimentación (kg/h) es de mayor importancia para obtener un mayor rendimiento. En algunas modalidades, se obtiene un mayor rendimiento cuando la relación entre el flujo de gas atomizante (kg/h) y el flujo de alimentación (kg/h) está en el intervalo de 1,0-1,7. La relación del régimen de flujo de gas atomizante en kg/h al régimen de flujo de alimentación en kg/h es sustancialmente independiente del aparato usado (por ejemplo, escala de laboratorio frente a escala de producción) y la temperatura de salida. Por lo tanto, incluso aunque el régimen de flujo de gas atomizante y el régimen de flujo de alimentación difieren sustancialmente entre las escalas, la relación del régimen de flujo de gas atomizante al régimen de flujo de alimentación puede operarse dentro del mismo intervalo.

30 Proceso para el secado por atomización

La presente invención se refiere a un proceso para el secado por atomización de una solución de alimentación que comprende un péptido GLP-1. En una modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para el secado por atomización de una solución de alimentación que comprende el péptido GLP-1 semaglutida, dicho proceso comprende introducir una solución de alimentación que comprende semaglutida en un solvente en el secador de atomización a un régimen de flujo de alimentación e introducir un gas atomizante a un régimen de flujo de gas atomizante, en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) es 1,0-1,7. En algunas modalidades, la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) es de 1,1-1,7 o 1,2-1,7.

En algunas modalidades, la solución de alimentación comprende una solución de un péptido GLP-1 en un solvente. En algunas modalidades, la solución de alimentación comprende una solución de péptido GLP-1 semaglutida en un solvente. En algunas modalidades, el solvente es un solvente orgánico acuoso, tal como etanol o acetonitrilo, es decir, un solvente orgánico miscible en agua. En algunas modalidades, el solvente es un solvente alcohólico acuoso tal como etanol acuoso, es decir, que comprende agua y etanol. En algunas modalidades, la solución de alimentación consiste sustancialmente en semaglutida en etanol acuoso. En algunas modalidades, el etanol acuoso está en una concentración de 40-70 % (p/p), tal como 45-60 % (p/p) o 48-53 % (p/p). La concentración de etanol acuoso se define a partir del contenido de etanol, es decir, el etanol acuoso al 70 % (p/p) consiste sustancialmente en un 70 % de etanol y un 30 % de agua en peso. En algunas modalidades, el solvente es acetonitrilo acuoso, es decir, que comprende agua y acetonitrilo. En algunas modalidades, la solución de alimentación consiste sustancialmente en semaglutida en acetonitrilo acuoso. En algunas modalidades, el acetonitrilo acuoso está en una concentración de 40-70 % (p/p), tal como 45-60 % (p/p) o 48-55 % (p/p). La concentración de acetonitrilo acuoso se define a partir del contenido de acetonitrilo, es decir, el 70 % (p/p) de acetonitrilo acuoso consiste sustancialmente en un 70 % de acetonitrilo y 30 % de agua en peso.

En algunas modalidades, la concentración de semaglutida en la solución de alimentación es de 0,5-10 % (p/p), tal como 1-5 % (p/p) o 1-3 % (p/p). En algunas modalidades, la solución de alimentación comprende 2,0-2,5 % (p/p) de semaglutida en 48-53 % (p/p) de etanol acuoso. En algunas modalidades, la solución de alimentación consiste sustancialmente en 2,0-2,5 % (p/p) de semaglutida en etanol acuoso 48-53 % (p/p). En algunas modalidades, la solución de alimentación comprende 2,0-2,5 % (p/p) de semaglutida en acetonitrilo acuoso al 50-55 % (p/p). En algunas modalidades, la solución de alimentación consiste esencialmente en 2,0-2,5 % (p/p) de semaglutida en 50-55 % (p/p) de acetonitrilo acuoso. Como se usa en la presente descripción, 'la solución de alimentación consiste sustancialmente en semaglutida', se refiere a que otros agentes del proceso de fabricación pueden estar presentes, por ejemplo, sales o impurezas peptídicas; por ejemplo, el componente principal es semaglutida y no se han añadido excipientes. En algunas modalidades, la solución de alimentación introducida en el secador de atomización proviene

de una etapa de fabricación cromatográfica final y, como componente principal, comprenderá semaglutida (80-100 %), pero también, por ejemplo, sales e impurezas arrastradas de la fabricación.

5 En algunas modalidades, la solución de alimentación se introduce en una cámara de secado por atomización a un régimen de flujo de alimentación de 20-60 kg/h, tal como 36-56 kg/h o 41-51 kg/h.

10 El gas atomizante se usa para atomizar la solución de alimentación en una cámara de secado por atomización. En algunas modalidades, el gas atomizante es aire o nitrógeno. En algunas modalidades, el gas atomizante se introduce a un régimen de flujo de gas atomizante de 20-80 kg/h. En algunas modalidades, el régimen de flujo de gas atomizante es de 30-77 kg/h. En algunas modalidades, el régimen de flujo de gas atomizante es de 52-62 kg/h.

15 Una tobera se usa para atomizar la solución de alimentación, es decir, transformar la solución de alimentación en un aerosol de partículas pequeñas. La solución de alimentación y el gas atomizante se introducen en la cámara de secado por atomización a través de una tobera. En algunas modalidades, la tobera usada tiene canales de entrada de al menos dos fluidos, tal como una tobera de dos fluidos o una tobera de tres fluidos. En algunas modalidades, la tobera es una tobera de dos fluidos, por ejemplo, que tiene un diámetro interior de 1,0 mm con una tapa de 5 mm o 6,5 mm.

20 Se emplea un gas de secado para secar la solución de alimentación atomizada en la cámara de secado por atomización. En algunas modalidades, el gas de secado es aire o nitrógeno. En algunas modalidades, el gas de secado se introduce a una temperatura de entrada (T_{en}) de 85-200 °C. En algunas modalidades, la temperatura de entrada es de 100-180 °C, por ejemplo, 120-160 °C. La temperatura de entrada se ajusta para mantener los puntos de ajuste deseados de la temperatura de salida, el régimen de flujo de alimentación, el régimen de flujo de gas atomizante y el régimen de flujo de gas de secado, y por lo tanto puede variar en dependencia de dichos parámetros como se describe en los ejemplos. En algunas modalidades, la temperatura de salida (T_{salida}) del gas de secado es de 50-100 °C, tal como 55-90 °C. En algunas modalidades, el régimen de flujo de gas de secado es de 1000-1800 kg/h. En algunas modalidades, el régimen de flujo de gas de secado es de 1200-1750 kg/h, tal como 1300-1400 kg/h o 1345-1355 kg/h.

30 En algunas modalidades, el proceso comprende introducir la solución de alimentación que comprende semaglutida en un solvente en el secador de atomización en un régimen de flujo de alimentación (kg/h) e introducir el gas atomizante en el secador de atomización a un régimen de flujo de gas atomizante (kg/h), en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) es de 1,0-1,7.

35 En algunas modalidades, el proceso comprende introducir la solución de alimentación que comprende semaglutida en un solvente en el secador de atomización en un régimen de flujo de alimentación de 20-60 kg/h e introducir el gas atomizante en el secador de atomización en un régimen de flujo de gas atomizante de 20-80 kg/h, en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) es 1,0-1,7.

40 En algunas modalidades, el proceso comprende introducir la solución de alimentación que comprende semaglutida en un solvente en el secador de atomización a un régimen de flujo de alimentación de 20-60 kg/h e introducir el gas atomizante en el secador de atomización a un régimen de flujo de gas atomizante de 20-80 kg/h, en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) es 1,0-1,7 y la temperatura de salida es 55-90 °C.

45 En algunas modalidades, el proceso comprende introducir la solución de alimentación que comprende 0,5-10 % (p/p) de semaglutida en 40-70 % (p/p) de etanol acuoso en el secador de atomización a un régimen de flujo de alimentación de 20-60 kg/h e introducir el gas atomizante en el secador de atomización a un régimen de flujo de gas atomizante de 20-80 kg/h, en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) es 1,0-1,7.

50 En algunas modalidades, el proceso comprende introducir la solución de alimentación que comprende 0,5-10 % (p/p) de semaglutida en 40-70 % (p/p) de etanol acuoso en el secador de atomización a un régimen de flujo de alimentación de 20-60 kg/h e introducir el gas atomizante en el secador de atomización a un régimen de flujo de gas atomizante de 20-80 kg/h, en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) es 1,0-1,7 y una temperatura de salida de 55-90 °C.

55 En algunas modalidades, el proceso comprende introducir la solución de alimentación que comprende 2,0-2,5 % (p/p) de semaglutida en etanol acuoso al 48-53 % (p/p) en la cámara de secado por atomización mediante una tobera de dos fluidos con un régimen de flujo de alimentación de 41-51 kg/h y un gas atomizante en un régimen de flujo atomizador de 52-62 kg/h, en donde el régimen de flujo de gas de secado es 1345-1355 kg/h con una temperatura de entrada de 120-160 °C y una temperatura de salida de 55-90 °C, y el gas de secado y el gas atomizante son ambos nitrógeno.

65 En alguna modalidad, el proceso comprende introducir la solución de alimentación que comprende 2,0-2,2 % (p/p) de semaglutida en etanol acuoso al 50-55 % (p/p) en la cámara del secador de atomización mediante una tobera de dos fluidos con un régimen de flujo de alimentación de 45-47 kg/h y un flujo de gas atomizante de 55-59 kg/h que da

como resultado una relación de 1,2, en donde el régimen de flujo de gas de secado es 1348-1355 kg/h, la temperatura de salida de 73 °C y el gas de secado y el gas atomizante son ambos nitrógeno. La temperatura de entrada se ajusta en consecuencia, por ejemplo, a una temperatura de entrada en el intervalo de 130-150 °C. En una modalidad específica, el proceso comprende introducir la solución de alimentación que comprende 2,1 % (p/p) de semaglutida en etanol acuoso al 53 % (p/p) en la cámara del secador de atomización mediante una tobera de dos fluidos con un régimen de flujo de alimentación de 46 kg/h y un flujo de gas atomizante de 57 kg/h, lo que da como resultado una relación de 1,2, en donde el régimen de flujo de gas de secado es de 1350 kg/h, la temperatura de salida es de 73 °C y el gas de secado y el gas atomizante son ambos nitrógeno. La temperatura de entrada se ajusta en consecuencia, por ejemplo, a una temperatura de entrada de 130-150 °C o 137-139 °C.

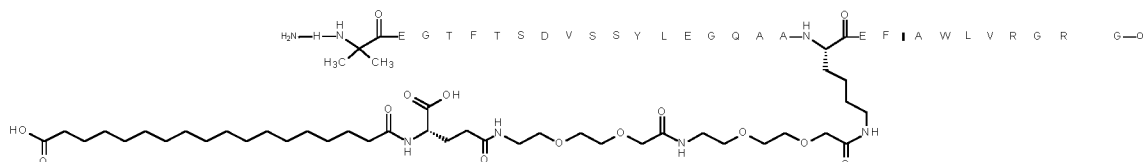
En algunas modalidades, el proceso comprende introducir la solución de alimentación que comprende 0,5-10 % (p/p) de semaglutida en 40-70 % (p/p) de acetonitrilo acuoso en el secador de atomización a un régimen de flujo de alimentación de 20-60 kg/h e introducir el gas atomizante en el secador de atomización a un régimen de flujo de gas atomizante de 20-80 kg/h, en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) es 1,0-1,7.

En algunas modalidades, el proceso comprende introducir la solución de alimentación que comprende 0,5-10 % (p/p) de semaglutida en 40-70 % (p/p) de acetonitrilo acuoso en el secador de atomización a un régimen de flujo de alimentación de 20-60 kg/h e introducir el gas atomizante en el secador de atomización a un régimen de flujo de gas atomizante de 20-80 kg/h, en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) es 1,0-1,7 y una temperatura de salida de 55-90 °C.

En algunas modalidades, el proceso comprende introducir la solución de alimentación que comprende 2,0-2,5 % (p/p) de semaglutida en 48-53 % (p/p) de acetonitrilo acuoso en la cámara de secado por atomización mediante una tobera de dos fluidos con un régimen de flujo de alimentación de 41-51 kg/h y un gas atomizante a un régimen de flujo atomizador de 52-62 kg/h, en donde el régimen de flujo de gas de secado es 1345-1355 kg/h, una temperatura de salida de 55-90 °C, y el gas de secado y el gas atomizante son ambos nitrógeno. La temperatura de entrada se ajusta en consecuencia, por ejemplo, a una temperatura de entrada de 100-160 °C.

30 Semaglutida

El péptido GLP-1 semaglutida puede prepararse como se describe en el documento WO2006/097537, Ejemplo 4. La semaglutida se conoce también como N^{6,26}-{18-[N-(17-carboxiheptadecanoil)-L-γ-glutamil]-10-oxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazaodecanoil}-[8-(ácido 2-amino-2-propanoico), 34-L-arginina]péptido similar al glucagón 1 humano (7-37), ver WHO Drug Information Vol. 24, Núm. 1, 2010 y tiene la siguiente estructura:



En algunas modalidades, la semaglutida puede estar presente en su forma completamente o parcialmente ionizada; por ejemplo, uno o más grupos de ácido carboxílico (-COOH) pueden desprotonarse en el grupo de carboxilato (-COO⁻) y/o uno o más grupos amino (-NH₂) puede protonarse hasta -NH₃⁺ grupos. En algunas modalidades, la semaglutida tiene forma de sal.

50 Usos

El producto que puede obtenerse mediante el proceso de la invención se destina a usarse en una composición farmacéutica junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el producto obtenible mediante el proceso de la invención es para la administración subcutánea. En algunas modalidades, el producto que puede obtenerse mediante el proceso es para la administración oral, por ejemplo, en forma de comprimido.

En algunas modalidades, el producto que puede obtenerse mediante el proceso de la invención es para su uso en medicina.

En algunas modalidades, el producto que puede obtenerse mediante el proceso de la invención puede usarse en el tratamiento o prevención de la diabetes tipo 2 y/u obesidad.

A menos que se indique de otra forma en la descripción, los términos presentados en forma singular incluyen además la forma plural.

En algunas modalidades, como se usa en la presente descripción, los valores específicos dados en relación con números o intervalos pueden entenderse como el valor específico o como aproximadamente el valor específico (por ejemplo, más o menos 10 por ciento del valor específico).

5 Modalidades

Las siguientes son modalidades no limitantes de la invención:

- 10 1. Un proceso para el secado por atomización de una solución de alimentación que comprende semaglutida, dicho proceso comprende introducir la solución de alimentación que comprende semaglutida en un secador de atomización a un régimen de flujo de alimentación e introducir un gas atomizante a un régimen de flujo de gas atomizante, en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) está en el intervalo de 1,0-1,7.
- 15 2. El proceso de acuerdo con la modalidad 1, en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) está en el intervalo de 1,1-1,7.
3. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) está en el intervalo de 1,2-1,7.
4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) está en el intervalo de 1,2-1,6.
- 20 5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) está en el intervalo de 1,2-1,5.
6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el régimen de flujo de alimentación es de 20-60 kg/h.
- 25 7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el régimen de flujo de alimentación es de 30-58 kg/h.
8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el régimen de flujo de alimentación es de 35-56 kg/h.
9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el régimen de flujo de alimentación es de 41-51 kg/h.
- 30 10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el régimen de flujo de gas atomizante es de 20-80 kg/h.
11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el régimen de flujo de gas atomizante es de 30-77 kg/h.
- 35 12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el régimen de flujo de gas atomizante es de 38-65 kg/h.
13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el régimen de flujo de gas atomizante es de 52-62 kg/h.
14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la solución de alimentación consiste sustancialmente en semaglutida en un solvente.
- 40 15. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el solvente de la solución de alimentación comprende un solvente orgánico miscible en agua.
16. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el solvente de la solución de alimentación comprende un solvente alcohólico orgánico.
- 45 17. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el solvente de la solución de alimentación comprende etanol.
18. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el solvente de la solución de alimentación es etanol acuoso.
19. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el solvente de la solución de alimentación es etanol acuoso al 40-70 % (p/p).
- 50 20. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el solvente de la solución de alimentación es etanol acuoso al 45-60 % (p/p).
21. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el solvente de la solución de alimentación es etanol acuoso al 48-55 % (p/p).
22. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el solvente de la solución de alimentación es etanol acuoso al 48-53 % (p/p).
- 55 23. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-15, en donde el solvente de la solución de alimentación comprende acetónitrilo.
24. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-15 o 23, en donde el solvente de la solución de alimentación es acetónitrilo acuoso.
- 60 25. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-15 o 23-24, en donde el solvente de la solución de alimentación es acetónitrilo acuoso al 40-70 % (p/p).
26. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-15 o 23-25, en donde el solvente de la solución de alimentación es acetónitrilo acuoso al 45-60 % (p/p).
- 65 27. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-15 o 23-26, en donde el solvente de la solución de alimentación es acetónitrilo acuoso al 48-55 % (p/p).

28. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la solución de alimentación comprende 0,5-10 % (p/p) de semaglutida.
29. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la solución de alimentación comprende 1-5 % (p/p) de semaglutida.
- 5 30. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la solución de alimentación comprende 1-3 % (p/p) de semaglutida.
31. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la solución de alimentación comprende 2,0-2,5 % (p/p) de semaglutida.
- 10 32. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la solución de alimentación comprende 2,0-2,5 % (p/p) de semaglutida en etanol acuoso 48-53 % (p/p).
33. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la solución de alimentación consiste sustancialmente en 2,0-2,5 % (p/p) de semaglutida en 48-53 % (p/p) de etanol acuoso.
34. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-15 o 23-31, en donde la solución de alimentación comprende 2,0-2,5 % (p/p) de semaglutida en 48-55 % (p/p) de acetonitrilo acuoso.
- 15 35. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-15 o 23-31, en donde la solución de alimentación consiste sustancialmente en 2,0-2,5 % (p/p) de semaglutida en 48-55 % (p/p) de acetonitrilo acuoso.
36. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el gas atomizante es nitrógeno o aire.
- 20 37. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el gas atomizante es nitrógeno.
38. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el gas de secado es nitrógeno o aire.
39. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el gas de secado es nitrógeno.
- 25 40. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el gas atomizante y el gas de secado son ambos nitrógeno.
41. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la temperatura de salida es de 50-100 °C.
- 30 42. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la temperatura de salida es de 55-90 °C.
43. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la temperatura de salida es de 68-80 °C.
- 35 44. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la temperatura de entrada se ajusta para mantener los puntos de ajuste deseados de la temperatura de salida, el régimen de flujo de gas atomizante, el régimen de flujo de alimentación y el régimen de flujo de gas de secado.
45. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la temperatura de entrada es de 85-200 °C.
- 40 46. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la temperatura de entrada es de 100-180 °C.
47. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la temperatura de entrada es de 120-160 °C.
48. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el régimen de flujo de gas de secado es de 1000-1800 kg/h.
- 45 49. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el régimen de flujo de gas de secado es de 1200-1750 kg/h.
50. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el régimen de flujo de gas de secado es de 1300-1400 kg/h.
- 50 51. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el régimen de flujo de gas de secado es de 1345-1355 kg/h.
52. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la tobera usada para atomizar tiene canales de entrada de al menos dos fluidos, tal como una tobera de dos fluidos o una tobera de tres fluidos.
- 55 53. El proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la tobera usada es una tobera de dos fluidos.
54. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la tobera usada tiene un diámetro interior de 1,0 mm con una tapa de 5 mm o 6,5 mm.
55. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la tobera usada tiene un diámetro interior de 1,0 mm con una tapa de 6,5 mm.
- 60 56. El producto que puede obtenerse mediante el proceso de acuerdo con una cualquiera de las modalidades anteriores.
57. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del producto de acuerdo con la modalidad 56.
58. La composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 57 en forma de un comprimido.
- 65 59. La composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 57-58 para su uso en medicina

60. La composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 57-58 para su uso en el tratamiento de la diabetes o la obesidad.

61. Un método para tratar la diabetes en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del producto que puede obtenerse mediante el proceso de una cualquiera de las modalidades 1-55, el producto de acuerdo con la modalidad 56 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 57-58.

62. Un método para tratar la obesidad en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del producto que puede obtenerse mediante el proceso de una cualquiera de las modalidades 1-55, el producto de acuerdo con la modalidad 56 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 57-58.

Ejemplos

Métodos Generales

Escala de laboratorio:

Una solución de alimentación de semaglutida en un solvente orgánico acuoso se usó para todos los experimentos a escala de laboratorio con concentraciones dadas en cada ejemplo.

Los experimentos de secado por atomización se llevaron a cabo en un secador de atomización de laboratorio Büchi B-290 acoplado a un circuito inerte B-295 para la recirculación del gas de secado. El gas nitrógeno se usó como gas atomizante y como gas de secado. Se usó una tobera de dos fluidos con un diámetro interno de 0,7 mm y un tapón de 1,5 mm de diámetro para atomizar.

La temperatura del condensador se estableció en 5 °C para todos los experimentos y el solvente usado para la estabilización correspondió al solvente orgánico acuoso de la solución de alimentación para cada ejemplo.

El aspirador se encendió al 100 %, seguido del gas nitrógeno, a un nivel requerido para las condiciones del experimento dadas (22-39 mm Hg en el rotámetro incorporado, correspondiente a 0,33-0,79 kg/h). Cuando se alcanzaron niveles de oxígeno suficientemente bajos (<6 % en vol) dentro del secador de atomización, el calentador se encendió a un punto de ajuste de 90-100 °C para calentar el secador de atomización (estabilización con gas). Cuando se había alcanzado la temperatura de salida prevista, se aumentó el punto de ajuste de la temperatura de entrada (104-134 °C), seguido de la iniciación del flujo de la solución de alimentación y el aumento gradual para mantener la temperatura de salida objetivo (estabilización del solvente). Una vez que se alcanzó el régimen de flujo de la solución de alimentación objetivo (0,37 kg/h ±0,06 kg/h), la temperatura de salida objetivo real se adquirió al ajustar finamente la temperatura de entrada (100-134 °C, en dependencia de la temperatura de salida que se prueba). Finalmente, todos los parámetros se verificaron según lo requerido. Los límites inferiores y superiores para los parámetros usados en el experimento se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Límites inferiores y superiores de los parámetros variados en los experimentos a escala de laboratorio.

Parámetro	Límite inferior	Límite superior
Temperatura de salida (T_{salida}) [°C]	68	88
Régimen de flujo de gas atomizante ($F_{atomización}$) [kg/h]	0,33	0,79
Régimen de flujo de alimentación ($F_{alimentación}$) [kg/h]	0,31	0,43
Relación ($F_{atomización}/F_{alimentación}$)	0,8	2,5
Temperatura de entrada (T_{en}) [°C]	104	134

Una vez que se alcanzó un perfil de temperatura estable, el tubo de alimentación del secador de atomización se transfirió del solvente de estabilización a la solución de alimentación de semaglutida en el solvente orgánico acuoso dado como se describió anteriormente para iniciar el proceso de secado por atomización real. El producto se recolectó mediante un ciclo de alto rendimiento conectado a la cámara de secado durante 40-70 minutos. El rendimiento se calculó como el material recolectado, teniendo en cuenta los niveles de solvente/humedad obtenidos con un método de pérdida por secado (LOD).

Escala de producción:

Se usó una solución de alimentación de 1-5 % (p/p) de semaglutida en 42-60 % (p/p) de solvente etanol acuoso para los experimentos de la escala de producción.

Los experimentos de secado por atomización se llevaron a cabo en un secador de atomización a escala de fabricación PSD4 mediante el uso de una tobera de dos fluidos y nitrógeno para la atomización. La tobera de dos fluidos tenía un diámetro interno de 1,0 mm y una tapa de 6,5 mm de diámetro. El gas nitrógeno también se usó como gas de secado.

ES 2 994 462 T3

El solvente usado para la estabilización coincidió con la composición acuosa de la solución que comprende semaglutida (42-60 % (p/p)). Antes de la iniciación del lote, el secador de atomización se estabilizó en los valores de punto de ajuste requeridos y la temperatura de entrada se ajustó para obtener la temperatura de salida deseada. Los límites inferior y superior para los parámetros usados en los experimentos de la escala de producción, se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Límites inferiores y superiores de los parámetros variados en los experimentos de escala de producción.

Parámetro	Límite inferior	Límite superior
Temperatura de salida (T_{salida}) [°C]	58	90
Régimen de flujo de gas atomizante ($F_{atomización}$) [kg/h]	38	65
Régimen de flujo de alimentación ($F_{alimentación}$) [kg/h]	35	56
Relación ($F_{atomización}/F_{alimentación}$)	0,7	1,8
Temperatura de entrada (T_{en}) [°C]	106	179
Parámetros adicionales	Límite inferior	Límite superior
Temperatura del condensador (T_{cond}) [°C]	-5	5
Flujo de gas de secado ($F_{gas seco}$) [kg/h]	1198	1748
Concentración de semaglutida [% p/p]	1	5
Conc etanol ac [% p/p]	42	60

Una vez que se lograron los parámetros estables, se realizó un cambio del solvente de estabilización a la solución de alimentación de semaglutida para iniciar el proceso de secado por atomización real. El producto se recolectó durante 1-71 horas mediante el uso de mangas de bolsa de filtro con retroceso de bolsa de filtro a intervalos predefinidos. El rendimiento se calculó como el material recolectado, teniendo en cuenta el contenido de semaglutida de la sustancia farmacológica adquirida mediante RP-HPLC.

Ejemplo 1:

El secado por atomización de una solución de semaglutida al 2,1 % (p/p) en etanol acuoso al 53,5 % (p/p) se llevó a cabo como se describió bajo Métodos generales – Escala de laboratorio. Los resultados se presentan en la Tabla 3 y la Figura 1. Los datos a continuación se basan en un único experimento a menos que se marque con * que es un promedio de 2 experimentos. La pureza del material recolectado se analizó para los experimentos seleccionados y no se observó la descomposición del producto.

Tabla 3: Datos para experimentos a escala de laboratorio con semaglutida en etanol acuoso.

T_{salida} °C	$F_{atomización}$ [kg/h]	$F_{alimentación}$ [kg/h]	Relación $F_{atomización}/F_{alimentación}$	Relación redondeada	Rendimiento verdadero %
68	0,38	0,39	0,98	1,0	86,5
	0,38	0,37	1,03	1,0	87,3
	0,52	0,37	1,42	1,4	90,3
	0,67	0,37	1,84	1,8	86,0
	0,67	0,35	1,95	2,0	87,8
	0,79	0,31	2,51	2,5	85,2
73	0,33	0,39	0,84	0,8	78,8
	0,38	0,39	0,98	1,0	89,6
	0,38	0,38	1,02	1,9	86,0
	0,47	0,40	1,19	1,2	93,9
	0,52	0,40	1,29	1,3	95,0
	0,52	0,40	1,29	1,3	93,5
	0,52	0,40	1,31	1,3	94,0
	0,61	0,41	1,48	1,5	92,8
76	0,67	0,40	1,68	1,7	91,6
	0,61	0,40	1,52	1,5	95,3
78	0,47	0,41	1,14	1,1	94,2
	0,58	0,36	1,60	1,6	94,9
	0,67	0,41	1,66	1,7	88,7
83	0,38	0,39	0,99	1,0	88,8
	0,52	0,40	1,31	1,3	95,5
	0,52	0,40	1,32	1,3	93,3
	0,52	0,35	1,48	1,5	93,8
	0,67	0,38	1,76	1,8	86,3
	0,67	0,35	1,91	1,9	89,9
88	0,79	0,40	1,99	2,0	87,6
	0,79	0,35	2,23	2,2	86,4

Los resultados presentados en la Tabla 3 y la Figura 1 muestran que cuando la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h)/régimen de flujo de alimentación (kg/h) está entre aproximadamente 1,1-1,7 se obtiene un mayor rendimiento en comparación con los experimentos realizados fuera de la relación especificada.

5 Ejemplo 2:

El secado por atomización de la semaglutida se llevó a cabo como se describió bajo Métodos generales – escala de producción al variar los parámetros como se muestra en la Tabla 2. Los resultados se presentan en la Tabla 4 y la Figura 2. Los datos a continuación se basan en experimentos únicos. La pureza del material recolectado se analizó para los experimentos seleccionados y no se observó la descomposición del producto.

Tabla 4: Datos de los experimentos de la escala de producción con semaglutida en etanol acuoso.

T _{salida} [°C]	F _{gas seco} [kg/h]	T _{en} [°C]	T _{cond} [°C]	EtOH [% p/p]	Sema Conc. [% p/p]	F _{atomización} [kg/h]	F _{alimentación} [kg/h]	Relación (F _{atomización} /F _{alimentación})	Relación redondo	Rendimiento verdadero %
58	1343	137	0	42	4,9	38	56	0,68	0,7	51,6
	1347	137	0	48	2,3	38	56	0,68	0,7	51,6
	1345	128	0	58	2,4	38	56	0,68	0,7	57,5
	1345	138	0	42	2,4	38	56	0,68	0,7	47,1
	1347	133	0	46	5,1	38	56	0,69	0,7	53,0
	1351	109	0	52	2,1	60	36	1,67	1,7	97,4
	1350	110	0	50	1,0	60	36	1,67	1,7	86,1
	1349	106	0	60	1,0	60	36	1,67	1,7	78,2
	1349	109	0	48	2,3	60	36	1,68	1,7	81,8
	1347	108	0	46	5,1	60	35	1,70	1,7	78,7
1350	111	0	52	2,1	64	36	1,77	1,8	49,4	
59	1350	140	0	52	2,1	38	56	0,68	0,7	74,9
67	1348	134	0	48	2,3	45	46	0,98	1,0	72,9
68	1348	129	0	58	2,4	45	46	0,98	1,0	77,1
	1350	135	0	48	2,3	45	46	0,98	1,0	76,6
	1198	142	0	48	2,3	45	46	0,98	1,0	66,3
	1349	136	-5	48	2,3	45	46	0,98	1,0	72,3
	1348	135	5	48	2,3	45	46	0,98	1,0	70,7
	1350	135	0	48	2,3	45	46	0,98	1,0	85,9
	1349	136	0	48	2,3	45	46	0,98	1,0	72,9
	1354	133	0	53	2,1	45	46	0,98	1,0	80,8
73	1353	133	0	53	2,1	46	46	0,99	1,0	78,4
	1749	119	0	48	2,3	45	46	0,98	1,0	64,6
	1348	137	0	42	2,4	45	46	0,98	1,0	75,6
	1349	135	0	50	1,0	45	46	0,98	1,0	86,7
	1350	134	0	52	2,1	45	46	0,98	1,0	82,0
	1347	130	0	60	1,0	45	46	0,98	1,0	69,9
	1350	131	0	53	2,3	45	46	0,98	1,0	76,1
	1347	135	0	42	4,9	45	46	0,98	1,0	74,1
	1346	134	0	46	5,1	45	46	0,99	1,0	66,4
	1351	140	0	50	2,0	57	46	1,24	1,2	94,8
78	1355	137	0	53	2,0	57	46	1,25	1,2	90,7
	1350	139	0	53	2,1	57	46	1,24	1,2	91,8
	1348	161	0	48	2,3	38	56	0,68	0,7	63,8
	1351	133	0	52	2,1	38	36	1,06	1,1	90,3
	1349	134	0	48	2,3	38	36	1,06	1,1	83,9
79	1351	161	0	52	2,1	60	56	1,07	1,1	97,1
	1347	162	0	48	2,3	60	56	1,07	1,1	80,8
	1349	163	0	52	2,1	38	56	0,68	0,7	72,4
	1350	136	0	46	5,1	38	36	1,06	1,1	76,4
89	1346	161	0	46	5,1	60	56	1,08	1,1	76,6
	1350	178	0	52	2,1	38	56	0,68	0,7	74,6
90	1350	149	0	52	2,1	38	36	1,06	1,1	104,1

Los resultados presentados en la Tabla 4 y la Figura 2 muestran que cuando la relación del régimen de flujo de gas atomizante/régimen de flujo de alimentación está entre 1,0-1,7 se obtiene un mayor rendimiento en comparación con los experimentos realizados fuera de la relación especificada.

5 Un análisis de datos de cuadrados mínimos estándar mediante el uso de SAS JMP® el software (versión 12.2) de los datos en la Tabla 4 muestra que la relación del flujo de gas atomizante (kg/h) con respecto al régimen de flujo de alimentación (kg/h) tiene una influencia significativa en el rendimiento dentro del intervalo de 1,0-1,7.

Ejemplo 3:

10 El secado por atomización de una solución de semaglutida al 2,1 % (p/p) en acetonitrilo acuoso al 53,5 % (p/p) se llevó a cabo como se describió bajo Métodos generales – Escala de laboratorio. Los resultados se presentan en la Tabla 5 y la Figura 3. Los datos a continuación se basan en un único experimento. La pureza del material recolectado se analizó para los experimentos seleccionados y no se observó la descomposición del producto.

15 Tabla 5: Datos para experimentos a escala de laboratorio con semaglutida en acetonitrilo acuoso.

T _{salida} °C	F _{atomización} [kg/h]	F _{alimentación} [kg/h]	Relación F _{atomización} /F _{alimentación}	Rendimiento verdadero %
20 68	0,522	0,417	1,3	92,0
73	0,330	0,394	0,8	78,5
78	0,674	0,433	1,6	89,8
	0,578	0,430	1,3	92,4
25 83	0,385	0,354	1,1	89,1
	0,674	0,417	1,6	88,2

30 Los resultados presentados en la Tabla 5 y la Figura 3 muestran que cuando la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h)/régimen de flujo de alimentación (kg/h) está dentro del intervalo de 1,0-1,7 se obtiene un mayor rendimiento en comparación con el experimento realizado fuera de la relación especificada.

Mientras determinadas características de la invención se han ilustrado y descrito en la presente descripción, ahora se les ocurrirán muchas modificaciones, sustituciones, cambios y equivalentes a los expertos en la técnica. Por lo tanto, debe entenderse que las reivindicaciones adjuntas pretenden cubrir todas esas modificaciones y cambios.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para el secado por atomización de una solución de alimentación que comprende semaglutida, dicho proceso comprende introducir la solución de alimentación que comprende semaglutida en un solvente en un secador de atomización a un régimen de flujo de alimentación e introducir un gas atomizante a un régimen de flujo de gas atomizante, en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) está en el intervalo de 1,0-1,7.
- 10 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación del régimen de flujo de gas atomizante (kg/h) al régimen de flujo de alimentación (kg/h) está en el intervalo de 1,1-1,7.
3. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el régimen de flujo de alimentación es de 20-60 kg/h.
- 15 4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el régimen de flujo de alimentación es de 41-51 kg/h.
- 20 5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el régimen de flujo de gas atomizante es de 20-80 kg/h.
- 25 6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el régimen de flujo de gas atomizante es de 52-62 kg/h.
7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la solución de alimentación comprende 0,5-10 % (p/p) de semaglutida en 40-70 % (p/p) de solvente orgánico acuoso.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el solvente orgánico acuoso se selecciona de la lista que consiste en etanol acuoso y acetonitrilo acuoso.
- 30 9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la temperatura de salida es de 50-100 °C.
10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la temperatura de salida es de 60-90 °C.
- 35 11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la temperatura de entrada es de 85-200 °C.
- 40 12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el régimen de flujo de gas de secado es de 1000-1800 kg/h.
13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la tobera usada tiene canales de entrada de al menos dos fluidos.
- 45 14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la tobera usada es una tobera de dos fluidos.
- 50 15. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la solución de alimentación que consiste esencialmente en 2,0-2,2 % (p/p) de semaglutida en etanol acuoso al 50-55 % (p/p) se introduce en el secador de atomización a un régimen de flujo de alimentación de 40-50 kg/h y el gas atomizante se introduce a un régimen de flujo de gas atomizante de 55-60 kg/h, en donde el régimen de flujo de gas de secado es 1345-1355 kg/h con una temperatura de salida de 70-75 °C, el gas de secado y el gas atomizante son ambos nitrógeno y la temperatura de entrada se ajusta en consecuencia, por ejemplo, a una temperatura de entrada de 130-150 °C.
- 55
- 60
- 65

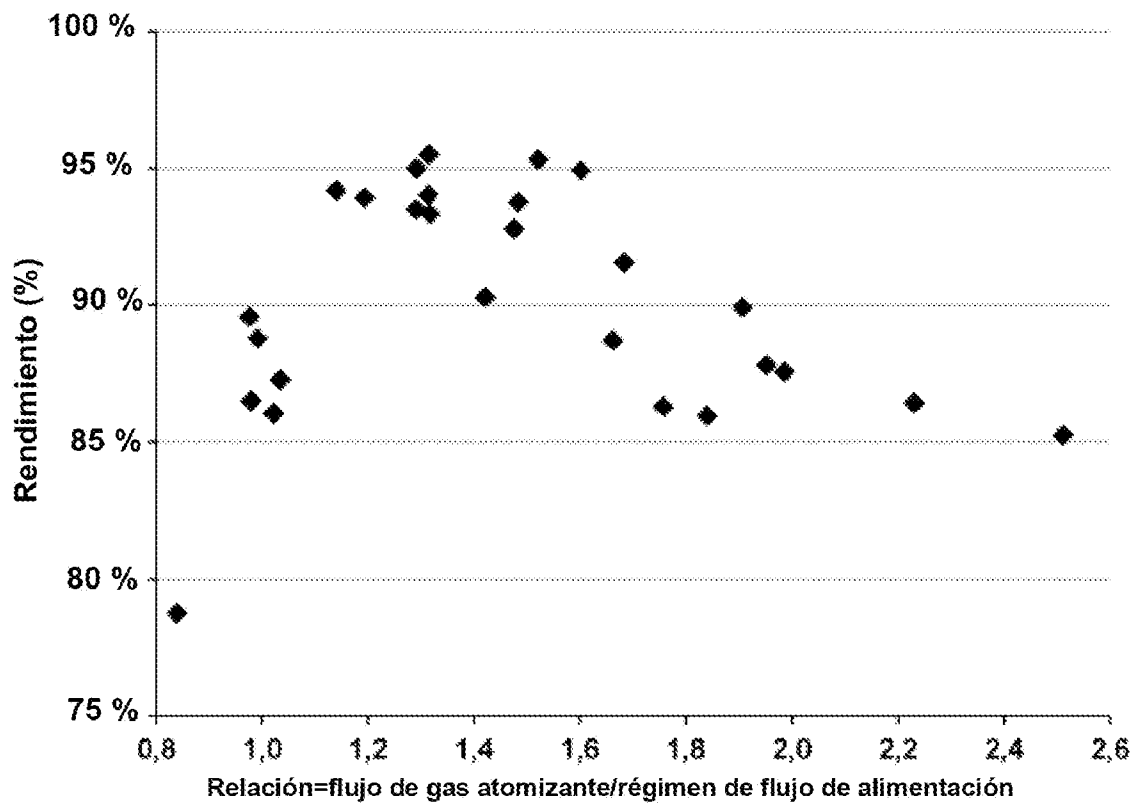


Figura 1/3

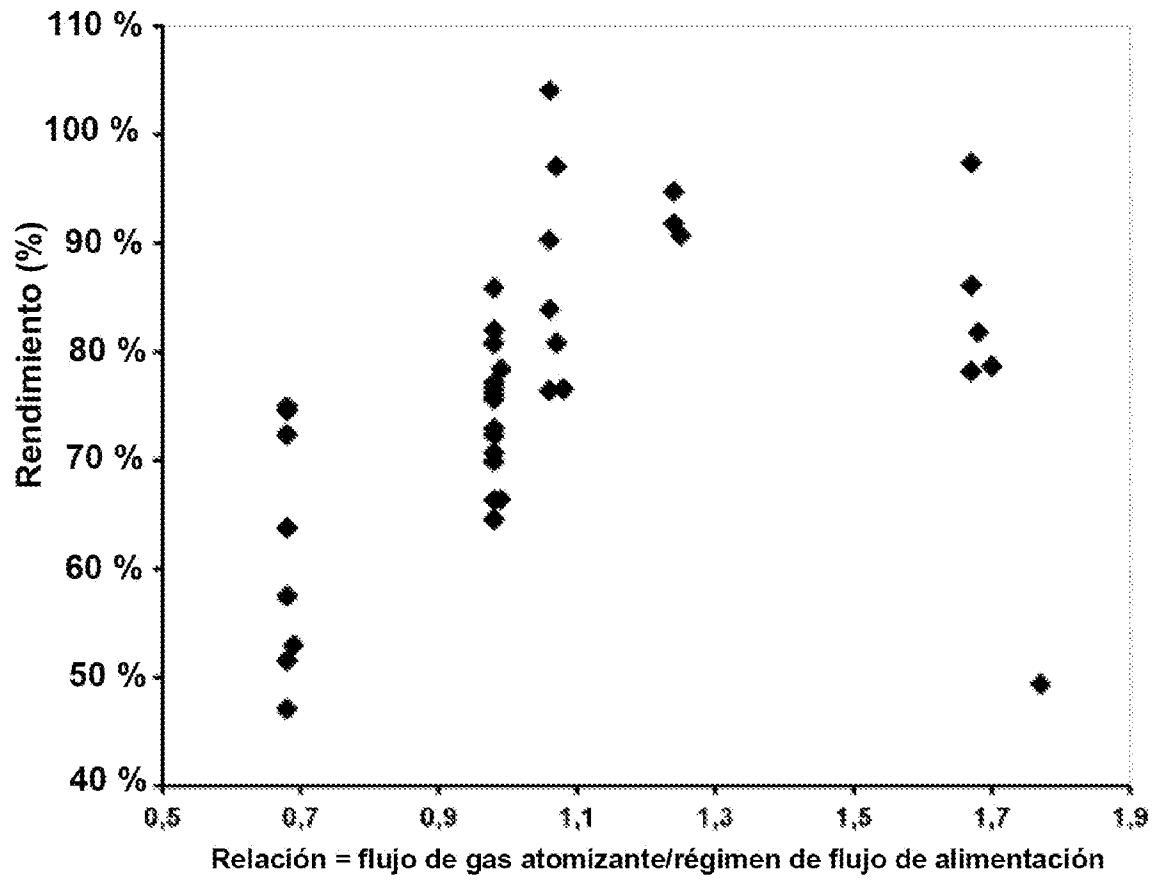


Figura 2/3

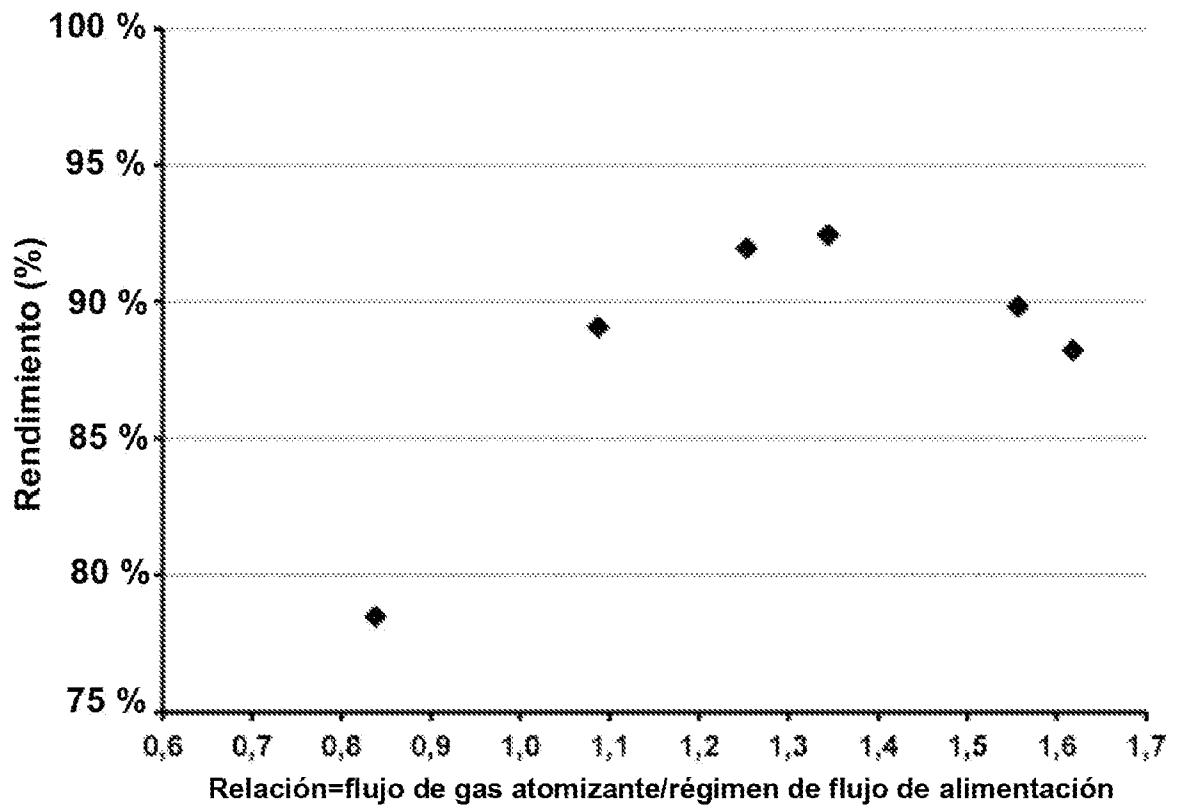


Figura 3/3