



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 434**

51 Int. Cl.:

B05B 7/04 (2006.01)

B05B 7/06 (2006.01)

B05B 15/02 (2006.01)

B05B 7/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03767489 .2**

86 Fecha de presentación : **22.12.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1497034**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2005**

54 Título: **Una boquilla aspersora autolimpiable.**

30 Prioridad: **20.12.2002 DK 2002 01987**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73 Titular/es: **LifeCycle Pharma A/S**
Kogle Alle 4
2970 Horsholm, DK

72 Inventor/es: **Holm, Per y**
Nielsen, Elo

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 268 434 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

Una boquilla aspersora autolimpiable.

5 Campo de la invención

La presente invención tiene que ver con una boquilla aspersora autolimpiable y, en particular, con una boquilla aspersora autolimpiable para ser usada en un aparato para preparación de material en partículas mediante un método de aglomeración controlado, esto es, un método para el crecimiento controlado del tamaño de partícula. El aparato es especialmente adecuado para uso en la preparación de composiciones farmacéuticas que contengan una sustancia con actividad terapéutica o profiláctica que presente una solubilidad en agua relativamente baja y/o esté sujeta a descomposición química.

15 Antecedentes de la invención

El método de aglomeración controlado es revelado en la Solicitud Internacional de Patente No. PCT/DK02/00472 asignada al presente solicitante. El método permite la preparación de composiciones farmacéuticas para uso oral que liberan la sustancia activa a partir de la composición en una manera adecuada permitiendo la absorción de la sustancia activa por el sistema circulatorio.

Un proceso de aglomeración controlada puede, por ejemplo, ser efectuado en un mezclador de alta o baja cizalla o en un lecho fluido. De acuerdo al método, un vehículo o la composición de un vehículo es atomizado sobre una segunda composición la cual es cargada en el mezclador o en el lecho fluido. Típicamente, el vehículo o composición del vehículo es calentado a una temperatura por encima del punto de fusión del vehículo y/o de la composición del vehículo mientras la segunda composición no es sometida a ningún calentamiento y así permanece a temperatura ambiente. La diferencia en temperatura entre el vehículo y la segunda composición hace que el vehículo se solidifique rápidamente lo cual, a su vez, conduce a un crecimiento controlado del tamaño de la partícula. De esta manera, los inventores han encontrado que empleando tales condiciones es posible controlar el proceso de aglomeración de tal manera que el crecimiento en el tamaño de partícula es controlado.

A lo largo de la presente descripción, el término “vehículo” se emplea como una abreviatura del término “composición del vehículo”. Una composición de un vehículo incluye uno o más vehículos, opcionalmente junto con uno u otros ingredientes adicionales. Así, la composición del vehículo puede incluir una mezcla de vehículos y/o surfactantes hidrofílicos y/o hidrofóbicos. La composición del vehículo también puede incluir una o más sustancias con actividad terapéutica o profiláctica y/o uno o más excipientes de aceptación farmacéutica.

DE 27 46 489 revela un aparato y un método para la fabricación de microcápsulas con relleno líquido o sólido mediante secado por atomización. Se fijan diferentes parámetros del aparato suministrando un rango limitado de uso.

WO 03/051505 revela una unidad de recubrimiento por aspersión para recubrir partículas, la unidad de atomización que contiene un núcleo con un ducto central para la transferencia de partículas y dos ductos laterales para la transferencia de la solución de recubrimiento.

45 Resumen de la invención

Es un objetivo de la presente invención el proveer una boquilla aspersora autolimpiable capaz de una confiable cooperación con por e.j., un mezclador de alta cizalla o un lecho fluido en un aparato que opere de acuerdo con el método de aglomeración controlada.

La boquilla aspersora no debe ser susceptible a la formación de depósitos de partículas fluidizadas, gotas del vehículo, ni a partículas solidificadas del vehículo.

De acuerdo a la presente invención, los objetivos mencionados anteriormente, y otros, son alcanzados por una boquilla aspersora que consta de un tubo central con un pasaje central para el suministro de un líquido, este pasaje terminando en un orificio para la descarga del líquido, un segundo tubo que rodea al tubo central a través del cual se define un primer pasaje entre el tubo central y el segundo tubo para el suministro de aire primario, un cono de boquilla posicionado al final del segundo tubo y que define la periferia exterior de un primer espacio de descarga del primer pasaje, lo que causa que el aire suministrado a través del primer pasaje se mezcle con el líquido para proveer una aspersión líquido/aire, un tercer tubo que rodea al segundo tubo donde se define un segundo pasaje entre el segundo y tercer tubo para suministro de aire secundario y una cubierta posicionada al final del tercer tubo y que define la periferia exterior de un segundo espacio de descarga del segundo pasaje.

Más aún, se provee un aparato para aglomeración controlada, el cual incluye una boquilla aspersora de acuerdo a la presente invención y un lecho fluido para la fluidización de una segunda composición.

Como es bien sabido en el arte, la boquilla de pulverización puede ser montada en la parte superior del lecho fluido, al lado del lecho fluido o en la parte inferior del lecho fluido.

ES 2 268 434 T3

El lecho fluido puede, por ej., un lecho fluido roto, un lecho fluido Wurster, un recubridor Kugel, un lecho fluido Pharma Steel Phast, etc.

5 Más aún, se provee un aparato que incluye la boquilla aspersora y un mezclador intensivo para la mezcla de la segunda composición.

El mezclador intensivo puede ser un mezclador de alta cizalla, un mezclador de baja cizalla, un mezclador horizontal, un mezclador vertical, etc.

10 Todavía más, se provee un aparato que incluye la boquilla aspersora montada en un secador por aspersión, e.j., montado en la parte superior del secador por aspersión o montado en la parte inferior del secador por aspersión.

15 La segunda composición puede tener una temperatura de, a lo máximo una correspondiente a un punto de fusión de un vehículo, tal como una temperatura de, al menos aproximadamente 2°C, al menos aproximadamente 5°C o al menos aproximadamente 10°C por debajo del punto de fusión del vehículo. En el aparato, la boquilla de pulverización se monta para atomizar una primera composición que consta de un vehículo en forma líquida, sobre la segunda composición fluidizada en el lecho fluido o mezclada en el mezclador intensivo, o la boquilla aspersora se monta para secar por aspersión la primera composición en un secador por aspersión.

20 Un tanque, con presión y temperatura controladas, que contiene la primera composición es conectado al pasaje central para el suministro de la primera composición a una temperatura por encima del punto de fusión del vehículo. Adicionalmente, un primer suministro de aire presurizado a temperatura controlada que es conectado al primer pasaje con el fin de suministrar aire primario, de temperatura controlada, a la boquilla aspersora, y un segundo suministro de aire presurizado a temperatura controlada que es conectado al segundo pasaje, con el fin de suministrar aire secundario
25 con temperatura controlada a la boquilla aspersora.

30 Durante su cooperación con el lecho fluido, el mezclador intensivo, el secador por aspersión, etc, la boquilla aspersora, de acuerdo con la presente invención, se sitúa en un flujo de aire complejo que puede transportar partículas o gotas de la primera composición y partículas de la segunda composición a las superficies de la boquilla aspersora. El aire secundario a temperatura controlada suministrado desde el segundo espacio de descarga de la boquilla aspersora inhibe y, sustancialmente previene, el depósito de tales partículas sobre la superficie de la boquilla aspersora. De esta manera la boquilla aspersora mantiene la aspersión a lo largo del tiempo requerido por el proceso.

35 El ángulo de aspersión puede ser controlado adicionalmente mediante el ajuste apropiado del flujo de aire secundario. El flujo de aire secundario puede ser utilizado para incrementar la presión en el orificio con lo cual el ángulo de aspersión del cono de aspersión es disminuido. El ángulo de aspersión puede ser ajustado para que sea menor a 20°, preferiblemente menor a 15°, más preferiblemente menor a 10°, aún más preferiblemente menor a 5°. Un valor bajo del cono de aspersión es preferido para minimizar la cantidad de material atomizado que afecta las paredes del recipiente.

40 La boquilla aspersora es bien adecuada para atomizar un material fundido a alta temperatura, en cualquier ambiente.

45 Se cree que el ventajoso efecto de limpieza del aire secundario es causado por el flujo de aire secundario como tal, en combinación con calentamiento de las superficies por el aire secundario. Existe un rango de temperatura óptimo para el aire secundario. Si la temperatura del aire secundario es demasiado alta, las partículas o gotas tienden a pegarse de las superficies y, si la temperatura es muy baja, las gotas tienden a solidificarse sobre las superficies.

El rango de temperatura óptimo está relacionado con el punto de fusión del vehículo.

50 El vehículo puede tener un punto de fusión de aproximadamente 5°C o más tal como p. ej., aproximadamente 10°C o más, aproximadamente 20°C o más o aproximadamente 25°C o más.

55 La temperatura del aire secundario tiene que ser lo suficientemente baja para enfriar la superficie de la punta de la boquilla hasta el extremo inferior del rango de temperatura de fusión del vehículo. Si la temperatura es más alta, la adhesión de las gotas líquidas puede formar depósitos sólidos del material de la segunda composición. Si la temperatura es más baja, las gotas líquidas pueden solidificarse y actuar como semilla para la formación de depósitos.

60 Como se describe adicionalmente abajo, la atomización adecuada de la primera composición requiere que la temperatura del aire primario en el orificio de la boquilla exceda, o al menos corresponda, a la temperatura de fusión del vehículo. Debido a la rápida caída de la temperatura con relación a la distancia al orificio de la boquilla, se prefiere una alta temperatura del aire primario. El límite superior de temperatura está definido por el punto de fusión del vehículo. Sin embargo, el aire primario calienta la boquilla y así mismo las superficies externas de la boquilla, por lo tanto las propiedades de aislamiento térmico de la boquilla influyen la temperatura máxima obtenible del aire primario.

65 Los tamaños del orificio de la boquilla y el primer y segundo espacio de descarga y sus posiciones mutuas son seleccionados para la formación óptima la aspersión y de la autolimpieza. Por ejemplo, el ángulo de aspersión del cono de la aspersión formado es ajustado a un valor bajo de tal manera que la aspersión no incida sobre las paredes del recipiente.

ES 2 268 434 T3

En una modalidad preferida de la invención, el primer espacio de descarga puede ser generalmente concéntrico con el orificio, y localizado a una distancia corriente arriba con relación al orificio.

5 En una modalidad preferida de la invención, el segundo espacio de descarga puede ser generalmente concéntrico con el primer espacio de descarga y localizado a una distancia corriente arriba en relación con el primer espacio de descarga.

El diámetro del orificio de la boquilla puede ser entre 0,1 mm y 3 mm, preferiblemente entre 0,5 mm y 2 mm.

10 El ancho del primer espacio de descarga puede ser menor a 3 mm, preferiblemente entre 0,1 mm y 0,4 mm.

El ancho del segundo espacio de descarga puede ser menor a 3 mm, preferiblemente entre 0,1 mm y 0,4 mm.

15 Preferiblemente, la boquilla aspersora consta de una punta de boquilla que consta a su vez del orificio y una parte del pasaje central. La punta de la boquilla puede ser removible y estar localizada en la boquilla aspersora para facilitar mantenimiento como por ejemplo limpieza y esterilización.

20 Preferiblemente, la boquilla aspersora consta de un tubo central el interior del cual define el pasaje central. El tubo central puede estar fabricado de acero inoxidable, tal como acero resistente a los ácidos, e.j., AISI 316, o acero dúplex, e.j., SAF 2205, etc.

25 En una modalidad preferida, el tubo central es una manguera flexible para fácil instalación de la manguera en la boquilla aspersora. La manguera puede estar hecha de plástico termorresistente tal como PTFE, silicona, PVC, polietileno, Teflón®, polieteretercetona (PEEK), fluorerscent, etc, y uno de los extremos de la manguera puede estar provisto con una rosca para asegurar la manguera a la punta de la boquilla. En una modalidad preferida, el tubo central es construido con un alineador inerte de Teflón® reforzado con una cubierta protectora, ej., una cubierta de acero inoxidable, o una cubierta flexible, tal como una cubierta trenzada de acero inoxidable, o una cubierta plástica.

30 Preferiblemente, el tubo central se coloca de forma removible en la boquilla aspersora y puede ser desechado después de su uso con lo cual se facilita la limpieza y esterilización de la boquilla aspersora. Preferiblemente, el tubo central y la punta de la boquilla forman una unidad que se coloca en forma removible en la boquilla aspersora y puede ser desechado después de su uso con lo cual se facilita la limpieza y esterilización de la boquilla aspersora. Con esto se elimina completamente la fastidiosa y dispendiosa limpieza del tubo central y la punta de la boquilla entre lotes de producción.

35 Adicionalmente, la boquilla aspersora puede incluir un segundo tubo que rodea al tubo central, definiéndose el primer pasaje entre el tubo central y el segundo tubo. Preferiblemente, el segundo tubo se fabrica de acero inoxidable, tal como AISI 316 o SAF 2205.

40 La boquilla aspersora puede incluir un tercer tubo que rodea al segundo tubo, definiéndose el segundo pasaje entre el segundo y tercer tubo. El tubo se fabrica preferiblemente de acero inoxidable, tal como AISI 316 o SAF 2205.

45 Se puede proveer un cono de boquilla que se coloca en el extremo del segundo tubo, definiendo la periferia del primer espacio de descarga. El cono de boquilla se fabrica preferiblemente de plástico, tal como policarbonato o nylon, etc. Más preferiblemente el cono de boquilla se fabrica de acero inoxidable, tal como AISI 316 o SAF 2205. El cono de boquilla puede colocarse de manera ajustable en el extremo del segundo tubo para ajuste del tamaño del primer espacio de descarga para una formación óptima de la aspersión. Más aún, el cono de boquilla puede ser unido de manera removible al segundo tubo para un mantenimiento y reparación fácil de la boquilla aspersora. Por ejemplo, el cono de boquilla puede incluir una rosca para unión con una rosca correspondiente provista en el segundo tubo. La posición del primer espacio de descarga en relación al orificio de la boquilla puede ser ajustada por rotación del cono de boquilla en relación con el segundo tubo, el paso de rosca determina el ajuste de posición como función del ángulo de rotación. Cuando la punta de la boquilla se abre hacia el orificio, el cambio en posición del primer espacio de cabeza también cambia el ancho del primer espacio de descarga. Una escala puede ser colocada sobre el segundo tubo y una marca sobre el cono de boquilla, o viceversa, de tal manera que un ancho del primer espacio de descarga deseado pueda ser ajustado posicionando en forma apropiada el marcador con relación a la escala mediante la correspondiente rotación del cono de boquilla.

50 Se puede suministrar una cubierta que se coloca en el extremo del tercer tubo y que define la periferia del segundo espacio de descarga. Adicionalmente, la cubierta puede ser posicionada de manera ajustable en el extremo del tercer tubo para ajuste del tamaño del segundo espacio de descarga para un óptimo desempeño en la función de autolimpieza. Adicionalmente, la cubierta puede ser colocada de manera removible al tercer tubo para fácil mantenimiento y reparación de la boquilla aspersora.

65 Por ejemplo, La cubierta de la boquilla puede incluir una rosca para unión con la correspondiente rosca provista en el tercer tubo. La posición del segundo espacio de descarga, en relación con el primer espacio de descarga, puede ser ajustada rotando la cubierta de la boquilla en relación al tercer tubo, el paso de rosca determina el ajuste de posición en función del ángulo de rotación. Cuando el cono de la boquilla es posicionado hacia el primer espacio de descarga, el cambio en posición del segundo espacio de descarga también varía el ancho del segundo espacio de descarga. Una

ES 2 268 434 T3

escala puede ser incluida sobre el tercer tubo y una marca sobre la cubierta de la boquilla, o viceversa, de tal manera que un ancho deseado del segundo espacio de descarga pueda ser ajustado mediante el adecuado posicionamiento del marcador con relación a la escala mediante la correspondiente rotación de la cubierta de la boquilla.

5 Preferiblemente, la cubierta se estrecha hacia el segundo espacio de descarga de tal manera que durante la atomización la cubierta no presente sustancialmente ninguna superficie horizontal con lo cual se disminuye aún más la formación de depósitos de sustancia sobre la boquilla aspersora.

10 La cubierta puede ser fabricada de acero inoxidable tal como AISI 316 o SAF 2205. Preferiblemente, la cubierta se fabrica de un material plástico endurecido tal como Peek, etc, con el fin de obtener una cubierta termoestable, no adherente que no absorba humedad.

15 Es preferible que partes diferentes de la boquilla aspersora que son colocadas de manera móvil con relación a las otras, ej., en un enganche por rosca, como por ejemplo el cono de boquilla y el segundo tubo, se fabriquen de diferentes tipos de acero inoxidable, tales como AISI 316 y SAF 2205, respectivamente, con el fin de evitar desgaste de los materiales por movimiento de las partes en relación con las otras.

20 La boquilla aspersora puede ser provista con una superficie recubierta con teflón, ej., la cubierta puede estar recubierta de teflón, el cono de la boquilla puede estar recubierto con teflón, etc, para una mayor inhibición de la formación de depósitos de partículas sobre las respectivas superficies.

25 La boquilla aspersora puede presentar un ángulo o doblez, de tal manera que incluya una primera parte que se extienda a lo largo de un primer eje, y una segunda parte que se extienda a lo largo de un segundo eje que forma un ángulo α con el primer eje. El ángulo α puede ser aproximadamente igual a 90° , o menor a 90° , tal como aproximadamente 60° , facilitando el posicionamiento de la boquilla aspersora en un mezclador de cizalla o en un lecho fluido, etc.

30 Para un control adicional del ángulo de la aspersión en el cono de aspersión, se puede incluir un anillo en el cono de la boquilla. El anillo con aperturas o canales para el paso de aire primario. Los ejes longitudinales de las aperturas o canales pueden formar un ángulo con el eje longitudinal del segundo tubo donde se induce un flujo tipo remolino en el flujo de aire primario. El movimiento en remolino del flujo crea un vórtice y una región de presión relativamente baja donde el ángulo de aspersión se incrementa.

35 El aparato permite la incorporación, en un material sólido, de una alta carga de un vehículo de un tipo que, ej., debido a sus propiedades de solubilidad, permite una alta carga de sustancias con actividad terapéutica o profiláctica de solubilidad en agua relativamente baja. El vehículo normalmente es sólido o semisólido y por lo general presenta un carácter pegajoso, aceitoso o ceroso. Sin embargo, el vehículo puede también ser fluido a temperatura ambiente o aún a temperatura por debajo de 5°C , y en tales casos, se contempla que el aparato sea operado mediante el empleo de enfriamiento del segundo componente. Mediante el empleo del novedoso aparato de aglomeración controlada, un material en partículas con una alta carga de vehículo, puede ser preparado y el material en partículas resultante aparece como un polvo en partículas en forma sólida. El material en partículas obtenido mediante el novedoso aparato tiene excelentes propiedades de fluidez, densidad aparente, compactibilidad y así, es adecuado para la preparación de por ej., tabletas. Aunque el material en partículas preparado pueda tener una alta carga de un vehículo de carácter sustancialmente pegajoso, el material en partículas preparado presenta mínima, sino ninguna, adherencia a tableteadoras y/o matrices durante la fabricación de las tabletas.

Vehículos

50 Preferiblemente, el vehículo es de un tipo que presente un punto de fusión de al menos unos 25°C , ej., al menos unos 30°C , al menos unos 35°C o al menos unos 40°C . Por razones prácticas, el punto de fusión no debe ser muy alto, de esta manera el vehículo normalmente tiene un punto de fusión de, máximo cerca a 300°C ej., máximo cerca de 250°C , máximo cerca a 200°C , máximo cerca a 150°C o máximo cerca a 100°C . Si el punto de fusión es mayor entonces se hace muy difícil asegurar el mantenimiento de una temperatura suficientemente alta durante el suministro del vehículo al equipo de aspersión necesaria para proveer el vehículo fundido en forma de aspersión. Aún más, en aquellos casos donde por ej., una sustancia de actividad terapéutica y/o profiláctica se incluye en el vehículo, una temperatura relativamente alta puede promover, por ej., oxidación u otras clases de degradación de la sustancia.

60 En el presente contexto, el punto de fusión es determinado por DSC (Calorimetría Diferencial de Barrido). El punto de fusión es determinado como la temperatura a la cual el incremento lineal de la curva DSC intercepta el eje de temperatura (ver Fig. 6 para más detalles).

65 Los vehículos adecuados generalmente son sustancias, que se utilizan en la fabricación de productos farmacéuticos como los tan nombrados aglomerantes de fusión o solventes sólidos (en la forma de dosis sólida), o como co-solventes o ingredientes en productos farmacéuticos para uso tópico.

El vehículo puede ser hidrofílico, hidrofóbico y/o puede poseer propiedades de superficie activa. En general, los vehículos hidrofílicos y/o hidrofóbicos son adecuados para uso en la fabricación de composiciones farmacéuticas que involucran una sustancia con actividad terapéutica o profiláctica que presenta una solubilidad en el agua relativamente

ES 2 268 434 T3

baja, y/o cuando la liberación de la sustancia activa desde la composición farmacéutica se diseña para ser inmediata o no modificada. Los vehículos hidrofóbicos, de otro lado, son empleados normalmente en la fabricación de un fármaco con liberación modificada. Las anteriores consideraciones son simplificadas para ilustrar los principios generales, pero hay muchos casos donde otras combinaciones de vehículos y otros propósitos son relevantes y, por lo tanto, los ejemplos anteriores no deben limitar de ninguna manera la invención.

Ejemplos de un vehículo adecuado son un vehículo hidrofílico, un surfactante o una mezcla de éstos.

Típicamente, un vehículo hidrofílico adecuado es seleccionado de un grupo consistente de: polieterglicoles tales como, por ej., polietilenglicoles, polipropilenglicoles; polioxietilenos; polioxipropilenos; poloxámeros y mezclas de éstos, o puede ser seleccionado de un grupo consistente en: Xilitol, sorbitol, tartrato de sodio y potasio, sacarosa tribehenato, glucosa, ramanosa, lactitol, ácido behénico, monometil éter hidroquinona, acetato de sodio, etil fumarato, ácido mirístico, ácido cítrico, Gelucire 50/13, otros tipos de Gelucire tales como, por ejemplo, Gelucire 44/14 etc., Gelucire 50/10, Gelucire 62/05, Sucro éster 7, Sucro éster 11, Sucro éster 15, maltosa, manitol y mezclas de éstos.

Un vehículo hidrofóbico para uso en un aparato de la invención puede ser seleccionado del grupo consistente en: hidrocarburos saturados de cadena recta, sorbitan ésteres, parafinas, grasas y aceites como, por ej., manteca de cacao, sebo de vaca, manteca de cerdo, polietilenglicol ésteres, ácidos grasos superiores tales como, por ej., ácido esteárico, ácido mirístico, ácido palmítico, alcoholes superiores tales como por ej., cetanol, alcohol estearílico, ceras de bajo punto de fusión tales como por ej., gliceril monoestearato, sebo hidrogenado, alcohol mirístico, alcohol estearílico, monoglicéridos sustituidos y/o no sustituidos, diglicéridos sustituidos y/o no sustituidos, triglicéridos sustituidos y/o no sustituidos, cera de abejas amarilla, cera de abejas blanca, cera de carnauba, cera de ricino, cera japonesa, monoglicéridos acetilados; polímeros NVP, polímeros PVP, polímeros acrílicos o una mezcla de éstos.

En una interesante modalidad del invento, el vehículo es un polietilenglicol con un peso molecular promedio en un rango entre, aproximadamente 400 hasta cerca a 35.000 tal como, por ej., desde cerca de 800 hasta cerca a 35.000, desde cerca de 1000 hasta cerca a 35.000, tal como, por ej., polietilenglicol 1.000, polietilenglicol 2.000, polietilenglicol 3.000, polietilenglicol 4.000, polietilenglicol 5.000, polietilenglicol 6.000, polietilenglicol 7.000, polietilenglicol 8.000, polietilenglicol 9.000, polietilenglicol 10.000, polietilenglicol 15.000, polietilenglicol 20.000, o polietilenglicol 35.000. En ciertas situaciones el polietilenglicol puede ser usado con un peso molecular desde unos 35.000 hasta unos 100.000.

En otra interesante modalidad, el vehículo es óxido de polietileno con un peso molecular desde cerca de 2.000 hasta cerca a 7'000.000 tal como por ej., desde cerca de 2.000 hasta cerca a 100.000, desde cerca de 5.000 hasta cerca a 75.000, desde cerca de 10.000 hasta cerca a 60.000, desde cerca de 15.000 hasta cerca a 50.000, desde cerca de 20.000 hasta cerca a 40.000, desde cerca de 100.000 hasta cerca a 7'000.000 tal como por ej., desde cerca de 100.000 hasta cerca a 600.000 desde cerca de 100.000 hasta cerca a 400.000 ó desde cerca de 100.000 hasta cerca a 300.000.

En otra modalidad, el vehículo es un poloxámero tal como por ej., Poloxamer 188, Poloxamer 237, Poloxamer 338, o Poloxamer 407 u otros copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno tal como los de las series Pluronic[®] y/o Tetronic[®]. copolímeros en bloque adecuados de la serie Pluronic[®] incluyen polímeros con peso molecular de cerca a 3.000 o mucho más como por ej., desde cerca de 4.000 hasta cerca a 20.000 y/o con una viscosidad (Brookfield) desde cerca de 200 hasta cerca a 4.000 cps tal como por ej., desde cerca de 250 hasta cerca a 3.000 cps. Ejemplos adecuados incluyen Pluronic[®] F38, P65, P68LF, P75, F77, P84, P85, F87, F88, F98, P103, P104, P105, F108, P123, F123, F127, 10R8, 17R8, 25R5, 25R8 etc. copolímeros en bloque adecuados de la serie Tetronic[®] incluyen polímeros con peso molecular de cerca a 8.000 o mucho más tal como por ej., desde cerca de 9.000 hasta cerca a 35.000 y/o con una viscosidad (Brookfield) desde cerca de 500 hasta cerca a 45.000 cps tal como por ej., desde cerca de 600 hasta cerca a 40.000. Las viscosidades dadas anteriormente son determinadas, a 60°C para sustancias que a temperatura ambiente son pastas y a 77°C para sustancias que son sólidas a temperatura ambiente.

El vehículo también puede ser un sorbitan éster tal como por ej., sorbitan di-isoestearato, sorbitan dioleato, sorbitan monolaurato, sorbitan monoisoestearato, sorbitan monooleato, sorbitan monopalmitato, sorbitan monoestearato, sorbitan sesqui-isoestearato, sorbitan sesquioleato, sorbitan sesquiestearato, sorbitan tri-isoestearato, sorbitan trioleato, sorbitan triestearato o mezclas de éstos.

La composición del vehículo puede, por supuesto, incluir una mezcla de los diferentes vehículos como p. ej., una mezcla de vehículos hidrofílicos y-o hidrofóbicos.

En otra interesante modalidad de la invención, el vehículo es un surfactante o una sustancia que presente propiedades de actividad superficial. Se contempla que tales sustancias estén involucradas en el proceso de humectación de, por ej., sustancias activas ligeramente solubles y contribuyan así a mejorar las características de solubilidad de la sustancia activa.

A continuación se dan ejemplos de surfactantes. Para que sean adecuados para uso como vehículos, el criterio con respecto al punto de fusión y/o viscosidad discutido aquí es requisito. Sin embargo la siguiente lista se compone de surfactantes en general, puesto que los surfactantes también pueden ser adicionados a la composición del vehículo en forma de excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

ES 2 268 434 T3

Excipientes adecuados para uso en la composición de un vehículo (y - como se discutió anteriormente - para uso como vehículo en sí mismos) son surfactantes tales como por ej., surfactantes hidrofóbicos y/o hidrofílicos como aquellos revelados en WO 00/50007 a nombre de Lipocine, Inc. Ejemplos de surfactantes adecuados son:

5 i) Ácidos grasos polietoxilados tales como por ej., ácidos grasos mono o di-ésteres del polietilenglicol o mezclas de éstos, tales como por ej., mono o di-ésteres del polietilenglicol con ácido laurico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido ricinoléico, y el polietilenglicol puede ser seleccionado de PEG 4, PEG 5, PEG 6, PEG 7, PEG 8, PEG 9, PEG 10, PEG 12, PEG 15, PEG 20 PEG 25, PEG 30, PEG 32, PEG 40, PEG 45, PEG 50, PEG 55, PEG 100, PEG 200, PEG 400, PEG 600, PEG 800 PEG 1000, PEG 2000, PEG 3000, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, 10 PEG 7000, PEG 8000, PEG 9000, PEG 10.000, PEG 15.000, PEG 20.000, PEG 35.000.

ii) Glicerol ésteres de los ácidos grasos del polietilenglicol, por ej., ésteres como los anteriormente mencionados, pero en forma de gliceril ésteres de los ácidos grasos individuales;

15 iii) Glicerol, propilenglicol, etilenglicol, PEG o sorbitol ésteres con por ej., aceites vegetales como por ej., aceite de ricino hidrogenado, aceite de almendras, aceite de palma, aceite de ricino, aceite de semilla de albaricoque, aceite de olivas, aceite de maní, aceite de palma hidrogenado y los similares,

20 iv) Ácidos grasos poliglicerizados como por ej., poliglicerol estearato, poliglicerol oleato, poliglicerol ricinolato, poliglicerol linolato,

v) Ésteres de ácidos grasos del propilenglicol tales como por ej., propilenglicol monolaurato, propilenglicol ricinolato y los afines,

25 vi) mono y di-glicéridos como por ej., gliceril monooleato, gliceril dioleato), gliceril mono y/o di-oleato, gliceril caprilato, gliceril caprato, etc;

vii) Esterol y derivados del esterol;

30 viii) Ésteres Sorbitan de los ácidos grasos del polietilenglicol (PEG-sorbitan ésteres de ácidos grasos) tales como ésteres PEG con los diferentes pesos moleculares indicados anteriormente, y las diferentes series de Tween®;

ix) Polietilenglicol alquil ésteres tales como por ej., PEG oleil éter y PEG lauril éter,

35 x) Ésteres del azúcar tales como por ej., monopalmitato de sacarosa y monolaurato de sacarosa;

xi) Polietilenglicol alquil fenoles como por ej., las series Triton® X o N;

40 xii) Copolímero bloque Polioxietileno-polioxipropileno tales como por ej., la serie Pluronic®, la serie Synperonic®, Emkalyx®, Lutrol®, Supronic®, etc. El término genérico de éstos polímeros es "poloxámeros" y ejemplos relevantes en el presente contexto son los poloxámeros 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403 y 407;

45 xiii) Sorbitán ésteres de ácidos grasos como los de la serie Span® o Ariacel®, tales como por ej., sorbitán mono-laurato, sorbitán monopalmitato, sorbitán monooleato, sorbitán monoestearato etc;

xiv) Ésteres de alcoholes grasos inferiores como por ej., oleato, isopropil miristato, isopropil palmitato, etc;

50 xv) Surfactantes iónicos incluyendo surfactantes catiónicos, aniónicos y zwitteriones tales como por ej., sales de ácidos grasos, sales biliares, fosfolípidos, ésteres del ácido fosfórico, carboxilatos, sulfatos y sulfonatos etc.

55 Cuando un surfactante o una mezcla de surfactantes está presente en la composición de un vehículo, la concentración del surfactante(s) está normalmente en un rango de aproximadamente desde el 0,1 al 75% p/p tal como por ej., desde cerca al 0,1% hasta aproximadamente el 20% p/p, desde cerca al 0,1 hasta aproximadamente el 15% p/p, desde cerca al 0,5% hasta aproximadamente el 10% p/p, o alternativamente, cuando es aplicable como un vehículo o como parte de la composición de un vehículo, desde cerca al 20% hasta aproximadamente el 75% p/p tal como por ej., desde cerca al 25% hasta aproximadamente el 70% p/p, desde cerca al 30% hasta aproximadamente el 60% p/p.

60 Otros excipientes adecuados en una composición de un vehículo pueden ser solventes o excipientes semisólidos como por ej., propilenglicol, glicéridos poliglicolizados incluyendo al Gelucire 44/14, materiales grasos complejos de origen vegetal incluyendo a la manteca de cacao, la cera carnauba, aceites vegetales como por ej., aceite de almendras, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de soya, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de palma, aceite de maní, aceite de canola, aceite de semillas de uva, etc., aceites vegetales hidrogenados 65 tales como por ej., aceite de maní hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de soya hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, materiales grasos naturales de origen animal incluyendo cera de abejas, lanolina, alcoholes grasos incluyendo cetílico, estearílico, laurico, mirístico,

ES 2 268 434 T3

palmítico, esteárico; ésteres incluyendo glicerol estearato, glicol estearato, etil oleato, isopropil miristato, glicéridos semisintéticos interesterificados líquidos incluyendo al Miglycol 810/812; amidas o alcolamidas de ácidos grasos incluyendo etanol estereamida, dietanolamida de ácidos grasos del coco, etc.

5 Otros aditivos en la composición del vehículo pueden ser antioxidantes como por ej., ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, galato de propilo, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, tocoferol, tocoferol acetato, tocoferol hemisuccinato, TPGS u otros derivados del tocoferol, etc.

10 La composición del vehículo también puede contener por ej., agentes estabilizantes. La concentración de un agente antioxidante y/o un estabilizante en la composición del vehículo es normalmente entre 0,1% p/p y aproximadamente 5% p/p.

15 En aquellos casos donde se emplea una composición de un vehículo, los requerimientos con respecto al punto de fusión mencionados anteriormente normalmente también aplican para la composición del vehículo, especialmente en aquellos casos donde se incluye una cantidad menor de agua en la composición del vehículo. Sin embargo, cuando la composición del vehículo es calentada, la composición del vehículo puede quedar en la forma de dos o más fases (ej., dos fases líquidas diferentes o una fase líquida que incluya, por ej., una sustancia activa dispersa allí). En tales casos, el punto de fusión no es un verdadero punto de fusión sino solamente un punto de calentamiento donde la composición del vehículo pasa a la forma líquida, la cual es adecuada para su uso en un aparato de atomización. A menudo dicho punto de calentamiento, por razones prácticas, corresponde al punto de fusión del vehículo mismo.

20 La concentración total del vehículo(s) en la composición del vehículo está normalmente en un rango desde aproximadamente el 5 hasta cerca al 100% p/p tal como por ej., desde aproximadamente el 10 hasta cerca al 99,5% p/p, desde aproximadamente el 15 hasta cerca al 99% p/p, desde aproximadamente el 15 hasta cerca al 98% p/p, desde aproximadamente el 15 hasta cerca al 97% p/p, desde aproximadamente el 20 hasta cerca al 95% p/p, tal que al menos desde aproximadamente el 25% p/p, al menos hasta cerca al 30% p/p, al menos desde aproximadamente el 35% p/p, hasta al menos cerca al 40% p/p, al menos desde aproximadamente el 45% p/p, hasta al menos cerca al 50% p/p, al menos desde aproximadamente el 55% p/p, hasta al menos cerca al 60% p/p, al menos desde aproximadamente el 65% p/p, hasta al menos cerca al 70% p/p, al menos desde aproximadamente el 75% p/p, hasta al menos cerca a 80% p/p, tal que al menos desde aproximadamente el 85% p/p, hasta al menos cerca a 90% p/p, al menos desde aproximadamente el 95% p/p, hasta al menos cerca al 98%.

35 Como se explicó anteriormente, en un aparato de acuerdo con la invención, el vehículo se lleva a forma líquida calentando el vehículo y/o la composición del vehículo hasta una temperatura que hace que el vehículo y/o la composición del vehículo se funda, y el vehículo en forma líquida (por ej., como solución o dispersión) es atomizado sobre la segunda composición.

40 Como se mencionó anteriormente, el vehículo fundido o en forma líquida es atomizado sobre una segunda composición. De esta manera, el vehículo debe presentar una viscosidad adecuada. Si la viscosidad es muy alta el vehículo o la composición del vehículo será muy "gruesa" y presentará una tendencia a adherirse a la boquilla lo que puede ocasionar que se detenga el suministro a través de la boquilla. Para el presente propósito, una viscosidad del vehículo o de la composición del vehículo es adecuada si la viscosidad (Brookfield DV-III) es al menos unos 800 mPas a temperatura de máximo 100°C tal como, por ej., máximo 700, máximo 600, máximo 500 mPas. En aquellos casos donde el punto de fusión del vehículo es superior a aproximadamente 80°C, los valores de viscosidad mencionados anteriormente estarán a una temperatura cercana a aproximadamente 40°C por encima del punto de fusión.

45 En el material en partículas obtenido con un aparato de acuerdo a la invención, la concentración del vehículo es aproximadamente desde el 5 hasta cerca al 95% p/p tal como por ej., desde cerca del 5 hasta aproximadamente el 90% p/p, desde cerca del 5 hasta aproximadamente el 85% p/p, desde cerca del 5 hasta aproximadamente el 80% p/p, desde cerca del 10 hasta aproximadamente el 75% p/p, desde cerca del 15 hasta aproximadamente el 75% p/p, desde cerca del 20 hasta aproximadamente el 75% p/p, desde cerca del 25 hasta aproximadamente el 75% p/p, desde cerca del 30 hasta aproximadamente el 75% p/p, desde cerca del 35 hasta aproximadamente el 75% p/p, desde cerca del 25 hasta aproximadamente el 70% p/p, desde cerca del 30 hasta aproximadamente el 70% p/p, desde cerca del 35 hasta aproximadamente el 70% p/p, desde cerca del 40 hasta aproximadamente el 70% p/p, desde cerca del 45 hasta aproximadamente el 65% p/p, desde cerca del 45 hasta aproximadamente el 60% p/p.

50 En aquellos casos donde la segunda composición incluye un excipiente de aceptación farmacéutica que tiene una densidad de partícula relativamente alta, se prefiere que la concentración del vehículo en el material en partículas obtenido con un aparato de la invención, sea desde aproximadamente el 5 hasta cerca al 95% v/v tal como por ej., desde aproximadamente el 5 hasta cerca al 90% v/v, desde aproximadamente el 5 hasta cerca al 85% v/v, desde aproximadamente el 5 hasta cerca al 80% v/v, desde aproximadamente el 10 hasta cerca al 75% v/v, desde aproximadamente el 15 hasta cerca al 75% v/v, desde aproximadamente el 20 hasta cerca al 75% v/v, desde aproximadamente el del 25 hasta cerca al 75% v/v, desde aproximadamente el 30 hasta cerca al 75% v/v, desde aproximadamente el 35 hasta cerca al 75% v/v, desde aproximadamente el 25 hasta cerca al 70% v/v, desde aproximadamente el 30 hasta cerca al 70% v/v, desde aproximadamente el 35 hasta cerca al 70% v/v, desde aproximadamente el 40 hasta cerca al 70% v/v, desde aproximadamente el 45 hasta cerca al 65% v/v, o desde aproximadamente el 45 hasta cerca al 60% v/v,

ES 2 268 434 T3

En lo que sigue se da un ejemplo calculado:

Recálculo de % p/p a % v/v (de la composición completa):

5 Densidad de partícula de la lactosa: 1,56 g/cm³

Densidad de partícula del fosfato ácido de calcio anhidro: 2,89 g/cm³

10 Densidad de partícula del PEG 6000: 1,17 g/cm³

Para la lactosa: rata p/p de 50% PEG 6000/(lactosa + PEG 6000) igual a un % v/v de 56%

15 Para fosfato ácido de calcio anhidro: rata p/p de 50% PEG 6000/(fosfato ácido de calcio anhidro + PEG 6000) igual a un % v/v de 71%.

En muchos casos es adecuado el disolver o dispersar una sustancia con actividad terapéutica o profiláctica en el vehículo o en la composición del vehículo. Abajo se discuten las sustancias con actividad terapéutica o profiláctica.

20 En un aparato de acuerdo con la invención no es necesario emplear agua o un medio acuoso, por ej., junto con un vehículo con el fin de obtener aglomerados de un tamaño adecuado. El proceso de aglomeración ocurre en forma adecuada bajo condiciones libres de agua o sustancialmente libres de agua. Así, el aparato es muy útil cuando las sustancias activas u otros ingredientes que se emplean son susceptibles al agua (ej., degradación bajo condiciones acuosas). Sin embargo, por supuesto, si se quiere, se puede incorporar agua o un medio acuoso a la composición del

25 vehículo. Aunque la composición del vehículo es normalmente no acuosa, el agua puede estar presente hasta cierto grado, entonces la concentración del agua en la composición del vehículo será máximo 20% p/p agua tal como máximo 15% p/p, máximo 10% p/p, máximo 5% p/p o máximo 2,5% p/p.

Sustancias con actividad terapéutica y/o profiláctica

30 En una modalidad preferida de la invención el material en partículas obtenido con un aparato de acuerdo con la invención, incluye una sustancia con actividad terapéutica y profiláctica. La materia en partículas también puede, o alternativamente, incluir una sustancia con actividad cosmética (ej., sustancia empleada en composiciones cosméticas). En un aparato según la invención la sustancia activa puede ser incluida en la composición del vehículo y/o en la segunda

35 composición.

En el presente contexto, una sustancia con actividad terapéutica o profiláctica incluye cualquier sustancia biológica y/o fisiológicamente activa que tenga una función sobre un animal tal como, por ej., un mamífero como el hombre. El término incluye drogas, hormonas, genes, o secuencias de genes, material que involucra antígenos, proteínas, péptidos,

40 nutrientes como por ej., vitaminas, minerales, lípidos y carbohidratos y mezclas de éstos. Así, el término incluye sustancias que tienen utilidad en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o desordenes que afectan a los animales o a los humanos, o en la regulación de cualquier condición fisiológica animal o humana. El término también incluye cualquier sustancia biológicamente activa que, cuando es administrada en una cantidad efectiva tiene un efecto sobre las células vivas u organismos.

45 Muchas sustancias activas tienen, y se espera que muchas de las drogas del futuro las vayan a tener, propiedades indeseables especialmente con respecto a su solubilidad en agua y a su biodisponibilidad oral. Por lo tanto, una tecnología novedosa que permita a sustancias con actividad terapéutica y/o profiláctica ser suministradas al cuerpo en una manera relativamente fácil y que al mismo tiempo permita la respuesta terapéutica y/o profiláctica esperada, es altamente necesaria.

Mediante el empleo de un aparato de acuerdo con la invención se contempla que éste objetivo sea alcanzado para muchas de tales sustancias, especialmente en vista a los prometedores resultados que los inventores han obtenido a partir de un estudio en perros de raza Beagle. De acuerdo a éste, los presentes inventores han encontrado resultados

55 muy prometedores con respecto a la biodisponibilidad cuando se emplea un aparato de acuerdo con la invención para la preparación de material en partículas que contiene una sustancia activa con una muy baja solubilidad en agua. Así, un aparato de acuerdo con la invención es especialmente adecuado para uso en la preparación de material en partículas que incluya una sustancia activa que presente una solubilidad en agua, a 25°C y pH 7,4 de máximo unos 3 mg/ml tal como por ej., máximo unos 2 mg/ml, máximo aproximadamente 1 mg/ml, máximo unos 750 µg/ml, máximo unos

60 500 ML/ml, máximo unos 250 ML/ml, máximo unos 100 ML/ml, máximo unos 50 ML/ml, máximo unos 25 ML/ml, máximo unos 20 ML/ml, máximo unos 10 ML/ml. En materializaciones específicas la solubilidad de la sustancia activa puede ser mucho más baja tal como por ej., máximo 1 ML/ml, máximo unos 100 ng/ml, máximo unos 75 ng/ml tal como unos 50 ng/ml.

65 Como se mencionó anteriormente, un aparato de acuerdo con la invención puede ser operado ventajosamente sin el empleo de agua o de un medio acuoso. Así el aparato es especial para uso con sustancias activas que se degradan, descomponen o por lo demás son influenciadas por el agua.

ES 2 268 434 T3

Ejemplos de sustancias activas adecuadas para uso en un material en partículas de acuerdo con la invención son en principio cualquier sustancia activa tal como por ej., sustancias activas muy solubles en agua, así como sustancias activas menos solubles o insolubles. Así, ejemplos de sustancias activas adecuadas para uso son por ej., sustancias antibacterianas, antihistaminas y descongestionantes, agentes anti-inflamatorios, antiparasitarios, antivirales, anestésicos locales, antifúngicas, agentes amebicidas o tricomonicidas, analgésicos, agentes antiansiolíticos, agentes anticoagulantes, antiartríticos, antiasmáticos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, agentes anti-glucoma, antimaláricos, antimicrobianos, antineoplásticos, agentes antiobesidad, antisicóticos, antihipertensivos, antitúxicos, agentes del desorden autoinmune, agentes anti-impotencia, agentes anti-Parkinson, agentes anti-Alzheimer, antipiréticos, anticolinérgicos, agentes antiúlceras, anoréxicos, beta bloqueadores, beta-2 estimulante, beta estimulante, agentes para bajar el nivel de glucosa en sangre, broncodilatadores, agentes con efecto sobre el sistema nervioso central, agentes cardiovasculares, potenciadores cognitivos, anticonceptivos, agentes reductores del colesterol, citostáticos, diuréticos, germicidas, bloqueadores H-2, agentes hormonales, agentes hipnóticos, inotrópicos, relajantes musculares, contractores musculares, energizantes físicos, sedantes, simpaticomiméticos, vasodilatadores, vasoconstrictores, tranquilizantes, suplementos de electrolitos, vitaminas, contrairritantes, estimulantes, antihormonales, antagonistas de drogas, agentes reguladores de los lípidos, uricosúricos, glicósidos cardíacos, expectorantes, purgantes, materiales de contraste, radiofármacos, agentes formadores de imagen, péptidos, enzimas, factores de crecimiento, etc.

Ejemplos específicos incluyen por ejemplo.,

20 Drogas anti-inflamatorias como por ej., ibuprofeno, indometacina, naproxeno, nalofina;

Agentes anti-Parkinson como por ej., bromocriptina, biperidina, benzhexol, benzotropina etc.

25 Antidepresivos como por ej., imipramina, nortriptilina, protriptilina, etc.

Antibióticos como por ej., clidamicina, eritomicina, ácido fusídico, gentamicina, mupirocina, neomicina, metronidazol, sulfametizol, bacitracin, frameticina, polimixina B, acitromicina etc.

30 Agentes antifúngicas como por ej., miconazol, ketoconazole, clotrimazol, amfotericina B, nistatina, mepiramina, econazol, fluconazol, flucitocina, griseofulvina, bifonazol, amorolfina, micostatina, terbinafina, terconazol, tolnaftato, etc.

Agentes antimicrobianos como por ej., metronidazol, tetraciclinas, oxitetraciclinas, penicilinas, etc.

35 Antiheméticos como por ej., metoclopramina, droperidol, haloperidol, prometazina, etc.

Antihistaminas como por ej., clorfeniramina, terfenadina, tripolidina, etc.

40 Agentes antimigraña como por ej., dihidroergotamina, ergotamina, pizofilina, etc.

vasodilatadores coronarios, cerebrales o periféricos como por ej., nifedipina, diltiazem, etc.

Antianginosos tales como por ej., nitrato de glicerilo, sorbitol dinitrate, molsidomina, verapamilo, etc.

45 Bloqueadores del canal del calcio como por ej., verapamilo, nifedipina diltiazem, nicardipina, etc.

Agentes hormonales como por ej., estradiol, estrón, estriol, poliestradiol, dienestrol, dietilstilbestrol, progésterona, dihidroprogésterona, ciprosterona, danazol, testosterona, etc.

50 Agentes anticonceptivos tales como por ej., etinil estradiol, linestrenol, etinodiol, noretisterona, mestranol, norgestrel, levonorgestrel, desodestrel, medoxiprogésterona, etc.

Agentes antitrombóticos tales como por ej., heparina, warfarina, etc.

55 Diuréticos como por ej., hidroclorotiazida, flunarizina, minoxidilo, etc

Agentes antihipertensivos como por ej., propanolol, metoprolol, clonidina, pindolol, etc.

60 Corticosteroides como por ej., beclometasona, betametasona, betametasona-17-valerato, betametasona dipropionato, clobetasol, clobetasol-17-butilato, clobetasol propionato, desonide, desoximetasona, dexametasona, diflucortolona, flumetasona, fumetasona pivalte, fluocinolone acetona, fluocinonide, hidrocortisona, hidrocortisona-17-butilato, hidrocortisona buteptrato, metilprednisolona, triamcinolona acetona, halcinonida, fluprednida acetato, alclometasona dipropionato, fluocortolona, fluticason propionato, mometasona furato, desoximetasona, diflorasona diacetato, halquinol, clioquinol, clorquinaldol, fluocinolona acetanida, etc.

65 Agentes dermatológicos como por ej., nitrofurantoina, ditranol, clioquinol, hidroxiquinolona, isotretionina, metoxsalen, metotrexato, tretionina, trioxalen, ácido salicílico, penicilamina, etc.

ES 2 268 434 T3

Ésteroides como por ej., estradiol, progésterona, noretindrona, levonorgestrel, etinodiol, levonorgestrol, norgesttimato, gestanina, desogestrel, 3-ceto-desogesterel, demegestona, prometoestrol, testosterona, spironolactona y sus ésteres, etc.

5 Nitrocompuestos como por ej., nitratos de amilo, nitroglicerina y nitrato de isosorbido, etc.

Opiáceos como por ej., morfina, bupremorfina, oximorfona, hidromorfona, codeína, tramadol, etc.

10 Prostaglandinas como por ej., un miembro de las series PGA, PGB, PGE o PGF tal como por ej., minoprostol, dinoproston, carboprost, eneprostil etc.,

15 Péptidos como por ej., factores liberadores de la hormona del crecimiento, factores de crecimiento (ej., factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento del tejido nervioso (NGF), TGF, PDGF, factor de crecimiento de tipo insulínico (IGF), factor de crecimiento de fibroblastos (aFGF, bFGF, etc), somatostatina, calcitonina, insulina, vasopresina, interferones, IL-2, etc, uroquinasa, serratiopeptidasa, dismutasa superóxido, hormona liberadora de la tirotrópina, hormona liberadora de la hormona lutenizing (LH-RH), factores simuladores de colonia (CSF) etc.

20 Ejemplos interesantes de sustancias activas que son poco solubles, ligeramente solubles o insolubles en agua se dan en las siguientes tablas:

25 (Tabla pasa a página siguiente)

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 268 434 T3

TABLA 1

Candidatos a drogas con solubilidad pobre

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nombre de la droga	Clase terapéutica	Solubilidad en agua
Alorazolam	CNS	Insoluble
Amiodarona	Cardiovascular	Muy ligeramente soluble
Amiodipina	Cardiovascular	Ligeramente soluble
Astemizol	Respiratorio	Insoluble
Atenolol	Cardiovascular	Ligeramente soluble
Azatioprina	Anticáncer	Insoluble
Azelastina	Respiratorio	Insoluble
Beclometasona	Respiratorio	Insoluble
Budesonida	Respiratorio	poco soluble
Buprenorfina	CNS	Ligeramente soluble
Butalbital	CNS	Insoluble
Carbamazepina	CNS	Insoluble
Carbidopa	CNS	ligeramente soluble
Cefotaxima	antifeccioso	Poco soluble
Cefalexina	Antifeccioso	Ligeramente soluble
Coletiramina	Cardiovascular	Insoluble
Ciprofloxacina	Antifeccioso	Insoluble
Cisaprida	Gastrointestinal	Insoluble
Cisplatina	Anticáncer	Ligeramente soluble
Claritromicina	Antifeccioso	Insoluble
Clonazepam	CNS	Ligeramente soluble
Clozapina	CNS	Ligeramente soluble
Ciclosporina	Inmunosupresor	Prácticamente insoluble
Diazepam	CNS	Ligeramente soluble
Diclofenaco sodio	NSAID	Poco soluble
Digoxina	Cardiovascular	Insoluble
Dipiridamol	cardiovascular	Ligeramente soluble
Divalproex	CNS	Ligeramente soluble
Dobutamina	Cardiovascular	Poco soluble
Doxazosina	cardiovascular	Ligeramente soluble
Enalapril	Cardiovascular	Poco soluble
Estradiol	Hormona	Insoluble
Etodolaco	NSAID	Insoluble
Etoposide	Anticáncer	Muy ligeramente soluble
Famotidina	Gastrointestinal	Ligeramente soluble
Felodipina	Cardiovascular	Insoluble
Fentanil citrato	CNS	Poco soluble
Fexofenadina	Respiratorio	Ligeramente soluble
Finasterida	Genito urinario	Insoluble

ES 2 268 434 T3

	Fluconazol	Antifungicida	Ligeramente soluble
	Flunisolida	Respiratorio	Insoluble
5	Flurbiprofeno	NSAID	Ligeramente soluble
	Fluvoxamina	CNS	Poco soluble
	Flurosemida	Cardiovascular	Insoluble
	Glipzida	Metabólico	Insoluble
10	Gliburida	Metabólico	Poco soluble
	Ibuprofeno	NSAID	Insoluble
	Isosorbida dinitrato	Cardiovascular	Poco soluble
15	Isotretinoína	Dermatológico	Insoluble
	Isradipina	Cardiovascular	Insoluble
	Itraconazol	Antifungicida	Insoluble
	Cetoconazol	Antifungicida	Insoluble
20	Cetoprofeno	NSAID	Ligeramente soluble
	Lamotrigina	CNS	Ligeramente soluble
	Lansoprazol	Gastrointestinal	Insoluble
25	Loperamida	Gastrointestinal	Ligeramente soluble
	Loratadina	Respiratorio	Insoluble
	Lorazepam	CNS	Insoluble
	Lovastatina	Cardiovascular	Insoluble
30	Medroxiprogésterona	Hormona	Insoluble
	Ácido mefenámico	Analgésico	Ligeramente soluble
	Metilprednisolona	Ésteroide	Insoluble
35	Midazolam	Anestésia	Insoluble
	Mometasona	Ésteroide	Insoluble
	Nabumetona	NSAID	Insoluble
	Naproxeno	NSAID	Insoluble
40	Nicergolina	CNS	Insoluble
	Nifedipina	Cardiovascular	Prácticamente insoluble
	Norfloxacina	Antifeccioso	Ligeramente soluble
45	Omeprazol	Gastrointestinal	Ligeramente soluble
	Paclitaxel	Anticáncer	Insoluble
	Fenitoína	CNS	Insoluble
50	Piroxicam	NSAID	Poco soluble
	Quinapril	Cardiovascular	Insoluble
	Ramipril	cardiovascular	Insoluble
	Risperidona	CNS	Insoluble
55	Saquinavir	Inhibidor de proteasa	Prácticamente insoluble
	Sertralina	CNS	Ligeramente soluble
	Simvastatina	Cardiovascular	Insoluble
60	Terbinafina	Antifungicida	Ligeramente soluble
	Terfenadina	Respiratorio	Ligeramente soluble
	Triamcinolona	Ésteroide	Insoluble
65	Acido valpróico	CNS	Ligeramente soluble
	Zolpidem	CNS	Poco soluble

TABLA 2

Drogas poco solubles y con baja biodisponibilidad

Nombre de la droga	Indicación	Solubilidad en agua	Biodisponibilidad
Astemisol	Rinitis alérgica	Insoluble	Baja - moderada
Ciclandelato	Enfermedad vascular periférica	Insoluble	Baja
Perfenazina	Alteración psíquica	Insoluble	Baja
Testosterona	Terapia de sustitución con andrógenos	Insoluble	Baja
Famotidina	GERD	Ligeramente soluble	Baja (39-50%)
Budesonide	Rinitis alérgica	Poco soluble	Baja (~15%)
Mesalamina	Síndrome del intestino irritable	Ligeramente soluble	Baja (~20%)
Clemastina fumarato	Rinitis alérgica	Ligeramente soluble	Baja (~39%)
Buprenorfina	Dolor	Ligeramente soluble	Baja (<30%)
Sertralina	Ansiedad	Ligeramente soluble	Baja (<44%)
Auranofina	Artritis	Ligeramente soluble	Baja (14-25%)
Felodipina	Hipertensión	Insoluble	Baja (15%)
Isradipina	Hipertensión	Insoluble	Baja (15-24%)
Danazol	Endometriosis	Insoluble	Baja
Loratadina	Rinitis alérgica	Insoluble	Baja
Isosorbide dinitrato	Angina	Poco soluble	Baja (20-35%)
Flufenazina	Alteración psíquica	Insoluble	Baja (2-3%)
Spirolactona	Hipertensión, edema	Insoluble	Baja (25%)
Biperideno	Enfermedad de Parkinson	Poco soluble	Baja (29-33%)
Ciclosporina	Transplante	Ligeramente soluble	Baja (30%)
Norfloxacina	Infección bacteriana	Ligeramente soluble	Baja (30-40%)
Cisapride	GERD	Insoluble	Baja (35-40%)
Nabumetona	Artritis	Insoluble	Baja (35%)
Dronabinol	ANTIEMÉTICO	Insoluble	Baja (10-20%)
Lovastatina	Hiperlipidemia	Insoluble	Baja (~5%)
Simvastatina	Hiperlipidemia	Insoluble	Baja (<5%)

La cantidad de sustancia activa incorporada en un material en partículas (y/o en una composición farmacéutica, cosmética o alimenticia) puede ser seleccionada de acuerdo a conocidos principios de la formulación farmacéutica. En general, la dosis de la sustancia activa presente en un material en partículas de acuerdo con la invención depende *inter alia* de la droga específica, la edad y condición del paciente y la enfermedad a tratar.

Un material en partículas de la invención puede incluir un ingrediente con actividad cosmética y/o un ingrediente alimenticio. Ejemplos específicos incluyen vitaminas, minerales, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, etc.

Segunda composición

Como se mencionó anteriormente, el vehículo o la composición del vehículo es atomizada sobre una segunda composición. Para poder lograr una alta cantidad del vehículo en el material en partículas final y para permitir una aglomeración controlada de las partículas que conforman la segunda composición, los presentes inventores han encontrado de manera sorprendente que en materializaciones específicas, la segunda composición debe tener inicialmente una temperatura que sea al menos aproximadamente 10°C tal como por ej., al menos unos 15°C, al menos unos 20°C, al menos unos 25°C o al menos unos 30°C por debajo del punto de fusión del vehículo o de la composición del vehículo (o, como se discutió anteriormente, el punto de calentamiento de la composición del vehículo). Sin embargo, como se mencionó anteriormente, una diferencia de temperatura de al menos unos 10°C no siempre es necesaria. Así, la segunda composición puede tener una temperatura de al menos una correspondiente al punto de fusión del vehículo y/o de la composición del vehículo tal como por ej., una temperatura de al menos unos 2°C, al menos unos 5°C. Normalmente, en el aparato de acuerdo con la invención no se emplea calentamiento externo de la segunda composición, pero en algunos casos puede ser ventajoso el emplear enfriamiento mediante el aire de entrada. Sin embargo,

ES 2 268 434 T3

la temperatura de la segunda composición puede aumentar en una menor medida debido al trabajo de la composición. Sin embargo, la temperatura tiene (o tendrá) que ser no superior que, a lo máximo, el punto de fusión del vehículo o de la composición del vehículo tal como por ej., máximo unos 5°C, tal que máximo unos 10°C, máximo unos 15°C o máximo unos 20°C por debajo del punto de fusión del vehículo. De acuerdo a esto, un aparato de la invención puede hacerse sin incluir ningún calentamiento de la segunda composición. ej., se puede trabajar a temperatura ambiente o de salón (ej., normalmente en un rango desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 25°C).

En contraste a esto, conocidos métodos de granulación por fusión involucran calentamiento externo del material que va a ser granulado (o aglomerado) junto con un aglomerante fundido.

La segunda composición involucra excipientes de aceptación farmacéutica y/o cosmética y, más aún, en la segunda composición puede estar presente una sustancia con actividad terapéutica y/o profiláctica.

En el presente contexto los términos “excipiente de aceptación farmacéutica” y “excipiente de aceptación cosmética” tienen la intención de denotar cualquier material, que es inerte en el sentido de que sustancialmente no tiene ningún efecto terapéutico y/o profiláctico *per se*. Tal excipiente puede ser adicionado con el propósito de hacer posible la obtención de una composición farmacéutica y/o cosmética que tenga propiedades técnicas aceptables.

Ejemplos de excipientes adecuados para uso en una segunda composición incluyen material de relleno, diluyentes, desintegrantes, aglomerantes, lubricantes, etc. o mezclas de éstos. Al poder ser utilizado el material en partículas obtenido con un aparato de acuerdo con la invención para diferentes propósitos, la escogencia de los excipientes se hace normalmente teniendo en cuenta dichos diversos usos. Otros excipientes de aceptación farmacéutica para uso en la segunda composición (y/o en la composición del vehículo) son por ej., agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, preservativos, antioxidantes, agentes amortiguadores, agentes quelatantes, agentes colorantes, agentes complejantes, agentes emulsificantes y/o solubilizantes, aromas y perfumes, humectantes, agentes saborizantes, agentes humectantes, etc.

Ejemplos de materiales de relleno adecuados, diluyentes y/o aglomerantes incluyen a la lactosa (ej., tagatosa secada por aspersión, lactosa, α -lactosa, β -lactosa, Tabletose[®], varios grados de Pharmatose[®], Microtose[®], o Fast-Floc[®]), celulosa microcristalina (varios grados de Avicel[®], Elcema[®], Vivacel[®], Ming Tai[®] o Solka-Floc[®]), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (de sustitución baja), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (ej., Metocel E, F y K, Metolose SH de Shin-Etsu Ltd, tal como por ej., los grados 4000 cps de Metocel E y Metolose 60 SH, los grados 4000 cps de Metocel F y Metolose 65 SH, los grados 4.000, 15.000 y 100.000 cps de Metocel K; y los grados 4.000, 15.000, 39.000 y 100.000 de Metolose 90 SH), polímeros de la metilcelulosa (tales como por ej., Metocel A, Metocel A4C, Metocel A15C, Metocel A4M), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetileno, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de la celulosa, sacarosa, agarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (incluyendo almidón de papa, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (ej., fosfato de calcio básico, fosfato ácido de calcio, fosfato de calcio dibásico hidratado), sulfato de calcio, carbonato de calcio, alginato de sodio, colágeno, etc.

Ejemplos específicos de diluyentes son por ej., carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar, etc.

Ejemplos específicos de desintegrantes son por ej., ácido algínico o alginatos, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, y otros derivados de la celulosa, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, sodio glicolato de almidón, almidón, almidón pregelatinizado, carboximetil almidón (ej., Primogel[®] y Explotab[®]) etc.

Ejemplos específicos de aglomerantes son por ej., acacia, ácido algínico, agar, carrageenan de calcio, carboximetilcelulosa sódica, Celulosa microcristalina, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxipropilmetilcelulosa, pectina, PEG, povidona, almidón pregelatinizado, etc.

Los glidantes y lubricantes también pueden ser incluidos en la segunda composición. Ejemplos incluyen al ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otros estearatos metálicos, talco, ceras y glicéridos, aceite mineral liviano, PEG, gliceril behenato, sílica coloidal, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, estearil fumarato de sodio, polietilenglicoles, sulfatos de alquilo, benzoato de sodio, acetato de sodio, etc.

Otros excipientes que pueden ser incluidos en la segunda composición (y/o en la composición del vehículo) son, por ej., agentes colorantes, agentes enmascarantes del sabor, agentes ajustadores del pH, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes surfactantes, antioxidantes, agentes para liberación modificada, etc.

En ciertos casos puede ser ventajoso incorporar un aluminometasilicato de magnesio en el material en partículas. Este puede ser parte de la segunda composición o puede ser adicionado subsecuentemente para facilitar un procesamiento adicional al material en partículas (ej., para preparar formas de dosis sólida como pastillas o cápsulas). El aluminometasilicato de magnesio se vende bajo el nombre de Neusilin y se obtiene de Fuji Chemical Industries. el Neusilin se usa normalmente para mejorar la capacidad de relleno y propiedad de compresión de polvos y gránulos cuando se adiciona. También se cree que el Neusilin reduce la variación de peso y mejora la dureza y desintegración

ES 2 268 434 T3

de las pastillas. Finalmente, el Neusilin tiene una capacidad de absorción que lo hace adecuado para uso cuando se está procesando materiales cerosos como extractos de aceites y ceras en la composición farmacéutica. Se dice que el Neusilin UFL2 y US2 son especialmente adecuados para dicho uso.

5 Así, en un aspecto la invención se relaciona con un aparato en donde la segunda composición incluye aluminosilicato de magnesio y/o aluminometasilicato de magnesio tal como por ej., Neusilin S1, Neusilin FH2, Neusilin US2, Neusilin UFL2 o los afines. Otras sustancias adecuadas contempladas son la bentonita, caolín, trisilicato de magnesio, montmorillonita y/o saponita. En otra modalidad adicional, la segunda composición incluye aluminosilicato de magnesio y/o aluminometasilicato de magnesio tal que por ej., el Neusilin y el material en partículas obtenido tienen un
10 contenido de vehículo de al menos un 30% v/v tal como por ej., al menos cerca al 40% v/v, al menos cerca al 50% v/v, al menos cerca al 60% v/v, al menos cerca al 70% v/v, al menos cerca al 75% v/v, al menos cerca al 80% v/v, al menos cerca al 85% v/v o al menos cerca al 90% v/v.

15 Aparte del conocido uso del Neusilin, los presentes inventores han hallado que calidades específicas de aluminometasilicato de magnesio (Neusilin) poseen excelentes propiedades como glidantes o antiadherentes, casi seguramente, debido a la estructura porosa del Neusilin. Así, el Neusilin puede ser adicionado ventajosamente con el fin de reducir cualquier adherencia del material en partículas al equipo de fabricación, en particular a la máquina tableteadora. En los presentes ejemplos se hace una comparación de las propiedades antiadherentes entre el Neusilin y lubricantes conocidos y parece que el Neusilin es un candidato muy prometedor y novedoso como lubricante.

20

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1 Ilustra esquemáticamente una modalidad preferida de un aparato para aglomeración controlada de acuerdo con la presente invención.

25

Fig. 2 Muestra la correlación entre cantidades de PEG 6000 atomizadas sobre lactosa con tamaño de granulo de malla 125 y tamaño medio (peso geométrico del diámetro medio) para una temperatura de producto de 40-45°C y 50-60°C respectivamente. La línea punteada indica aglomeración no controlada a una concentración de PEG de aproximadamente 25% a una temperatura de producto de 50-60°C. Los productos no están tamizados,

30

Fig. 3 Muestra la relación entre dosis obtenibles y solubilidad de droga en un vehículo a diferentes concentraciones de vehículo asumiendo una unidad de formulación de 500 mg.

35

Fig. 4 Es una micrografía SEM de PEG atomizado sobre lactosa malla 125; la concentración de PEG es 48% p/p. Aumentos: x45,

40

Fig. 5 Es una micrografía SEM de PEG atomizado sobre lactosa malla 125; la concentración de PEG es 25% p/p. Aumentos: x45. Muestra resultados del ejemplo 4,

45

Fig. 6 Ilustra la determinación de un punto de fusión mediante una curva DSC.

50

Fig. 7a Ilustra una modalidad preferida de una boquilla de acuerdo con la presente invención.

55

Fig. 7b Ilustra la punta de una boquilla y un anillo acordes a la presente invención,

60

Fig 8-16 Muestra fotografías de depósitos sobre la boquilla aspersora luego de su uso en un aparato de aglomeración controlada a varias temperaturas, y

65

Fig. 17 Muestra una fotografía de una boquilla aspersora operando con un bajo ángulo de eyección.

70

Descripción detallada de modalidades preferidas

Un aparato de acuerdo con la invención puede incluir un mezclador de baja cizalla o un lecho fluido. Una primera composición que incluye al vehículo es atomizada con la boquilla aspersora sobre la segunda composición la cual es cargada al mezclador o al lecho fluido. Típicamente, el vehículo es calentado a una temperatura por encima del punto de fusión del vehículo y/o de la composición del vehículo. La segunda composición no está sujeta a ningún calentamiento y tiene temperatura ambiente normal. La diferencia en temperatura entre el vehículo y la segunda composición hace que el vehículo se solidifique rápidamente lo que a su vez conduce al crecimiento controlado del tamaño de partícula.

75

En el presente contexto, el término “aglomeración controlada” se usa para significar que el incremento en la media del radio geométrico de un material es una función lineal o aproximadamente lineal de la concentración del vehículo en la composición del vehículo (ver fig. 2). La aglomeración controlada también se da si se obtiene un peso geométrico del diámetro medio d_{gw} menor o igual a $500 \mu\text{m}$ cuando una composición que contiene 20% del vehículo ha sido
80 adicionada a una segunda composición.

85

El peso geométrico del diámetro medio puede ser determinado mediante el uso de un método de difracción láser en el que se dispersa en aire el material en partículas obtenido (o el material inicial). Las mediciones se realizaron

ES 2 268 434 T3

a una presión dispersiva de 1 bar en un equipo Sympatec Helos, el cual registra la distribución de diámetro esférico equivalente. Esta distribución se ajusta a una distribución logarítmica normal de volumen-tamaño.

5 Cuando se usa aquí, “peso geométrico del diámetro medio” significa el diámetro medio de la distribución logarítmica normal volumen-tamaño.

10 La fig. 1 ilustra esquemáticamente una modalidad preferida de un aparato (40) para aglomeración controlada de acuerdo con la invención. El aparato (40) ilustrado incluye una boquilla aspersora 10 de acuerdo con la presente invención.

15 El aparato (40) incluye adicionalmente un lecho fluido (42) para fluidización de una segunda composición (44) a temperatura ambiente. La boquilla aspersora (10) se monta por encima del lecho fluido (42) para aspersión de una primera composición (46) que incluye el vehículo (48) en forma líquida sobre la segunda composición (44) fluidizada en el lecho fluido (42).

20 Un tanque (50) a temperatura y presión controladas del aparato (40), contiene la primera composición (46) y está conectado al tubo central (26) con el pasaje central (12) para suministro de la primera composición a una temperatura por encima del punto de fusión del vehículo (48).

Aire primario de temperatura controlada es suministrado a la boquilla aspersora (10) desde un primer suministro de aire presurizado a temperatura controlada (52) que está conectado al segundo tubo (28).

25 Aire secundario de temperatura controlada es suministrado a la boquilla aspersora (10) desde un segundo suministro de aire presurizado de temperatura controlada (54) que está conectado al tercer tubo (30).

30 La posibilidad de controlar la aglomeración hace posible la obtención de un material en partículas que tiene una muy alta carga de vehículo(s) - más alta que lo descrito cuando se emplean métodos convencionales como por ej., el de la granulación de fundido. Como se discutió anteriormente, una alta carga de vehículo ha mostrado ser de importancia especialmente cuando se prepara material en partículas que contiene sustancias activas ligeramente solubles, poco solubles o insolubles en agua. La figura 3 es una curva calculada teóricamente que muestra la relación entre dosis obtenible y solubilidad de la droga en la composición de un vehículo a diferentes concentraciones de vehículo en el material en partículas, asumiendo un peso de la composición total de 500 mg. Se ve que la dosis puede ser incrementada por un factor de aproximadamente 3,5 aumentando la concentración del vehículo desde 20% hasta 70%. Mediante el método de granulación de fundido convencional. Esto es, un proceso mediante el cual se realiza el calentamiento de un aglomerante fundido y de los excipientes; normalmente se obtiene una carga de, a lo máximo cerca al 15% p/p (calculado sobre la composición final). Otro método de granulación que hace uso de la misma temperatura del aglomerante y del material que va a ser granulado, es el proceso convencional de granulación, el cual se realiza, bien sea por un proceso de granulación húmeda, o de granulación seca.

40 Una micrografía SEM en la Fig.4 muestra un material en partículas preparado con un aparato de acuerdo con la presente invención. Se usa PEG 6000 como vehículo y lactosa como la segunda composición. La Fig. 4 muestra que las partículas primarias de la lactosa son aglomeradas por inmersión en las gotas de PEG 6000 o por coalescencia entre aglomerados más grandes. Los aglomerados son recubiertos parcialmente con PEG 6000. La probabilidad de crecimiento del aglomerado por coalescencia se reduce rápidamente solidificando el PEG gracias a que la temperatura se mantiene a mínimo 10°C por debajo del punto de fusión del PEG.

45 En contraste a esto, en la micrografía 5 se muestra una aglomeración no controlada. El material en partículas es preparado de acuerdo al ejemplo 2 expuesto aquí (aglomeración no controlada) usando PEG 6000 como vehículo y lactosa como excipiente. La Fig 5 muestra que el material en partículas tiene aglomerados más grandes con exceso de PEG condensado sobre la superficie de los aglomerados aumentando la probabilidad de crecimiento del aglomerado por coalescencia a temperatura elevada del producto.

50 El material en partículas obtenido con un aparato de la invención tiene un peso geométrico del diámetro medio d_{gw} de $\geq 10 \mu\text{m}$ tal como por ej., $\geq 20 \mu\text{m}$, desde aproximadamente 20 hasta unos 2000, desde aproximadamente 30 hasta unos 2000, desde aproximadamente 50 hasta unos 2000, desde aproximadamente 60 hasta unos 2000, desde aproximadamente 75 hasta unos 2000, tal como por ej., desde aproximadamente 100 hasta unos 1500 μm , desde aproximadamente 100 hasta unos 1000 μm o desde aproximadamente 100 hasta unos 700 μm . En materializaciones específicas el peso geométrico del diámetro medio d_{gw} es máximo cercano a 400 μm o a lo máximo 300 μm tal como por ej., desde aproximadamente 50 hasta cerca de 400 μm , tal como por ej., desde aproximadamente 50 hasta cerca de 350 μm , desde aproximadamente 50 hasta cerca de 300 μm , desde aproximadamente 50 hasta cerca de 250 μm o desde aproximadamente 100 hasta cerca de 300 μm .

65 Muchas características del material en partículas obtenido con un aparato de acuerdo con la invención ya han sido discutidas. En resumen, un material en partículas tiene buenas propiedades de tableteo incluyendo buena fluidez y compactibilidad. No presenta adherencia, o la presenta mínimamente, al equipo tableteador, ya sea en si mismo o luego de la adición de la cantidad normal de lubricantes. Es una excelente alternativa para la incorporación de sustancias activas con muy baja solubilidad en agua y/o con una muy baja biodisponibilidad, o de sustancias activas que están sujetas a degradación en presencia de agua (el proceso puede ser efectuado sin agua).

ES 2 268 434 T3

Así, un material en partículas de la invención es excelente para un procesamiento adicional por ej., fabricación de tabletas. En contraste a las cápsulas, las tabletas, normalmente, son más fáciles y económicas de producir y son preferidas por los pacientes. Aún más, una formulación en tableta es relativamente fácil de ajustar a requerimientos específicos, por ej., con respecto a la liberación de la sustancia activa, tamaño, etc.

El material en partículas obtenido con un aparato de acuerdo con la invención puede ser usado como tal o puede ser procesado aún más hasta la fabricación de una composición farmacéutica y/o cosmética mediante la adición de uno o más excipientes de aceptación farmacéutica y/o cosmética. Más aún, el material en partículas obtenido puede ser provisto con un recubrimiento para obtener partículas recubiertas, gránulos o píldoras. Se puede emplear recubrimientos adecuados con el fin de obtener una composición para liberación inmediata o modificada de la sustancia activa, y el recubrimiento empleado normalmente se selecciona de un grupo consistente de películas de recubrimiento (para liberación inmediata o modificada) y recubrimientos entéricos u otras clases de recubrimientos de liberación modificada, recubrimientos protectores o recubrimientos antiadherentes.

El material en partículas obtenido con un aparato de la invención es especialmente adecuado para procesamiento adicional hasta tabletas. El material posee propiedades adecuadas para propósito de tableteo, cf. abajo, pero en algunos casos puede ser adecuado para adicionar más sustancia con actividad terapéutica y/o profiláctica y/o excipientes al material en partículas antes de fabricar las tabletas. Por ejemplo, utilizando una mezcla de i) una sustancia activa contenida en gránulos recubiertos de liberación modificada o gránulos en forma de matrices de liberación modificada y ii) una sustancia activa en forma accesiblemente libre, un patrón de liberación adecuado puede ser diseñado con el fin de obtenerse la liberación relativamente rápida de una sustancia activa seguida por una liberación modificada (ej., a menudo prolongada) de la misma u otra sustancia activa diferente.

Como parece de lo anterior, un material en partículas obtenido con un aparato de la invención es adecuado para uso en la fabricación de tabletas obtenidas por compresión directa. Más aún, el material en partículas puede ser empleado, en sí mismo, como un agente aglomerante para uso en procesos de granulación en seco.

Un material en partículas obtenido con un aparato de acuerdo con la invención puede ser empleado en cualquier clase de composición farmacéutica en la cual el uso de un sólido en partículas es aplicable. Así, composiciones farmacéuticas relevantes son por ej., composiciones sólidas, semisólidas, fluidas o líquidas o composiciones en forma de aerosol. El material en partículas puede ser incorporado a un aparato de liberación de droga adecuado tal como por ej., un parche transdérmico, un aparato para uso vaginal o un implante.

Las composiciones sólidas incluyen polvos y composiciones en forma de dosis unitaria como por ej., tabletas, cápsulas, sobres, parches, polvos para inyección, etc.

Las composiciones semisólidas incluyen composiciones como ungüentos, cremas, lociones, supositorios, vagitorios, geles, hidrogeles, jabones, etc.

Las composiciones fluidas o líquidas incluyen soluciones, dispersiones tales como por ej., emulsiones, suspensiones, mezclas, jarabes, etc.

Una modalidad preferida de una boquilla aspersora (10) de acuerdo con la invención se muestra en la Fig. 7a. La boquilla aspersora (10) incluye un tubo central (26) que define un pasaje central (12) para suministro de líquido a una punta de boquilla (13). El tubo central (26) es una manguera flexible que incluye un alineador interior de Teflón[®] reforzado con una cubierta plástica protectora. La manguera (26) es ajustada a la punta de la boquilla (13). La manguera (26) y la punta de boquilla (13) forman una unidad, que es ajustada en forma removible a la boquilla aspersora (10) de tal manera que esta unidad puede ser retirada, desechada y substituida por una nueva unidad entre lotes de producción con lo cual se logra una limpieza y esterilización simple de la boquilla aspersora. La punta de boquilla (13) incluye una parte del pasaje central (12), el pasaje termina en un orificio de boquilla (14) para descarga del líquido. El tubo central (26) está rodeado por un segundo tubo (28) a través del cual un primer pasaje (16), que generalmente rodea y es concéntrico con el pasaje central (12), para suministro de aire primario es definido entre el tubo central (26) y el segundo tubo (28).

El segundo tubo (28) termina en un cono de boquilla (32) al final del segundo tubo (28) a través del cual una parte del primer pasaje (16) es definido entre la punta de la boquilla (13) y el cono de la boquilla (32). El primer espacio de descarga (18) se forma entre el cono de boquilla (32) y la punta de boquilla (13) al final del cono de boquilla (32) próximo al orificio (14). Al final del segundo tubo (28), se provee una rosca para enganche con otra correspondiente provista dentro del cono de boquilla (32). El cono de boquilla (32) está pegado de manera removible a un segundo tubo (28) en enganche mediante rosca. El tamaño del primer espacio de descarga (18) puede ser ajustado rotando el cono de la boquilla (32).

El segundo tubo (28) esta rodeado por un tercer tubo (30) donde un segundo pasaje (22) que rodea y es concéntrico al primer pasaje (16) para suministro de aire secundario, es definido entre el segundo tubo (28) y el tercer tubo (30). Una camisa (34) se provee al final del tercer tubo (30) a través del cual una parte del segundo pasaje (22) es definida entre el cono de boquilla (32) y la camisa (34). Un segundo espacio de descarga (24) generalmente concéntrico con el primer espacio de descarga (18) es definido entre la camisa (34) y el cono de boquilla (32) a una distancia, corriente arriba, en relación con el primer espacio de descarga (18). Al final del tercer tubo (30), una rosca (31) es provista

ES 2 268 434 T3

para enganche con una rosca correspondiente en la camisa de la boquilla (34). La camisa (34) es unida al tercer tubo (30) mediante un enganche por rosca. El tamaño del segundo espacio de descarga (24) puede ser ajustado rotando la camisa.

5 Aire a temperatura controlada, suministrado a través del segundo pasaje (22), previene la formación de depósitos de material sobre la superficie externa de la boquilla aspersora (10) adyacente al orificio (14).

10 Los tubos (28), (30), la punta de boquilla (13) y el cono de boquilla (32) son fabricados de diferentes tipos de acero inoxidable, por ej., AISI 316 y SAF 2205. Es importante que las partes en los enganches removibles entre sí, por ej., el primer tubo (28) y el cono de boquilla (32), se fabriquen de diferentes tipos de acero inoxidable para prevenir desgaste.

15 La camisa (34) se estrecha a medida que avanza hacia el segundo espacio de descarga de tal forma que durante el atomizado la camisa (34) no presenta sustancialmente ninguna superficie horizontal con lo cual la formación de depósitos de sustancia sobre la boquilla aspersora se minimiza aún más.

20 Más aún, las superficies de la boquilla aspersora pueden estar recubiertas, por ej., con teflón, especialmente en el vecindario del orificio (14) para mayor inhibición de depósitos de material sobre la boquilla aspersora (10) que puedan taponar la boquilla aspersora y prevenir subsecuente operación sin limpieza.

25 Dos materializaciones de la punta de boquilla (13) son ilustradas en la Fig. 7b con un anillo (15) que tiene aperturas o canales (17) para el paso del aire primario. En la modalidad superior, los canales (17) conducen el aire primario directamente a través del anillo (15) sin cambiar la dirección del flujo del aire primario. En la modalidad inferior, los ejes longitudinales de las aperturas o canales (17) forman un ángulo con un eje longitudinal del tubo central a través del cual un flujo rotante es inducido en el flujo de aire primario. El movimiento de rotación del flujo crea un vórtice y una región de presión relativamente baja a través de la cual se incrementa el ángulo de aspersión.

30 En las Figs. 8-16, fotografías de depósitos sobre la boquilla aspersora (10) luego de ser utilizada en un aparato de aglomeración a varias temperaturas de operación del aire primario y del aire secundario.

35 Los siguientes valores para los parámetros son válidos para todas las Figs. 8-16:

- * Flujo de aire del atomizador: 1,9 m³/h
- 35 * Flujo de aire secundario: 2,4 m³/h
- * Ajuste de temperatura del tanque portador 50: 90°C
- * Temperatura de alimentación del tubo: 85°C
- 40 * Flujo de la primera composición: 10-20 g/min
- * Segunda composición: 300 g lactosa malla 200.
- 45 * Flujo de aire fluidizado: 20-40 m³/h a temperatura ambiente (20-23°C)
- * Cantidad aplicada del vehículo: 250 g

50 En las Figs. 8-12, PEG 3000 con una temperatura de fusión en el rango 48-54°C, fue atomizada sobre la segunda composición. Las Figs 8 y 9 muestran la boquilla de aspersión luego de su operación con un ajuste de temperatura del aire de atomización de 100°C y un ajuste de temperatura de aire secundario de 60°C. Como se ve en las Figs 8 y 9, se depositó material sobre la boquilla aspersora y la atomización fue interrumpida. Bajo éstas condiciones, pero sin la primera y segunda composición, la temperatura medida en la boquilla aspersora fue de 48°C, es decir en el extremo inferior del rango de fusión del PEG 3000. Se cree que esto causa solidificación del vehículo fundido en la punta de la boquilla.

55 La Fig. 10 muestra la boquilla aspersora luego de su funcionamiento con un ajuste de temperatura de aire de atomización de 140°C y un ajuste de temperatura del aire secundario de 80°C. Como se ve en la Fig 10, se depositó material sobre la boquilla de aspersión, sin embargo la atomización no fue interrumpida. Bajo estas condiciones, pero sin la primera y segunda composición, la temperatura en la punta de la boquilla fue de 59°C, esto es, por encima del rango de fusión del PEG 3000. Se cree que la temperatura de la superficie de la boquilla es demasiado alta con lo cual causa adhesión del vehículo fundido a la punta de la boquilla.

60 Las Figs. 11 y 12 muestran la boquilla aspersora luego de su funcionamiento con un ajuste de temperatura de aire de atomización de 140°C y un ajuste de temperatura del aire secundario de 60°C. Como se ve en la Fig 11 y 12, se depositó material sobre la boquilla de aspersión, sin embargo la atomización no fue interrumpida. Bajo estas condiciones, pero sin la primera y segunda composición, la temperatura en la punta de la boquilla fue de 58°C, esto es, por encima del rango de fusión del PEG 3000. Se cree que la temperatura de la superficie de la boquilla es demasiado alta con lo cual causa adhesión del vehículo fundido a la punta de la boquilla.

ES 2 268 434 T3

En las Figs. 13-16, PEG 6000 que tiene una temperatura de fusión en el rango 55-63°C fue atomizado sobre la segunda composición.

5 La Fig. 13 muestra la boquilla aspersora luego de su funcionamiento con un ajuste de temperatura de aire de atomización de 140°C y un ajuste de temperatura del aire secundario de 100°C. Como se ve en la Fig 13, se depositó material sobre la boquilla de aspersión, sin embargo la atomización no fue interrumpida. Bajo estas condiciones, pero sin la primera y segunda composición, la temperatura en la punta de la boquilla fue de 59°C, La adhesión es causada probablemente por gotas líquidas que actúan como semillas para la adhesión subsecuente de otras partículas sólidas.

10 La Fig. 14 muestra la boquilla aspersora luego de su funcionamiento con un ajuste de temperatura de aire de atomización de 140°C y un ajuste de temperatura del aire secundario de 70°C. Como se ve en la Fig 10, se depositó material sobre la boquilla de aspersión, y la atomización fue muy pobre. Bajo estas condiciones, pero sin la primera y segunda composición, la temperatura en la punta de la boquilla fue de 52°C, esto es, por debajo del rango de fusión del PEG 3000. Se cree que gotas líquidas solidificadas y adhesión de partículas sólidas sobre la segunda composición causan formación de depósito de material.

La Fig. 15 muestra la boquilla aspersora luego de su funcionamiento con un ajuste de temperatura de aire de atomización de 140°C y un ajuste de temperatura del aire secundario de 40°C. Como se ve en la Fig 15, una cantidad de material fue depositado sobre la boquilla de aspersión y no se pudo alcanzar la atomización.

20 La Fig. 16 muestra la boquilla aspersora luego de su funcionamiento con un ajuste de temperatura de aire de atomización de 140°C y un ajuste de temperatura del aire secundario de 80°C. Como se ve en la Fig 16, se depositó muy poco material sobre la boquilla de aspersión y se logró una atomización relevante. Bajo estas condiciones, pero sin la primera y segunda composición, la temperatura en la punta de la boquilla fue de 54°C, esto es, cercana al límite inferior del rango de fusión del PEG 3000.

Así, la atomización apropiada de la primera composición requiere que la temperatura en el orificio de la boquilla exceda, o al menos corresponda, a la temperatura de fusión del vehículo. Más aún, el flujo de aire de atomización tiene que ser suficiente para la atomización de la primera composición.

30 La temperatura del aire secundario tiene que ser suficientemente baja para enfriar la superficie de la punta de la boquilla hasta el límite inferior del rango de temperatura de fusión del vehículo. Si la temperatura es más alta, la adhesión de gotas líquidas puede resultar en la formación de depósitos de material sólido de la segunda composición. Si la temperatura es más baja, gotas líquidas se pueden solidificar y actuar como semillas para la aparición de depósitos.

35 El flujo de aire secundario debe ser suficiente para crear una zona de calentamiento alrededor de la boquilla y reducir la formación de depósitos de partículas sólidas alrededor del orificio en el flujo en contracorriente del lecho fluido.

40 Algunos ejemplos de preparación de un material en partículas con un aparato de acuerdo con la presente invención se dan abajo:

Materiales

45 Todos los materiales empleados eran grado farmacéutico.

Fosfato ácido de calcio (Di-cafos A): Budenheim

50 Croscarmelosa de sodio Ac-Di-Sol: FMC

Estearato de magnesio: Magnesia GmbH

Polietilenglicol: Hoechst

55 Lactosa: DMV

Otros materiales empleados aparecen de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

60 *Preparación de un material en partículas con un aparato de acuerdo con la invención*

El ejemplo ilustra la preparación de un material en partículas que contiene una cantidad relativamente grande de un vehículo. El material en partículas obtenido exhibe buena fluidez, buena compactibilidad, y posee excelentes propiedades de tableteado. Así, el material en partículas permite la preparación de por ej., tabletas y, a pesar de la relativamente alta carga de vehículo, las tabletas presentan mínima, si alguna, adherencia (pegajosidad) a las perforaciones de las tabletas y/o moldes durante la compresión. Más aún, las tabletas obtenidas tienen propiedades aceptables respecto a desintegración, variación de peso y dureza.

ES 2 268 434 T3

Materiales iniciales

Lactosa monohidrato (DMV) malla 125

5 Fosfato ácido de calcio anhidro (Di-Ca-Fos P)

Polietilenglicol 6000 (PEG 6000) con un punto de fusión de aproximadamente 60°C

Equipo

10

Lecho fluido Strea-1 (de Aeromatic-Fielder) montado con una boquilla aspersora de acuerdo con la presente invención con un orificio de 0,8 mm.

Composiciones granulares

15

Composición 1.1

Lactosa 500

20

PEG 6000 420 g (atomizada sobre lactosa)

La composición tiene una concentración de 45,6% p/p.

Composición 1.2

25

Fosfato ácido de calcio anhidro 500 g

PEG 6000 210 g (atomizado sobre fosfato ácido de calcio)

30

La composición tiene una concentración de vehículo de 29,6% p/p

Condiciones del proceso - descripción

35

Lactosa (o para la composición 1,2, el fosfato ácido de calcio anhidro) fue fluidizada en una apropiada entrada de flujo de aire. No se calentó la entrada de aire. Se fundió PEG 6000 utilizando un tanque de presión calentado eléctricamente. La temperatura se mantuvo a una temperatura de aproximadamente 85°C, esto es, por encima del punto de fusión del PEG 6000. El fundido fue bombeado desde el tanque hasta la boquilla a través de un tubo calentado. La temperatura en el tubo se mantuvo a 80°C. La presión en el tanque determinó la rata de flujo del fundido. La boquilla fue calentada para mantener las gotas en un estado licuado calentando el aire atomizador dispensado a través de la boquilla de aspersión superior.

40

Ajustes

45

Flujo del aire de entrada: 30-50 m³ por hora

Temperatura del aire de entrada: Temperatura ambiente (20-25°C)

Temperatura del tanque: 85°C

50

Presión del tanque: 1,5 bar correspondiente a una rata de flujo de 14-15 g/min

Temperatura del tubo: 80°C

55

Temperatura del aire primario: 100°C

Tiempo de procesamiento: 28 min

Temperatura del producto en equilibrio: 40°C (luego de 15 minutos)

60

Características del producto

Los productos (composiciones 1,1 y 1,2) aparecen como productos granulares que fluyen libremente con un tamaño de granulo medio de aproximadamente 300-500 μm .

65

ES 2 268 434 T3

Ejemplo 2

Aglomeración controlada - prueba del concepto

5 *Método*

La aglomeración controlada se logra manteniendo la temperatura del producto a mínimo 10°C por debajo del punto de fusión del vehículo reduciendo la probabilidad de aglomeración debida a coalescencia. La aglomeración controlada se caracteriza por un incremento gradual en el tamaño medio del granulo (diámetro medio de peso geométrico d_{gw}) como función de la cantidad de vehículo aplicada. En contraste, la aglomeración no controlada muestra un tamaño de granulo que crece rápidamente. Como prueba del concepto el patrón de crecimiento del granulo se compara de acuerdo a las siguientes condiciones:

- 15 * Temperatura del aire fluidizante de entrada de temperatura ambiente: 20-25°C
- * Temperatura del aire fluidizante de entrada de 85°C que conduce a una temperatura de producto de aproximadamente 50-60°C,

20 *Materia prima*

Lactosa monohidrato malla 125

Polietilenglicol 6000

25 *Equipo*

Lecho fluido Strea-1 montado con una boquilla aspersora de acuerdo con la presente invención.

30 *Composiciones granulares*

Lactosa 400 g

PEG 6000 incrementado gradualmente en experimentos aislados (desde 0% hasta aproximadamente 60% p-p en la composición final)

35 *Condiciones del proceso*

Las condiciones fueron las mismas descritas en el Ejemplo 1.

40 *Ajustes (aglomeración controlada)*

Flujo de aire de entrada: 30-50 m³ por hora

Temperatura del aire de entrada: Temperatura ambiente (20-25°C)

45 Temperatura del tanque: 90°C

Presión del tanque: 1,5 bar correspondiente a una rata de flujo de 14-15 g/min

50 Temperatura del tubo: 85°C

Temperatura del aire de atomización: 100°C

55 Temperatura del producto en equilibrio: 40°C

Ajustes (aglomeración no controlada)

Flujo de aire de entrada: 30-50 m³ por hora

60 Temperatura del aire de entrada: 85°C

Temperatura del tanque: 90°C

Presión del tanque: 1,5 bar correspondiente a una rata de flujo de 14-15 g/min

65 Temperatura del tubo: 85°C

Temperatura del aire de atomización: 100°C

ES 2 268 434 T3

Temperatura del producto en equilibrio: 55-65°C características de producto

Se atomizaron cantidades cada vez mayores de PEG sobre las partículas fluidizadas de lactosa y la distribución de tamaño de partícula fue analizada mediante el método de difracción láser dispersando el aglomerado en el aire. La correlación entre el tamaño de granulo medio (diámetro medio de tamaño geométrico d_{gw}) y la cantidad aplicada de vehículo demuestran la diferencia entre aglomeración controlada y no controlada como se muestra en la Fig. 2 y en la Tabla 1. La Tabla 1 incluye las desviaciones estándar geométricas S_g relativas al ancho de la distribución de tamaño.

TABLA 1

Tamaños de partícula característicos de productos granulados producidos por aglomeración mediante aspersion del fundido en el lecho fluido bajo condiciones de aire de entrada calentado y sin calentar a diferentes cantidades aplicadas de concentraciones de PEG 6000. D_{gw} : Peso geométrico del diámetro medio. S_g : Desviación estándar geométrica

Temperatura de producto 40-45°C			Temperatura de producto 50-60°C		
Temperatura del aire de entrada: Ambiente			Temperatura del aire de entrada: 85°C		
PEG, p/p%	D_{gw} , μm	S_g	PEG, p/p%	D_{gw} , μm	S_g
0	55	2,37	0	55	2,37
17	151	2,09	13	343	1,98
26	261	2,09	15	513	1,48
38	328	2,06	25	980	1,43
48	332	1,95			
60	450	1,8			

La Fig. 17 es una fotografía de una modalidad preferida de una boquilla aspersora de acuerdo con la presente invención operando con un ángulo de aspersion bajo de aproximadamente 5°.

ES 2 268 434 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Una boquilla aspersora (10) que incluye un tubo central (26) con un pasaje central (12) para suministro de un líquido, el pasaje terminando en un orificio (14) para descarga del líquido,

10 un segundo tubo (28) que rodea al tubo central (26) a través del cual se define un primer pasaje (16) entre el tubo central (26) y el segundo tubo (28) para suministro de aire primario, un cono de boquilla (32) posicionado al final del segundo tubo (28) y definiendo la periferia exterior de un primer espacio de descarga (18) del primer pasaje (16), causando que el aire suministrado a través del primer pasaje (16) se mezcle con el líquido para proveer un aspersión líquido-aire (20),

15 un tercer tubo (30) que rodea al segundo tubo (28) a través del cual se define un segundo pasaje (22) entre el segundo y tercer tubo (30) para suministro de aire secundario, y

20 una camisa (34) posicionada al final del tercer tubo (30) y definiendo la periferia exterior de un segundo espacio de descarga (24) del segundo pasaje (22),

caracterizada porque

25 el cono de boquilla (32) se posiciona de forma ajustable al final del segundo tubo (28) para ajuste del tamaño del primer espacio de descarga (18).

30 2. Una boquilla aspersora (10) de acuerdo con la reivindicación 1, donde el cono de boquilla se une de forma removible al segundo tubo (28).

35 3. Una boquilla aspersora (10) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde la camisa (34) se posiciona de forma ajustable al final del tercer tubo (30) para ajuste del tamaño del segundo espacio de descarga (24).

40 4. Una boquilla aspersora (10) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la camisa (34) se une de forma removible al tercer tubo (30).

45 5. Una boquilla aspersora (10) de acuerdo con cualquiera de las anteriores reivindicaciones, donde el primer espacio de descarga (18) es posicionado a una distancia corriente arriba en relación al orificio (14).

50 6. Una boquilla aspersora (10) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el segundo espacio de descarga (24) es posicionado a una distancia corriente arriba en relación con el primer espacio de descarga (18).

55 7. Una boquilla (10) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el tubo central (26) es removible.

60 8. Una boquilla (10) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, incluyendo adicionalmente, una punta de boquilla removible (13) posicionada al final del tubo central (26) e incluyendo el orificio (14).

65 9. Una boquilla (10) de acuerdo con la reivindicación 7, donde el tubo central (26) y la punta de la boquilla (13) constituyen una unidad removible de la boquilla de aspersión.

70 10. Una boquilla (10) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el tubo central (26) es una manguera flexible, ej., incluyendo un alineador de teflón®.

75 11. Una boquilla (10) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el cono de boquilla está fabricado de acero inoxidable.

80 12. Una boquilla aspersora (10) de acuerdo con la reivindicación 11, donde el segundo tubo (28) está fabricado de un tipo de acero inoxidable diferente con lo cual se suprime el desgaste.

85 13. Un aparato (40) para aglomeración controlada, que incluye

90 Una boquilla aspersora (10) de acuerdo con las anteriores reivindicaciones,

95 Un lecho fluido (42) para fluidización de una segunda composición (44) teniendo una temperatura de máximo una correspondiente a un punto de fusión de un vehículo (48), tal como una temperatura de al menos aproximadamente 2°C, al menos aproximadamente 5°C o al menos 10°C por debajo del punto de fusión del vehículo (48), siendo montada la boquilla aspersora (10) en el lecho fluido (42) para atomizar una primera composición (46) que incluye al vehículo (48) en forma líquida sobre la segunda composición (44) fluidizada en el lecho fluido (42).

ES 2 268 434 T3

14. Un aparato (40) de acuerdo con la reivindicación 13, donde el vehículo (48) tiene un punto de fusión de aproximadamente 5°C o mucho más, tal como por ej., cerca de 10°C o más, o cerca de 25°C o más.

5 15. Un aparato (40) de acuerdo con las reivindicaciones 13 ó 14, donde la temperatura del aire primario suministrado está por encima del punto de fusión del vehículo.

16. Un aparato (40) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-15, donde la temperatura del aire secundario suministrado está en el extremo inferior del rango de temperatura de fusión del vehículo.

10 17. Un aparato (40) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-16, donde el lecho fluido es un lecho fluido roto.

18. Un aparato (40) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-16, donde el lecho fluido es un lecho fluido Wurster.

15 19. Un aparato (40) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-16, donde el lecho fluido es un recubridor Kugel.

20 20. Un aparato (40) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-16, donde la boquilla aspersora (10) está montada sobre la parte superior del lecho fluido (42).

21. Un aparato (40) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-16, donde la boquilla aspersora (10) está montada en la parte inferior del lecho fluido (42).

25 22. Un aparato (40) para aglomeración controlada, que incluya

una boquilla aspersora (10) de acuerdo con las reivindicaciones 1-12,

30 un mezclador intensivo para mezcla de una segunda composición (44) que tenga una temperatura de máximo una correspondiente a un punto de fusión de un vehículo (48), tal como una temperatura de al menos cerca de 2°C, al menos aproximadamente 5°C o al menos aproximadamente 10°C por debajo del punto de fusión del vehículo (48), siendo montada la boquilla aspersora (10) en el mezclador para atomizar una primera composición (46), que incluye el vehículo (48) en forma líquida, sobre la segunda composición (44) durante el mezclado en un mezclador intensivo,

35 un tanque de presión controlada (50) que contenga la primera composición (46), y esté conectado al pasaje central (12) para suministro de la primera composición (46) a una temperatura por encima del punto de fusión del vehículo (48),

40 un suministro de aire presurizado de temperatura controlada (52), conectado al primer pasaje (16) para suministro del aire primario de temperatura controlada a la boquilla aspersora (10), y

un segundo suministro de aire presurizado a temperatura controlada (54) conectado al segundo pasaje (22) para suministro del aire secundario de temperatura controlada a la boquilla aspersora (10).

45 23. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 22 donde el mezclador intensivo es un mezclador de alta cizalla.

24. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 22 donde el mezclador intensivo es un mezclador de baja cizalla.

50 25. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-24 donde el mezclador intensivo es un mezclador horizontal.

26. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-25 donde el mezclador intensivo es un mezclador vertical.

55 27. Un secador por aspersión con una boquilla aspersora de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

28. Un secador por aspersión de acuerdo con la reivindicación 27 donde la boquilla aspersora (10) está montada en la parte superior del secador por aspersión.

60 29. Un secador por aspersión de acuerdo con la reivindicación 27 donde la boquilla aspersora (10) está montada en la parte inferior del secador por aspersión.

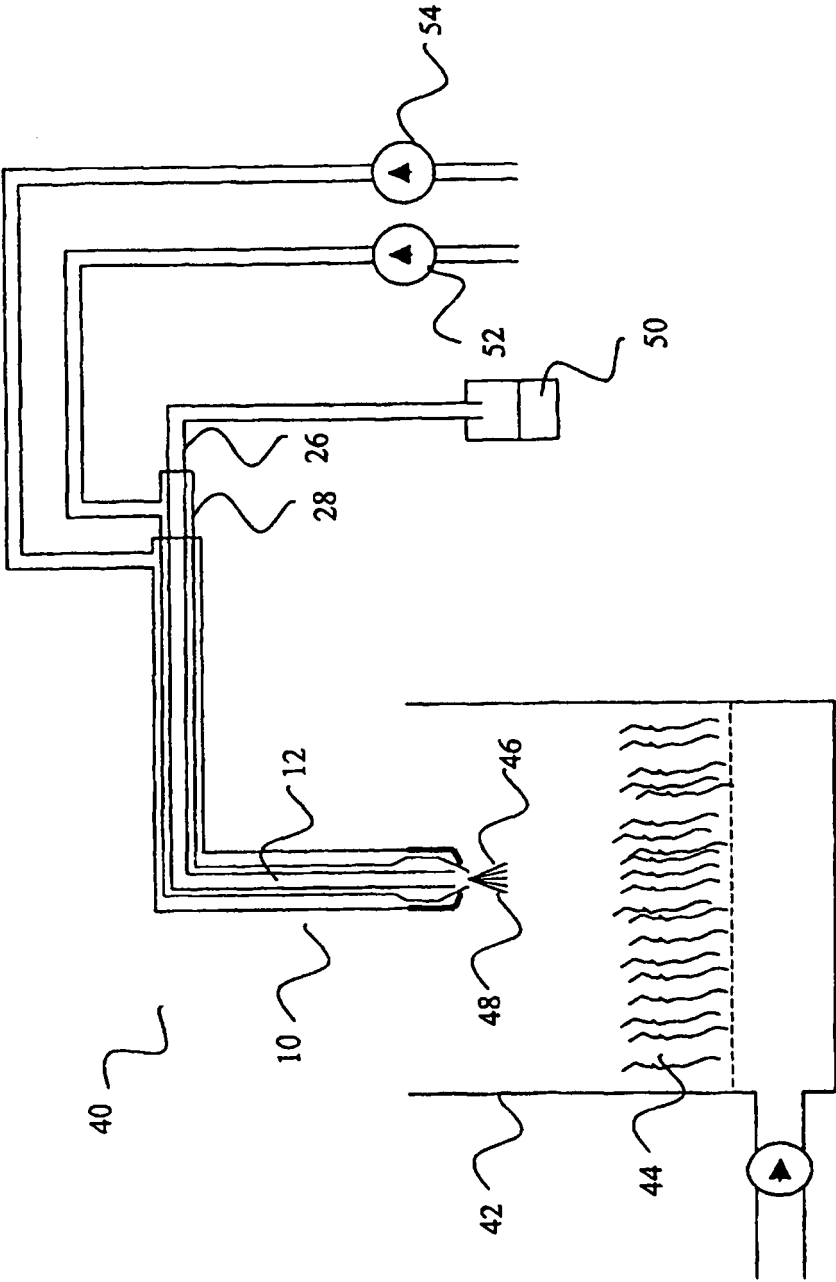


Fig. 1

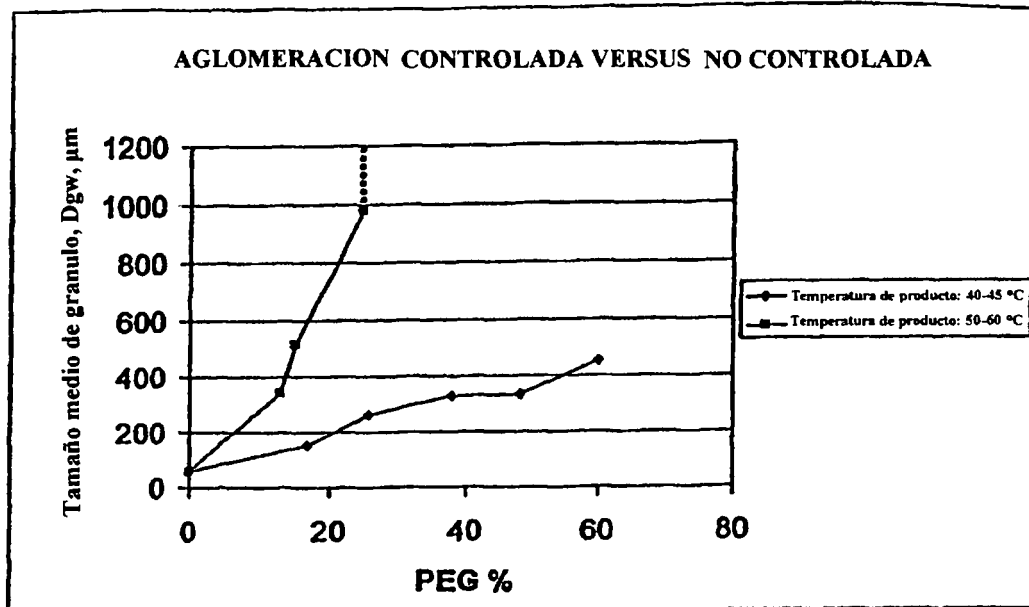


Fig. 2

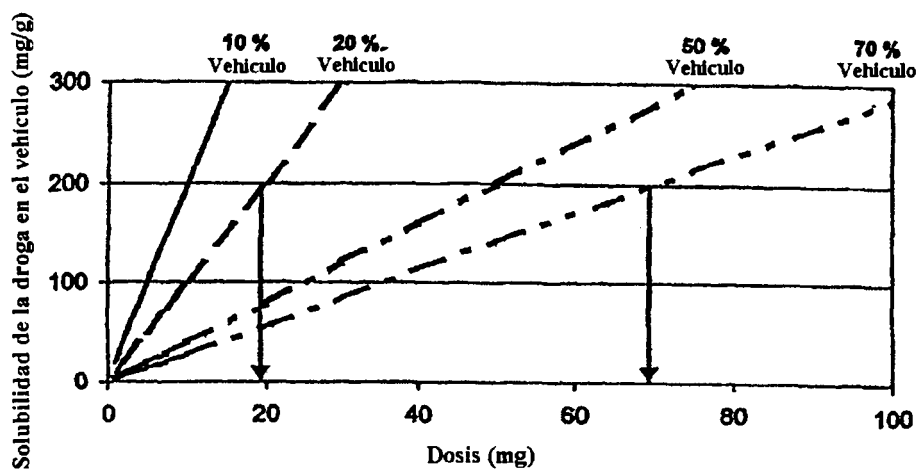


Fig. 3

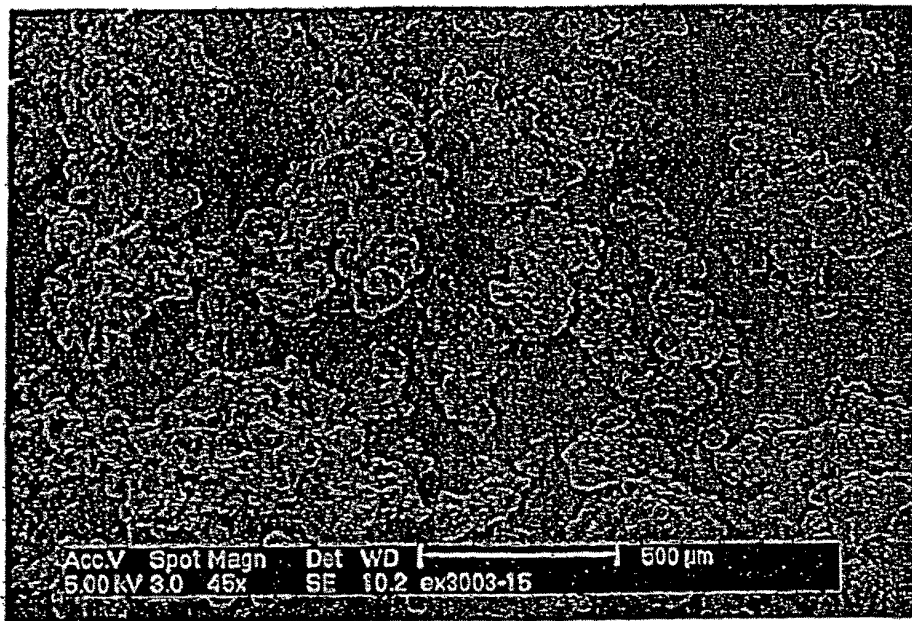


Fig. 4

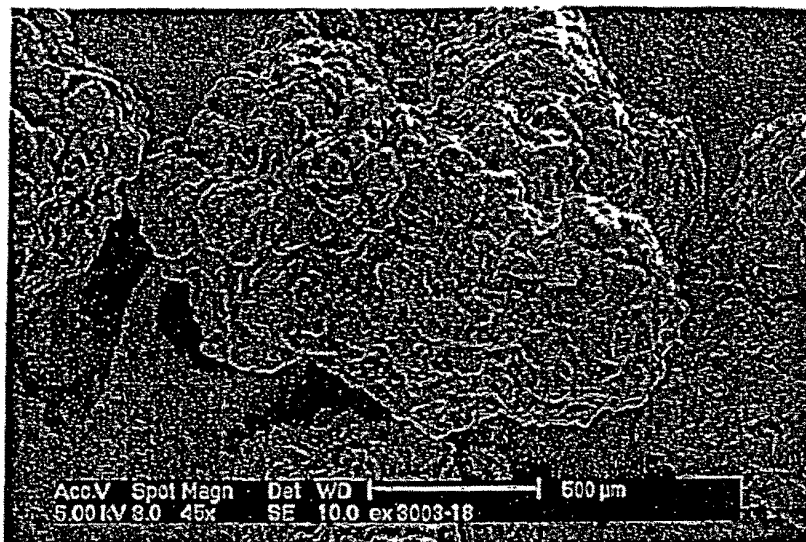


Fig. 5

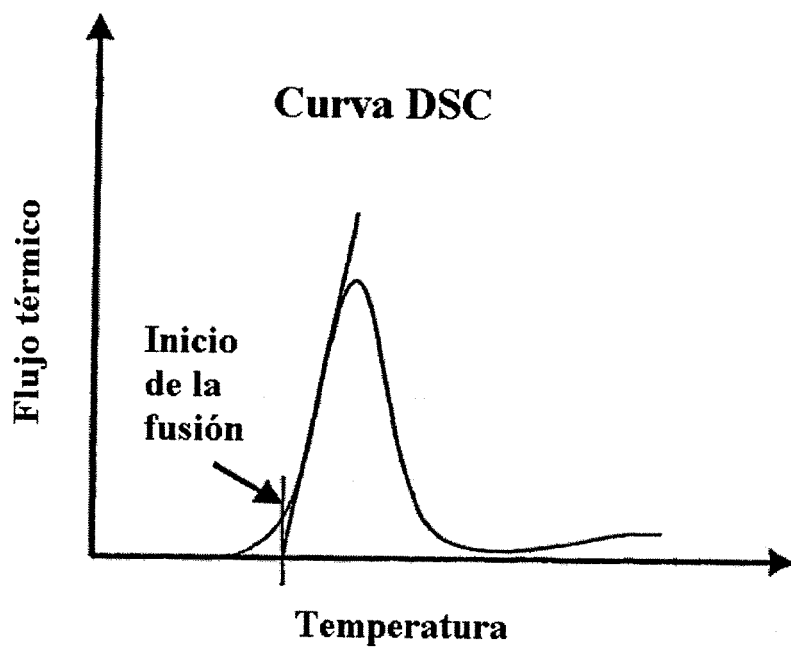


Fig. 6

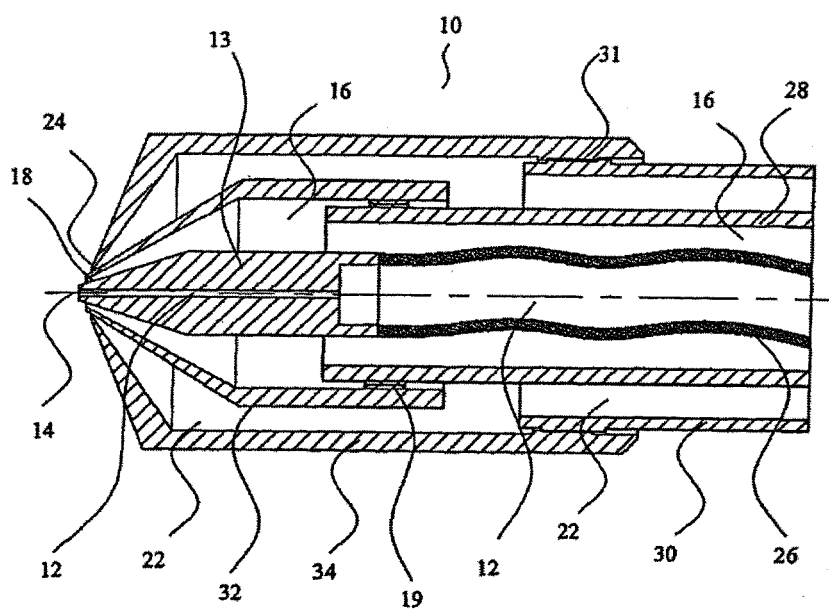


Fig. 7A

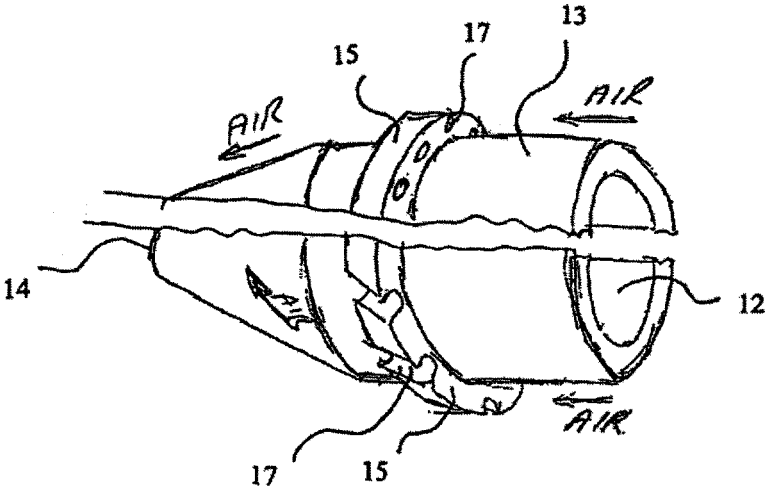


Fig. 7B

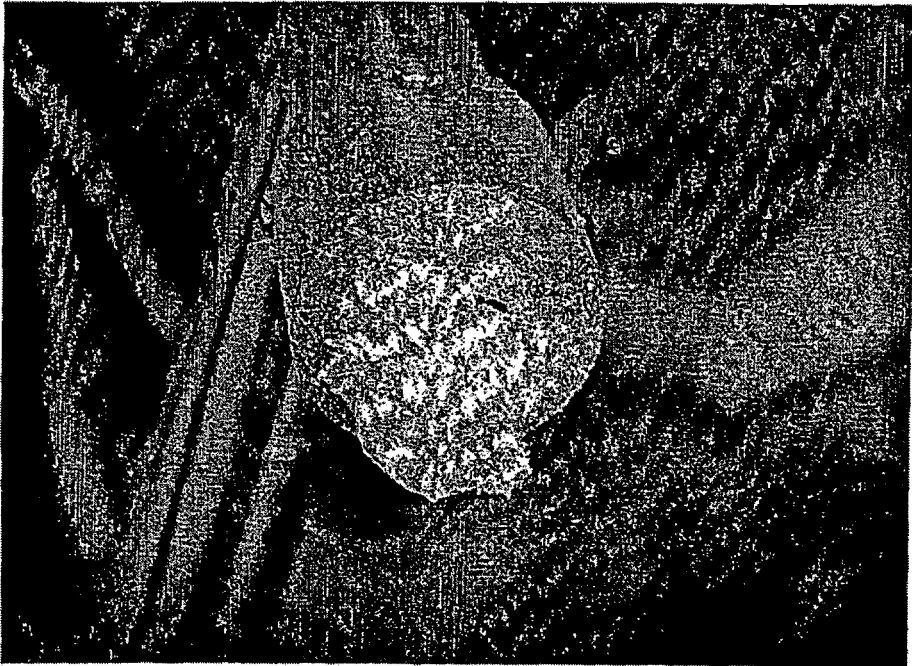


Fig. 8

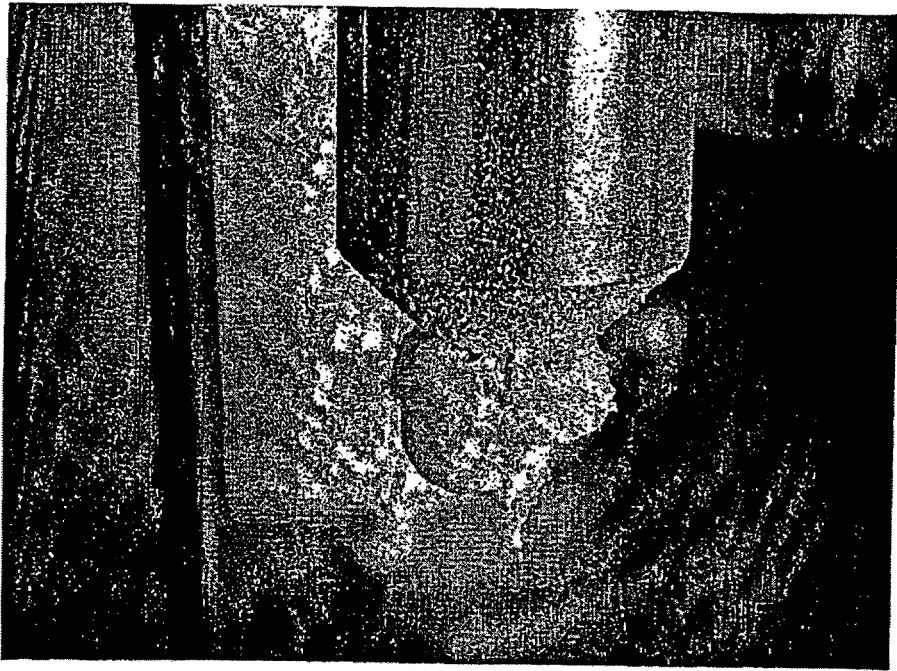


Fig. 9

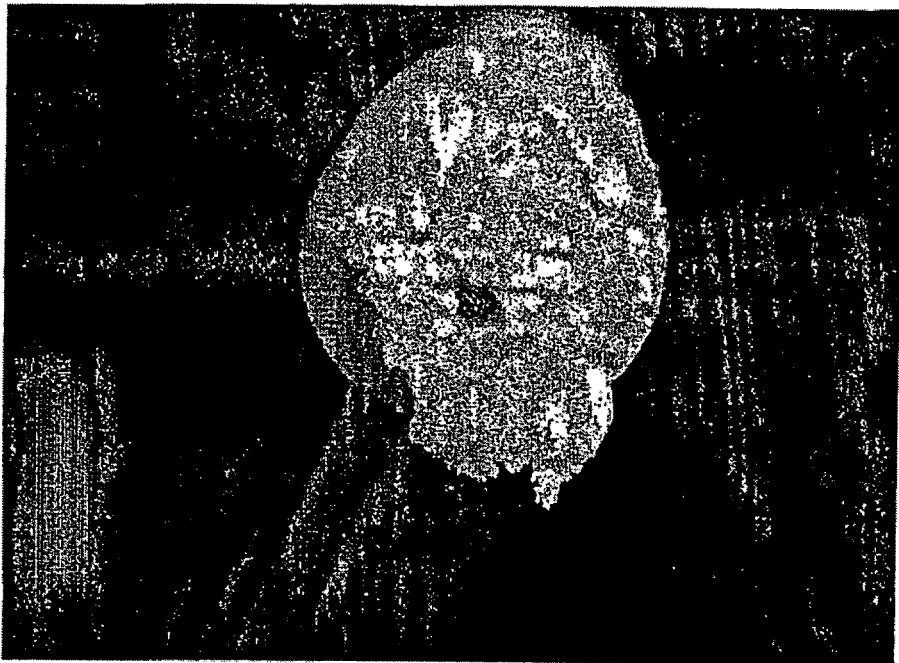


Fig. 10

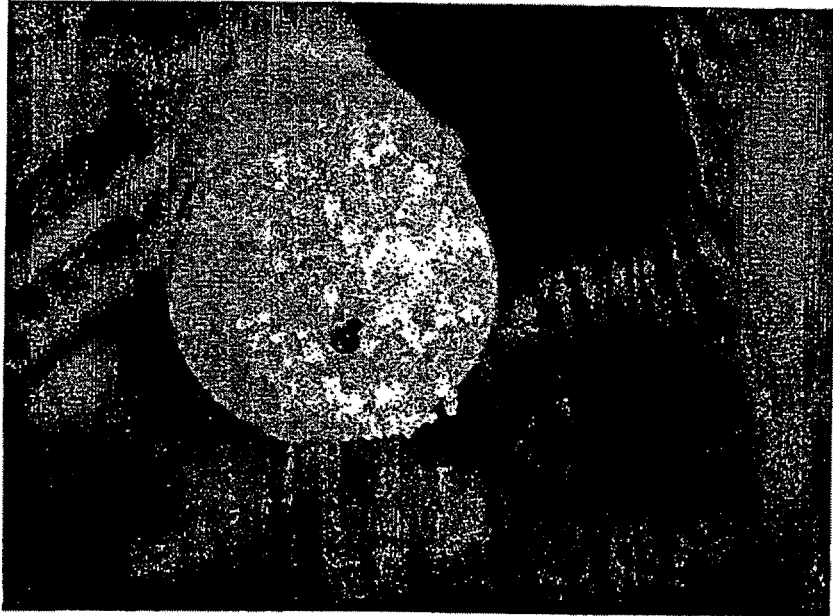


Fig. 11

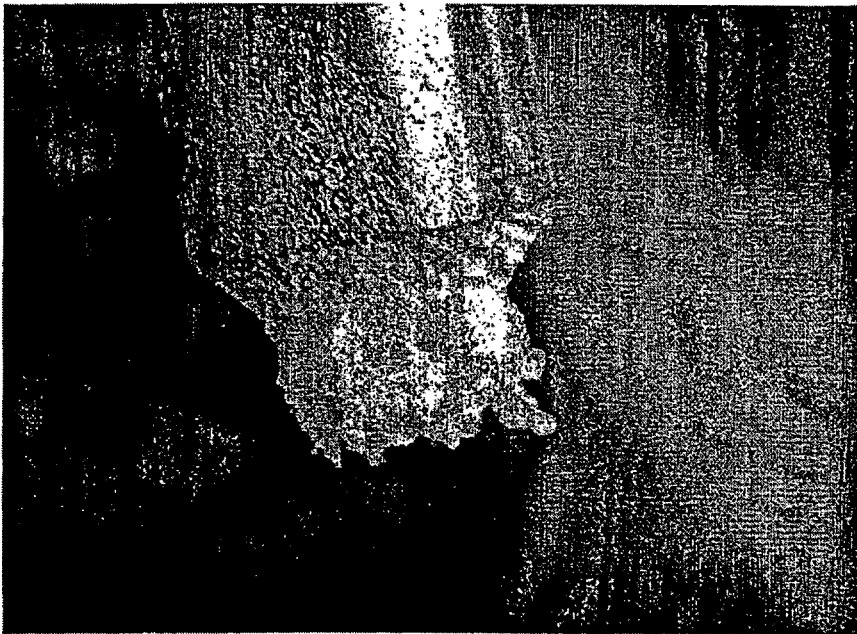


Fig. 12



Fig. 13

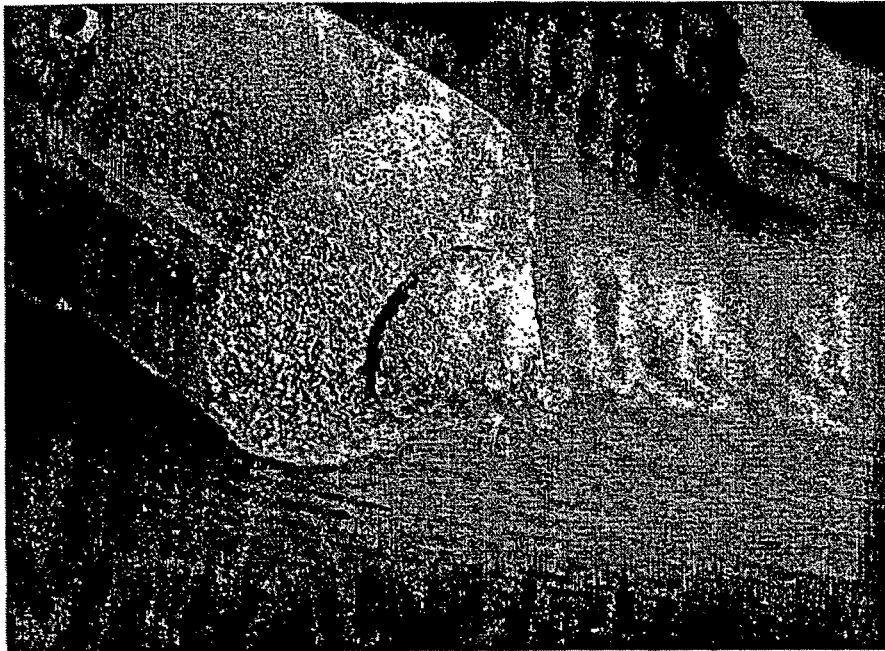


Fig 14

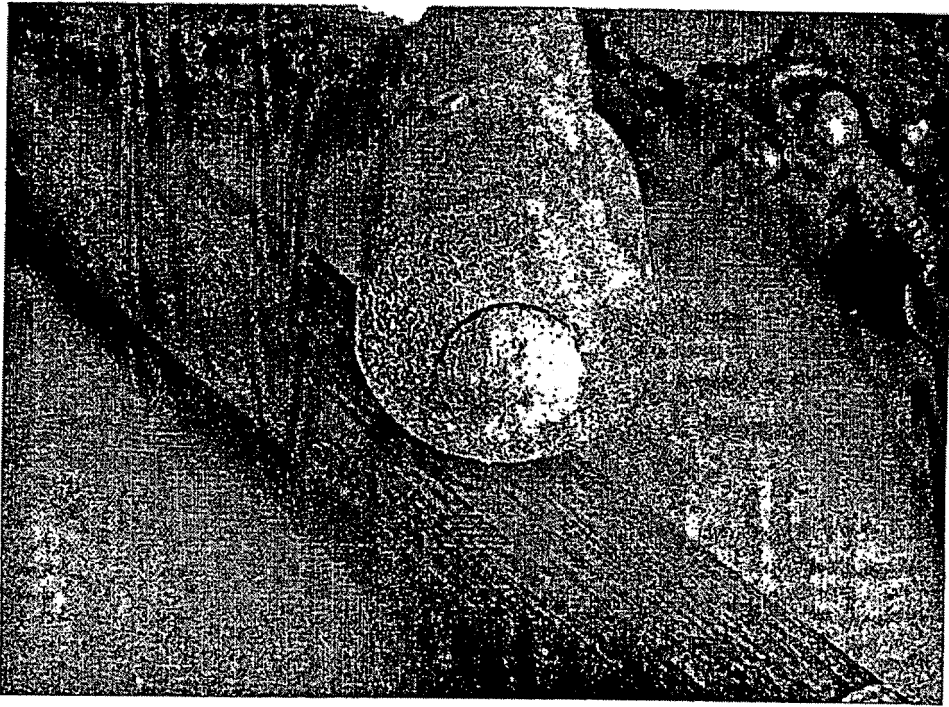


Fig. 15

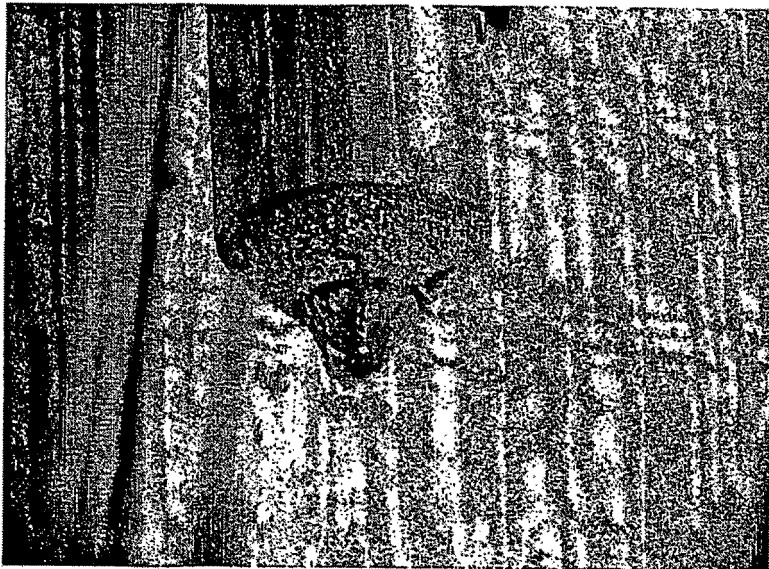


Fig. 16

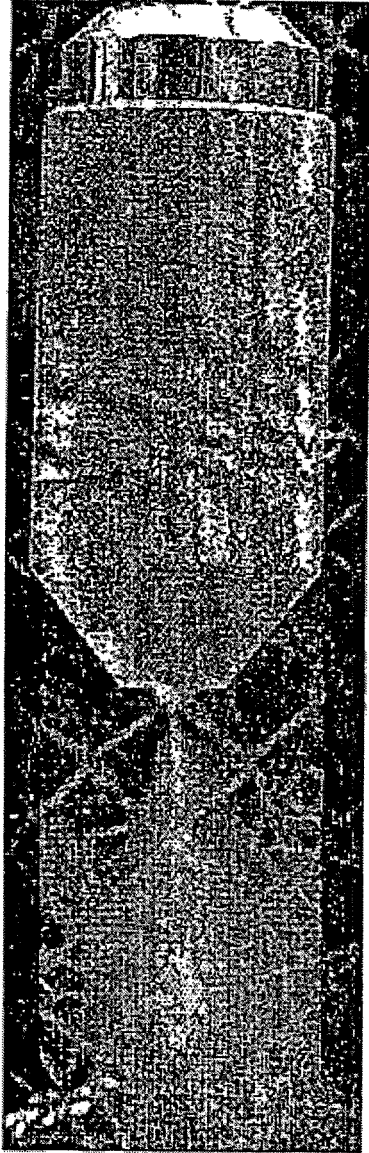


Fig 17