

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 480**

51 Int. Cl.:

B01J 2/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2015** **PCT/GB2015/050960**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015** **WO15150761**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2015** **E 15715803 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024** **EP 3126040**

54 Título: **Método para aumentar la escala de polvos para inhalación secados por pulverización**

30 Prioridad:

31.03.2014 PT 14107567

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

20.11.2024

73 Titular/es:

**HOVIONE INTERNATIONAL LTD. (100.0%)
Aubin House, 11th Floor, 171-172 Gloucester,
Wanchai
Hong Kong, HK**

72 Inventor/es:

**SANTOS, JOSÉ LUIS;
OLIVAL, LUIS;
PALHA, MARIA;
MAIA, FILIPA y
NEVES, FILIPE**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 988 480 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

Método para aumentar la escala de polvos para inhalación secados por pulverización

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se encuentra en el campo técnico de los métodos de secado. Más particularmente, la presente invención se encuentra en el campo técnico del secado por pulverización aplicado, particularmente, pero no exclusivamente, a principios activos farmacéuticos (API), intermedios de productos farmacéuticos y productos farmacéuticos destinados a administración por inhalación. Los principios activos farmacéuticos (API), intermedios de productos farmacéuticos y productos farmacéuticos pueden ser compuestos orgánicos.

El desarrollo de procesos de fabricación de polvos para inhalación secados por pulverización implica dos limitaciones desafiantes: i) se requiere un tamaño de partícula muy pequeño (con un diámetro medio inferior a 5 micrómetros, normalmente inferior a 3 micrómetros); y ii) no se debe permitir que el tamaño de partícula aumente durante el aumento de escala (a pesar del hecho de que la mayoría de los polvos secados por pulverización para administración oral tenderán a aumentar el tamaño de partícula durante el aumento de escala). Estas limitaciones plantean desafíos importantes durante el desarrollo, ya que los sistemas de atomización disponibles actualmente en el mercado pierden eficacia cuando tienen que gestionar un aumento en el rendimiento al aumentar la escala. Dicha pérdida de eficiencia hace necesario el uso de una mayor cantidad de gas para la atomización, lo que plantea distintos desafíos dependiendo del tipo de sistema de atomización utilizado:

a) En el caso de boquillas de mezcla externa de dos fluidos (grandes consumidores de gas de atomización a bajas presiones), el caudal de gas de atomización puede aumentar hasta tal punto que el tamaño de la cámara de secado y el resto del tren de proceso pueden quedar subdimensionados para el proceso (ya que el requisito de caudal de gas de atomización puede aumentar, teóricamente, hasta una demanda del 30-50 % del caudal total de gas en el secador por pulverización).

b) Para boquillas de mezcla interna de dos fluidos (bajos consumidores de gas de atomización a altas presiones), un aumento del caudal de gas de atomización puede promover un aumento tal en la caída de presión en la boquilla que la presión de las líneas de alimentación de gas a menudo puede requerir actualizaciones muy complejas y costosas.

Si bien estos desafíos podrían superarse mediante mejoras de ingeniería en el tren de proceso de secador por pulverización, queda un desafío aún más difícil de abordar, ya que aún existe la posibilidad de que el tamaño de las gotas esté fuera del intervalo previsto al aumentar la escala. No es raro que la boquilla que se aplica a menor escala no pueda aplicarse directamente a mayor escala ya que se superan sus intervalos operativos. Adicionalmente, seleccionar una nueva boquilla suele ser complejo, requiere mucho tiempo y es costoso, ya que requiere realizar pruebas exhaustivas. Además, no existen garantías de que dichas actividades de desarrollo de procesos conduzcan a una identificación exitosa de una boquilla candidata adecuada, ya que existen limitaciones físicas para atomizar grandes caudales de líquido en pequeñas gotas dentro del intervalo de inhalación objetivo. Por lo tanto, el enfoque actual para controlar el tamaño de partícula dentro del intervalo de inhalación al aumentar la escala está limitado por el diseño de la boquilla (mezcla externa o interna y modelo de boquilla) y el caudal de gas de atomización. Una opción diferente para controlar el tamaño de partícula sería disminuir la concentración de sólidos en la mezcla de alimentación, pero este no es un enfoque recomendado ya que afecta negativamente al rendimiento del proceso y a la duración del ciclo, y en última instancia a su viabilidad desde una perspectiva económica del proceso.

El concepto de utilizar atomización multiboquilla para combinar una alta capacidad de alimentación con una atomización fina tanto para boquillas de presión como para boquillas de dos fluidos es conocido en la técnica [Green, D.; Perry, R. "Perry's chemical engineers' handbook" (2008)]. La bibliografía sobre secado por pulverización incluye ejemplos adicionales en los que se utilizaron disposiciones multiboquilla. Por ejemplo, el documento US 2002/0007869 divulga un método de electropulverización multiboquilla para la producción de nanopartículas con alto rendimiento en masa.

El documento WO 03/090893 divulga un proceso que utiliza un aparato multiboquilla para promover la aglomeración de polvo con depósitos de producto insignificantes en las paredes, mediante la reintroducción de las partículas finas cerca de la columna de pulverización principal.

En el documento US 2007/0148325 se divulga un método de granulación para la producción de partículas acuosas finas utilizando el número necesario de boquillas equivalentes a las de diseño convencional.

Un artículo de Turton et al. [Turton, R; Cheng, X. "The scale-up of spray coating processes for granular solids and tablets"; Powder Technology 150 (2005) 78-85] divulga un proceso de recubrimiento por pulverización para sólidos granulares y comprimidos que hace uso de múltiples boquillas para recubrir un área más amplia.

El documento US 8524279 divulga un proceso destinado principalmente a productos de inhalación que informa del uso de un atomizador multiboquilla compuesto por una boquilla de gas central y una pluralidad de boquillas de

atomización alrededor de dicha boquilla de gas central. La boquilla de gas central se utiliza para minimizar las interacciones de la columna de pulverización y para controlar las características finales del polvo, mientras la mezcla de alimentación se atomiza en las boquillas de atomización.

5 Si bien estos ejemplos en su mayoría divulgan sistemas multiboquilla destinados a aumentar el rendimiento del proceso y que en algunos casos permiten la producción de partículas en el intervalo inhalable, en el secado por pulverización para inhalación sigue existiendo la necesidad de contar con un medio sencillo para controlar el tamaño de partícula al aumentar la escala. La invención descrita en el presente documento supera las deficiencias identificadas en la técnica anterior, mediante el uso de múltiples boquillas disponibles comercialmente de bajo rendimiento. La
10 relación entre el caudal de líquido y el de gas de atomización se puede mantener constante en cada boquilla en todas las escalas del secador por pulverización, lo que produce gotas de tamaño similar en todas las escalas y elimina los desafíos de aumento de escala descritos anteriormente. Esto permite un aumento de escala directo del proceso, ya que las condiciones de funcionamiento utilizadas a menor escala se pueden utilizar directamente en un secador por pulverización a mayor escala, ya que cada boquilla es geométricamente la misma en todas las escalas. De esta manera, la única acción de aumento de escala que se llevará a cabo será aumentar el número de boquillas a utilizar proporcionalmente a la escala de la unidad de secado por pulverización. Por lo tanto, la idea divulgada en el presente documento comprende dos conceptos innovadores que superan las limitaciones encontradas en la técnica y aceleran el desarrollo del proceso:

- 20 1) La capacidad de generar partículas en el intervalo inhalable (es decir, caracterizadas por una distribución volumétrica con un tamaño geométrico medio inferior a 5 micrómetros), independientemente del rendimiento requerido; los sistemas multiboquilla de alto rendimiento que se pueden encontrar actualmente en la técnica no revelan dicho criterio crítico de rendimiento, y
- 25 2) Cumplir con el intervalo de tamaño de partícula objetivo con el uso de la misma boquilla independientemente de la escala (solo se cambia el número de boquillas, no el modelo ni el tipo). Los sistemas multiboquilla que se pueden encontrar actualmente en el mercado contemplan distintas variantes/modelos cuando se requiere incrementar el rendimiento por encima de ciertos intervalos.

30 Por lo tanto, los métodos farmacéuticos convencionales de secado por pulverización utilizados en la producción de polvos para inhalación son limitados en términos del cumplimiento de atributos críticos de calidad (concretamente en lo que respecta a la distribución de tamaño de partícula) cuando se requieren mayores rendimientos; se espera que el concepto propuesto supere esta limitación y, adicionalmente, acelere el desarrollo del proceso.

Sumario

35 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para aumentar la escala de un proceso de secado por pulverización para preparar partículas para inhalación de un secador por pulverización de menor escala a un secador por pulverización de mayor escala, relativos en tamaño entre sí, comprendiendo dicho método el uso en el secador por pulverización a mayor escala de un aparato multiboquilla que comprende boquillas individuales
40 adecuadas para su uso en la preparación de polvos para inhalación, en donde el secador por pulverización de menor escala comprende un número m de boquillas y el secador por pulverización de mayor escala comprende un número n de boquillas, en donde n se determina por la relación, redondeo hacia arriba o hacia abajo a un número entero, del caudal de gas de secado del secador por pulverización de mayor escala con respecto al caudal de gas de secado del secador por pulverización de menor escala; los ángulos de pulverización para cada una de las n boquillas están
45 dispuestos de tal manera que, durante le uso, no se producirá un solapamiento significativo de pulverizaciones; y todas las boquillas individuales son del mismo tipo. El caudal de gas de secado puede denominarse caudal nominal de gas de secado.

50 En el presente documento se divulga un secador por pulverización para su uso en la preparación de partículas para inhalación, comprendiendo dicho secador por pulverización un aparato multiboquilla que comprende múltiples boquillas individuales adecuadas para su uso en la preparación de polvos para inhalación, en donde el caudal de gas de secado del secador por pulverización es mayor de aproximadamente 80 kg/h.

55 También se divulga en el presente documento un aparato multiboquilla para su uso en un secador por pulverización, dicho aparato multiboquilla producido a partir del método de la presente invención, en donde el aparato multiboquilla comprende múltiples boquillas individuales adecuadas para su uso en la preparación de polvos para inhalación.

60 También se divulga en el presente documento el uso de múltiples boquillas individuales adecuadas para su uso en la preparación de polvos para inhalación en un secador por pulverización, en donde el caudal de gas de secado del secador por pulverización es mayor de aproximadamente 80 kg/h.

Las boquillas adecuadas para su uso en la preparación de partículas para inhalación pueden ser adecuadas para su uso en la preparación de partículas para inhalación que comprenden principios activos farmacéuticos, intermedios de productos farmacéuticos o productos farmacéuticos, opcionalmente principios activos farmacéuticos, intermedios de productos farmacéuticos o productos farmacéuticos orgánicos. Las partículas para inhalación pueden tener un tamaño medio de partícula menor de aproximadamente 5 micrómetros, preferiblemente menor de aproximadamente 3

micrómetros.

En el método de la presente invención, n es igual a la relación entre el caudal de gas de secado del secador por pulverización de mayor escala y el caudal de gas de secado del secador por pulverización de menor escala, redondeado hacia arriba o hacia abajo a un número entero. Además, en el método de la presente invención, m puede estar entre 1 y 4, opcionalmente $m = 1$ o 2 o 3, y n puede estar entre 2 y 16, preferiblemente $n = 2$ o 3 o 4 o 5 u 8 o 10 o 16. De hecho, el número de boquillas individuales utilizadas en el secador por pulverización, el aparato multiboquilla y el uso descritos en el presente documento también puede estar entre 2 y 16, preferiblemente $n = 2$ o 3 o 4 o 5 u 8 o 10 o 16.

El caudal de gas de secado del secador por pulverización de menor escala puede ser de aproximadamente 20 kg/h a aproximadamente 120 kg/h, preferiblemente de aproximadamente 40 kg/h a aproximadamente 80 kg/h, lo más preferiblemente aproximadamente 40 kg/h. El caudal de gas de secado del secador por pulverización más grande puede ser mayor de aproximadamente 80 kg/h. Opcionalmente, el caudal de gas de secado del secador por pulverización puede ser superior mayor de aproximadamente 120 kg/h o mayor de aproximadamente 150 kg/h. El caudal de gas de secado del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 360 kg/h, aproximadamente 650 kg/h o aproximadamente 1250 kg/h.

Las boquillas individuales utilizadas en el método de la presente invención y el aparato divulgado en el presente documento pueden ser boquillas de mezcla externa o interna de dos fluidos, preferiblemente boquillas de mezcla externa de dos fluidos. El flujo de alimentación de líquido y el flujo de gas de atomización pueden distribuirse homogéneamente entre las n boquillas individuales.

En algunas realizaciones del método de la presente invención, el caudal de gas de secado del secador por pulverización de menor escala es de aproximadamente 80 kg/h y el caudal de gas de secado del secador por pulverización más grande es de aproximadamente 360 kg/h y $m = 1$ y $n = 4$. Como alternativa, el caudal de gas de secado del secador por pulverización más grande es de aproximadamente 650 kg/h y $m = 1$ y $n = 8$.

En el presente documento se divulga un concepto innovador en el que se utilizan múltiples boquillas simultáneamente. Todas las boquillas son del mismo tipo y se pueden elegir entre cualquier boquilla disponible comercialmente que se utilice normalmente en secadores por pulverización de pequeño tamaño (por ejemplo, tamaño 1 (SD1), al que corresponde un caudal nominal de gas de secado de aproximadamente 80 kg/h). Esto garantiza que la distribución de tamaño de partícula obtenida por una sola boquilla específica en la escala SD1 sea la misma que se obtiene con un secador por pulverización de mayor escala a escalas mayores (por ejemplo, escalas de tamaño 2 (SD2) o tamaño 3 (SD3) a las que corresponde, respectivamente, un caudal nominal de gas de secado de, por ejemplo, aproximadamente 360 kg/h o aproximadamente 650 kg/h de caudal de gas de secado), sin un trabajo de desarrollo significativo (es decir, sin necesidad de cambiar el tipo de boquilla y solo mediante un aumento en el número de boquillas utilizadas).

Por "secador por pulverización pequeño" o "secador por pulverización a pequeña escala" pretenden indicarse secadores por pulverización destinados a utilizarse normalmente en un entorno de laboratorio o a escala piloto, que tienen un caudal nominal típico de gas de 20 a 120 kg/h, preferiblemente de 40 a 80 kg/h. Los ejemplos de dichos secadores por pulverización incluyen, pero sin limitación, el modelo B-290 de BUCHI, con un caudal nominal típico de gas de aproximadamente 20 a 40 kg/h, Niro Mobile Minor, con un caudal nominal típico de gas de aproximadamente 40 a 120 kg/h, y Secado por Pulverización Anhydro de SPX, con un caudal nominal típico de gas de aproximadamente 35 a 150 kg/h.

Por "secador por pulverización grande" se entienden secadores por pulverización destinados a utilizarse en un entorno industrial (incluso si las unidades son unidades de producción pequeñas) que tienen un caudal nominal típico de gas > 80 kg/h. Los ejemplos de dichos secadores por pulverización incluyen, entre otros, secadores por pulverización Niro de tamaño 2, 3 y 4 que tienen un caudal nominal típico de gas de aproximadamente 360, 650 y 1250 kg/h (o unidades mejoradas de tamaño 1, preparadas para manejar mayores caudales de gas de secado) y Secado por Pulverización Anhydro de SPX, con un caudal nominal típico de gas de aproximadamente 400 a 2500 kg/h.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una representación del atomizador multiboquilla destinado a un secador por pulverización a escala SD2 (vista externa y vista del circuito de líquido).

La figura 2 es una ilustración de vista lateral de las columnas de pulverización del atomizador multiboquilla en un secador por pulverización a escala SD2.

La figura 3 muestra los resultados de una simulación de dinámica de fluidos computacional (CFD) cerca de la boquilla.

La figura 4 es una ilustración de vista superior de las columnas de pulverización del atomizador multiboquilla en un secador por pulverización a escala SD2.

La figura 5 muestra los resultados de una simulación de dinámica de fluidos computacional (CFD) sobre la cámara de secado.

La figura 6 muestra el sistema multiboquilla utilizado en los experimentos de laboratorio:

- 1 - Alimentación de solución
- 2 - Alimentación de gas

Las figuras 7 y 8 muestran imágenes de microscopía óptica de las partículas obtenidas en los experimentos de laboratorio.

La figura 9 muestra imágenes de microscopio electrónico de barrido de las partículas obtenidas en los experimentos de la unidad SD1 (lado izquierdo: atomizador multiboquilla que funciona con 2 boquillas y lado derecho: atomizador multiboquilla que funciona con 1 boquilla).

La figura 10 muestra la distribución de tamaño de partícula de las partículas obtenidas en los experimentos de la unidad SD1 (lado izquierdo: atomizador multiboquilla que funciona con 2 boquillas y lado derecho: atomizador multiboquilla que funciona con 1 boquilla).

La figura 11 muestra imágenes de microscopio electrónico de barrido de las partículas obtenidas en el experimento de secador por pulverización a escala comercial.

Descripción detallada

Haciendo referencia ahora con más detalle al método de la presente invención y al secador por pulverización, aparato y uso divulgados en el presente documento, todos los cuales utilizan múltiples boquillas individuales del tipo utilizado en un secador por pulverización de menor escala en la preparación de polvos para inhalación con el fin de igualar el caudal de gas de secado de un secador por pulverización más grande. Por ejemplo, para una sola boquilla típica de un secador por pulverización (SD1) con un caudal de gas de aproximadamente 80 kg/h, se pueden utilizar 4 boquillas para un secador por pulverización (SD2) con aproximadamente 360 kg/h de gas de secado, o se pueden utilizar 8 boquillas para un secador por pulverización (SD3) con aproximadamente 650 kg/h de gas de secado - La figura 1 muestra una posible configuración del aparato resultante para la escala SD2 más grande.

Esto significa que la cantidad de boquillas individuales utilizadas en el secador por pulverización de mayor escala está determinada por la relación entre el caudal de gas de secado del secador por pulverización de mayor escala y el caudal de gas de secado del secador por pulverización de menor escala.

Con más detalle, un aparato con dimensiones que permiten la colocación de n boquillas individuales dentro de las cámaras de secado por pulverización, y que son iguales o similares a las dimensiones de sistemas de atomización convencionales disponibles comercialmente, evitando así costosos reequipamientos de secadores por pulverización o complejos procedimientos de montaje que son propensos a errores humanos (véanse la figura 1 y la figura 2). Por lo tanto, el aparato descrito en el presente documento se puede utilizar en una planta de fabricación existente en lugar de un sistema de atomización existente.

La distribución del flujo de alimentación de líquido y del flujo de gas de atomización debe ser homogénea entre las n boquillas individuales como se ilustra en la figura 1 debido a la geometría simétrica del aparato. Esto permite un conjunto de pulverizaciones idénticas y garantiza que el tamaño de las gotas sea el mismo de una boquilla a la otra y, por lo tanto, no afecte a la distribución final del tamaño de partícula del polvo obtenido.

La forma, tamaño y posicionamiento del aparato no afectan significativamente al patrón de flujo de gas de secado dentro de las cámaras de secado por pulverización como se muestra en la figura 3, lo que evita cualquier interrupción en la distribución de gas y todos los problemas operativos típicos que se derivan de ello. Además, los ángulos de pulverización para cada boquilla individual (una con respecto a otra) están dispuestos de tal manera que no se produzca un solapamiento significativo de pulverizaciones (lo que podría provocar la coalescencia de las gotas y, en consecuencia, el aumento del tamaño de partícula) - véase la figura 4. Como se muestra en la figura 5, los ángulos de pulverización de cada boquilla individual (con respecto a la cámara) se pueden organizar de tal manera que la penetración de la pulverización no provoque el impacto de gotas (ni de partículas húmedas) en las paredes del equipo (lo que podría provocar pérdidas de rendimiento y degradación del producto). La figura 5 también muestra que no es necesario incidir en la forma del aerosol, evitando así los fenómenos de atomización secundaria (que podrían provocar coalescencia y ruptura de gotas, con el consiguiente impacto en el tamaño final de las partículas). Además, un experto en la materia podría diseñar fácilmente otras configuraciones de boquillas. Por ejemplo, el experto en la materia podría disponer un conjunto de cuatro boquillas para dirigir la pulverización en cuatro direcciones diferentes desde un único punto o podría diseñar dos conjuntos de dos boquillas para dirigir la pulverización en dos direcciones diferentes desde dos puntos diferentes.

Las ventajas de la presente invención incluyen, sin limitación, la simplificación (en gran medida) del aumento de escala de polvos para inhalación secados por pulverización, ya que no implicará ningún desarrollo (o un desarrollo mínimo), ya que las condiciones de funcionamiento de la escala más pequeña se pueden mantener aproximadamente constantes. Esencialmente, la única acción de aumento de escala necesaria será incrementar el número de boquillas utilizadas. Un beneficio adicional de la presente invención es que puede utilizarse como una tecnología habilitante ya que, al pasar a secadores por pulverización de mayor escala (por ejemplo, SD2 o mayores), actualmente no hay metodologías de aumento de escala disponibles en la técnica para polvos para inhalación. De manera similar, no se

conocen boquillas adecuadas para polvos para inhalación, ya que los fabricantes de boquillas no garantizan que se alcance el tamaño de partícula objetivo, reduciendo la aplicabilidad de la tecnología actual.

Para que la invención pueda comprenderse mejor, se incluyen los siguientes ejemplos únicamente a modo de ilustración.

Ejemplos

Ejemplo 1

Este ejemplo demuestra la prueba de concepto, considerando una versión en escala reducida (mostrada en la figura 6) de la invención.

Se preparó una mezcla de alimentación disolviendo 1,2 g de lisina y 4,8 g de trehalosa en 234 g de agua (concentración total de sólidos de aproximadamente el 2,5 % p/p). Se sabe que este sistema de excipientes produce polvos amorfos, donde el tamaño de partícula es más sensible a las variaciones de las condiciones de atomización. Por lo tanto, este sistema de excipientes es ideal para la prueba de concepto actual.

Para procesar la solución de alimentación mencionada anteriormente se utilizó un secador por pulverización a escala de laboratorio (BUCHI modelo B-290 Advanced). En la prueba n.º 1, la unidad BUCHI estaba equipada con una sola boquilla de dos fluidos donde la tapa y el diámetro de la boquilla eran de 1,4 y 0,7 mm, respectivamente. En la prueba n.º 2, la unidad BUCHI estaba equipada con un dúo de boquillas de dos fluidos (figura 6), cada una con una tapa de boquilla y diámetro de 1,4 y 0,7 mm (es decir, idéntica a la boquilla de la prueba n.º 1).

Durante la primera prueba, el caudal de solución alimentado a la boquilla única fue de aproximadamente 3 g/min y el caudal de gas de atomización alimentado a la boquilla única fue de aproximadamente 9 g/min (equivalente a 30 mm en el rotámetro).

Durante la segunda prueba, el caudal de solución alimentado al aparato (dúo de boquillas) fue de 6 g/min y el caudal de gas de atomización alimentado al aparato fue de aproximadamente 20 g/min (equivalente a 60 mm en el rotámetro).

Basándose en las condiciones anteriores, cada boquilla (independientemente de la prueba) se estaba utilizando en condiciones de atomización similares (relación de atomización = $F_{\text{atomización}} / F_{\text{alimentación}}$ aproximadamente 3).

El perfil térmico impuesto en ambas pruebas (es decir, la relación entre T_{entrada} y T_{salida}) fue similar (ya que perfiles térmicos significativamente diferentes pueden afectar a la formación de partículas); las pequeñas diferencias derivan del hecho de que, en la prueba n.º 2, se estaba evaporando el doble de disolvente al mismo caudal de gas de secado, por lo tanto, se requería una temperatura de entrada ligeramente más alta (para cumplir con el equilibrio termodinámico).

Prueba		Boquilla individual de 2 fluidos	Dúo de boquillas de 2 fluidos
F_secado	kg/h	aprox. 40	aprox. 40
F_alimentación	g/min	aprox. 3	aprox. 3 (en cada una)
R_atomización		aprox. 3	aprox. 3 (en cada una)
T_entrada	°C	141	160
T_salida	°C	95	95
Rendimiento	% p/p	86	87
Nota: F_secado - caudal de gas de secado; F_alimentación - caudal de solución; R_atomización - relación de atomización; T_entrada - temperatura de secado de entrada; T_salida - temperatura de secado de salida.			

Como se puede ver en las figuras 7 (Boquilla única) y 8 (Dúo de boquillas), la distribución de tamaño de partícula y la morfología son idénticas al comparar los polvos obtenidos mediante la "boquilla única" y el "dúo de boquillas", lo que demuestra el éxito de la prueba de concepto actual y, de esta manera, la viabilidad de un concepto multiboquilla, capaz de cumplir todos los objetivos y metas anteriores.

Ejemplo 2

Este ejemplo demuestra la prueba de concepto, considerando un atomizador multiboquilla (mostrado en la figura 1) de la invención empleado en una unidad SD1.

Se preparó una mezcla de alimentación disolviendo 1,225 kg de leucina y 4,9 kg de trehalosa en 33,8 kg de etanol y en 135,1 kg de agua (concentración total de sólidos de aproximadamente el 3,5 % p/p).

Se utilizó una SD1, que funcionaba a un caudal nominal de gas de secado de aproximadamente 110 kg/h, para procesar la solución de alimentación mencionada anteriormente. En la prueba n.º 1, la unidad SD1 estaba equipada

con un atomizador multiboquilla que funcionaba con 2 NIRO ETFN (orificio = 0,5 mm) y una carcasa especial para una distribución homogénea de líquidos y gases. En la prueba n.º 2, la unidad SD1 estaba equipada con un atomizador multiboquilla que funcionaba con 1 NIRO ETFN (orificio = 0,5 mm).

- 5 Durante la primera prueba, el caudal de solución alimentado a las dos boquillas del atomizador multiboquilla fue de aproximadamente 2 kg/h y el caudal de gas de atomización alimentado al aparato fue de aproximadamente 20 kg/h.

Durante la segunda prueba, el caudal de solución alimentado a la boquilla única del atomizador multiboquilla fue de 1 kg/h y el caudal de gas de atomización alimentado al aparato fue de aproximadamente 10 kg/h.

- 10 Basándose en las condiciones anteriores, cada boquilla (independientemente de la prueba) se estaba utilizando en condiciones de atomización similares (relación de atomización = $F_{\text{atomización}} / F_{\text{alimentación}}$ aproximadamente 10).

- 15 El perfil térmico impuesto en ambas pruebas (es decir, la relación entre T_{entrada} y T_{salida}) presentó diferencias que derivan del hecho de que, en la prueba n.º 1, se estaba evaporando el doble de disolvente al mismo caudal de gas de secado, por lo tanto, se requería una temperatura de entrada más alta (para cumplir con el equilibrio termodinámico).

Prueba		Multiboquilla que funciona con 2 boquillas	Multiboquilla que funciona con 1 boquilla
F_secado	kg/h	aprox. 110	aprox. 110
F_alimentación	kg/h	aprox. 2	aprox. 1
R_atomización		aprox. 10	aprox. 10
T_entrada	°C	151	127
T_salida	°C	80	80
Rendimiento	% p/p	68	64

- 20 Como se puede ver en las figuras 9 y 10, la morfología y distribución de tamaño de partícula es idéntica al comparar los polvos, lo que demuestra el éxito de la prueba de concepto actual y, de esta manera, la viabilidad de un concepto multiboquilla, capaz de cumplir todos los objetivos y metas anteriores.

25 Ejemplo 3

Este ejemplo demuestra la prueba de concepto, considerando un atomizador multiboquilla (mostrado en la figura 1) de la invención empleado en una unidad de secado por pulverización a escala comercial.

- 30 Se preparó una mezcla de alimentación disolviendo 1,225 kg de leucina y 4,9 kg de trehalosa en 33,8 kg de etanol y en 135,1 kg de agua (concentración total de sólidos de aproximadamente el 3,5 % p/p).

Se utilizó una SD2, que funcionaba a un caudal nominal de gas de secado de aproximadamente 360 kg/h, para procesar la solución de alimentación mencionada anteriormente. La unidad SD2 estaba equipada con un atomizador multiboquilla que funcionaba con 4 NIRO ETFN (orificio = 0,5 mm) y una carcasa especial para una distribución homogénea de líquidos y gases.

- 35

Durante la prueba, el caudal de solución alimentado al atomizador multiboquilla fue de aproximadamente 8 kg/h y el caudal de gas de atomización alimentado al aparato fue de aproximadamente 20 kg/h.

40

Prueba		Multiboquilla que funciona con 4 boquillas
F_secado	kg/h	aprox. 360
F_alimentación	kg/h	aprox. 8
R_atomización		aprox. 2,5
T_entrada	°C	134
T_salida	°C	95
Rendimiento	% p/p	93

- 45 Como se puede ver en la figura 11 (atomizador multiboquilla que funciona con 4 boquillas), la distribución de tamaño de partícula y la morfología son idénticas a las de los polvos generados en el Ejemplo 2, lo que demuestra el éxito de la prueba de concepto actual y, de esta manera, la viabilidad de un concepto multiboquilla, capaz de cumplir todos los objetivos y metas anteriores.

- 50 Si bien la descripción escrita anterior de la invención permite a un experto en la materia fabricar y utilizar lo que actualmente se considera el mejor modo de la misma, los expertos en la materia entenderán y apreciarán la existencia de variaciones, combinaciones y equivalentes de la realización específica, el método y los ejemplos en el presente

documento. Por lo tanto, la invención no debería estar limitada por la realización, método y ejemplos descritos anteriormente, sino por todas las realizaciones y métodos que están dentro del alcance de la invención tal como se reivindica.

REIVINDICACIONES

1. Un método para aumentar la escala de un proceso de secado por pulverización para preparar partículas para inhalación de un secador por pulverización de menor escala a un secador por pulverización de mayor escala, relativos en tamaño entre sí, comprendiendo dicho método el uso en el secador por pulverización a mayor escala de un aparato multiboquilla que comprende boquillas individuales adecuadas para su uso en la preparación de polvos para inhalación, en el que el secador por pulverización de menor escala comprende un número m de boquillas y el secador por pulverización de mayor escala comprende un número n de boquillas, en donde
 - n se determina por la relación, redondeo hacia arriba o hacia abajo a un número entero, del caudal de gas de secado del secador por pulverización de mayor escala con respecto al caudal de gas de secado del secador por pulverización de menor escala;
 - los ángulos de pulverización para cada una de las n boquillas están dispuestos de tal manera que, durante le uso, no se producirá un solapamiento significativo de pulverizaciones; y
 - todas las boquillas individuales son del mismo tipo.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación entre el caudal de gas de secado del secador por pulverización de mayor escala y el caudal de gas de secado del secador por pulverización de menor escala se redondea hacia abajo a un número entero.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el caudal de gas de secado del secador por pulverización de menor escala es de aproximadamente 20 kg/h a aproximadamente 120 kg/h, opcionalmente de aproximadamente 40 kg/h a aproximadamente 80 kg/h, más opcionalmente de aproximadamente 40 kg/h.
4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el caudal de gas de secado del secador por pulverización más grande es mayor de aproximadamente 80 kg/h, mayor de aproximadamente 120 kg/h o mayor de 150 kg/h.
5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el caudal de gas de secado del secador por pulverización más grande es de aproximadamente 360 kg/h, aproximadamente 650 kg/h o aproximadamente 1250 kg/h.
6. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde m está entre 1 y 4, opcionalmente m = 1 o 2 o 3.
7. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde n está entre 2 y 16, opcionalmente n = 2 o 3 o 4 o 5 u 8 o 10 o 16.
8. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el caudal de gas de secado del secador por pulverización de menor escala es de aproximadamente 80 kg/h y el caudal de gas de secado del secador por pulverización de mayor escala es de aproximadamente 360 kg/h y m = 1 y n = 4 o el caudal de gas de secado del secador por pulverización de mayor escala es de aproximadamente 650 kg/h y m = 1 y n = 8.
9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde las partículas para inhalación comprenden principios activos farmacéuticos, intermedios de productos farmacéuticos o productos farmacéuticos, opcionalmente principios activos farmacéuticos, intermedios de productos farmacéuticos o productos farmacéuticos orgánicos.
10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde las partículas tienen un tamaño de partícula medio menor de aproximadamente 5 micrómetros, opcionalmente menor de aproximadamente 3 micrómetros.
11. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde las boquillas individuales son boquillas de mezcla externa o interna de dos fluidos, opcionalmente boquillas de mezcla externa de dos fluidos.
12. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el flujo de alimentación de líquido y el flujo de gas de atomización se distribuyen homogéneamente entre las boquillas individuales.

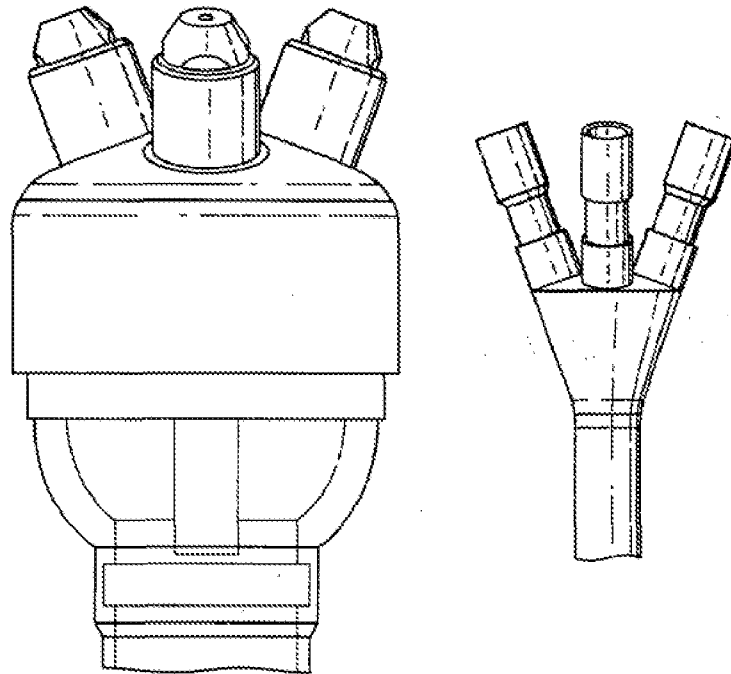


FIG. 1

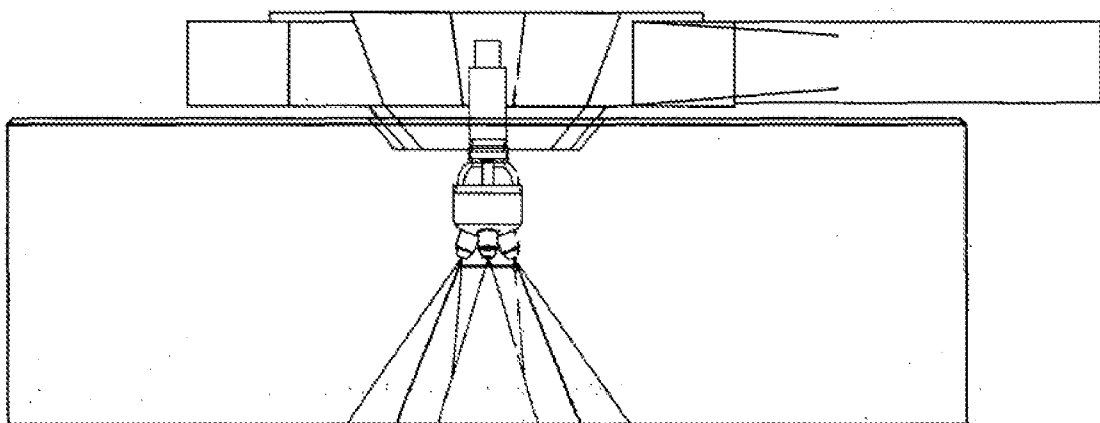


FIG. 2

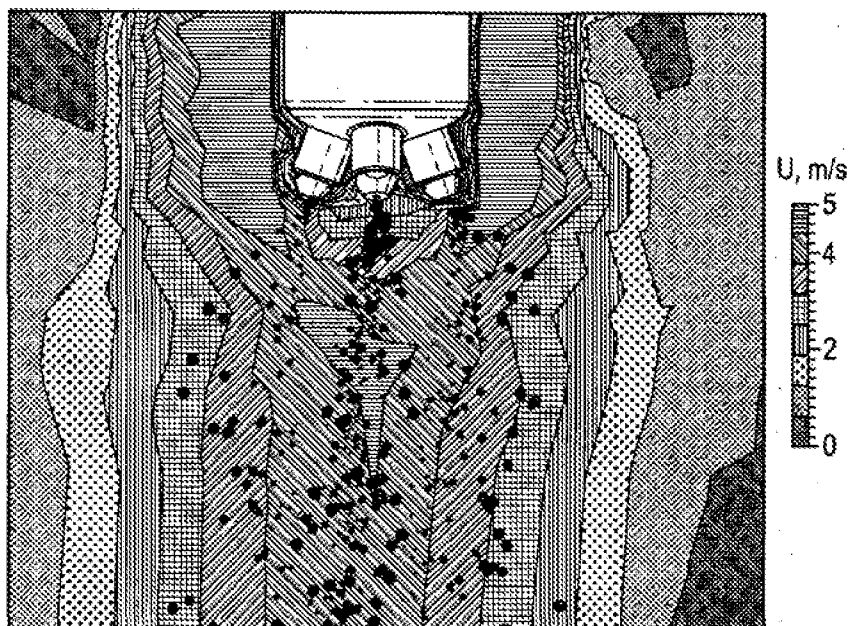


FIG. 3

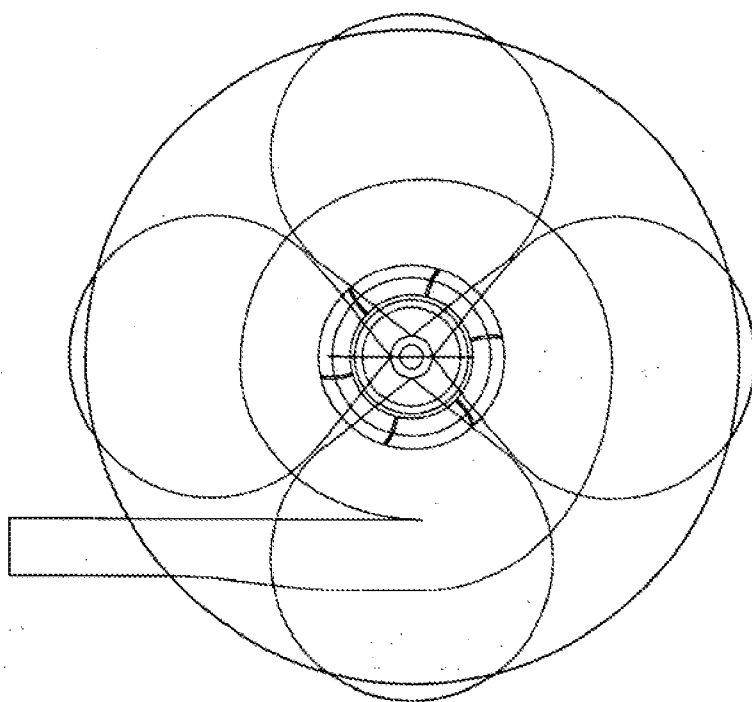


FIG. 4

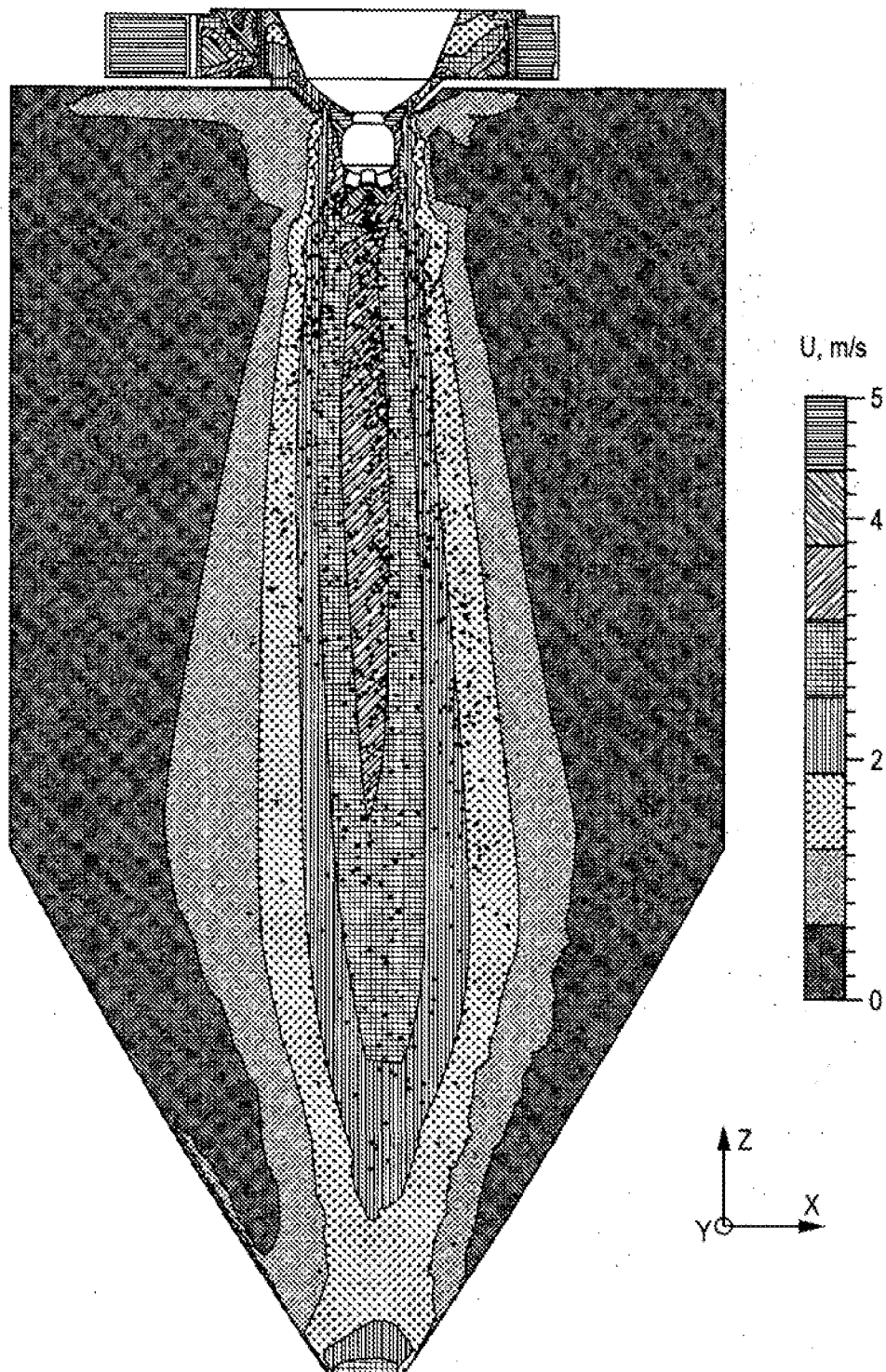


FIG. 5

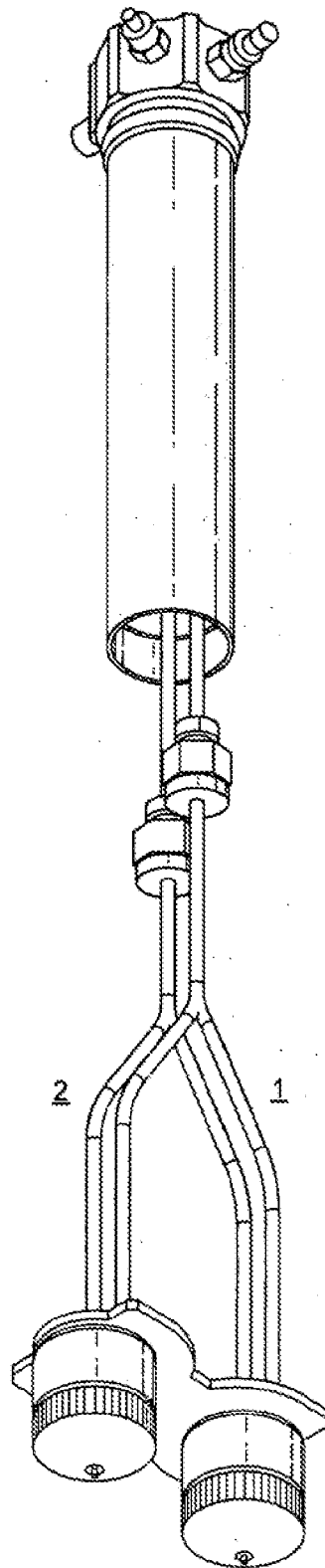


FIG. 6

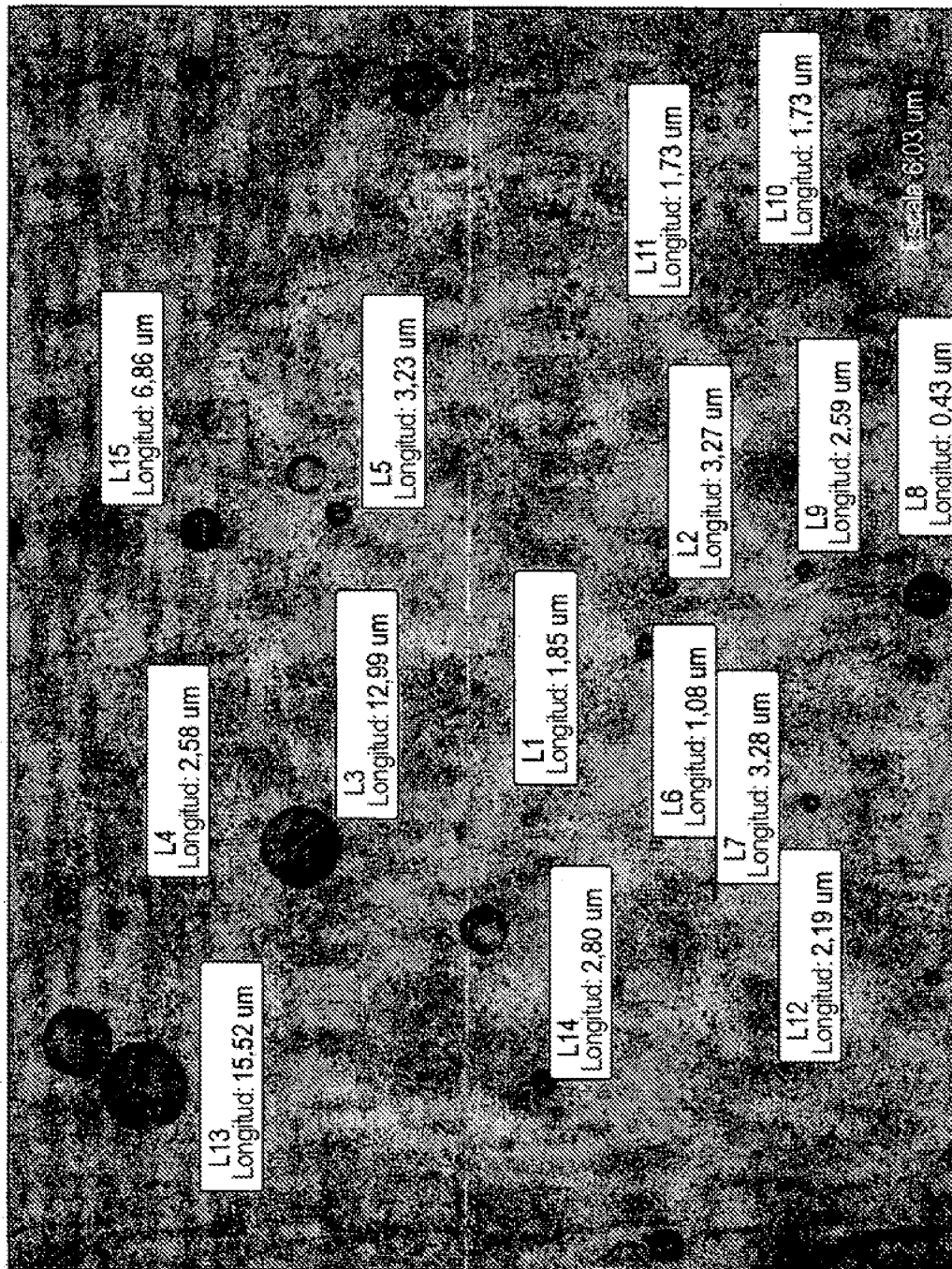


FIG. 7

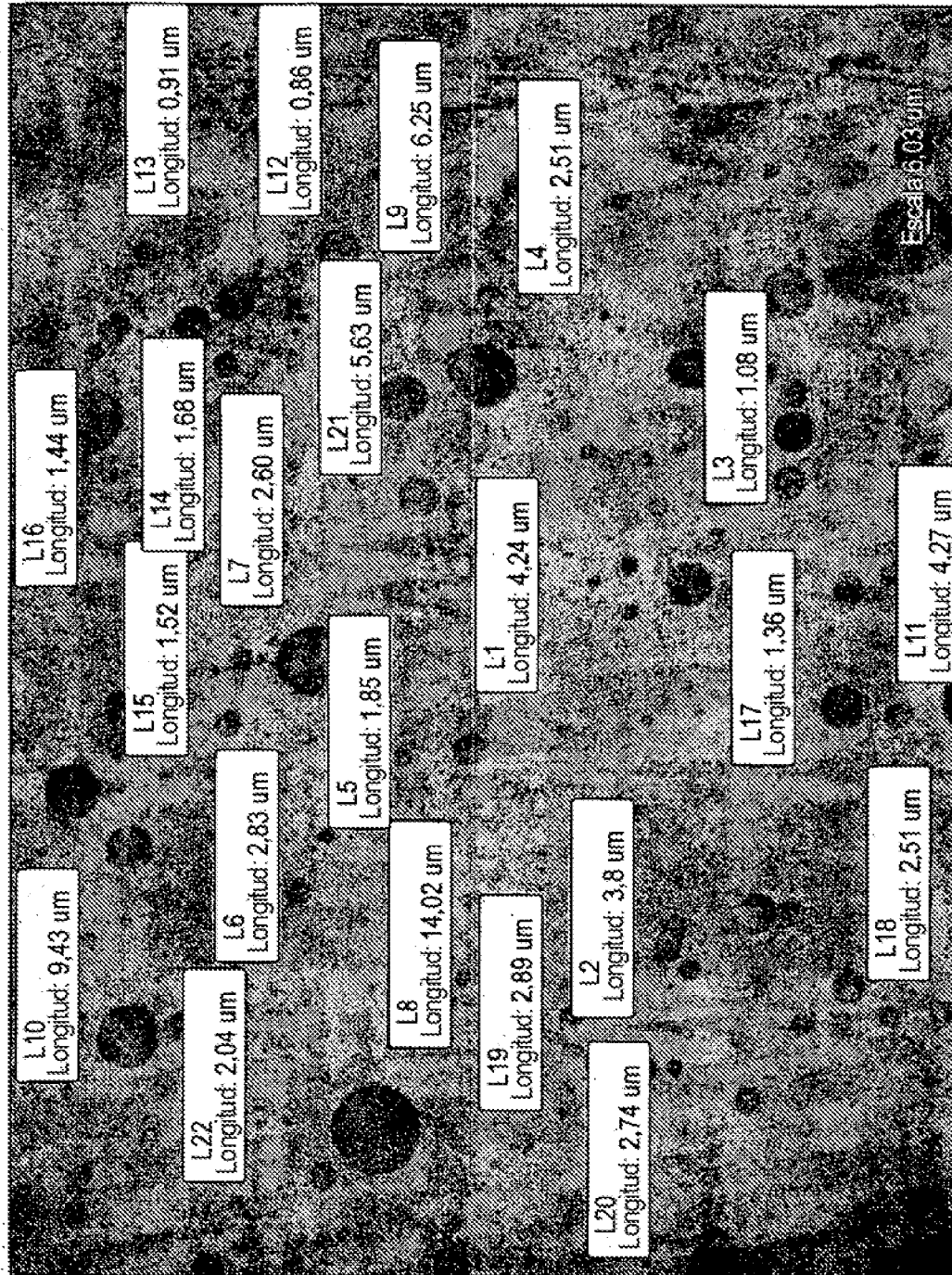


FIG. 8

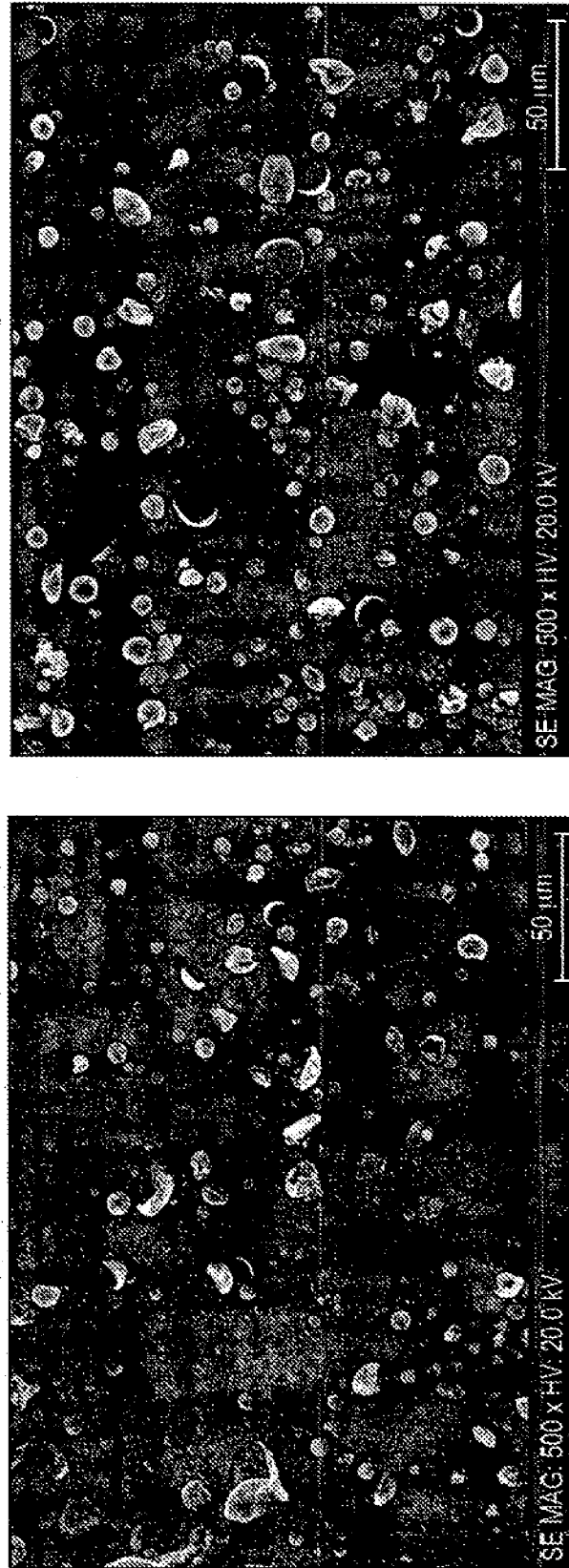


FIG. 9

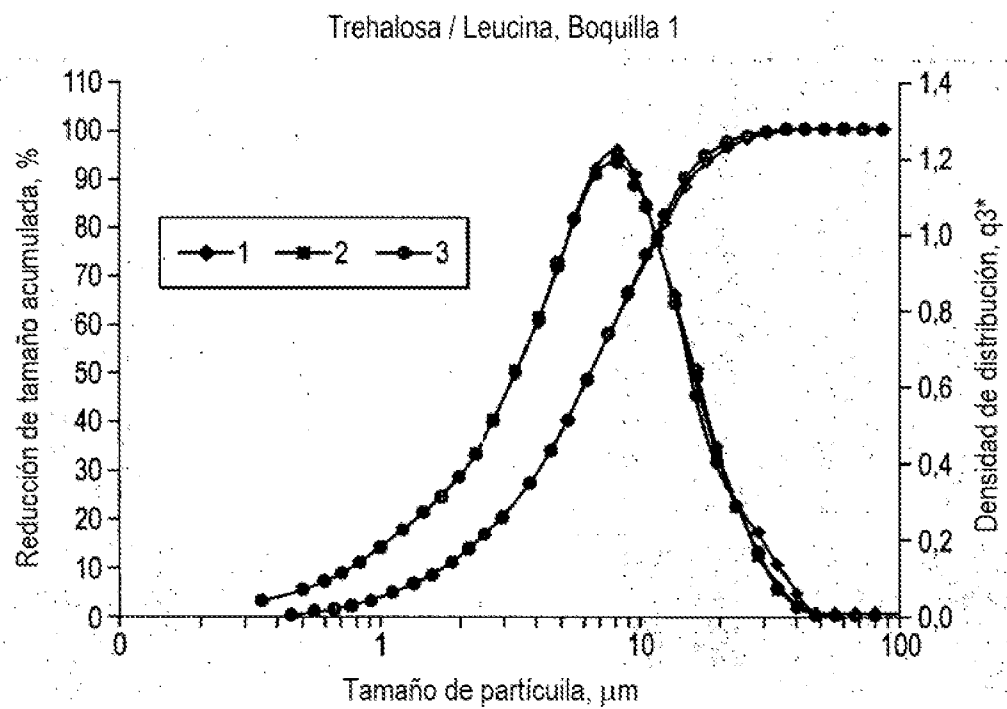
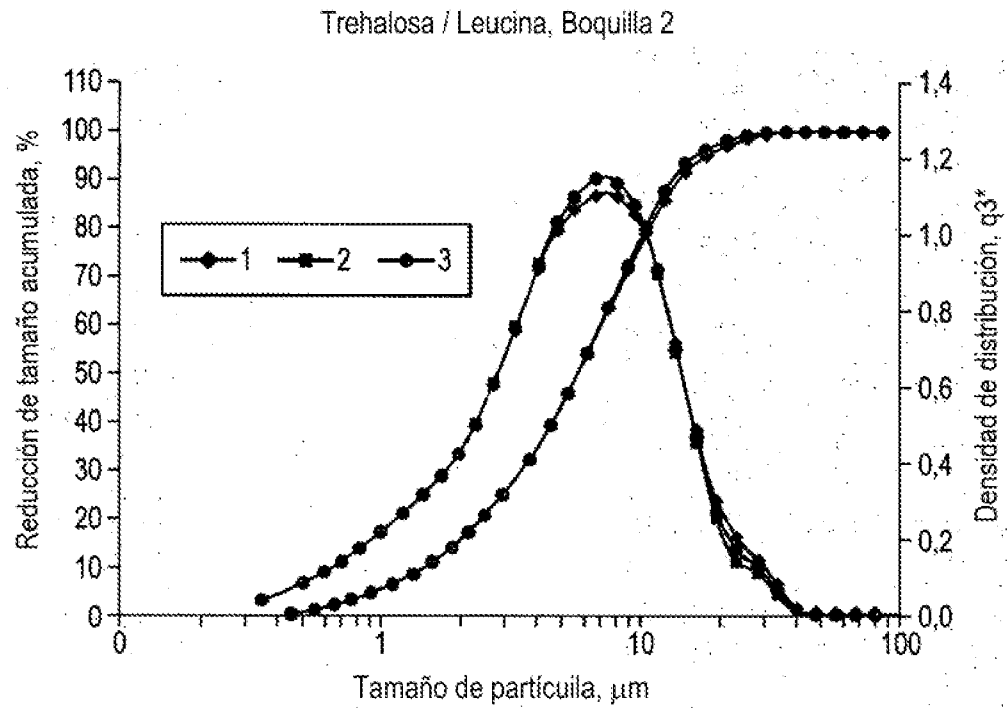


FIG. 10

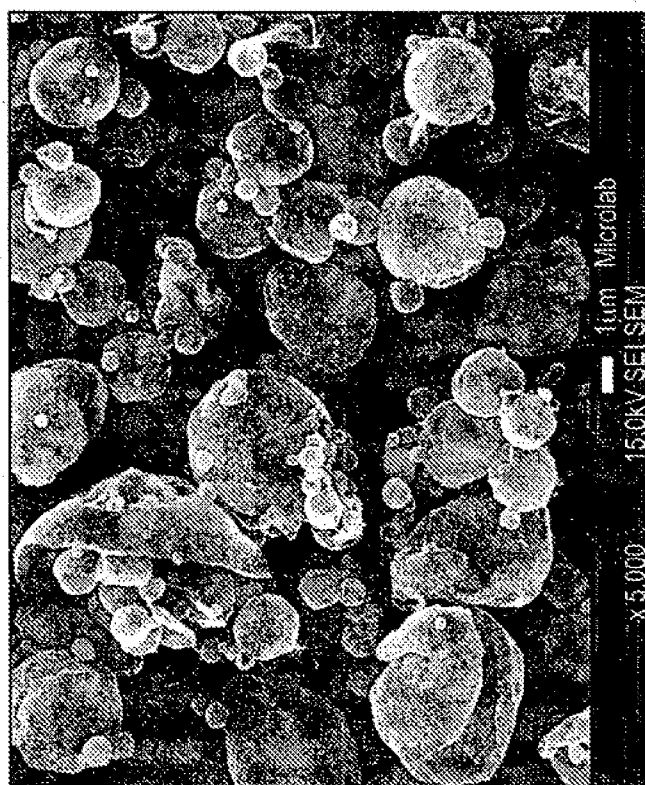
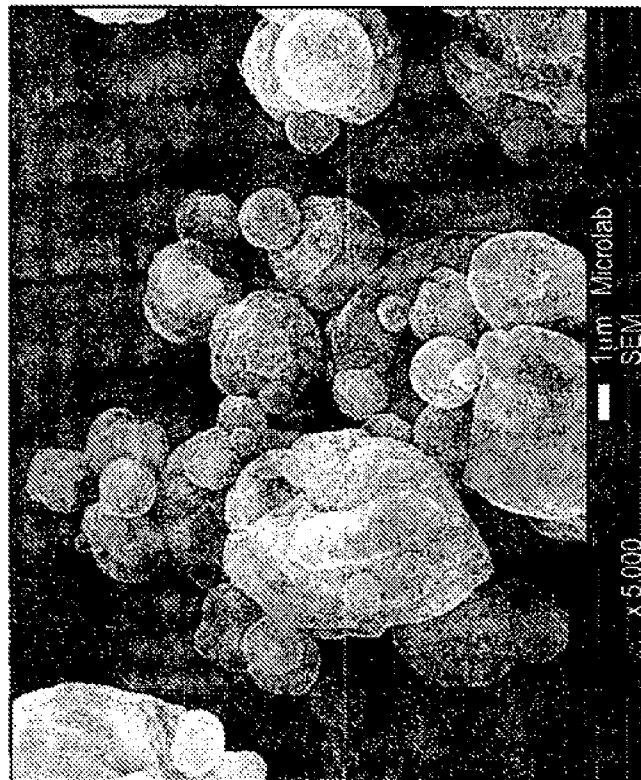


FIG. 11