

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 244**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61K 31/635 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.08.2020** **PCT/IB2020/057547**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2021** **WO21028832**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2020** **E 20767607 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024** **EP 4013393**

54 Título: **Amoniaco como coadyuvante de procesamiento para dispersiones sólidas pulverizadas**

30 Prioridad:

15.08.2019 US 201962887471 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2024

73 Titular/es:

CAPSUGEL BELGIUM NV (100.0%)
Rijksweg 11
2880 Bornem, BE

72 Inventor/es:

MILLER, WARREN K. y
MORGEN, MICHAEL M.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 983 244 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

Amoniaco como coadyuvante de procesamiento para dispersiones sólidas pulverizadas

5 Referencia cruzada a la solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación anterior de la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 62/887,471, presentada el 15 de agosto de 2019.

10 Campo

Esta descripción se refiere a un método para usar amoniaco como coadyuvante de procesamiento al formar una dispersión sólida pulverizada y subsecuentemente eliminar el amoniaco de la dispersión sólida pulverizada.

15 Resumen

Se describen modalidades de un método para usar amoniaco como coadyuvante de procesamiento cuando se forma una dispersión sólida pulverizada, así como modalidades de dispersiones sólidas pulverizadas formadas mediante el método.

20 De acuerdo con la invención, el método para preparar una dispersión sólida pulverizada incluye (i) combinar un agente activo, un polímero de dispersión, una cantidad de amoniaco y un solvente para formar una solución de pulverización; (ii) pulverizar la solución de pulverización para formar una dispersión sólida pulverizada que comprende el agente activo, el polímero de dispersión y amoniaco; y (iii) eliminar el amoniaco residual de la dispersión sólida pulverizada para formar un producto que comprende una dispersión sólida del agente activo y el polímero de dispersión, el producto comprende ≤ 500 ppm de amoniaco. En cualquiera de las modalidades anteriores, al menos el 90 % en peso del agente activo en el producto puede estar en forma de ácido libre.

30 De acuerdo con la invención, el solvente comprende un alcohol C₁-C₃; el agente activo, en forma de ácido libre, tiene un pKa ≤ 7 y una solubilidad ≤ 40 mg/ml en el solvente; el solvente se selecciona entre metanol, etanol, n-propanol y/o isopropanol a una temperatura de 20-25 °C; y la cantidad de amoniaco es suficiente para solubilizar el agente activo en el solvente. El solvente puede comprender el alcohol C₁-C₃ y un cosolvente.

35 De acuerdo con la invención, la cantidad de amoniaco es de al menos 0,95 equivalentes molares con relación a la suma de grupos ácidos en el agente activo; o al menos 0,95 equivalentes molares con relación a una suma de grupos ácidos en el agente activo y cualquier grupo ácido en el polímero de dispersión, tal como de 0,95 a 10 equivalentes molares con relación a una suma de grupos ácidos en el agente activo y cualquier grupo ácido en el polímero de dispersión. En algunas modalidades, la cantidad de amoniaco es de 0,95 a 4 equivalentes molares con relación a una suma de grupos ácidos en el agente activo y cualquier grupo ácido en el polímero de dispersión. En determinadas modalidades, la cantidad de amoniaco es al menos 0,95 equivalentes molares con relación a una suma de grupos ácidos en una cantidad del agente activo que excede la solubilidad en forma de ácido libre del agente activo en el solvente y cualquier grupo ácido en el polímero de dispersión.

45 En cualquiera de las modalidades anteriores, el agente activo puede tener una solubilidad en la solución de pulverización al menos 2 veces mayor que una solubilidad de una forma de ácido libre del agente activo en el solvente sin amoniaco. En cualquiera de las modalidades anteriores, la solución de pulverización puede tener un contenido de sólidos disueltos dentro de un intervalo de 2-40 % en peso, en donde 0,5-95 % en peso de los sólidos disueltos es el agente activo. En algunas modalidades, la solución de pulverización comprende 0,5-20 % en peso del agente activo.

50 De acuerdo con la invención, eliminar el amoniaco residual incluye calentar la dispersión sólida pulverizada a una temperatura dentro de un intervalo de 30-70 °C y una humedad relativa (RH) dentro de un intervalo de 10-75 % durante 2 a 60 horas para formar el producto que comprende ≤ 500 ppm de amoniaco. En algunas modalidades, (i) la temperatura está dentro de un intervalo de 40-6 °C, o (ii) la RH está dentro de un intervalo de 15-50 %, o (iii) cualquier combinación de (i) y (ii). En cualquiera de las modalidades anteriores, eliminar el amoniaco residual puede incluir además soplar un gas de barrido a través de la dispersión sólida pulverizada mientras se calienta la dispersión sólida pulverizada a la temperatura y humedad relativa.

60 Modalidades no reivindicadas de una dispersión sólida pulverizada preparada mediante los métodos descritos comprenden al menos 0,5 % en peso del agente activo y ≤ 500 ppm de amoniaco. En algunas modalidades, la dispersión sólida pulverizada comprende 0,5-95 % en peso del agente activo, en donde al menos 90 % en peso del agente activo es amorfo, el polímero de dispersión y ≤ 50 ppm de amoniaco.

Lo anterior y otros objetivos, características y ventajas de la invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, que procede con referencia a las figuras adjuntas.

65

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un espectro de dispersión de rayos X en polvo (PXRD) de una dispersión secada por pulverización (SDD) de piroxicam y PVP-VA 64 después de secar a 50 °C, 30 % de humedad relativa durante 48 horas.

- 5 La Figura 2 es un espectro PXRD de una SDD de piroxicam y HPMCAS después de secar a 50 °C, 30 % de humedad relativa durante 48 horas.

Descripción detallada

- 10 Los métodos para formar dispersiones sólidas pulverizadas (por ejemplo, dispersiones secadas por pulverización, dispersiones en capas por pulverización) que comprenden un agente activo y un polímero de dispersión generalmente comprenden pulverizar una solución que comprende el agente activo, el polímero de dispersión y un solvente. Tal proceso se refleja en KE WU y otros: "Formation and characterization of solid dispersions of piroxicam and polyvinylpyrrolidone using spray drying and precipitation with compressed antisolvent", JOURNAL OF
- 15 PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 98, núm. 7, 1 de julio de 2009 (2009-07-01), páginas 2422-2431. Un problema que surge con frecuencia durante el secado por pulverización de agentes activos, tales como ingredientes farmacéuticos activos (API), es que la baja solubilidad del agente activo en solventes de pulverización orgánicos volátiles preferidos, como acetona y metanol, puede afectar negativamente a la capacidad de fabricación y a la calidad del producto. Específicamente, una baja concentración de sólidos disueltos en la solución de pulverización puede
- 20 resultar en un rendimiento de fabricación inaceptablemente bajo y pobres propiedades de las partículas. En algunos casos, la solubilidad en el solvente de pulverización es tan baja que la fabricación comercial de productos intermediarios secados por pulverización, tales como dispersiones secadas por pulverización (SDD) o dispersiones en capas por pulverización (SLD), no es económicamente viable y/o no puede realizarse sin usar medios extraordinarios como altas temperaturas y/o soluciones diluidas con largos tiempos de pulverización. Sin embargo, el aumento de las
- 25 temperaturas puede provocar una degradación térmica y/o química de algunos agentes activos. Las pulverización prolongadas de soluciones diluidas inmovilizan el equipo durante largos períodos, lo que reduce el rendimiento y las ganancias y potencialmente afecta negativamente a las propiedades de las partículas. Los agentes activos poco solubles a menudo tienen una fuerte tendencia a cristalizar y tienen puntos de fusión altos, lo que contribuye a su baja solubilidad en solventes orgánicos. Adicionalmente, muchos de estos agentes activos existen en diferentes polimorfos y tienden a recrystalizarse o convertirse en el polimorfo de menor energía (menos soluble) en el solvente de pulverización. Si el activo de baja solubilidad es un ácido débil (pKa 3-7), entonces una solución para la baja solubilidad orgánica del activo es ionizar el activo con una base para aumentar la solubilidad del activo en un solvente orgánico volátil polar como el metanol. Se ha descrito previamente un proceso (documento US 8,372,836) en el que tal base comprende un contraión no volátil que no se elimina del material secado por pulverización y se convierte en parte del
- 30 producto como la sal del ácido, por ejemplo, la sal de potasio. Dos limitaciones clave de este enfoque son que 1) reduce la potencia de la formulación al agregar el contraión no volátil, y 2) la presencia del contraión no volátil puede afectar negativamente la estabilidad física del producto, por ejemplo, a través de la mayor higroscopicidad de la forma salina del activo con relación a la forma de ácido libre.
- 35 Las modalidades del proceso descrito mitigan uno o más de estos problemas. Como se describe en la presente descripción, se usa una base volátil, amoníaco, para formar una sal de amonio con un agente activo de ácido débil, lo que produce una concentración varias veces mayor de activo disuelto en un solvente volátil. Esta sal de amonio del activo puede prepararse en presencia de un polímero de dispersión y otros excipientes, y después pulverizarse (por ejemplo, secarse por pulverización o pulverizarse en capas) para formar una dispersión pulverizada (SD). Durante el
- 40 proceso de pulverización, se elimina parte del amoníaco, lo que regenera parte de la forma de ácido libre del agente activo. Durante el secado secundario de la SD para eliminar el solvente, se elimina amoníaco adicional, pero no en la medida deseada. En algunas modalidades, la eliminación casi completa del amoníaco y, por tanto, la regeneración casi completa del activo en su forma de ácido libre, típicamente, utiliza largos tiempos de procesamiento y/o condiciones de secado más agresivas (por ejemplo, saturación relativa de un solvente mediante el uso de secado asistido por solvente, humedad relativa y/o temperaturas elevadas) que, típicamente, se usarían en ausencia de la base añadida. En algunos casos, el aumento de la temperatura y la humedad con o sin tiempos de procesamiento
- 45 prolongados eliminará casi todo el amoníaco y regenerará casi todo el agente activo como ácido libre. Las condiciones de tiempo, temperatura y/o humedad usadas para eliminar casi todo el amoníaco pueden depender al menos en parte de la pKa del agente activo, el tipo de polímero de dispersión y otros excipientes usados, la relación de masa de estos materiales y/o, potencialmente, la morfología de las partículas.
- 50
- 55

I. Definiciones y abreviaturas

- 60 Las siguientes explicaciones de términos y abreviaturas se proporcionan para describir mejor la presente descripción y para guiar a los expertos en la técnica en la práctica de la presente descripción. Como se usa en la presente descripción, "que comprende" significa "que incluye" y las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen las referencias al plural, a menos que el contexto indique claramente de cualquier otra manera. Por lo tanto el artículo indefinido "un" o "una" usualmente significa "al menos uno". El término "o" se refiere a un solo elemento de elementos alternativos declarados o una combinación de dos o más elementos, a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier
- 65 otra manera.

A menos que se explique de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que se refiere esta descripción. Aunque procedimientos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente memoria pueden usarse en la práctica o las pruebas de la presente divulgación, los procedimientos y materiales adecuados se describen más abajo. Los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes. Otras características de la descripción son evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

La descripción de intervalos numéricos debe entenderse como una referencia a cada punto discreto dentro del intervalo, incluidos los puntos finales, a menos que se indique de cualquier otra manera. A menos que se indique de otra forma, todos los números que expresan cantidades de componentes, pesos moleculares, porcentajes, temperaturas, tiempos, etcétera, usados en la descripción o las reivindicaciones se entenderán como modificados por el término "aproximadamente." El término "sobre" usado en la divulgación de intervalos numéricos indica que la desviación del valor establecido es aceptable en la medida en que la desviación sea el resultado de la variabilidad de la medición y/o produzca un producto de las mismas propiedades o similares. En consecuencia, a menos que se indique de cualquier otra manera implícita o explícitamente, o a menos que una persona con conocimientos ordinarios en la técnica entienda correctamente el contexto para tener una construcción más definitiva, los parámetros numéricos establecidos son aproximaciones que pueden depender de las propiedades deseadas buscadas y/o límites de detección bajo condiciones/métodos de prueba estándar como conocen los expertos en la técnica. Cuando se distinguen directa y explícitamente las modalidades del estado de la técnica descrito, los números de modalidad no son aproximaciones a menos que se cite la palabra "aproximadamente".

Si bien existen alternativas para varios componentes, parámetros, condiciones de funcionamiento, etc., establecidas en la presente descripción, eso no significa que esas alternativas sean necesariamente equivalentes y/o funcionen igual de bien. Tampoco significa que las alternativas se enumeran en un orden preferido a menos que se indique de cualquier otra manera.

Las definiciones de términos comunes en química pueden encontrarse en Richard J. Lewis, Sr. (ed.), *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 2016 (ISBN 978-1-118-13515-0).

Agente activo: Como se usa en la presente descripción, el término "agente activo" se refiere a un componente que ejerce un efecto fisiológico deseado en un mamífero, que incluye, pero no se limita a, los humanos. Los términos sinónimos incluyen "ingrediente activo", "sustancia activa", "componente activo", "ingrediente farmacéutico activo" y "fármaco".

Amorfo: Sustancialmente no cristalino (por ejemplo, al menos 95 % no cristalino). Los sólidos amorfos carecen de una estructura cristalina definida y de un punto de fusión agudo bien definido; en cambio, un sólido amorfo se funde gradualmente en un intervalo de temperaturas.

Dispersión: Un sistema en el que las partículas están distribuidas en una fase continua de una composición diferente. La dispersión sólida es un sistema en el que al menos un componente sólido está distribuido en otro componente sólido.

Excipiente: Sustancia fisiológicamente inerte que se usa como aditivo en una composición farmacéutica. Como se usa en la presente descripción, un excipiente puede incorporarse dentro de partículas de una composición farmacéutica, o puede mezclarse físicamente con partículas de una composición farmacéutica. Un excipiente puede usarse, por ejemplo, para diluir un agente activo y/o modificar propiedades de una composición farmacéutica. Los ejemplos de excipientes incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, diluyentes, desintegrantes, deslizantes, surfactantes, recubrimientos, agentes colorantes, saborizantes y combinaciones de estos. El término "excipiente" no incluye los polímeros de dispersión descritos en la presente descripción.

Temperatura de transición vítrea, T_g : La temperatura a la que un sólido amorfo, tal como el vidrio o un polímero, se vuelve frágil o fuerte al enfriarse, o suave o flexible al calentarse. La T_g puede determinarse, por ejemplo, mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC). La DSC mide la diferencia en la cantidad de calor requerida para elevar la temperatura de una muestra y una referencia en función de la temperatura. Durante una transición de fase, tal como un cambio de un estado amorfo a un estado cristalino, la cantidad de calor requerida cambia. Para un sólido que no tiene componentes cristalinos, una sola temperatura de transición vítrea indica que el sólido es homogéneo o una dispersión molecular. En general, cuando se prueba un vidrio mediante el aumento de la temperatura de la muestra a una velocidad constante, típicamente de 1 a 10 °C/min, se observará un aumento relativamente pronunciado en la capacidad calorífica en los alrededores de la T_g . La T_g también puede medirse mediante un analizador mecánico dinámico (DMA), o un dilatómetro o mediante espectroscopia dieléctrica. Los valores de la T_g medidos por cada técnica pueden variar, pero generalmente están dentro de 10-30 °C de diferencia entre sí. Por ejemplo, la T_g medida por DMA es a menudo 10-30 °C más alto que la T_g medida por DSC. La temperatura de transición vítrea seca se refiere a la T_g medida cuando el sólido se equilibra a una humedad relativa ≤ 5 %.

Humedad relativa (RH): Medida de la cantidad de agua en el aire comparada con la cantidad de agua que el aire

puede contener a una temperatura particular.

SD: Dispersión sólida pulverizada.

5 SDD: Dispersión secada por pulverización.

SLD: Dispersiones en capas por pulverización.

Solubilizar: Hacer soluble o aumentar la solubilidad de.

10 Solución: Mezcla homogénea compuesta de dos o más sustancias. Un soluto (componente menor) se disuelve en un solvente (componente mayor). Por el contrario de una suspensión, la luz pasa a través de una solución sin dispersarse por las partículas de soluto.

15 Solución de pulverización: Como se usa en la presente descripción, el término "solución de pulverización" se refiere a un fluido formado al disolver un agente activo y un polímero de dispersión en un solvente y una cantidad de amoníaco. En el caso del agente activo, el término "disuelto" tiene el significado convencional, lo que indica que el agente activo se ha disuelto cuando se combina con el solvente y la cantidad de amoníaco. En el caso de los polímeros de dispersión, el término "disuelto" puede adoptar una definición más amplia. Para algunos polímeros de dispersión, el término disuelto puede significar que el polímero de dispersión ha pasado a la solución y se ha disuelto en el sentido convencional, o puede significar que el polímero de dispersión está disperso o muy hinchado con el solvente de manera que actúa como si estuviera en solución, o puede significar que una porción de las moléculas del polímero de dispersión están en solución y las moléculas de polímero de dispersión restantes están dispersas o muy hinchadas con el solvente. Puede usarse cualquier técnica adecuada para determinar si el agente activo y el polímero de dispersión están disueltos. Los ejemplos incluyen análisis de dispersión de luz dinámicos o estáticos, análisis de turbidez y observaciones visuales.

30 Solvente orgánico volátil: Un solvente orgánico con un punto de ebullición de 150 °C o menos. Los solventes orgánicos volátiles incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isómeros de propanol, isómeros de butanol, 1-pentanol, 2-metil-1-propanol, ácido acético, ácido fórmico, determinadas cetonas (por ejemplo, acetona, metililecetona), determinados ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, formiato de etilo, acetato de etilo), alcanos C₄-C₇ y similares.

II. Procesos de pulverización

35 Idealmente, una solución de pulverización tiene un contenido de sólidos disueltos (por ejemplo, el agente activo y el polímero de dispersión) de 10-15 % en peso a temperatura ambiente. A menudo es ventajoso preparar dispersiones sólidas pulverizadas (SD) que comprenden un agente activo y un polímero de dispersión, la SD tiene una alta carga del agente activo, tal como un contenido de agente activo de al menos 25 % en peso.

40 De acuerdo con la invención, el agente activo es un agente activo débilmente ácido (tal como un agente activo con una pKa en el intervalo de 3-7 en su forma de ácido libre). Muchos agentes activos débilmente ácidos son poco solubles en solventes de pulverización orgánicos comunes, que incluye solventes orgánicos volátiles tales como alcanos C₁-C₅, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, etcétera. Como se usa en la presente descripción, "poco soluble" significa que el agente activo en forma de ácido libre tiene una solubilidad ≤ 40 mg/ml en uno o más alcanos C₁-C₅, tal como una solubilidad ≤ 30 mg/ml, ≤ 20 mg/ml, o ≤ 10 mg/ml en uno o más alcanos C₁-C₅. En algunas modalidades, el agente activo en forma de ácido libre tiene una solubilidad ≤ 40 mg/ml en uno o más alcanos C₁-C₃, tal como una solubilidad ≤ 30 mg/ml, ≤ 20 mg/ml o ≤ 10 mg/ml en uno o más alcanos C₁-C₃. De acuerdo con la invención, el agente activo tiene una solubilidad ≤ 40 mg/ml en metanol, etanol, n-propanol y/o isopropanol a temperatura ambiente o ambiental, donde la temperatura ambiental está dentro de un intervalo de 20-25 °C. En determinados ejemplos, el agente activo tiene una solubilidad ≤ 10 mg/ml en metanol, etanol, n-propanol y/o isopropanol a temperatura ambiental.

La solubilidad del agente activo puede aumentarse al formar una sal de amonio del agente activo en la solución de pulverización. En algunas modalidades, un agente activo débilmente ácido se solubiliza en un alcohol C₁-C₅, al convertir el agente activo en una sal de amonio del agente activo. De acuerdo con la invención, el alcohol C₁-C₅ es un alcohol C₁-C₃ o una combinación de alcoholes C₁-C₃. Dichos alcoholes incluyen metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o cualquiera de sus combinaciones. Sin embargo, la presencia de amoníaco en el producto final frecuentemente es indeseable. El amoníaco puede impartir un olor desagradable al producto. En algunos casos, el amoníaco presente en el producto puede, con el tiempo, degradar el agente activo y/o el polímero de dispersión.

60 Una dispersión sólida pulverizada puede prepararse mediante (i) la combinación de un agente activo, un polímero de dispersión, una cantidad de amoníaco y un solvente para formar una solución de pulverización, (ii) el secado por pulverización la solución de pulverización para formar una SD que comprende el agente activo, el polímero de dispersión y amoníaco, y (iii) la eliminación del amoníaco residual de la SD para formar un producto que comprende una dispersión sólida del agente activo y el polímero de dispersión, el producto comprende ≤ 500 ppm de amoníaco, tal como ≤ 300 ppm, ≤ 200 ppm, ≤ 100 ppm o incluso ≤ 50 ppm de amoníaco. A menos que se especifique de cualquier

otra manera, "ppm" como se usa en la presente descripción se refiere a partes por millón en peso. En determinadas modalidades, el producto comprende de 1 a 500 ppm, tal como de 1-300 ppm, 1-200 ppm, 1-100 ppm, 1-50 ppm o 1-25 ppm de amoníaco. El contenido de amoníaco puede determinarse mediante cualquier método adecuado, tal como mediante el uso de un electrodo selectivo de iones de amoníaco. En algunas modalidades, la dispersión sólida es una dispersión sólida amorfa.

De acuerdo con la invención, el solvente comprende un alcohol C₁-C₃ o una combinación de alcoholes C₁-C₃, es decir, el solvente comprende metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o cualquiera de sus combinaciones. En determinadas modalidades, el solvente comprende además un cosolvente. Los cosolventes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, agua, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de metilo, 1,3-dioxolano, acetona, metiletilcetona o cualquiera de sus combinaciones. El cosolvente puede facilitar la disolución del agente activo, el polímero de dispersión o ambos. Sin embargo, la cantidad de alcohol C₁-C₃ en el solvente mixto es suficiente para permitir el uso de amoníaco para formar una sal del agente activo. En algunas modalidades, el solvente comprende ≤ 50 % en peso de uno o más cosolventes, tal como ≤ 40 % en peso, ≤ 30 % en peso, ≤ 20 % en peso o ≤ 15 % en peso de uno o más cosolventes, con el resto que es uno o más alcoholes C₁-C₃. Por ejemplo, el solvente puede comprender del 0,01-50 % en peso de cosolvente, tal como del 0,1-40 % en peso, del 1-30 % en peso, del 2-20 % en peso o del 5-15 % en peso de uno o más cosolventes. En algunas modalidades, el cosolvente es agua, tal como ≤ 30 % en peso de agua, ≤ 20 % en peso de agua o ≤ 15 % en peso de agua, con el resto que es uno o más alcoholes C₁-C₃. En determinadas modalidades, el solvente comprende 0,01-30 % en peso de agua, 0,1-30 % en peso de agua, 1-30 % en peso de agua, 10-30 % en peso de agua o 10-20 % en peso de agua. En algunos ejemplos, se incluye agua cuando el polímero de dispersión comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas modalidades, el cosolvente es tetrahidrofurano (THF), tal como ≤ 30 % en peso de THF, ≤ 20 % en peso de THF o ≤ 15 % en peso de THF, con el resto que es uno o más alcoholes C₁-C₃. En algunos ejemplos, se incluye THF cuando el polímero de dispersión comprende ftalato de acetato de celulosa (CAP). En ciertas modalidades, el solvente comprende 0,01-30 % en peso de THF, 0,1-30 % en peso de THF, 1-30 % en peso de THF, 10-30 % en peso de THF o 20-30 % en peso de THF. Por ejemplo, el solvente puede comprender metanol y THF en una relación en peso de 8:2 o 7:3 cuando el polímero de dispersión comprende CAP.

El agente activo, en forma cristalina o de ácido libre, tiene una pK_a ≤ 7 y una solubilidad ≤ 40 mg/ml en el solvente, tal como ≤ 30 mg/ml, ≤ 20 mg/ml o ≤ 10 mg/ml. En algunas modalidades, la forma de ácido libre del agente activo tiene una pK_a dentro de un intervalo de 3-7. El agente activo puede tener una solubilidad en forma de ácido libre dentro de un intervalo de 0,0001 mg/ml a 40 mg/ml en el solvente, tal como una solubilidad en forma de ácido libre con un rango de 0,001-40 mg/ml, 0,001-30 mg/ml, 0,001-20 mg/ml, 0,001-10 mg/ml, 0,01-10 mg/ml, 0,01-5 mg/ml, 0,01-2,5 mg/ml, o incluso 0,01-1 mg/ml en el solvente.

La cantidad de amoníaco es suficiente para solubilizar el agente activo en el solvente, es decir, para formar una solución del agente activo en el solvente. Sin embargo, el exceso de amoníaco puede degradar determinados agentes activos y/o polímeros de dispersión. Por lo tanto, la cantidad de amoníaco no es tan grande como para degradar el agente activo o el polímero de dispersión. En algunas modalidades, el agente activo y el solvente se combinan para formar una suspensión o lodo y se añade suficiente amoníaco para disolver el agente activo. En una modalidad independiente, se combinan amoníaco y el solvente y subsecuentemente se añade el agente activo para formar una solución. En algunas modalidades, la cantidad de amoníaco es al menos 0,95 equivalentes molares con relación a una suma de grupos ácidos en el agente activo. Sin embargo, la cantidad de amoníaco puede ser significativamente mayor, y es esencialmente ilimitada, si el amoníaco adicional no degrada el agente activo o el polímero de dispersión. Por ejemplo, en algunos ejemplos, la cantidad de amoníaco puede ser de hasta 10 equivalentes molares con relación a la suma de los grupos ácidos del agente activo. En determinadas modalidades, la cantidad de amoníaco en la solución de pulverización es de 0,95-10 equivalentes molares con relación a una suma de grupos ácidos en el agente activo, tal como 0,95-5, 0,95-4, 0,95-3, 0,95-2, 0,95-1,5 o 0,95-1,1 equivalentes molares con relación a la suma de grupos ácidos del agente activo.

La masa de amoníaco añadido usada para formar la sal del agente activo se correlaciona con el peso molecular del agente activo. Por ejemplo, cuando se forma una dispersión pulverizada que incluye 100 g de un agente activo con un peso molecular de 250 g/mol, un equivalente de amoníaco sería 6,8 g. Sin embargo, cuando se forma una dispersión pulverizada que incluye 100 g de un agente activo con un peso molecular de 500 g/mol, un equivalente de amoníaco sería solo 3,4 g.

Ventajosamente, en algunas modalidades, la adición de amoníaco aumenta la solubilidad del agente activo en el solvente al menos 2 veces. En determinadas modalidades, el amoníaco aumenta la solubilidad del agente activo al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 30 veces o incluso al menos 40 veces en comparación con la solubilidad del agente activo cristalino (forma de ácido libre) en el solvente sin amoníaco.

Sin embargo, en algunas modalidades, puede resultar beneficioso o deseable limitar la cantidad de exceso de amoníaco. El exceso de amoníaco puede limitarse, por ejemplo, cuando el exceso de amoníaco degrada el agente activo y/o el polímero de dispersión. En tales casos, puede determinarse o calcularse una cantidad de agente activo *no disuelto*, y la cantidad de amoníaco añadido puede ser de 0,95-1,1 equivalentes molares con relación a una suma de los grupos ácidos en una cantidad de agente activo que excede la solubilidad en forma de ácido libre del agente

activo en el solvente, es decir, la cantidad *no disuelta* del agente activo. Por ejemplo, un agente activo X puede tener una solubilidad en forma de ácido libre de 5,0 mg/ml en metanol y puede desearse una concentración de 20,0 mg/ml para el secado por pulverización. Dado que el 25 % del agente activo X se ha disuelto en el metanol, la cantidad de amoníaco para disolver el resto del agente activo X puede ser el 75 % de la calculada en base a la concentración total (20 mg/ml) del agente activo X. Por lo tanto, la cantidad de amoníaco puede ser de ~0,75 equivalentes molares con relación a la suma de grupos ácidos en 20 mg/ml del agente activo X, o de 0,95-1,1 equivalentes molares con relación a una suma de grupos ácidos en 15 mg/ml del agente activo X.

Se añade un polímero de dispersión a la solución para formar la solución de pulverización. En algunas modalidades, el polímero de dispersión es soluble en el solvente y ha pasado a la solución. En determinadas modalidades, el polímero de dispersión está disperso o muy hinchado con el solvente de manera que actúa como si estuviera en la solución. En algunos casos, una porción de las moléculas del polímero de dispersión está en la solución y las moléculas del polímero de dispersión restantes están dispersas o muy hinchadas con el solvente. El polímero de dispersión puede tener una temperatura de transición vítrea seca $T_g > 60^\circ\text{C}$. El polímero en dispersión puede añadirse antes o después de la adición de amoníaco. En determinados casos, se añaden dos o más polímeros de dispersión a la solución para formar la solución de pulverización. Algunos polímeros de dispersión incluyen uno o más grupos ácidos. En tales casos, la cantidad de amoníaco añadido puede ser de al menos 0,95 equivalentes molares con relación a una suma de los grupos ácidos en el agente activo más cualquier grupo ácido en el polímero de dispersión, o polímeros de dispersión, para garantizar que haya suficiente amoníaco presente para solubilizar completamente el agente activo. Un exceso de amoníaco puede utilizarse siempre que la cantidad de amoníaco no sea suficiente para degradar el agente activo y/o el polímero de dispersión. En algunas modalidades, la cantidad de amoníaco es 0,95-10 equivalentes molares con relación a una suma de los grupos ácidos en el agente activo más cualquier grupo ácido en el polímero de dispersión, tal como 0,95-5, 0,95-4, 0,95-3, 0,95-2, 0,95-1,5 o 0,95-1,1 equivalentes molares con relación a la suma de los grupos ácidos en el agente activo más cualquier grupo ácido en el polímero de dispersión. Alternativamente, cuando es beneficioso o deseado limitar la cantidad de exceso de amoníaco, la cantidad de amoníaco añadido puede ser de 0,95-1,1 equivalentes molares con relación a una suma de los grupos ácidos en la cantidad *no disuelta* del agente activo más cualquier grupo ácido en el polímero de dispersión.

La cantidad determinada de amoníaco se añade al solvente o a un lodo o suspensión que comprende el solvente y el agente activo. El polímero de dispersión puede añadirse antes o después de la adición del amoníaco. En algunas modalidades, al amoníaco se le añade una solución alcohólica de amoníaco, tal como amoníaco en metanol, etanol o propanol. En una modalidad independiente, se añade una solución acuosa de amoníaco en agua (es decir, hidróxido de amonio). En otra modalidad independiente se añade gas amoníaco.

En algunas modalidades, la solución de pulverización comprende además uno o más excipientes. Como se usa en la presente descripción, el término excipiente no incluye los polímeros de dispersión. Ventajosamente, todos los excipientes son solubles en la solución de pulverización. Los excipientes pueden agregarse antes o después de la adición del amoníaco. En algunas modalidades, hasta un 25 % en peso, hasta un 50 % en peso, hasta un 75 % en peso, hasta un 90 % en peso o incluso hasta un 95 % en peso de los sólidos disueltos son proporcionados por uno o más excipientes. Por ejemplo, los sólidos disueltos pueden incluir 0,01-95 % en peso, 0,5-95 % en peso, 1-95 % en peso, 10-95 % en peso, 25-95 % en peso, 50-95 % en peso, 75-95 % en peso, 0,5-90 % en peso, 0,5-75 % en peso, 0,5-50 % en peso o 0,5-25 % en peso de excipientes. En algunas modalidades, la cantidad de amoníaco es 0,95-4 equivalentes molares con relación a una suma de los grupos ácidos en el agente activo más cualquier grupo ácido en el polímero de dispersión y cualquier grupo ácido en uno o más excipientes, tales como 0,95-3, 0,95-2, 0,95-1,5 o 0,95-1,1 equivalentes molares con relación a la suma de los grupos ácidos del agente activo más cualquier grupo ácido en el polímero de dispersión y cualquier grupo ácido en los excipientes. Alternativamente, cuando es beneficioso o deseado limitar la cantidad de exceso de amoníaco, la cantidad de amoníaco añadido puede ser de 0,95-1,1 equivalentes molares con relación a una suma de los grupos ácidos en la cantidad *no disuelta* del agente activo más cualquier grupo ácido en el polímero de dispersión y uno o más excipientes.

En algunas modalidades, la solución de pulverización tiene un contenido de sólidos disueltos de 2-40 % en peso a temperatura ambiente (por ejemplo, una temperatura de 20-25 $^\circ\text{C}$), tal como un contenido de sólidos de 2-30 % en peso, 2-25 % en peso, 2-20 % en peso, 2-15 % en peso, 5-15 % en peso o 10-15 % en peso a temperatura ambiente, en donde 0,5-95 % en peso de los sólidos disueltos es el agente activo. Por lo tanto, la solución de pulverización puede tener un contenido combinado del agente activo y el polímero de dispersión de 2-40 % en peso, 2-30 % en peso, 2-25 % en peso, 2-20 % en peso, 5-20 % en peso, 5-15 % en peso o 10-15 % en peso. Alternativamente, la solución de pulverización puede tener un contenido combinado del agente activo, el polímero de dispersión y el excipiente de 2-40 % en peso, 2-30 % en peso, 2-25 % en peso, 2-20 % en peso, 5-15 % en peso, 5-15 % en peso o 10-15 % en peso. A menudo es conveniente tener un contenido del agente activo en la dispersión sólida pulverizada de al menos 25 % en peso, tal como un contenido del agente activo de 25-95 % en peso, con el resto que comprende el polímero de dispersión y cualquier excipiente opcional. En algunas modalidades, la solución de pulverización comprende 0,5-20 % en peso del agente activo con un contenido total de sólidos (agente activo, polímero de dispersión y cualquier excipiente opcional) de 2-40 % en peso. En determinadas modalidades, la solución de pulverización comprende 2,5-15 % en peso del agente activo con un contenido total de sólidos de 10-20 % en peso. En algunas modalidades, la solución de pulverización comprende al menos 5 mg/ml del agente activo, tal como de 5-167 mg/ml o de 5-125 mg/ml del agente activo.

La solución de pulverización se pulveriza para formar una dispersión sólida pulverizada que comprende el agente activo, el polímero de dispersión y amoníaco. Si un excipiente está presente en la solución de pulverización, la SD comprende además el excipiente. La SD también puede comprender algo de solvente residual. Debido a que la presencia de amoníaco en la dispersión sólida pulverizada puede ser indeseable, el amoníaco se elimina subsecuentemente para formar un producto que comprende una dispersión del agente activo y el polímero de dispersión. También puede eliminarse el solvente residual, si está presente. En algunas modalidades, el solvente residual y el amoníaco se eliminan de forma concomitante en un único proceso.

En algunas modalidades, la SD se forma mediante secado por pulverización y es una dispersión secada por pulverización (SDD). El término secado por pulverización se usa convencionalmente y se refiere ampliamente a procesos que implican romper mezclas líquidas en pequeñas gotas (atomización) y eliminar rápidamente el solvente de la mezcla en un contenedor (cámara de secado) donde hay una fuerte fuerza impulsora para la evaporación del solvente de las gotitas. En general, se añaden el agente activo, el polímero de dispersión y amoníaco a un solvente para formar una solución de pulverización. Después, la solución de pulverización se pulveriza a través de un atomizador hacia una cámara de secado por pulverización. Las gotitas se ponen en contacto en la cámara de secado por pulverización con un gas de secado calentado tal como el nitrógeno seco. Las gotitas se secan rápidamente, para formar partículas que comprenden una dispersión sólida, o SDD, que comprende el activo y el polímero de dispersión. Las partículas salen del secador por pulverización y se recogen. Se usan procesos posteriores para eliminar el amoníaco y el solvente residual de las partículas.

También se describen aparatos y procedimientos ilustrativos para formar SDD en la patente de Estados Unidos núm. 8,263,128, patente de Estados Unidos núm. 9,084,944, patente de Estados Unidos núm. 9,248,584, patente de Estados Unidos núm. 9,724,664, y en la Publicación PCT Núm. WO 2010/132827.

En algunas modalidades, la dispersión sólida pulverizada es una dispersión en capas pulverizadas (SLD) pulverizada sobre un núcleo para proporcionar un recubrimiento que comprende una dispersión del agente activo y el polímero de dispersión. Por ejemplo, la solución de pulverización puede pulverizarse a través de un atomizador sobre núcleos para formar un recubrimiento que comprende una dispersión del agente activo y un polímero de dispersión sobre los núcleos. Los núcleos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, núcleos fundidos-congelados (por ejemplo, como se describe en la publicación de Estados Unidos núm. 2010/0068276), núcleos de grageas o a base de azúcar, o comprimidos.

III. Eliminación de solventes y amoníaco

Una dispersión sólida pulverizada preparada mediante un proceso como se describe en la presente descripción comprende un agente activo, un polímero de dispersión y amoníaco. La SD puede comprender además uno o más excipientes. En muchos productos que comprenden la SD, la presencia de cantidades significativas de amoníaco (por ejemplo, superiores a 500 ppm) es indeseable. De esta manera, de acuerdo con la invención, el proceso incluye además la eliminación del amoníaco residual de la SD para formar un producto que comprende ≤ 500 ppm de amoníaco, tal como un producto que comprende ≤ 400 ppm, ≤ 300 ppm, ≤ 200 ppm, ≤ 100 ppm, o incluso ≤ 50 ppm de amoníaco. En determinadas modalidades, el producto comprende de 0-500 ppm, tal como de 1-500 ppm, de 1-400 ppm, de 1-300 ppm, de 1-200 ppm, de 1-100 ppm, de 1-50 ppm o de 1-25 ppm de amoníaco. A medida que se elimina el amoníaco, la sal de amoníaco del agente activo se convierte de nuevo a su forma de ácido libre en la SD. En algunas modalidades, al menos el 90 % en peso, al menos el 95 % en peso, al menos el 97 % en peso, al menos el 98 % en peso o al menos el 99 % en peso del agente activo se convierte de nuevo a la forma de ácido libre a medida que se elimina el amoníaco de la dispersión sólida pulverizada. En algunas modalidades, del 90-100 % en peso, del 95-100 % en peso, del 97-100 % en peso, del 98-100 % en peso o del 99-100 % en peso del agente activo se convierte de nuevo a su forma de ácido libre a medida que se elimina el amoníaco. Si el polímero de dispersión incluye grupos ácidos, esos grupos también pueden convertirse de nuevo a la forma ácida.

Existe una correlación entre la cantidad de amoníaco restante en el producto y el peso molecular del agente activo. Por ejemplo, si se elimina suficiente amoníaco para convertir el 95 % en peso del agente activo a su forma de ácido libre, una SD que incluya una masa determinada de un agente activo de bajo peso molecular retendrá un nivel de ppm de amoníaco más alto que una SD que incluya la misma masa de un agente activo de alto peso molecular. Si la SD incluye 100 g de un agente activo que tiene un peso molecular de 250 g/mol y queda un 5 % en peso como sal de amoníaco, la SD retendrá 0,02 moles de amoníaco. Si la SD incluye 100 g de un agente activo que tiene un peso molecular de 500 g/mol y queda un 5 % en peso como sal de amoníaco, la SD retendrá 0,01 moles de amoníaco.

En determinadas modalidades, la SD comprende además el solvente residual. La inclusión del solvente residual puede ser indeseable. Para eliminar el solvente residual y el amoníaco pueden usarse procesos separados. Alternativamente, al menos una porción del solvente residual y el amoníaco pueden eliminarse en un solo proceso. En algunas modalidades, la eliminación de solvente se produce mucho más rápidamente que la eliminación del amoníaco en las mismas condiciones. En determinadas modalidades, todo o sustancialmente todo (por ejemplo, al menos el 95 %) del solvente residual se elimina con el amoníaco. Por ejemplo, el contenido de metanol puede reducirse a menos del 0,3 % en peso en menos de 30 minutos en condiciones de temperatura y humedad relativa que requieren de 4-48+ horas

para reducir el amoníaco a niveles ≤ 500 ppm. Por lo tanto, puede realizarse un proceso único con condiciones seleccionadas para lograr un nivel deseado de amoníaco dentro de un período de tiempo razonable.

En algunas modalidades, el amoníaco residual se elimina mediante el calentamiento de la SD a una temperatura dentro de un intervalo de 30-70 °C durante un período de tiempo suficiente para formar el producto que comprende ≤ 500 ppm de amoníaco. Ventajosamente, la temperatura se selecciona de manera que no se produzca una degradación térmica apreciable del agente activo durante el proceso de eliminación del amoníaco. El solvente residual puede eliminarse a medida que se elimina el amoníaco. En algunas modalidades, la temperatura está dentro de un intervalo de 40-60 °C. En algunas modalidades, la SD se mantiene a 10-75 % de humedad relativa (RH) durante el proceso de eliminación del amoníaco y el solvente. En determinadas modalidades, la SD se mantiene a 10-60 % RH, 10-50 % RH, 15-50 % RH o 15-30 % RH.

La eliminación del amoníaco se realiza durante un período de tiempo suficiente para reducir el contenido de amoníaco a ≤ 500 ppm. El contenido de amoníaco puede medirse mediante cualquier método adecuado, tal como con un electrodo selectivo de iones de amoníaco (ISE). En algunas modalidades, el amoníaco se mide al disolver una cantidad conocida de la SD en una base acuosa diluida (por ejemplo, NaOH 0,1 M) y al obtener una lectura en milivoltios con el ISE. La lectura se compara con una curva estándar preparada a partir de soluciones con concentraciones de amoníaco conocidas para determinar la cantidad de amoníaco que queda en la SD. En algunas modalidades, el período de tiempo es de 2-60 horas, tal como de 4-60 horas o de 4-48 horas.

En algunas modalidades, eliminar el amoníaco residual comprende además soplar un gas de barrido a través de la SD durante al menos una porción del período de tiempo. Convenientemente, el gas de barrido es inerte con respecto a la SD. Los gases de barrido adecuados incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, argón, dióxido de carbono, aire y sus combinaciones.

En algunas modalidades, el gas de barrido comprende además vapor de agua (por ejemplo, agua suficiente para proporcionar 10-50 % RH durante el proceso de eliminación del amoníaco y el solvente) y/o un vapor de solvente orgánico volátil (por ejemplo, vapor de metanol). Sin desear estar ligado a ninguna teoría o mecanismo de acción, la inclusión del vapor de agua o vapor de solvente orgánico volátil en el gas de barrido puede reducir la temperatura de transición vítrea de las partículas de la SD, de esta manera aumenta la velocidad de difusión del amoníaco residual y/o del solvente residual en las partículas. Como resultado, puede aumentarse la transferencia de masa del amoníaco y/o el solvente residual fuera de las partículas, lo que resulta en una eliminación más rápida del amoníaco y/o del solvente residual.

En algunas modalidades, los parámetros de secado (tiempo, temperatura, humedad relativa y/o composición del gas de barrido) pueden depender al menos en parte de la pKa del agente activo, la composición del polímero de dispersión, la identidad de cualquier excipiente, las relaciones de masa de los componentes y/o la morfología de las partículas (por ejemplo, tamaño de las partículas). Por ejemplo, el tiempo puede aumentar a medida que aumenta el tamaño de las partículas. Adicionalmente, en al menos algunas SD, el polímero de dispersión afecta el tiempo. Por ejemplo, se descubrió que se necesitaba más tiempo para eliminar el amoníaco de una SD que comprendía PVP-VA que de una SD comparable que comprendía HPMCAS. Aumentar la temperatura y/o la RH puede disminuir el tiempo para eliminar una cantidad deseada de amoníaco.

La eliminación del amoníaco (y solvente) puede realizarse mediante el uso de cualquier aparato adecuado, por ejemplo, un secador de bandeja, una cámara de secado con agitación mecánica, un secador de tambor, un lecho fluidizado, un aparato de secado con una cinta transportadora que pasa a través del aparato y similares. La lista anterior no pretende indicar que todas las modalidades son equivalentes y/o igualmente adecuadas. En algunas modalidades, se utiliza un secador de bandeja o una cámara de secado con agitación mecánica. Cuando se utiliza una cámara de secado con agitación mecánica, las partículas de la SD se introducen en una cámara de secado que tiene una pared externa. El gas de barrido fluye a través de la cámara de secado y las partículas circulan dentro de la cámara de secado por medio de un agitador mecánico independiente de la pared.

IV. Agentes activos

Las modalidades del proceso descrito se usan para formar dispersiones sólidas pulverizadas (SD) que comprenden un agente activo. Por "agente activo" se entiende un fármaco, medicamento, producto farmacéutico, agente terapéutico, nutraceutico, agroquímico, fertilizante, pesticida, herbicida, nutriente u otro compuesto que se desee formular como una SD. El agente activo puede ser una "molécula pequeña", que generalmente tiene un peso molecular de 2000 Daltons o menos. En algunas modalidades, las SD fabricadas mediante ciertos de los procesos descritos comprenden dos o más agentes activos.

Las modalidades de los procesos descritos son particularmente adecuadas para agentes activos ácidos que tienen una forma cristalina o de ácido libre $pK_a \leq 7$. En algunas modalidades, la forma de ácido libre del agente activo tiene una pK_a dentro de un intervalo de 3-7.

El agente activo puede ser un agente cristalino con una solubilidad en forma de ácido libre en uno o más alcoholes

C₁-C₃ de ≤ 40 mg/ml a temperatura ambiente (por ejemplo, 20-25 °C). El término "cristalino" se refiere a un material sólido en el que los átomos o moléculas están dispuestos en un patrón definido que se repite regularmente en tres dimensiones. En algunas modalidades, el agente activo tiene una solubilidad en forma de ácido libre en uno o más alcanos C₁-C₅ de ≤ 30 mg/ml, ≤ 20 mg/ml, ≤ 10 mg/ml, ≤ 5 mg/ml, $\leq 2,5$ mg/ml o ≤ 1 mg/ml a temperatura ambiente.

5 En determinadas modalidades, el agente activo tiene una solubilidad en forma de ácido libre en uno o más alcanos C₁-C₃ dentro de un intervalo de 0,0001-40 mg/ml, 0,001-40 mg/ml, 0,001-30 mg/ml, 0,001-20 mg/ml, 0,001-10 mg/ml, 0,01-10 mg/ml, 0,1-10 mg/ml, 0,01-5 mg/ml, 0,01-2,5 mg/ml o incluso 0,01-1 mg/ml a temperatura ambiente (por ejemplo, una temperatura de 20-25 °C).

10 V. Polímeros de Dispersión

Las modalidades del proceso descrito se usan para formar SD que comprenden un polímero en dispersión. En algunas modalidades, la SD comprende una pluralidad de polímeros de dispersión. Los polímeros de dispersión adecuados para usar en las SD formadas mediante los métodos descritos deben ser inertes, en el sentido de que no reaccionan químicamente con el agente activo de manera adversa.

15 Los polímeros de dispersión adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), ftalato de acetato de celulosa (CAP), carboximetil etil celulosa (CMEC), polivinilpirrolidona (PVP), poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo) (PVP-VA), poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) (PMMAMA), poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) o cualquiera de sus combinaciones. Los polímeros PMMAMA adecuados incluyen, pero no se limitan a, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1 (polímero Eudragit®L100, Evonik Industries AG) y poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2 (polímero Eudragit®S100). En algunas modalidades, el poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) es poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1. La lista anterior no pretende indicar que todas las modalidades son equivalentes y/o igualmente adecuadas. En algunas modalidades, el polímero de dispersión comprende HPMCAS o PVP-VA.

VI. Excipientes

30 En algunas modalidades, las SD comprenden además uno o más excipientes además del agente activo y los polímeros de dispersión. Los excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, diluyentes, desintegrantes, deslizantes, surfactantes, recubrimientos, colorantes, saborizantes y sus combinaciones.

35 Los surfactantes ejemplares incluyen ácidos grasos, sulfonatos de alquilo y surfactantes comerciales tales como los vendidos bajo nombres comerciales tales como cloruro de bencetonio (Hyamine® 1622, disponible en Lonza, Inc., Fairlawn, Nueva Jersey, docusato de sodio (disponible en Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, MO) y ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno (surfactante Tween®, disponible en ICI Americas Inc., Wilmington, DE, Liposorb® P-20, disponible en Lipochem Inc., Patterson, NJ, y Capmul® POE-0, disponible en Abitec Corp., Janesville, WI), ésteres de sorbitán (tales como Span® 20 (monolaurato de sorbitán), 40 (monopalmitato de sorbitán), 60 (monoestearato de sorbitán), 65 (triestearato de sorbitán), 80 (monooleato de sorbitán) y 85 (trioleato de sorbitán), surfactantes no iónicos, disponibles en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), y surfactantes naturales tales como ácido taurocólico sódico, 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfolcolina, lecitina y otros fosfolípidos, y mono- y diglicéridos. Ejemplos de aglutinantes incluyen metilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón y gomas tales como goma guar y tragacanto. Ejemplos de deslizantes incluyen talco, sílice coloidal, estearato de magnesio y estearato de calcio.

45 Ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato de almidón sódico, alginato sódico, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa y croscarmelosa sódica. Ejemplos de otros materiales de matriz, rellenos o diluyentes incluyen lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina, difosfato de calcio, silicato de calcio, silicato de aluminio hidratado, bentonita, hectorita, montmorillonita, trisilicato de magnesio, óxido de magnesio y almidón.

50 VII. Dispersiones sólidas pulverizadas (no reivindicadas)

Las dispersiones sólidas pulverizadas preparadas mediante modalidades del método descrito comprenden un agente activo, un polímero de dispersión y ≤ 500 ppm de amoníaco. En algunas modalidades, la SD comprende ≤ 400 ppm, ≤ 300 ppm, ≤ 200 ppm, ≤ 100 ppm o incluso ≤ 50 ppm de amoníaco.

55 En algunas modalidades, el agente activo es un agente ácido con una pKa ≤ 7 y una solubilidad en forma de ácido libre ≤ 10 mg/ml en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o cualquiera de sus combinaciones. En algunas modalidades, la SD comprende al menos 0,5 % en peso del agente activo, tal como al menos 1 % en peso, al menos 5 % en peso, al menos 10 % en peso, al menos 25 % en peso o al menos 50 % en peso del agente activo. En determinadas modalidades, la SD comprende del 0,5-95 % en peso del agente activo, tal como del 1-95 % en peso, 5-95 % en peso, 10-95 % en peso o 25-95 % en peso del agente activo.

65 En algunas modalidades, al menos el 90 % en peso del agente activo en la SD está en su forma de ácido libre. En determinadas modalidades, al menos el 95 % en peso, al menos el 97 % en peso, al menos el 98 % en peso o al menos el 99 % en peso del agente activo está en su forma de ácido libre. Por ejemplo, del 90-100 % en peso, 95-100 % en peso, 97-100 % en peso, 98-100 % en peso o 99-100 % en peso del agente activo puede estar en su forma de

ácido libre en la dispersión pulverizada.

La SD comprende además un polímero de dispersión. En algunas modalidades, el polímero de dispersión comprende acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), ftalato de acetato de celulosa (CAP), carboximetil etil celulosa (CMEC), polivinilpirrolidona (PVP), poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo) (PVP-VA), poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, o cualquiera de sus combinaciones. En determinadas modalidades, la SD comprende dos o más polímeros de dispersión. La SD puede comprender además uno o más excipientes.

En algunas modalidades, la SD comprende, consiste esencialmente en, o consiste en el agente activo, el(los) polímero(s) de dispersión, ≤ 500 ppm de amoníaco y no más que cantidades traza (≤ 50 ppm) de solvente. "Consiste esencialmente en" significa que la SD no incluye componentes que afecten materialmente las propiedades de la SD. Por tanto, la SD no incluye, por ejemplo, polímeros distintos del polímero de dispersión, o un agente activo con una $pK_a > 7$. Sin embargo, la SD puede incluir trazas (por ejemplo, < 500 ppm) de otros componentes que no afectan materialmente las propiedades de la SD, como cantidades menores de impurezas presentes en los materiales usados para fabricar la SD. En determinadas modalidades, la SD comprende, consiste esencialmente en, o consiste en el agente activo, los polímeros de dispersión, ≤ 50 ppm de amoníaco y ≤ 5 ppm de solvente. En una modalidad independiente, la SD comprende, consiste esencialmente en, o consiste en el agente activo, los polímeros de dispersión, uno o más excipientes, ≤ 500 ppm de amoníaco y no más que cantidades trazas (≤ 50 ppm) de solvente. En otra modalidad independiente, la SD comprende, consiste esencialmente en, o consiste en el agente activo, los polímeros de dispersión, uno o más excipientes, ≤ 50 ppm de amoníaco y ≤ 5 ppm de solvente.

El agente activo en la SD puede ser cristalino, amorfo o cualquier estado intermedio. En determinadas modalidades, el agente activo en la SD es amorfo o sustancialmente (es decir, al menos 90 % en peso) amorfo. En una modalidad, el agente activo se dispersa molecularmente por toda la SD. En una modalidad independiente, la SD es una dispersión secada por pulverización que comprende una pluralidad de partículas, en donde al menos algunas de las partículas incluyen dominios del agente activo. Los dominios del agente activo pueden comprender agente activo amorfo, agente activo cristalino o una combinación del agente activo amorfo y cristalino. En algunas modalidades, al menos el 90 % en peso, tal como el 90-100 % en peso, el 90-99,9 % en peso o el 90-99,5 % en peso, del agente activo en los dominios del agente activo es amorfo.

En algunas modalidades, una SD preparada mediante el método descrito tiene ventajas en comparación con las SD preparadas mediante otros métodos, tales como las SD que comprenden una sal del agente activo preparada con un contraión no volátil, por ejemplo, Na^+ o K^+ , o las SD preparadas mediante la pulverización de la forma de ácido libre del agente activo. Por ejemplo, las modalidades de las SD descritas en la presente descripción pueden tener una mayor potencia y/o una mayor estabilidad física (por ejemplo, higroscopicidad disminuida) con relación a una SD que comprende una sal del agente activo. En algunas modalidades, las modalidades de las SD incluyen un porcentaje mayor del agente activo en comparación con las SD preparadas a partir de la forma de ácido libre del agente activo donde las restricciones de solubilidad limitan la concentración del agente activo en la solución de pulverización y la subsecuente dispersión sólida.

VIII. Ejemplos

Métodos de caracterización:

Análisis GC: Se usó cromatografía de gases en espacio de cabeza (GC) para cuantificar las cantidades de metanol residual presentes en las muestras de prueba. Las muestras de la GC se retiraron del secador de bandeja a intervalos de tiempo regulares y se selló herméticamente una muestra de 10-60 mg de masa conocida en un vial de espacio de cabeza de 20 ml. Las muestras se disolvieron en 4 ml de N-N-dimetilacetamida inyectada a través de los septos de PTFE/silicona. Se usó una GC Agilent® G7890 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) equipada con un muestreador de espacio de cabeza automatizado con una columna DB-624 (30 m x 0,32 mm ID x 1,8 μ m) y un detector de ionización de llama. El solvente residual presente en una muestra se cuantificó mediante el uso de una curva estándar de 6 puntos de muestras de espacio de cabeza con contenido de solvente conocido.

PXRD: La difracción de rayos X en polvo (PXRD) se realizó en un difractómetro de rayos X Rigaku® Miniflex® 600 (Rigaku Corporation, Tokio, Japón) equipado con un detector lineal de alta velocidad D/tex operado en modo theta/2-theta. Las muestras se extendieron sobre un soporte de fondo cero de 0,5 mm. Los análisis se realizaron mediante el uso de radiación Cu K-alfa a 600 W (40 kV y 15 mA), y con una rendija dispersiva de 1,25°, una rendija de dispersión de 8,0 mm y una rendija de soler de 5° tanto en el haz incidente como en el difractado, y una Lámina de Ni de 15 micras para filtrar el haz difractado de Cu K-beta. Las muestras se escanearon de 3° a 40° 2 θ con un tamaño de paso de 0,02° 2 θ a 2,5°/min.

Cuantificación del amoníaco: Método de Electrodo Selectivo de Iones (ISE): La cuantificación de amoníaco en las muestras de la SDD se logró mediante el uso de un electrodo selectivo de iones de amoníaco, Orion® 9512HPBNWP (ThermoFisher Scientific) y un medidor Beckman Coulter modelo PHI410. El ISE se calibró mediante el uso de un

estándar primario de sulfato de amonio del espectro químico. Las soluciones acuosas de concentración conocida de amoniaco en hidróxido de sodio 0,1 M se midieron en milivoltios y los valores se usaron para generar una curva estándar lineal. Se disolvieron muestras de la SDD de masa conocida en hidróxido de sodio 0,1 molar y después se analizaron mediante el uso del ISE. Las lecturas de milivoltios se registraron y después se convirtieron a concentración. Las concentraciones de amoniaco en la SDD se informan como partes por millón (ppm).

Ejemplo 1

Mejora de la concentración de sulfasalazina en metanol con amoniaco

Se preparó una solución saturada de sulfasalazina (Spectrum Chemical) en metanol con un exceso de sulfasalazina cristalina. Después de la centrifugación, el análisis del sobrenadante mediante métodos termogravimétricos dio una solubilidad cristalina de aproximadamente 1,0 mg/ml en metanol.

Se preparó una segunda mezcla de sulfasalazina en metanol mediante la agitación de 656,0 mg de sulfasalazina (1,65 mmol) en 14,00 ml de metanol. A este lodo se le añadieron 0,825 ml de amoniaco 2,14 M (1,76 mmol) en metanol con agitación, lo que resultó en la disolución completa de la sulfasalazina en 1 minuto. La concentración de sulfasalazina es superior a 43 mg/ml en metanol. El aumento observado en la solubilidad de la sulfasalazina en metanol en presencia de amoniaco fue de aproximadamente 43 veces.

Ejemplo 2

Mejora de la concentración de piroxicam en metanol con amoniaco

Se preparó una solución saturada de piroxicam (Spectrum Chemical) en metanol con exceso de piroxicam cristalino. Después de la centrifugación, el análisis del sobrenadante mediante métodos termogravimétricos dio una solubilidad cristalina de aproximadamente 2,1 mg/ml en metanol.

Se preparó una segunda mezcla de piroxicam en metanol mediante la agitación de 661,8 mg de piroxicam (2,00 mmol) en 15,00 ml de metanol. A este lodo se le añadió 1,0 ml de amoniaco 2,14 M (2,14 mmol) en metanol con agitación, lo que resultó en una solución amarilla transparente en 1 minuto. La concentración de piroxicam es superior a 41 mg/ml en metanol. El aumento observado de la solubilidad del piroxicam en metanol en presencia de amoniaco fue superior a 19 veces.

Ejemplo 3

Piroxicam/PVP-VA65 SDD con amoniaco como coadyuvante de procesamiento

Una solución de pulverización se preparó mediante la disolución 16,02 gramos del copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo Kollidon® VA-64 (BASF Corp.) en 475,07 g de metanol. A esta solución se le añadió 4,00 g, 12,07 mmol, de piroxicam, lo que resultó en una suspensión de piroxicam. A la suspensión se le añadieron 6,00 ml de amoniaco 2,14 M (12,84 mmol) en metanol (Aldrich Chemical) con agitación, lo que resultó en una solución amarilla transparente.

La solución se bombeó a una cámara de secado por pulverización a escala de laboratorio mediante el uso de una presión de cabeza de 150 psi en un recipiente de solución. El régimen de flujo de la solución se estimó en 30 g/min. La solución de fármaco/polímero se atomizó a través de una tobera de presión y giro Schlick modelo 121, tamaño 2,0. Se introdujo gas nitrógeno calentado en la cámara de acero inoxidable de 0,3 m de diámetro a una temperatura de 139 °C y un régimen de flujo de 500 g/min. La temperatura de salida del gas que salió de la cámara fue de 45 °C. La dispersión sólida se recolectó mediante el uso de un ciclón para separar las partículas sólidas de la corriente de gas y se almacenó en un contenedor sellado a 2-8 °C.

Ejemplo 4

Piroxicam/HPMCAS SDD con amoniaco como coadyuvante de procesamiento

Una solución de pulverización se preparó mediante la disolución de 16,00 g de HPMCAS-M (Shin-Etsu ACOAT®) en 468,01 g de metanol. A esta solución se le añadieron 4,00 g, 12,07 mmol, de piroxicam, lo que resultó en una suspensión del agente activo. A la suspensión se le añadieron 14,82 ml de amoniaco 2,14 M (31,71 mmol) en metanol (Aldrich Chemical) con agitación, lo que resultó en una solución amarilla ligeramente turbia. Esta cantidad de amoniaco se usó para neutralizar tanto el agente activo como el polímero.

La solución se bombeó a una cámara de secado por pulverización a escala de laboratorio mediante el uso de una presión de cabeza de 150 psi en un recipiente de solución. El régimen de flujo de la solución se estimó en 30 g/min. La solución de fármaco/polímero se atomizó a través de una tobera de presión y giro Schlick modelo 121, tamaño 2,0. Se introdujo gas nitrógeno calentado en la cámara de acero inoxidable de 0,3 m de diámetro a una temperatura de

139 °C y un régimen de flujo de 500 g/min. La temperatura de salida del gas que salió de la cámara fue de 45 °C. La dispersión sólida se recolectó mediante el uso de un ciclón para separar las partículas sólidas de la corriente de gas y se almacenó en un contenedor sellado a 2-8 °C.

5 Ejemplos 5-10

Eliminación del amoníaco

10 Se eliminó el amoníaco de las dispersiones secadas por pulverización mediante el uso de una cámara ambiental ES2000 de Environmental Specialties, Inc. en tres condiciones diferentes. Se mantuvo una temperatura y humedad relativa (RH) constantes en la cámara de secado para las tres condiciones probadas: 40 °C y 15 % RH, 50 °C y 30 % RH, y 60 °C y 30 % RH.

15 En cada conjunto de condiciones, se eliminaron muestras de las dispersiones secadas por pulverización de la cámara ambiental en intervalos de tiempo de 0 horas, 4 horas, 8 horas, 24 horas y 48 horas. Las muestras se almacenaron en viales sellados para el análisis del amoníaco residual mediante el uso de un electrodo selectivo de iones como se describió anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Tabla 1							
Ej.	SDD	NH ₃ de eliminación	ppm NH ₃ 0 horas	ppm NH ₃ 4 horas	ppm NH ₃ 8 horas	ppm NH ₃ 24 horas	ppm NH ₃ 48 horas
5	Piroxicam PVP-VA 64	40 °C 15 % RH	6550	3630	3010	1560	1080
6	Piroxicam HPMCAS	40 °C 15 % RH	4850	760	390	70	34
7	Piroxicam PVP-VA 64	50 °C 30 % RH	5640	2480	1910	546	185
8	Piroxicam HPMCAS	50 °C 30 % RH	4540	320	100	14	10
9	Piroxicam PVP-VA 64	60 °C 30 % RH	5720	580	160	47	33
10	Piroxicam HPMCAS	60 °C 30 % RH	4750	24	10	10	10

La Figura 1 es un espectro PXRD de la SDD del Ejemplo 7 después de 48 horas a 50 °C, 30 % RH. La Figura 2 es un espectro PXRD de la SDD del Ejemplo 8 después de 48 horas a 50 °C, 30 % RH. La falta de picos agudos en los espectros sugiere que las muestras son amorfas.

40 Ejemplo 11

Eliminación de solventes

45 Para demostrar las diferencias significativas en el tiempo y las condiciones necesarias para eliminar el solvente y el amoníaco de las SD, se fabricó un segundo conjunto de SDD de piroxicam que contenían polímero HPMCAS o PVPVA-64 mediante el uso de los mismos procedimientos y cantidades en los Ejemplos 3 y 4. Las SDD húmedas se transfirieron inmediatamente a la cámara ambiental ES2000 ajustada a 40 °C/15 % RH. Las muestras de la GC se tomaron en los puntos temporales de 0, 0,5, 1, 2 y 4 horas. El contenido de solvente inicial de las SDD fue aproximadamente 1-2 % en peso de metanol. No se detectó metanol en las muestras durante todos los puntos temporales de 0,5 horas y más, lo que indica que el metanol se ha eliminado muy por debajo de la especificación ICH (Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano) de 0,3 % en peso dentro de 30 minutos en estas condiciones de secado.

55 Aunque se usó el mismo equipo para eliminar el solvente residual y el amoníaco residual de la SDD, está claro que existen diferencias significativas en las condiciones y tiempos de procesamiento necesarios para lograr niveles bajos aceptables de cada uno. Por ejemplo, se monitorizó la eliminación del metanol de las SDD preparadas mediante el método en los Ejemplos 3 y 4, y en ambos casos el metanol residual estaba muy por debajo de la especificación ICH de 0,3 % en peso después de solo 30 minutos en la secadora a 40 °C/15 % RH. En estas condiciones, la eliminación del amoníaco hasta alcanzar un valor objetivo de menos de 500 ppm de amoníaco es más de 8 veces más lenta que el tiempo necesario para eliminar el metanol de la SDD de HPMCAS (Tabla 1, Ejemplo 6). En el caso del PVP-VA 64 SDD, se requieren condiciones de mayor tiempo, > 24 horas y altas temperaturas/humedad (50 °C/30 % RH) (Tabla 1, Ejemplo 7). Esto equivale a más de 48 veces más tiempo que la eliminación de metanol a 40 °C/15 % RH. Para alcanzar un valor objetivo más preferido de menos de 100 ppm de amoníaco en la SDD, el tiempo requerido con la SDD de HPMCAS se aproxima a las 24 horas a 40 °C/15 % RH (Tabla 1, Ejemplo 6), que es 48 veces más largo que la eliminación de metanol. Para el PVP-VA SDD, alcanzar un valor por debajo de 100 ppm de amoníaco mediante el

uso de condiciones de 50 °C/30 % RH (Tabla 1, Ejemplo 7) requeriría mucho más de 48 horas de procesamiento, que es 98 veces más que la eliminación de metanol. Para llevar los tiempos de procesamiento para las SDD de PVP-VA dentro de un período de 24 horas, las condiciones de procesamiento deben aumentarse a 60 °C/30 % RH (Tabla 1, Ejemplo 9), que es mucho más alto de lo que se requiere para la eliminación de metanol.

5 En vista de las muchas modalidades posibles a las cuales pueden aplicarse los principios de la invención descrita, debe reconocerse que las modalidades ilustradas son solo ejemplos preferidos de la invención y no deben tomarse como limitantes del alcance de la invención. Más bien, el alcance de la invención se define por las reivindicaciones
10 siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una dispersión sólida pulverizada, que comprende:
 - combinar un agente activo, un polímero de dispersión, una cantidad de amoníaco y un solvente para formar una solución de pulverización, en donde
 - el solvente comprende un alcohol C₁-C₃,
 - el agente activo, en forma de ácido libre, tiene una pKa ≤ 7 y una solubilidad ≤ 40 mg/ml en el solvente seleccionado entre metanol, etanol, n-propanol y/o isopropanol a una temperatura de 20-25 °C, y
 - la cantidad de amoníaco es suficiente para solubilizar el agente activo en el solvente, dicho amoníaco está presente en una cantidad de:
 - al menos 0,95 equivalentes molares con relación a la suma de los grupos ácidos del agente activo; o
 - al menos 0,95 equivalentes molares con relación a una suma de los grupos ácidos en el agente activo y cualquier grupo ácido en el polímero de dispersión; o
 - de 0,95 a 10 equivalentes molares con relación a una suma de los grupos ácidos en el agente activo y cualquier grupo ácido en el polímero de dispersión; o
 - al menos 0,95 equivalentes molares con relación a una suma de los grupos ácidos en una cantidad del agente activo que excede la solubilidad en forma de ácido libre del agente activo en el solvente y cualquier grupo ácido en el polímero de dispersión;
 - pulverizar la solución de pulverización para formar una dispersión sólida pulverizada que comprende el agente activo, el polímero de dispersión y amoníaco; y
 - eliminar el amoníaco residual de la dispersión sólida pulverizada para formar un producto que comprende una dispersión sólida del agente activo y el polímero de dispersión, el producto comprende ≤ 500 ppm de amoníaco, en donde eliminar el amoníaco residual comprende calentar la dispersión sólida pulverizada a una temperatura dentro de un intervalo de 30-70 °C y una humedad relativa (RH) dentro de un intervalo de 10-75 % durante 2 a 60 horas para formar el producto que comprende ≤ 500 ppm de amoníaco.
2. El método de la reivindicación 1, en donde al menos el 90 % en peso del agente activo en el producto está en forma de ácido libre.
3. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el solvente comprende el alcohol C₁-C₃ y un cosolvente.
4. El método de la reivindicación 3, en donde el cosolvente comprende agua, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de metilo, 1,3-dioxolano, acetona, metiletilcetona o cualquiera de sus combinaciones.
5. El método de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde el solvente comprende 0,01-30 % en peso de agua, con el resto que es alcohol C₁-C₃.
6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el agente activo tiene una solubilidad en la solución de pulverización al menos 2 veces mayor que una solubilidad de una forma de ácido libre del agente activo en el solvente sin amoníaco.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la solución de pulverización tiene un contenido de sólidos disueltos dentro de un intervalo de 2-40 % en peso, en donde 0,5-95 % en peso de los sólidos disueltos es el agente activo.
8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la solución de pulverización comprende 0,5-20 % en peso del agente activo.
9. El método de la reivindicación 1, en donde eliminar el amoníaco residual comprende además soplar un gas de barrido a través de la dispersión sólida pulverizada mientras se calienta la dispersión sólida pulverizada a la temperatura y RH.
10. El método de la reivindicación 9, en donde el gas de barrido, cuando comprende nitrógeno, argón, dióxido de carbono, aire o cualquiera de sus combinaciones, comprende además vapor de agua o un vapor de solvente orgánico volátil.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde al menos una porción del solvente residual se elimina simultáneamente con la eliminación del amoníaco residual de la dispersión sólida pulverizada.
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el polímero de dispersión comprende acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), ftalato de acetato de celulosa (CAP), carboximetil etil celulosa (CMEC), polivinilpirrolidona (PVP), poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo) (PVP-VA), poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) o cualquiera de sus combinaciones.

13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde:
la solución de pulverización comprende además uno o más excipientes; y
la cantidad de amoníaco es al menos 0,95 equivalentes molares con relación a una suma de los grupos ácidos
en el agente activo, cualquier grupo ácido en el polímero de dispersión y cualquier grupo ácido en uno o más
excipientes.

5



FIGURA 1

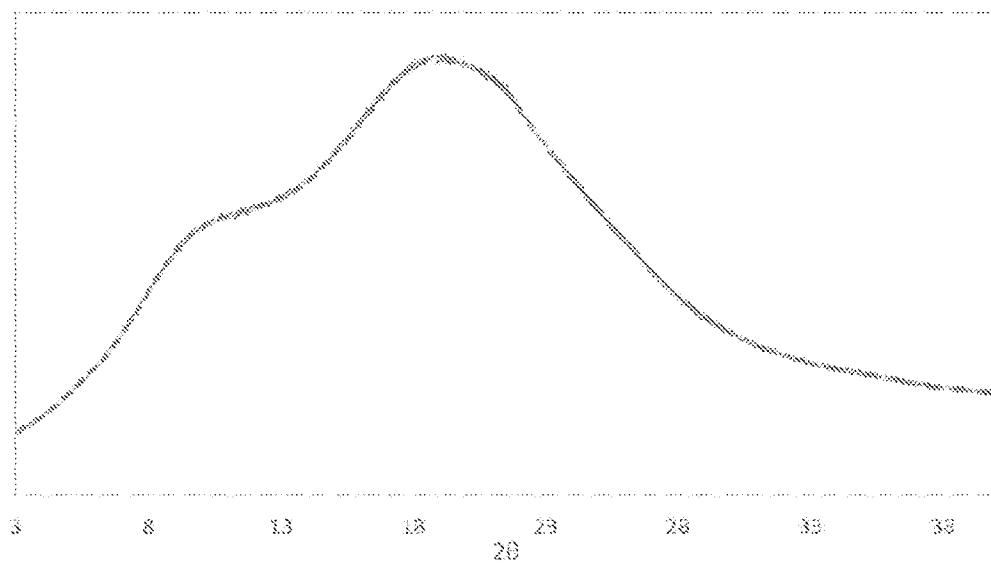


FIGURA 2