

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2014.03.31	(73) Titular(es): HOVIONE FARMACIÊNCIA, S.A.	
(30) Prioridade(s):	SETE CASAS 2674-506 LOURES	PT
(43) Data de publicação do pedido: 2015.09.30	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2018.10.30 212/2018	MARCIO TEMTEM	PT
	FILIPPE GASPAR	PT
	JOSÉ LUÍS SANTOS	PT
	(74) Mandatário:	

(54) Epígrafe: **PROCESSO DE SECAGEM POR ATOMIZAÇÃO PARA A PRODUÇÃO DE PÓS COM PROPRIEDADES MELHORADAS.**

(57) Resumo:

UM MÉTODO APERFEIÇOADO DE SECAGEM POR ATOMIZAÇÃO PARA A PRODUÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS COM MAIOR DENSIDADE E PROPRIEDADES MELHORADAS QUE COMPREENDE A INTRODUÇÃO DE, PELO MENOS, UMA CORRENTE DE GÁS ADICIONAL, EM PELO MENOS, UMA DE VÁRIAS POSIÇÕES DE UM SECADOR POR ATOMIZAÇÃO, SEM INTERFERIR COM A REGIÃO DE ATOMIZAÇÃO.

Resumo

Processo de secagem por atomização para a produção de pós com propriedades melhoradas

Um método aperfeiçoado de secagem por atomização para a produção de dispersões sólidas amorfas com maior densidade e propriedades melhoradas que compreende a introdução de, pelo menos, uma corrente de gás adicional, em pelo menos, uma de várias posições de um secador por atomização, sem interferir com a região de atomização.

Descrição

Processo de secagem por atomização para a produção de pós com propriedades melhoradas

A presente invenção diz respeito ao campo técnico dos métodos de secagem. Mais particularmente, a presente invenção diz respeito ao campo técnico da secagem por atomização aplicada a princípios activos farmacêuticos (APIs), produtos intermediários de medicamentos e medicamentos.

O funcionamento convencional dos secadores por atomização utilizados na indústria farmacêutica usa exclusivamente o gás de secagem para secar e para o transporte pneumático do pó seco para um ciclone e / ou filtro de saco [Masters, K. "Spray drying handbook." (1991)]. Muitas vezes as condições de secagem necessárias para obter as propriedades desejadas (por exemplo densidade, tamanho de partícula) restringem a capacidade do processo e / ou conduzem a materiais que têm um teor maior do que desejável de solvente / água o que pode apresentar problemas de estabilidade, particularmente no processamento de dispersões sólidas amorfas. Além disso, o uso de caudais da solução de alimentação muito elevados conduz frequentemente, quando se secam solventes de ponto de ebulição elevado, tais como água, a problemas de condensação e à acumulação de material nas paredes do equipamento.

Em dispersões secas por atomização (Spray dried dispersions - SDD) o princípio activo farmacêutico (API) está molecularmente disperso numa matriz polimérica. O polímero é usado para estabilizar a forma amorfa e metaestável do API e também para manter a sobressaturação do API na solução / fluidos biológicos, aumentando assim a biodisponibilidade. A utilização de solventes inerente aos

processos de secagem por atomização contribui para o efeito de plasticização com uma correspondente diminuição indesejável, durante o processo de secagem, da temperatura de transição vítrea (T_g) das dispersões sólidas amorfas. A T_g é um dos atributos mais importantes de uma dispersão sólida amorfa uma vez que pode ser intrinsecamente relacionada com a mobilidade molecular do API e é uma das características que determina se uma formulação de uma dispersão seca por atomização é suficientemente estável para impedir a cristalização ao longo do período de vida útil do produto.

As operações tipicamente realizadas a jusante do passo de secagem por atomização num processo farmacêutico incluem mistura, compactação por rolos e a compressão ou enchimento de cápsulas. A capacidade de um material SDD fluir e ser processado no equipamento a jusante sem grandes dificuldades operacionais está intimamente relacionada com as propriedades do pó, nomeadamente o tamanho das partículas, densidade e equilíbrio de forças coesivas - adesivas entre os ingredientes e o equipamento. Estratégias baseadas em regras gerais para melhorar a fluidez indicam que tanto o tamanho como a densidade das partículas devem ser tão grandes quanto possível. No cenário mais favorável, o pó também teria a compressibilidade necessária (indicada pela relação entre a densidade aparente e a densidade após compressão "tap density") de modo a permitir a compressão directa.

Na literatura sobre secagem por atomização incluem-se um número de exemplos onde correntes de fluidos adicionais são adicionadas ao processo com o objectivo de reduzir a acumulação de pó nas paredes. Por exemplo, o pedido de patente US 5596817 descreve um processo onde a deposição do produto é minimizada pela injeção de gás a alta velocidade e baixo caudal na parte superior da câmara de secagem e perto das paredes da câmara, permitindo um efeito de varrimento eficaz. O pedido de patente US 3895994

descreve também um processo de secagem por atomização em que os depósitos de produto na parede do cilindro e a sua recirculação para a zona de alta temperatura são minimizadas através da introdução de correntes de gás a partir de entradas tangenciais dispostas em torno da extremidade de descarga do cilindro de secagem de atomização, de modo a girarem no interior do referido cilindro.

No entanto, nenhuma destas patentes discute especificamente os problemas associados com a secagem por atomização para produção de dispersões sólidas amorfas de princípios activos farmacêuticos e polímeros. As correntes de gás adicionais nestas patentes são utilizadas simplesmente para minimizar os depósitos de sólidos que se formam nas paredes dos secadores por atomização, e não para providenciar propriedades do pó melhoradas.

O estado da técnica inclui também um certo número de exemplos em que uma configuração modificada de secagem de atomização foi usada para otimizar as propriedades do pó. Por exemplo, o pedido de patente EP 0387950 descreve um dispositivo para a obtenção de um produto seco por atomização de densidade aparente pré-determinada. O atomizador encontra-se rodeado por um tubo de fornecimento de gás com um material em partículas seco. A proporção e a velocidade de colisão entre a suspensão gás-sólido e a solução atomizada permitem o controlo da densidade aparente do pó. O documento WO 2011/154014 descreve um processo de secagem por atomização, onde o gás de secagem fornecido à câmara de secagem é enriquecido em um ou mais solventes na forma de vapor de modo a ajustar as propriedades das partículas, nomeadamente, a sua densidade e o teor de solvente.

O pedido de patente US8337895 descreve um processo essencialmente destinado a produtos de inalação que compreende uma zona de condicionamento com humidade e temperatura controladas para controlar a secagem das

gotículas e promover o enriquecimento da superfície nos componentes activos, e uma zona de secagem para secar as gotículas que saem da zona de condicionamento. A zona de condicionamento compreende controlo da humidade, por exemplo através de uma entrada de ar húmido e/ou de um controlador de temperatura para controlar as condições na zona de condicionamento de modo a que as gotículas sequem mais lentamente na zona de condicionamento do que no secador. De acordo com este documento, a cinética de secagem pode ser usada para facilitar a difusão para a superfície de componentes com actividade superficial, facilitando as transformações amorfo-cristalino durante a produção de formulações de pó seco.

Em resumo, o estado da técnica só divulga estratégias para evitar a deposição de produto nas paredes do equipamento, ou para o ajuste de propriedades do pó com a introdução de solventes adicionais ou mudanças significativas na atomização e configuração do equipamento.

Os autores da presente invenção observaram que existe uma necessidade de processos de secagem por atomização mais simples, capazes de produzir materiais com maior densidade aparente, sem comprometer a capacidade do processo, o rendimento, e mais importante a qualidade do produto, particularmente o seu teor de material amorfo. Em particular, os inventores observaram que para processos de secagem por atomização para a produção de dispersões sólidas amorfas de princípios activos farmacêuticos e polímeros, há uma necessidade de produzir partículas secas por atomização com propriedades do pó melhoradas, tais como uma maior densidade aparente, temperatura de transição vítrea mais baixa e menor teor de solvente residual. Além disso, os inventores observaram que existe a necessidade de providenciar, através de um processo de secagem por atomização simples, pós secos por atomização com as propriedades referidas. Apesar de serem conhecidas no estado da técnica tentativas para melhorar as propriedades

do produto seco por atomização, estes processos são complexos e envolvem tipicamente a utilização de solventes adicionais no gás de secagem ou a introdução de material sólido perto do atomizador (WO2011 / 154014 e EP0387950), ou o controlo da cinética de secagem através de vários compartimentos no secador por atomização, tais como câmaras de secagem e de condicionamento separadas (US8337895). A invenção aqui descrita ultrapassa as deficiências identificadas no estado da técnica.

Sumário da invenção

De acordo com um aspecto da invenção, é apresentado um processo de secagem por atomização, compreendendo os passos de:

- a) providenciar uma mistura de alimentação que compreende um ou mais princípios activos farmacêuticos (API), um ou mais excipientes, ou misturas dos mesmos e um sistema de solventes que compreende pelo menos um solvente;
- b) alimentar a referida mistura de alimentação a um dispositivo de secagem por atomização que compreende uma câmara de secagem por atomização;
- c) atomizar a referida mistura de alimentação em gotículas usando um atomizador;
- d) secar as referidas gotículas com um gás de secagem para produzir partículas do referido um ou mais APIs, um ou mais excipientes, ou misturas dos mesmos;
- e) alimentar uma ou mais correntes de gás secundárias ao dispositivo de secagem por atomização em, pelo menos, um de vários locais no dispositivo de secagem por atomização;
- f) recuperar as referidas partículas a partir da câmara de secagem.

De preferência, a mistura de alimentação compreende um ou mais excipientes. De preferência, o um ou mais excipientes compreendem um ou mais polímeros.

De preferência, o passo d) do processo compreende a produção de dispersões sólidas amorfas de um ou mais APIs e, se estiverem presentes, um ou mais excipientes. De preferência, o processo é para a produção de dispersões sólidas amorfas com maior densidade aparente, em relação a um processo correspondente de secagem por atomização em que o passo e) da reivindicação 1 não está presente.

De preferência, o passo f) compreende a recuperação das referidas partículas a partir da câmara de secagem por atomização por recuperação das referidas partículas num recipiente ligado à câmara de secagem por atomização. Mais preferencialmente, o passo f) de recuperação das referidas partículas a partir da câmara de secagem por atomização compreende a passagem das referidas partículas através de um ciclone ou de um filtro de saco ligado à câmara de secador por atomização para um recipiente ligado ao ciclone ou ao filtro de saco.

De acordo com outro aspecto da invenção, é apresentado, um dispositivo de secagem por atomização que compreende pelo menos uma entrada da corrente de gás secundária em, pelo menos, um de vários locais no dispositivo de secagem por atomização.

De preferência, o dispositivo é para a produção de dispersões sólidas, com maior densidade aparente em relação a um dispositivo correspondente de secagem por atomização que não compreenda entradas de correntes de gás secundárias.

De acordo com outro aspecto da invenção, é apresentado o uso de um processo de acordo com a presente invenção para aumentar a densidade aparente de uma dispersão sólida amorfa de um princípio activo farmacêutico (API) e um ou mais excipientes em relação a um processo correspondente, onde não estão presentes uma ou mais correntes de gás secundárias, de modo a aumentar a estabilidade física amorfa das partículas recuperadas a partir da câmara de secagem por atomização em relação a um processo

correspondente, onde não estão presentes uma ou mais correntes de gás secundárias, e / ou para diminuir o teor de solvente residual das partículas recuperadas a partir da câmara de secagem por atomização em relação a um processo correspondente, onde não estão presentes uma ou mais correntes de gás secundárias.

De acordo com outro aspecto da invenção, é apresentada uma dispersão sólida amorfa que pode ser obtida pelo processo da invenção compreendendo pelo menos um princípio activo farmacêutico (API) e, pelo menos, um excipiente.

De acordo com outro aspecto da invenção, é apresentada uma dispersão sólida amorfa compreendendo pelo menos um princípio activo farmacêutico (API) e pelo menos um excipiente, em que a dispersão sólida amorfa tem uma densidade aparente maior do que 0.07 g / ml. De preferência, a dispersão tem uma densidade aparente maior do que 0.1 g / ml e, opcionalmente maior do que 0.15 g / ml. De preferência, a dispersão tem uma densidade aparente de 0.1 g / ml a 0,5 g / ml ou de 0.1 g / ml a 0,25 g / ml. De preferência, o pelo menos um excipiente compreende um polímero.

A presente invenção é um método aperfeiçoado de secagem por atomização para a produção de composições farmacêuticas, e em particular de dispersões sólidas amorfas, com maior capacidade e propriedades melhoradas do produto. Pelo menos uma corrente adicional de gás é adicionada em pelo menos um de vários locais num dispositivo de secagem por atomização, sem interferir com a região de atomização, permitindo a melhoria da capacidade do processo, da densidade do pó, e da estabilidade física amorfa devido á redução do teor residual de solvente. As propriedades do pó do produto seco por atomização são controladas através da localização da uma ou mais correntes de gás secundárias (otimizada de modo a evitar interferir com a região de atomização), caudal de alimentação e temperatura das correntes de gás secundárias.

A presente invenção utiliza a introdução de correntes de gás secundárias para diminuir localmente a saturação, reduzindo o teor de solventes em formulações farmacêuticas, tais como dispersões amorfas sólidas produzidas por secagem por atomização, reduzindo o efeito de plasticização e, portanto, as alterações indesejáveis no conteúdo amorfo.

Verificou-se que a densidade aparente do pó pode ainda ser aumentada por i) introdução da corrente adicional de gás mais afastada da região de atomização, ii) aumento do caudal da corrente adicional de gás, e iii) diminuição da temperatura da corrente adicional de gás.

O processo da presente invenção proporciona dispersões sólidas amorfas secas por atomização com maior densidade aparente, menor temperatura de transição vítrea, e / ou um teor de solvente residual inferior no produto seco por atomização em relação a um processo correspondente em que não são usadas pelo uma ou mais correntes de gás secundárias.

As expressões "processo correspondente, em que uma ou mais correntes de gás secundárias não estão presentes", "processo correspondente de secagem por atomização" e expressões semelhantes aqui utilizadas, referem-se a um processo de secagem por atomização idêntico com a exceção de que as correntes de gás secundárias (por exemplo, o passo e) do processo) não estão presentes.

Assim, por exemplo, quando se descreve um processo de secagem por atomização como "correspondendo a um outro processo de secagem por atomização, mas em que o passo e) não está presente", este refere-se um processo de secagem por atomização utilizando um dispositivo idêntico, e condições de secagem por atomização idênticas, sendo a presença de uma ou mais correntes de gás secundárias a única diferença entre os dois processos.

Por " região de atomização" queremos dizer o volume no interior da câmara de secagem por atomização que contém a

grande maioria das gotículas, localizado abaixo do atomizador.

O termo "densidade aparente", tal como aqui usado é um termo comum na área técnica , e refere-se à densidade de um material a granel, tal como um pó, que pode ter diferentes tamanhos de partículas, com vazios de tamanho irregular entre as diferentes partículas. A densidade aparente é definida como a massa total de uma amostra da material dividida pelo volume total do material.

Breve descrição das figuras

Fig. 1 Diagrama do processo da presente invenção.

Fig. 2 Termograma DSC do pó obtido no ensaio #8.

Descrição detalhada da invenção

Descrevendo agora a invenção com mais pormenor, na fig. 1, é mostrado um dispositivo de secagem por atomização que compreende uma câmara de secagem por atomização 10, onde uma mistura de alimentação sob a forma de uma corrente líquida 12 é atomizada em gotículas num atomizador e seca com gás de secagem 14, o qual é de preferência um gás de secagem em co-corrente. As propriedades das partículas secas são principalmente definidas numa região 16 na vizinhança do atomizador, aqui referida como a região de atomização. A região de atomização 16 é onde a maioria das partículas secas são formadas. O dispositivo de secagem por atomização também compreende meios para recuperar as partículas secas a partir da câmara de secagem por atomização. Na figura 1, as partículas secas são separadas do gás de secagem num ciclone 18 e recolhidas num recipiente 20, enquanto o gás de secagem sai do ciclone numa corrente de saída 24. No entanto, os meios para a recuperação de partículas secas a partir da câmara de secagem por atomização podem também tomar outras formas , que serão conhecidas dos peritos na matéria, tais como um filtro de saco.

A câmara de secagem por atomização mostrada na figura 1 compreende, preferencialmente, em relação à saída do gás de secagem, uma secção superior cilíndrica e uma secção inferior cónica. No entanto, formas e tipos alternativos de câmara de secagem de atomização estão também dentro do âmbito da invenção. Tais alternativas adequadas são do conhecimento do perito na matéria.

A câmara de secagem por atomização também compreende de preferência um atomizador do tipo atomizador de pressão (pressure nozzle), do tipo atomizador de dois-fluidos (two-fluid nozzle), ou do tipo rotativo. O atomizador é de preferência localizado centralmente no topo da câmara de secador por atomização.

Uma ou mais correntes de gás secundárias são adicionadas ao processo. De preferência, a uma ou mais correntes de gás secundárias são adicionados ao dispositivo de secagem por atomização em, pelo menos, um dos seguintes locais: i) na secção recta da câmara de secador por atomização (posição 26); ii) na secção cónica da câmara de secagem (posição 28); iii) na ligação entre a câmara de secagem e o ciclone (posição 30); iv) na ligação entre o ciclone e o recipiente de sólidos (posição 32); e v) no recipiente de sólidos (posição 34). No entanto, não são excluídos do âmbito da invenção outros locais no dispositivo de secagem por atomização para a adição de uma ou mais correntes de gás secundárias.

Num exemplo, a localização da uma ou mais correntes de gás secundárias pode ser seleccionada dependendo do objectivo da mesma. Por exemplo, pode ser pretendido o uso da uma ou mais correntes de gás secundárias para prevenir a condensação do produto seco por atomização na parte mais fria do dispositivo de secagem por atomização, como as posições 30, 32 e/ou 34 por adição de uma ou mais correntes de gás secundárias nessas posições.

Em mais detalhe, e referindo-se ainda a forma de realização da invenção apresentada na Fig. 1, o caudal e a temperatura

da corrente de gás secundária adicionada ao processo em qualquer uma das posições 26, 28, 30, 32 e 34 podem ser ajustados de forma independente para alcançar o efeito desejado, dependendo do caudal e da temperatura da corrente de líquida 12 e do gás de secagem 14. Em particular, o caudal da corrente adicionada na posição 34 pode ser ajustado numa gama que no seu limite superior promove a fluidização do pó no recipiente de sólidos 20, ao mesmo tempo que evita o refluxo para cima do pó para o ciclone.

Em mais detalhe, referindo-se ainda a forma de realização da invenção da Fig. 1, a corrente líquida 12 compreende um sistema de solvente que pode ser constituído por um solvente, ou mistura de solventes. A corrente líquida 12 compreende também pelo menos um princípio activo farmacêutico, ou pelo menos um excipiente e pelo menos, e preferencialmente pelo menos um API e um excipiente. O solvente ou mistura de solventes na corrente 12 pode ser água, solventes orgânicos, ou combinações dos mesmos. Preferencialmente o solvente compreende água, acetona, etil metil acetona, etanol, metanol, isopropanol, acetato de etilo, hexano, heptano, diclorometano, tetrahidrofurano, ou combinações dos mesmos. Ao entrar em contacto com o gás de secagem 14, a secagem das gotículas da mistura de alimentação produz dispersões sólidas amorfas dos princípios activos farmacêuticos activos em excipientes. O sistema de atomização pode ser do tipo pressão, do tipo dois-fluidos (mistura interna ou externa), do tipo rotativo ou qualquer outro mecanismo de atomização conhecido por um perito na matéria-

De preferência, o um ou mais excipientes compreendem um ou mais polímeros. Preferencialmente, a solução de um ou mais princípios activos farmacêuticos e um ou mais polímeros é seca por atomização para produzir uma dispersão sólida amorfa de um ou mais princípios activos farmacêuticos em um ou mais polímeros.

Polímeros adequados para uso nas formulações de acordo com a invenção incluem mas não estão limitados a: N-vinil lactona, copolímero de N-vinil lactona, éster de celulose, éter de celulose, óxido de polialquileno, poliacrilato, polimetacrilato, poliacrilamida, álcool polivinílico, polímero de acetato de vinilo, oligossacárido, polissacárido, homopolímero de N-vinil pirrolidona, copolímero de vinil N- pirrolidona, copolímero de N-vinilpirrolidona e acetato de vinilo, copolímero de N-vinil pirrolidona e propionato de vinilo, copolímero de enxerto de polietilenoglicol / polivinil caprolactama / acetato de polivinilo (por exemplo, Soluplus®), polivinilpirrolidona, hidroxialquilceluloses, hidroxipropilcelulose, hydroxialquillalquil cellulose, hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de celulose, succinato de celulose, acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, succinato de hidroxipropilmetilcelulose, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, copolímero de óxido de etileno e óxido de propileno, copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo, copolímero de ácido metacrílico / metacrilato de metilo, copolímero de butilmetacrilato / 2-dimetilaminoetil metacrilato, poli (acrilato de hidroxialquilo), poli (metacrilato de hidroxialquilo), polímeros reticulados de acrilato de alquilo (por exemplo, Permulen ® Carbopol ®), polímero de ácido acrílico reticulado com divinilglicol (por exemplo, Noveon ®), gelatina, copolímero de acetato de vinilo e ácido crotónico, acetato de polivinilo parcialmente hidrolisado, carragenina, Galactomanana, gomas de elevada viscosidade, goma xantana, ou uma combinação dos mesmos]

As vantagens da presente invenção incluem, mas não estão limitadas ao facto de permitir a produção de pós de alta densidade, devido à capacidade de se verificar uma saturação relativa do gás de secagem muito alta na região de atomização, sem comprometer o rendimento do processo. Os

pós de alta densidade são conhecidos por facilitar o processamento a jusante de operações farmacêuticas tais como por exemplo compressão, enchimento de cápsulas ou enchimento de saquetas.

Verificou-se que a densidade aparente do pó pode ser aumentada, se a introdução da corrente adicional de gás for feita a uma maior distância da região de atomização. Outros efeitos identificados foram que a densidade aparente pode ser aumentada, por aumento do caudal da corrente adicional de gás, e por diminuição da temperatura da corrente adicional de gás.

Num exemplo em particular para maximizar a densidade aparente de um pó seco por atomização, tal como uma dispersão sólida amorfa obtida por secagem por atomização, a distância entre a uma ou mais correntes de gás secundárias e o atomizador é de 20 cm a 70 cm, opcionalmente, de 20 cm a 45 cm, ou de 45 cm a 70 cm.

A densidade aparente de um pó seco por atomização, tal como uma dispersão sólida amorfa obtida por secagem por atomização, pode também ser maximizada usando a temperatura de uma ou mais correntes de gás secundárias entre 25°C e 75°C, de preferência entre 25°C a 50°C.

A densidade aparente de um pó seco por atomização, tal como uma dispersão sólida amorfa obtida por secagem por atomização, pode ser maximizada usando um caudal da uma ou mais correntes de gás secundário de 50 litros por minuto a 100 litros por minuto, de preferência de 60 litros por minuto a 90 litros por minuto.

O caudal do gás de secagem na câmara de secagem por atomização é preferencialmente de 12 kg / h a 35 kg / h, mais preferencialmente de 12 kg / h a 24 kg / hora, e mais preferencialmente de 12 kg / h a 20 kg / h.

A mistura de alimentação pode ser alimentada à câmara de secador por atomização, a qualquer caudal adequado para se obter a secagem por atomização óptima e propriedades do pó optimizadas. De preferência, a mistura de alimentação é

alimentada para o dispositivo de secagem por atomização a um caudal de alimentação de 20 a 30 ml / minuto.

Num exemplo específico, a densidade aparente do pó seco por atomização, tal como uma dispersão sólida amorfa obtida por secagem por atomização é maximizada com uma distância entre a uma ou mais correntes de gás secundárias e o atomizador de 20 cm a 70 cm, um caudal da uma ou mais correntes de gás secundário de 50 litros por minuto a 100 litros por minuto, e uma temperatura da uma ou mais correntes de gás secundárias de 25°C e 75°C

O gás de secagem pode ser qualquer gás de secagem conhecido, adequado para secar efectivamente gotículas atomizadas de uma mistura de alimentação. De preferência, o gás de secagem é azoto. A uma ou mais correntes de gás secundárias também podem compreender qualquer gás de secagem conhecido, adequado para utilização em processos de secagem por atomização. De preferência, a uma ou mais correntes de gás secundárias compreendem azoto.

O processo da presente invenção apresenta partículas secas por pulverização, tal como uma dispersão sólida amorfa obtida por secagem por atomização de um ou mais APIs e um ou mais excipientes, tais como polímeros, com uma densidade aparente maior do que 0,07 g / ml, de preferência, maior do que 0,15 g / ml. De preferência, a densidade aparente das partículas secas por atomização é de 0,1 g / ml a 0,5 g / ml ou de 0,1 g/ml a 0,25 g/ml.

Além de maior densidade aparente, as partículas produzidas tal como dispersões sólidas amorfas de um ou mais APIs e um ou mais excipientes tais como os polímeros têm uma melhor estabilidade física amorfa quando comparadas com um processo correspondente de secagem por atomização convencional, onde o passo e) de usar uma ou mais correntes de gás secundárias não está presente, uma vez que na presente invenção, estas partículas só estão expostas a altas saturações relativas durante um menor período de tempo.

A presente invenção também permite o uso de caudais da solução de alimentação superiores do que na secagem por atomização convencional, ao mesmo tempo que minimiza os problemas de condensação típicos de secagem por atomização quando os solventes, tais como a água têm ponto de ebulição elevado, ou a acumulação de material nas paredes do equipamento. Também aumenta a eficiência do ciclone através de um equilíbrio adequado dos caudais das correntes de gás adicionadas. Um benefício adicional da presente invenção é poder reduzir o solvente residual dos pós produzidos uma vez que estes estão expostos a baixas saturações relativas no colector, devido às correntes de gás adicionais.

As vantagens da presente invenção incluem, mas não são limitadas a:

- possibilita a produção de pós de alta densidade, devido à capacidade de ter uma saturação relativa do gás de secagem muito alta na região de atomização (região 16), sem comprometer o rendimento do processo. Os pós de alta densidade são conhecidos por facilitar os processos a jusante tais como, por exemplo compressão e enchimento de cápsulas.
- Além disso, as partículas produzidas têm uma melhor estabilidade física amorfa quando comparamos com um processo correspondente de secagem por atomização convencional, onde não está presente o passo e) de usar a uma ou mais corrente de gás secundárias, uma vez que na presente invenção, estas partículas só estão expostas a altas saturações relativas durante um período de tempo menor
- A presente invenção permite a utilização de caudais de solução de alimentação, muito altos ao mesmo tempo que minimiza os problemas de condensação típicos de secagem por atomização quando os solventes, tais como água, têm ponto de ebulição elevado, ou a acumulação de material nas paredes do equipamento.

- Também aumenta a eficiência do ciclone através de um equilíbrio adequado do caudal das correntes de gás adicionadas.
- Um benefício adicional da presente invenção é que pode reduzir o solvente residual dos pós produzidos uma vez que devido às correntes de gás adicionais estes são expostos a baixas saturações relativas no colector.

Além disso, o processo da presente invenção apresenta as vantagens acima discutidas, empregando um processo mais simples do que as tentativas anteriores do estado da técnica para otimizar as propriedades de pós secos por atomização.

Por exemplo, o processo da presente invenção não envolve a introdução de material sólido na câmara de secagem por atomização, tais como partículas de material sólido dispersas no gás de secagem. O processo da invenção também requer apenas a utilização de um sistema de solventes que é o sistema de solventes utilizado na mistura de alimentação. Preferencialmente o processo da presente invenção não compreende a introdução de vapores de solventes adicionais no processo de secagem por atomização. Por exemplo, de preferência, o gás de secagem não compreende solventes na forma de vapor. O processo da presente invenção também compreende, preferencialmente, a atomização da mistura de alimentação em gotículas e a secagem das referidas gotículas com um gás de secagem, em que a atomização e a secagem ocorrem no interior da mesma câmara, tal como a câmara de secagem por atomização 10.

Embora a descrição da invenção permita a um perito na matéria fazer e usar o que é considerado presentemente como o melhor modo da mesma, os peritos vão compreender e apreciar a existência de variações, combinações, e equivalentes das formas de realização específicas, métodos, e exemplos aqui apresentados. Por isso, a invenção não deve ser limitada pela forma de realização, métodos e

exemplos, acima descritos mas por todas as formas de realização e métodos no âmbito e espírito da invenção tal como reivindicada.

Exemplos

Exemplo 1

Este exemplo demonstra o impacto das condições de processo na produção de uma dispersão sólida amorfa de itraconazole (API) em copovidona (polímero) utilizando a invenção aqui apresentada.

Foram realizados cinco ensaios utilizando um desenho de experiência (DoE) factorial parcial (ensaios # 3 a # 7). As variáveis seleccionadas para o desenho de experiência foram a localização da corrente de gás adicional em relação ao atomizador (20 cm a 70 cm), o caudal de alimentação (60 a 90 L / min), e a temperatura (25°C a 75°C) da corrente de gás adicional. Como exemplo comparativo, foi realizado um ensaio utilizando condições de funcionamento viáveis para uma configuração de secagem por atomização convencional (ensaio # 1), sem o uso de uma corrente de azoto adicional. O mesmo caudal utilizado nos ensaios # 3 a # 7 foi utilizado no ensaio 2 no modo de operação de secagem por atomização convencional.

Em cada ensaio, uma mistura de alimentação foi preparada por dissolução de 2 g de API e 18 g de polímero numa mistura de acetona: água com uma proporção peso/peso 75:25, (735 g de acetona e 245 g de água). Um secador por atomização à escala laboratorial (Procept 4M8Trix) equipado com um atomizador de dois fluidos, foi utilizado para processar a mistura de alimentação a 24 mL / min, com um caudal de azoto de atomização de 30 l / min. Uma corrente adicional de azoto puro foi adicionada em pontos distribuídos radialmente de modo uniforme, tangencialmente à parede da câmara de secagem.

As condições de operação são detalhadas na tabela abaixo. De notar o caudal do gás de secagem utilizado nos ensaios.

No ensaio # 1 o caudal do gás de secagem mínimo que pode ser utilizada para superar os problemas de condensação foi de 24 kg / h (o caudal do gás de secagem foi aumentado de forma gradual até não se observar condensação). A capacidade do processo foi aumentada no ensaio # 2, reduzindo o caudal de gás de secagem para 12 kg / h, o que levou a condensação e a aderência dos sólidos para as paredes do equipamento. Assim, os resultados mostram que um aumento da capacidade no ensaio # 2 é impraticável numa configuração de processo de secagem por atomização convencional.

Nos ensaios de DoE, a utilização de uma corrente de azoto adicional permitiu a utilização de um caudal de gás de secagem, de 12 kg / h e, por conseguinte, um aumento nas condições de saturação relativas locais na região de atomização. O uso de uma corrente adicional de azoto teve um efeito de diminuição do ponto de orvalho do processo (compilados na tabela abaixo como T_{dew} *), o que reduziu o potencial de condensação. Em todos os ensaios do DOE (# 3 e # 7), foram obtidos materiais amorfos o que é indicado por uma única temperatura de transição de vidro na análise DSC (ver Fig. 2 referente ao ensaio# 7). Em contraste, não pode ser obtido material amorfo em modo de secagem por atomização convencional no ensaio # 2 devido a problemas de condensação.

A densidade aparente da dispersão sólida amorfa produzida por secagem por atomização foi de 0,065 g / mL no ensaio # 1. Nos ensaios do DoE onde uma corrente adicional de azoto, foi adicionada ao processo, a densidade aparente foi sempre maior do que no ensaio # 1. O valor da densidade mais elevado foi observado no ensaio # 4 (0,165 g / mL), com um aumento de mais de duas vezes em relação ao ensaio # 1. Assim, a utilização do processo melhorado de secagem por atomização como descrito permite um aumento da densidade aparente para um valor fixo de caudal de alimentação de mistura.

A análise dos resultados obtidos nos ensaios do DoE mostra que a densidade aparente aumenta com o aumento da distância da corrente adicionada em relação à região de atomização (N2_posição), com o aumento do caudal da corrente adicionada (F_ad), e com a diminuição da temperatura da corrente adicionada (T_ADD).

Ensaio		1	2	3	4	5	6	7
Condições operação								
N2_local	cm	-	-	70	70	20	20	45
F_ad	L/min	-	-	60	90	90	60	75
T_ad	°C	-	-	25	75	25	75	50
Caudal relativo	-	1	2	2	2	2	2	2
F_secagem	kg/h	24	12	12	12	12	12	12
F_alimentação	mL/min	24	24	24	24	24	24	24
F_atomização	L/min	30	30	30	30	30	30	30
T_entrada	°C	90	110	110	110	110	110	110
T_saida	°C	25	NA	21	30	17	27	23
T_orvalho	°C	15	26	26	26	26	26	26
T_orvalho*	°C	-	-	21	20	20	21	20
Resultados								
densidade	g/mL	0.065	NA	0.129	0.164	0.160	0.093	0.120
Tg	°C	50	NA	39	46	46	42	45

* O caudal relativo é determinado por comparação da razão F-alimentação e F-secagem para cada ensaio em relação ao ensaio #1

30 de Março 2015

Reivindicações

1. Um processo de secagem por atomização, caracterizado por compreender os passos de:

- a) preparar uma mistura de alimentação que compreende um ou mais princípios activos farmacêuticos (API), um ou mais excipientes , ou misturas dos mesmos e um sistema de solventes que compreende pelo menos um solvente;
- b) alimentar a referida mistura de alimentação a um dispositivo de secagem por atomização que compreende uma câmara de secagem por atomização;
- c) atomizar a referida mistura de alimentação em gotículas usando um atomizador;
- d) secar as referida gotículas com um gás de secagem para produzir partículas do referido um ou mais APIs, um ou mais excipientes , ou misturas dos mesmos;
- e) alimentar uma ou mais correntes de gás secundárias ao dispositivo de secagem por atomização em, pelo menos, um de vários locais no dispositivo de secagem por atomização;
- f) recuperar as referidas partículas a partir da câmara de secagem por atomização.

2. Um processo de secagem por atomização de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a mistura de alimentação compreender um ou mais princípios activos farmacêuticos e um ou mais excipientes.

3. Um processo de secagem por atomização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por compreender a produção de dispersões sólidas amorfas do um ou mais APIs, um ou mais excipientes ou do um ou mais APIs e um ou mais excipientes.

4. Um processo de secagem por atomização de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado por o um ou mais excipientes compreender um ou mais polímeros.

5. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o um ou mais excipiente compreender N-vinil lactona, copolímero de N-vinil lactona, éster de celulose, éter de celulose, óxido de polialquileno, poliacrilato, polimetacrilato, poliacrilamida, álcool polivinílico, polímero de acetato de vinilo, oligossacárido, polissacárido, homopolímero de N-vinil pirrolidona, copolímero de vinil N- pirrolidona, copolímero de N-vinilpirrolidona e acetato de vinilo, copolímero de N-vinil pirrolidona e propionato de vinilo, copolímero de enxerto de polietilenoglicol / polivinil caprolactama / acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona, hidroxialquilceluloses, hidroxipropilcelulose, hydroxialquillalquil cellulose, hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de celulose, succinato de celulose, acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, succinato de hidroxipropilmetilcelulose, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, copolímero de óxido de etileno e óxido de propileno, copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo, copolímero de ácido metacrílico / metacrilato de metilo, copolímero de butilmetacrilato / 2-dimetilaminoetil metacrilato, poli (acrilato de hidroxialquilo), poli (metacrilato de hidroxialquilo), polímeros reticulados de acrilato de alquilo, polímero de ácido acrílico reticulado com divinilglicol, gelatina, copolímero de acetato de vinilo e ácido crotônico, acetato de polivinilo parcialmente

hidrolisado, carragenina, galactomanana, gomas de elevada viscosidade, goma xantana, ou uma combinação dos mesmos.

6. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a câmara de secagem por atomização compreender uma secção superior cilíndrica e uma secção inferior cónica.

7. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o passo f) de recuperação das referidas partículas a partir da câmara de secagem por atomização compreender recuperar as referidas partículas num recipiente ligado à câmara de secagem por atomização.

8. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o passo f) de recuperação das referidas partículas a partir da câmara de secagem por atomização compreender recuperar as referidas partículas, através da utilização de um ciclone ou filtro de saco ligado à câmara de secagem por atomização.

9. Um processo de secagem por atomização de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o passo f) de recuperação das referidas partículas a partir da câmara de secagem por atomização compreender a passagem das referidas partículas através de um ciclone ou de um filtro de saco ligado à câmara de secagem por atomização para um recipiente ligado ao ciclone ou ao filtro de saco.

10. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 9, caracterizado por o

passo e) compreender a alimentação de pelo menos uma corrente de gás secundária em, pelo menos, um dos seguintes locais:

- i) na secção recta da câmara de secagem por atomização (26);
- ii) na secção cônica da câmara de secagem por atomização (28).

11. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, caracterizado por o passo e) compreender a alimentação de pelo menos uma corrente de gás secundária em, pelo menos, um dos seguintes locais:

- i) na ligação entre a câmara de secagem por atomização e o ciclone ou o filtro de saco (30);
- ii) na ligação entre o ciclone ou o filtro de saco e o recipiente (32);
- iii) no recipiente (34);
- iv) num local entre a câmara de secagem por atomização e o recipiente se não estão presentes o ciclone ou o filtro de saco.

12. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o atomizador ser do tipo de pressão, do tipo de dois-fluidos, ou do tipo rotativo.

13. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o atomizador estar localizado centralmente no topo da câmara de secagem por atomização.

14. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o sistema de solventes compreender água, solventes orgânicos tais como acetona, metil etil acetona, etanol, metanol, isopropanol, acetato de etilo, hexano, heptano,

diclorometano, tetrahidrofurana, ou qualquer combinação dos mesmos.

15. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por as correntes de gás secundárias serem adicionadas ao dispositivo de secagem por atomização num local fora da região de atomização.

16. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a corrente que sai da câmara de secagem por atomização ter uma saturação relativa de solvente inferior em relação a uma corrente correspondente num processo de secagem por atomização convencional em que o passo e) da reivindicação 1 não está presente.

17. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, para aumento da densidade das partículas secas por atomização caracterizado por incluir qualquer uma das seguintes opções:

- i) aumento da distância da corrente adicionada à região de atomização;
- ii) aumento do caudal da corrente adicionada
- iii) diminuição da temperatura da corrente adicionada.

18. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o caudal para o secador por atomização ser maior em relação ao caudal correspondente num processo de secagem por atomização convencional, em que o passo e) da reivindicação 1 não está presente.

19. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a uma ou mais correntes de gás secundárias e / ou o gás de secagem compreenderem uma corrente azoto.

20. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o processo não envolver a introdução de material sólido na câmara de secagem por atomização, tal como material sólido em partículas disperso no interior do gás de secagem.

21. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o único sistema de solventes utilizado no processo é o da mistura de alimentação em que o um ou mais API o um ou mais excipiente ou mistura dos mesmos são dissolvidos.

22. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o gás de secagem não compreender quaisquer vapores de solventes.

23. Um processo de secagem por atomização de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a atomização da mistura de alimentação em gotículas e a secagem das gotículas para produzir partículas secas por atomização ocorrer dentro da mesma câmara.

29 de outubro de 2018

Fig. 1

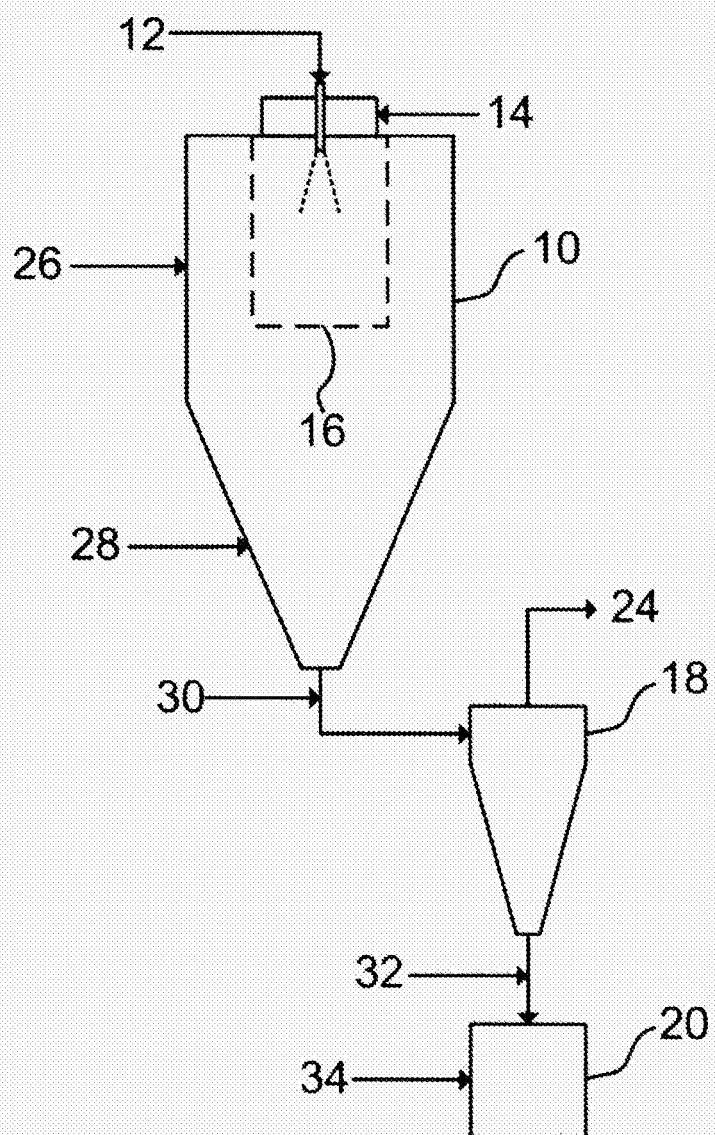


Fig. 2

