

(11) Número de Publicação: **PT 1653928 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/16 (2011.01) **A61K 9/50** (2011.01)
A61K 31/366 (2011.01) **A61K 31/401** (2011.01)
A61K 31/4706 (2011.01) **A61K 31/56**
(2011.01)
A61K 45/06 (2011.01)

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

(22) Data de pedido: **2004.07.27**

(30) Prioridade(s): **2003.08.04 US 492407 P**
2004.05.07 US 568989 P

(43) Data de publicação do pedido: **2006.05.10**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.03.07**
073/2012

(73) Titular(es):

BEND RESEARCH, INC.
64550 RESEARCH ROAD BEND, OR 97701-8599
US

(72) Inventor(es):

DWAYNE THOMAS FRIESEN **US**
RONALD ARTHUR BEYERINCK **US**
DANIEL ELMONT DOBRY **US**
DANA MARIE SETTELL **US**
RODERICK JACK RAY **US**

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA **PT**

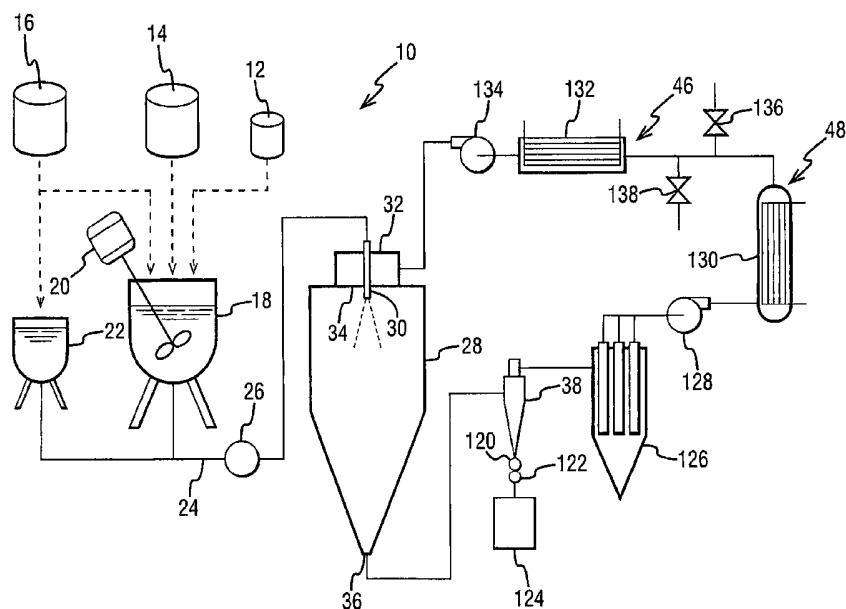
(54) Epígrafe: **PROCESSOS DE SECAGEM POR PULVERIZAÇÃO PARA A FORMAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS, AMORFAS, DE DROGAS E DE POLÍMEROS**

(57) Resumo:

SÃO USADOS PROCESSOS DE SECAGEM POR PULVERIZAÇÃO PARA A FORMAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO UMA DISPERSÃO SÓLIDA, AMORFA, DE UMA DROGA E DE UM POLÍMERO.

RESUMO

"Processos de secagem por pulverização para a formação de dispersões sólidas, amorfas, de drogas e de polímeros"



São usados processos de secagem por pulverização para a formação de composições farmacêuticas compreendendo uma dispersão sólida, amorfa, de uma droga e de um polímero.

DESCRIÇÃO

"Processos para secagem por pulverização para a formação de dispersões sólidas, amorfas, de drogas e de polímeros"

ANTECEDENTES DO INVENTO

Este invento refere-se a um processo de secagem por pulverização para a formação de composições farmacêuticas compreendendo uma dispersão sólida, amorfa, de uma droga de solubilidade baixa e de um polímero.

É, por vezes, desejado formar uma dispersão sólida, amorfa, de uma droga e de um polímero. Uma razão para a formação de dispersões sólidas, amorfas, consiste no facto de a concentração aquosa da droga dissolvida, de uma droga pouco solúvel em água, poder ser melhorada, por formação de uma dispersão amorfa da droga e de um polímero. Por exemplo, Curatolo et al., EP 0 901 786 A2 descrevem a formação de dispersões farmacêuticas, secas por pulverização, de drogas fracamente solúveis e do polímero acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulose e WO 01/68092 descreve dispersões secas por pulverização de um certo inibidor da glicogénio-fosforilase pouco solúvel. Essas dispersões sólidas, amorfas, de droga e polímero proporcionam concentrações mais elevadas de droga dissolvida numa solução aquosa quando comparada com a droga em forma cristalina. Essas dispersões sólidas, amorfas, tendem a apresentar o seu melhor desempenho quando a droga está dispersa homogeneamente em todo o polímero.

Embora os processos de secagem por pulverização sejam bem conhecidos, a secagem por pulverização de dispersões sólidas, amorfas, proporciona um certo número de desafios únicos. A secagem por pulverização envolve a dissolução da droga e do polímero num solvente para a formação de uma solução para pulverização, a atomização da solução para pulverização para a formação de gotículas e, depois, a evaporação rápida do solvente das gotículas para a formação da dispersão sólida, amorfa, na forma de partículas pequenas. As partículas da dispersão sólida, amorfa, são, preferivelmente, dispersões sólidas, homogêneas da droga

amorfa no polímero. Frequentemente, é desejável que a quantidade de droga na dispersão sólida, amorfa, seja superior à solubilidade da droga no polímero (na ausência do solvente), ao mesmo tempo que se tem a droga dispersa homogeneamente no polímero, em vez de estar em domínios ricos em droga, separados. Estas dispersões sólidas, amorfas, homogêneas, são designadas como "instáveis termodinamicamente". Para a formação dessas dispersões por secagem por pulverização, o solvente deve ser evaporado rapidamente das gotículas da solução para pulverização, conseguindo-se, deste modo, uma dispersão sólida, amorfa, homogênea. Contudo, a evaporação rápida do solvente tende a conduzir a partículas que são ou muito pequenas, ou têm massa volúmica muito baixa (volume específico elevado), ou apresentam essas duas características. Estas propriedades das partículas podem conduzir a dificuldades no manuseamento do material e na formação de formas de dosagem contendo as partículas de dispersão sólida, amorfa.

Por contraste, condições de secagem que tendem a favorecer partículas mais densas e maiores podem resultar noutros problemas. Em primeiro lugar, a evaporação lenta do solvente das gotículas de solução para pulverização pode permitir que a droga se separe do polímero durante a evaporação das gotículas, conduzindo a dispersões com separação de fase, não homogêneas. Ou seja, a dispersão sólida contém uma fase rica em droga e uma fase rica em polímero. Em segundo lugar, condições de secagem que favorecem partículas grandes, densas, podem resultar em níveis elevados de solvente residual na dispersão sólida, amorfa. Isto é indesejável por, pelo menos, duas razões. Primeiro, níveis elevados de solvente residual nas partículas da dispersão sólida, amorfa podem resultar em dispersões não homogêneas, nas quais a fase de droga se separa do polímero. Segundo, à medida que a quantidade de solvente residual aumenta, o rendimento em produto da secagem por pulverização decresce, devido a secagem incompleta das gotículas, o que permite que as gotículas húmidas adiram a várias partes do secador. O polímero e a droga que aderem às superfícies do secador não só reduzem os rendimentos, mas podem destacar-se da superfície e estarem presentes, no produto, como pedaços ou partículas, grandes, não homogêneos. Este material, tem,

frequentemente, níveis mais elevados de impurezas do que a maioria do material seco por pulverização, se o material for exposto a temperaturas elevadas durante períodos de tempo mais longos.

Para além disso, a produção de grandes quantidades de partículas de dispersão sólida, amorfa, para fins comerciais requer a utilização de grandes volumes de solvente. O processo usado para secar para pulverização grandes quantidades de solução de pulverização deve ser capaz de equilibrar a necessidade de evaporação rápida do solvente, para a formação de dispersões sólidas, amorfas, homogêneas, com a necessidade de formar partículas que tenham os níveis de solvente residual e características de manuseamento, desejados.

Finalmente é, frequentemente, desejável utilizar um gás de secagem como azoto que é inerte e reduz o potencial de incêndio ou de explosões. É desejável minimizar o uso desses gases devido ao seu custo, bem como minimizar a quantidade de solvente, descarregado como vapor nesses gases, a seguir à utilização.

Consequentemente, existe ainda uma necessidade para processos de secagem por pulverização para a preparação de composições farmacêuticas de dispersões sólidas, amorfas, compreendendo drogas de baixa solubilidade e polímeros, que seja capaz de proporcionar grandes quantidades de dispersões sólidas, amorfas, secas por pulverização, que são homogêneas, são densas e têm baixo teor residual em solvente.

BREVE SUMÁRIO DO INVENTO

Num aspecto, é proporcionado um processo para a formação de um composição farmacêutica compreendendo uma dispersão sólida, amorfa, compreendendo uma droga e um polímero, compreendendo os passos seguintes, tal como definido na reivindicação 1. É proporcionado um aparelho de secagem, com um atomizador ligado a uma câmara de secagem, a câmara de secagem tendo uma entrada e uma saída. É formada uma solução para pulverização por dissolução da droga de solubilidade baixa e do polímero num solvente. (A droga de solubilidade baixa tem solubilidade baixa em soluções aquosas tal como

definido abaixo). A solução para pulverização é pulverizada através do atomizador para a câmara, para a formação de gotículas com um tamanho volumétrico médio ("volume average size") de 500 μm . É feito passar um gás de secagem através da entrada, a um caudal e a uma temperatura T_{IN} , tal que as gotículas solidificam em menos do que cerca de 20 segundos. A taxa de alimentação da solução para pulverização é de, pelo menos, 10kg/h e a taxa de alimentação da solução para pulverização e a T_{IN} do gás de secagem são controladas de modo a que o gás de secagem, na saída, tem uma temperatura T_{OUT} que é inferior ao ponto de ebulição do solvente.

Os inventores verificaram que, embora as propriedades da dispersão seca por pulverização possam ter uma grande variação, dependendo das condições de secagem por pulverização, a temperatura de saída do gás de secagem na saída, ou T_{OUT} , parece ser crítica para a produção de dispersões sólidas, amorfas, que são homogêneas, têm baixo teor em solvente residual e são densas. Deste modo, quando se aumenta a escala do processo de secagem por pulverização para volumes maiores de solução para pulverização e volumes maiores de gás de secagem, os caudais de cada um devem ser controlados de modo a manter T_{OUT} abaixo do ponto de ebulição do solvente.

Os inventores verificaram que para a formação de dispersões sólidas, amorfas, que são substancialmente homogêneas, que são densas e que têm níveis baixos de solvente residual, é desejado secar por pulverização a solução para pulverização em condições que são relativamente frescas e secas. Deste modo, o presente invento contrasta com os métodos convencionais de secagem por pulverização, que empregam condições de secagem quentes para a evaporação rápida do solvente. Convencionalmente, para a maximização da produção do produto de um aparelho de secagem por pulverização, a solução para pulverização é alimentada ao aparelho no limite da capacidade de secagem do aparelho. Uma vez que o caudal do gás de secagem é restringido pelo aparelho de secagem, o gás de secagem é aquecido a temperaturas muito quentes para proporcionar energia. Suficiente para a evaporação do solvente. Tal como será discutido em maior detalhe abaixo, os inventores verificaram que as condições convencionais de secagem por pulverização, a

quente, não conduzem à produção de dispersão sólida, amorfa, que são homogêneas, densas, e têm baixo teor em solvente residual. Em vez disso, a temperatura de entrada do gás de secagem e a taxa de alimentação da solução para pulverização, devem ser controladas para a manutenção de condições relativamente frescas na câmara de secagem, tal como determinado pela temperatura do gás de secagem na saída, T_{OUT} . Para além disso, as condições são escolhidas para serem secas, ou seja, terem excesso suficiente de gás de secagem para solvente, na câmara de secagem, de modo que o solvente se evapora rapidamente, apesar da temperatura mais baixa do gás de secagem na entrada T_{IN} . Uma das vantagens resultantes do presente processo consiste em resultar numa dispersão sólida, amorfa, homogênea, com uma razão droga para polímero mais elevada do que é possível com métodos convencionais de manufactura.

Noutro aspecto, é proporcionado um processo para a formação de uma composição farmacêutica compreendendo uma dispersão sólida, amorfa, compreendendo uma droga e um polímero, compreendendo os seguintes passos. É proporcionado um aparelho de secagem comum atomizador ligado a uma câmara de secagem, a câmara de secagem tendo uma entrada e uma saída. É formada uma solução para pulverização por dissolução da droga de solubilidade baixa e do polímero num solvente. A solução é pulverizada, através de um atomizador, na câmara para a formação de gotículas com um tamanho volumétrico médio inferior a 500 μm . É feito passar um gás de secagem através da entrada a um caudal e uma temperatura T_{IN} tais que as gotículas secam em menos do que 20 segundos. O gás de secagem que entra na entrada compreende, adicionalmente o vapor na forma de solvente, Numa concretização preferida deste aspecto, o gás de secagem que sai da câmara de secagem proveniente da saída é recirculado para a entrada através de um sistema de recolha de solvente e o sistema de recolha de solvente remova apenas uma parte do solvente do gás de secagem, antes da sua readmissão na entrada.

Noutro aspecto do invento, T_{OUT} , está entre 5 e 25°C menos do que o ponto de ebulição do solvente e, mais preferivelmente, T_{OUT} está entre 10 e 20°C menos do que o ponto de ebulição do solvente.

Noutro aspecto, T_{OUT} é inferior à temperatura de transição vítrea da dispersão sólida, amorfa, ao nível de solvente residual da dispersão sólida, amorfa, tal como existe na câmara de secagem.

Noutro aspecto, o ponto de orvalho do solvente na câmara de secagem é substancialmente inferior a T_{OUT} e pode ser, pelo menos 10°C, pelo menos 20°C ou, mesmo, pelo menos 30°C inferior a T_{OUT} .

Noutro aspecto do invento, a solução para pulverização é formada por mistura da droga de solubilidade baixa, polímero e do solvente num dispositivo de mistura em separado, como um distribuidor de pó.

Noutro aspecto do invento, o atomizador é um bocal de pressão. Numa concretização, o bocal de pressão define uma superfície interior, cónica, adjacente ao orifício de saída do bocal para a redução da acumulação de material seco no bocal.

Noutro aspecto do invento, a solução para pulverização têm uma taxa de alimentação elevada. A taxa de alimentação pode ser, pelo menos 50 kg/h, pelo menos 100 kg/h ou, mesmo, pelo menos 200 kg/h.

O exposto acima e outros objectivos, características e vantagens do invento serão mais prontamente entendidos por considerando a descrição detalhada do invento, seguinte.

A FIG. 1 é um desenho esquemático de um sistema de secagem por pulverização.

A FIG. 2 é um desenho esquemático de um sistema de mistura.

A FIG. 3 é uma carta isotérmica para um conjunto de condições de secagem por pulverização de exemplo.

A FIG. 4 é uma vista de conjunto de um bocal de pressão.

A FIG. 5 é uma vista em corte do corpo de um bocal da FIG. 4.

A FIG. 6 é uma vista esquemática de um dispersor de gás.

A FIG. 7 é uma vista esquemática em corte de uma câmara de secagem de exemplo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

O presente invento refere-se a processos de secagem por pulverização, para a formação de composições farmacêuticas compreendendo dispersões sólidas, amorfas, homogêneas, de uma droga de solubilidade baixa e de um polímero e em particular ao processo para secagem por pulverização de grandes volumes de uma solução para pulverização, para a formação de dispersões sólidas, amorfas, em grandes quantidades tal como definido na reivindicação 1. No presente processo, são formadas dispersões sólidas, amorfas, homogêneas por, primeiro, dissolver, a droga de solubilidade baixa e polímero num solvente para a formação de uma solução para pulverização. O solvente é, então, removido rapidamente para a formação de uma dispersão sólida, amorfa.

A concentração da droga na dispersão resultante, formada pelo processo descrito aqui, pode ser inferior à solubilidade da droga no polímero (à temperatura ambiente). Essas dispersões são designadas como dispersões estáveis termodinamicamente e são, normalmente, homogêneas; ou seja, a droga está dispersa de modo substancialmente homogêneo no polímero, ao nível molecular e, deste modo, pode ser vista como uma solução sólida.

Frequentemente, é desejável formar dispersões em que a concentração da droga no polímero é superior à sua solubilidade, mas ainda seja homogênea. Essas dispersões são denominadas como instáveis termodinamicamente. A chave para a formação de dispersões sólidas, amorfas, homogêneas, que são estáveis termodinamicamente, consiste na remoção rápida do solvente. Se o solvente é removido da solução para pulverização numa escala temporal que é mais rápida do que a escala temporal em que ocorre separação de fases entre o

polímero e a droga, da solução para pulverização à medida que o solvente se evapora, então as dispersões sólidas, amorfas, homogêneas, podem ser formadas, mesmo apesar de a concentração da droga no polímero estar acima da sua solubilidade e, consequentemente, é instável termodinamicamente. Contudo, a taxa a que o solvente é removido afecta muito as propriedades físicas das dispersões sólidas, amorfas, resultantes. As propriedades desejadas das dispersões sólidas, amorfas, e as condições de secagem por pulverização necessárias para se conseguir essas propriedades são descritas, em mais detalhe, seguidamente.

DISPERSÕES SÓLIDAS, AMORFAS

I. Propriedades desejadas das dispersões sólidas, amorfas

De modo a se conseguir melhoramento da concentração da droga com solubilidade baixa, em ambiente de utilização aquoso, a dispersão sólida, amorfa, deve ter várias propriedades. Um ambiente de uso aquoso pode ser um ambiente de uso *in vitro*, como uma dissolução em meios de teste, ou um ambiente de uso *in vivo*, como no tracto GI. O grau melhoramento da concentração da droga dissolvida é descrito em mais detalhe a seguir, mas, em geral, a dispersão quando administrada a um ambiente de uso aquoso, proporciona, pelo menos temporariamente, uma concentração da droga dissolvida no ambiente de uso que é superior à solubilidade da forma cristalina da droga no ambiente de uso. Dispersões sólidas, amorfas, que proporcionam melhoramento da concentração num ambiente de uso têm as seguintes características: (1) a dispersão sólida é "substancialmente homogênea"; (2) a droga é "substancialmente amorfa"; (3) a dispersão sólida tem uma carga relativamente elevada de droga; e (4) a dispersão sólida tem um teor baixo em solvente residual.

1. Substancialmente homogênea

Tal como aqui utilizado "substancialmente homogênea" significa que a droga presente em domínios amorfos, relativamente puros, no interior da dispersão sólida, amorfa, é relativamente pequena, da ordem de menos do que 20%. Preferivelmente, a quantidade de droga presente em domínios

amorfo puro é inferior a cerca de 10% da quantidade total da droga. Em dispersões substancialmente homogêneas, a droga é dispersa tão homogeneamente quanto possível em todo o polímero e pode considerar-se como uma solução sólida da droga dispersa no(s) polímero(s). Embora a dispersão possa ter alguns domínios ricos em droga, é preferido que a dispersão em si tenha uma temperatura de transição vítrea (T_g) única que evidencia que a dispersão é substancialmente homogênea. Isto contrasta com uma simples mistura física das partículas de droga pura, amorfa, e de partículas de polímero puro, amorfa, que apresentam, geralmente, duas T_g distintas, uma da droga e uma do polímero. A T_g , tal como aqui usada, é a temperatura característica à qual um material vítreo, por aquecimento gradual, sofre uma alteração física relativamente rápida (e.g. 10 a 100 segundos) do estado de vidro para o estado de borracha.

De modo a manter a homogeneidade da dispersão sólida, amorfa, ao longo do tempo é desejado que a temperatura T_g da dispersão sólida, amorfa, seja superior à temperatura ambiente de armazenamento. A mobilidade da droga na dispersão sólida, amorfa, depende de T_g da dispersão sólida, amorfa. Mobilidade refere-se à capacidade da droga se difundir através do material sólido. Quando a mobilidade da droga na dispersão sólida, amorfa, é elevada, a droga pode apresentar separação de fases da solução sólida, homogênea, de droga e de polímero para a formação de domínios ricos em droga separados. Esses domínios ricos em drogas podem, por sua vez, cristalizar. Nesses casos, as dispersões não homogêneas resultantes, tendem a proporcionar concentrações mais baixas de droga dissolvida numa solução aquosa e biodisponibilidade mais baixa relativamente às dispersões sólidas, amorfas, homogêneas. A mobilidade da droga é reduzida dramaticamente quando T_g da dispersão sólida, amorfa, é superior à temperatura ambiente. Em particular, é preferível que a T_g da dispersão sólida, amorfa, seja, pelo menos 40°C e, preferivelmente, pelo menos 60°C. Uma vez que T_g é uma função do teor em água e do teor em solvente da dispersão sólida, amorfa, que, por sua vez é uma função da humidade relativa (HR) que a dispersão sólida, amorfa, é exposta, estes valores de T_g referem-se a T_g da dispersão sólida, amorfa, contendo água numa quantidade que está em equilíbrio com a HR

equivalente à encontrada durante o armazenamento. Preferivelmente, a T_g da dispersão sólida, amorfa, é, pelo menos 40°C e, preferivelmente, pelo menos 60°C medida a 50% de HR. Quando a própria droga tem uma T_g relativamente baixa (cerca de 70°C ou menos) é preferido que o polímero de dispersão tenha uma T_g de, pelo menos, 40°C a HR de 50%, preferivelmente, pelo menos 70°C e, mais preferivelmente, superior a 100°C.

2. Substancialmente amorfa

Adicionalmente, a droga na dispersão é "substancialmente amorfa". Tal como aqui utilizado, "substancialmente amorfa" significa que a quantidade da droga na forma amorfa é, pelo menos 75% p/p; ou seja, a quantidade de droga cristalina presente não excede cerca de 25% p/p. Mais preferivelmente, a droga na dispersão é "quase completamente amorfa", com o significado de que, pelo menos, 90% da droga é amorfa, ou que a quantidade de droga na forma cristalina não excede 10% p/p. A quantidade de droga cristalina podem ser medidas por difracção de raios X do pó, análise por Microscópio Electrónico de Varrimento ("Scanning Electron Microscope") (SEM), calorimetria diferencial de varrimento ("differential scanning calorimetry") (DSC), ou qualquer outra medição quantitativa corrente.

Para a obtenção do nível máximo de concentração de droga dissolvida e a melhoria na biodisponibilidade, particularmente por armazenamento durante períodos longos de tempo antes do seu uso, é preferido que a droga se mantenha, na medida do possível, no estado amorfo. Os inventores verificaram que isto é melhor conseguido quando a temperatura de transição vítrea, T_g , da dispersão sólida, amorfa, está substancialmente acima da temperatura de armazenamento da dispersão, tal como descrito acima.

3. Quantidade de Droga

De modo a reduzir a quantidade de material inactivo a ser doseado, é, usualmente, desejado que a droga esteja presente na dispersão sólida, amorfa, numa quantidade que seja tão grande quanto possível, conseguindo-se, ainda, uma

dispersão que apresente bom desempenho (e.g., melhora a concentração e a biodisponibilidade de droga dissolvida num ambiente de uso quando doseada a um animal, como um mamífero). A quantidade de droga relativamente à quantidade de polímero presente nas dispersões sólidas, amorfas, do presente invento depende da droga e do polímero. Frequentemente, a quantidade de droga presente é superior à solubilidade da droga no polímero. O presente invento permite que a droga esteja presente na dispersão sólida, amorfa, a um nível superior à sua solubilidade no polímero, estando, ainda, dispersa homogeneamente. A quantidade de droga pode variar latamente de uma razão ponderal droga-para-polímero de 0,01 a cerca de 49 (e.g., 1% p/p de droga a 98% p/p de droga). Contudo, na maior parte, dos casos prefere-se que a razão droga-para-polímero seja de, pelo menos cerca de 0,05 (4,8% p/p da droga), mais preferivelmente, pelo menos 0,10 (9% p/p da droga), e, ainda mais preferivelmente, pelo menos 0,25 (20% p/p da droga). Podem ser possíveis razões mais elevadas, dependendo da escolha de droga e de polímero, como, pelo menos 0,67 (40% p/p da droga). Contudo, em alguns casos, o grau de melhoramento da concentração decresce a cargas elevadas da droga e, assim, a razão droga-para-polímero pode, para algumas dispersões, ser inferior a cerca de 2,5 (71% p/p) e podem, mesmo, ser inferior a cerca de 1,5 (60% p/p da droga).

Adicionalmente, a quantidade de droga e de polímero na dispersão, preferivelmente, elevada relativamente a outros excipientes. Colectivamente, a droga e o polímero compreendem, preferivelmente, pelo menos 80% p/p da dispersão e podem compreender, pelo menos 90% p/p e até 100% p/p da dispersão sólida, amorfa.

4. Baixo teor em solvente residual

As dispersões sólidas, amorfas também, têm um baixo teor em solvente residual. Por teor em solvente residual entende-se a quantidade de solvente presente na dispersão sólida, amorfa, a seguir à secagem por pulverização, imediatamente à saída do secador por pulverização. A presença de solvente na dispersão baixa a temperatura de transição vítrea da dispersão. Deste modo, a mobilidade da droga na dispersão e,

consequentemente, a sua propensão para a separação de fase e para cristalização, decresce à medida que a quantidade do solvente residual na dispersão sólida, amorfa, decresce. Geralmente, o teor em solvente residual na dispersão sólida, amorfa, deveria ser inferior a cerca de 10% p/p, preferivelmente inferior a cerca de 5% p/p e, ainda mais preferivelmente, inferior a 3% p/p.

II. Tamanho e Massa Volúmica Desejados das Dispersões

Para além das propriedades descritas acima, também é desejado que as dispersões sólidas, amorfas, tenham certas características para facilitar o manuseamento e o processamento. As dispersões devem ter as seguintes características para facilitarem o manuseamento: (1) as dispersões não devem ser demasiadamente pequenas; e (2) as dispersões devem ser densas.

1. Tamanho

Em geral, as dispersões sólidas, amorfas, formadas por secagem por pulverização, saem da câmara de secagem como partículas pequenas. Embora o pequeno tamanho de partícula, em alguns casos, auxilie no desempenho de dissolução, partículas muito pequenas, particularmente finos (e.g., diâmetro inferior a cerca de 1 μm), podem ser difíceis de manusear e processar. Em geral, o tamanho médio das partículas deve ser inferior a um diâmetro de 500 μm , e é, mais preferivelmente, inferior a um diâmetro de 200 μm e, ainda mais preferivelmente, inferior a um diâmetro de 100 μm . Uma gama preferida de diâmetro médio de partícula é de cerca de 1 a cerca de 100 μm e, mais preferivelmente, de cerca de 5 a cerca de 80 μm . O tamanho de partícula pode ser medido utilizando técnicas convencionais, como a utilização de um aparelho de dispersão de luz laser de Malvern.

Preferivelmente, as dispersões sólidas, amorfas, têm uma distribuição de tamanho relativamente estreita, de modo a minimizar a fracção de partículas que são muito pequenas (menos do que 1 μm). As partículas podem ter uma Variação ("Span"), inferior ou igual a 3 e, mais preferivelmente, inferior ou igual a cerca de 2.5. Tal como aqui utilizado

"Variação", é definida como

$$\text{Variação} = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}}$$

em que D_{10} é o diâmetro correspondente ao diâmetro de partículas que constituem até 10% do volume total que contém partículas com diâmetro igual ou menor, D_{50} é o diâmetro correspondente ao diâmetro de partículas que constituem até 50% do volume total que contém partículas com diâmetro igual ou menor e D_{90} é o diâmetro correspondente ao diâmetro de partículas que constituem até 90% do volume total que contém partículas com diâmetro igual ou menor.

2. Massa volúmica

As partículas devem, também, ser suficientemente densas de modo a facilitar o manuseamento e o pós-processamento, em operações unitárias como mistura a seco, granulações a seco ou em húmido, enchimento de cápsulas ou compressão em comprimidos. As partículas de dispersão sólida, amorfa, devem ter uma massa volúmica que é de pelo menos 0,1 g/cc. A massa volúmica pode ser medida por recolha de uma amostra representativa, determinação da massa e, depois, determinação do volume da amostra num cilindro graduado. Preferivelmente, as partículas têm uma massa volúmica de, pelo menos, 0,15 g/cc e, mais preferivelmente, superior a 0,2 g/cc. Por outras palavras, o volume específico aparente ("bulk specific volume") das partículas não deve ser superior a 10 cc/g, preferivelmente inferior a 6,7 cc/g e, preferivelmente, inferior a 5 cc/g. As partículas podem ter um volume específico compactado ("tapped specific volume") inferior ou igual a cerca de 8 cc/g, mais preferivelmente inferior a 5 cc/g e, ainda mais preferivelmente, inferior ou igual a cerca de 3,5 cc/g. As partículas podem ter uma razão de Hausner ("Hausner ratio") inferior ou igual a cerca de 3 e, mais preferivelmente, inferior ou igual a cerca de 2. (A razão de Hausner é a razão entre o volume específico aparente dividido pelo volume específico compactado).

PROCESSO PARA SECAGEM POR PULVERIZAÇÃO

O termo secagem por pulverização é usado convencionalmente e refere-se, latamente, a processo envolvendo a separação de misturas líquidas em pequenas gotículas (atomização) e à remoção rápida do solvente das gotículas, num recipiente em que existe uma forte força motriz para a evaporação do solvente. Um exemplo de sistema de secagem por pulverização 10 é apresentado esquematicamente na FIG.1. O sistema de secagem por pulverização 10 inclui tanques ou tremonhas para a droga 12, polímero 14 e solvente 16. O sistema 10 inclui um tanque 18 para a mistura da solução para pulverização usando um misturador 20. A solução para pulverização contém a droga e o polímero dissolvidos no solvente. Pode ser empregue um tanque opcional 22 para auxiliar o processamento. O tanque 18 é ligado através de uma linha de alimentação 24, com uma bomba 26, à câmara de secagem 28. A linha de alimentação 24 está ligada a um atomizador 30, localizado no topo da câmara 28. O atomizador 30 separa a solução para pulverização em gotículas finas na câmara de secagem 28. Também é introduzido na câmara um gás de secagem, como azoto, através de um dispersor de gás 32. O gás de secagem entra na câmara de secagem 28 numa admissão 34. O solvente evapora-se das gotículas no interior da câmara 28, formando partículas de dispersão sólida, amorfa, de droga e de polímero. As partículas de dispersão sólida, amorfa e o gás de secagem de exaustão (o gás de secagem e solvente evaporado, agora arrefecidos) saem da câmara de secagem 28 por uma saída 36 no fundo da câmara de secagem 28. As partículas de dispersão sólida, amorfa, podem ser separadas do gás de exaustão por meio de um ciclone 38 ou de outro dispositivo de recolha.

A solução para pulverização e as condições de secagem devem ser escolhidas para equilibrarem um certo número de factores. Primeiro, a solução para pulverização e as condições de secagem devem resultar em dispersões sólidas, amorfas, substancialmente homogéneas, tendo as características físicas descritas acima. Segundo, a solução para pulverização e as condições de secagem devem, permitir a manufactura eficiente dessas dispersões em grandes volumes de solução para pulverização. As características da solução para

pulverização e as condições de secagem necessárias para se atingirem esses dois objectivos são descritos abaixo, com mais detalhe

I. Solução para Pulverização

A solução para pulverização determina a carga de droga da dispersão sólida, amorfa, resultante e também afecta a homogeneidade da dispersão sólida, amorfa, ser e a eficiência da produção das dispersões. A solução para pulverização contém, pelo menos a droga, polímero e solvente.

1. Quantidade de Droga e de Polímero

As quantidades relativas de droga e de polímero dissolvidos no solvente são escolhidas para originarem a razão droga para polímero desejada na dispersão sólida, amorfa, resultante. Por exemplo, se for desejada uma dispersão com uma razão droga para polímero de 0,33 (25%pp da droga), então a solução para pulverização compreende 1 parte da droga e 3 partes de polímero, dissolvidos no solvente.

O teor total em sólidos dissolvidos da solução para pulverização é, preferivelmente, suficientemente elevado de modo a que a solução para pulverização resulte em produção eficiente das dispersões sólidas, amorfas. O teor total em sólidos dissolvidos refere-se à quantidade de droga, polímero e outros excipientes dissolvidos no solvente. Por exemplo, para a formação de uma solução para pulverização com 5% p/p de teor em sólidos dissolvidos e que resulta numa dispersão sólida, amorfa, com uma carga de droga de 25% p/p, a solução para pulverização compreenderia 1,25% p/p de droga, 3,75% p/p de polímero e 95% p/p de solvente. A droga pode ser dissolvida na solução para pulverização até ao limite da solubilidade; contudo, a quantidade dissolvida é, usualmente, inferior a 80% da solubilidade da droga na solução, à temperatura da solução antes da atomização. O teor em sólidos dissolvidos pode estar na gama de 0,2% p/p a 30% p/p, dependendo da solubilidade da droga e polímero no solvente. Para drogas com boa solubilidade no solvente, a solução para pulverização tem, preferivelmente, um teor em sólidos de, pelo menos 3% p/p, mais preferivelmente, pelo menos 5% p/p e,

ainda mais preferivelmente, pelo menos 10%. Contudo, o teor em sólidos dissolvidos não deve ser demasiadamente elevado, ou a solução para pulverização pode ser demasiadamente viscosa para se atomizar eficientemente em pequenas gotículas. A viscosidade da solução para pulverização pode variar de cerca de 0,5 a cerca de 50.000 cp e, mais tipicamente, de 10 a 2.000 cp.

2. Escolha de Solvente

Em segundo lugar, o solvente é escolhido para originar uma dispersão substancialmente homogênea com um teor baixo em solvente residual. O solvente é escolhido com base nas características seguintes: (1) a droga e o polímero são, ambos, solúveis e, preferivelmente têm solubilidade elevada no solvente; (2) o solvente é relativamente volátil e (3) a solução gelifica durante a remoção do solvente. Preferivelmente, a solubilidade da droga na solução é suficientemente elevada de modo a que a droga permaneça solúvel ao teor de sólidos ao qual a solução gelifica.

a. Características de solubilidade

De modo a conseguir dispersões que são, quase completamente, amorfas e substancialmente homogêneas, o solvente origina uma solução para pulverização na qual o polímero e droga são ambos solúveis e, preferivelmente, muito solúveis. A droga e o polímero deverão, preferivelmente, estar totalmente dissolvidos no solvente na solução para pulverização antes da atomização. Isto permite a mistura íntima do polímero, droga e solvente ao nível molecular. Preferivelmente, a droga tem uma solubilidade no solvente, a 25°C, de pelo menos 0,5% p/p, preferivelmente, pelo menos 2,0% p/p e, mais preferivelmente, 5,0 % p/p.

O polímero deverá ser, do mesmo modo, muito solúvel no solvente. Contudo, para polímeros, isto é melhor indicado pela natureza da solução que forma. Idealmente, é escolhido um solvente que solvata o polímero suficientemente de modo que o polímero não fique muito agregado e forme uma solução visivelmente límpida. A agregação do polímero é indicada por a solução estar turva ou túrbida quando a agregação é alta e pela solução dispersar grandes quantidades de luz. Assim, a

aceitabilidade de um solvente pode ser determinada pela medição da turbidez da solução ou do nível de dispersão de luz, como é bem conhecido na arte. Por exemplo, para o polímero acetato de hidroxipropil-metil-celulose (HPMCAS), a acetona é uma boa escolha de solvente, formando uma solução límpida quando o polímero é dissolvido. Em contraste, o etanol puro é uma má escolha para HPMCAS a teores práticos de sólidos dissolvidos, uma vez que apenas uma pequena porção (cerca de 20 a 30% p/p) do HPMCAS é solúvel em etanol. Isto é evidenciado pela natureza da mistura heterogênea resultante, que é originada quando se usa o etanol como solvente: uma solução límpida sobre uma solução opaca de polímero, gelificado, não dissolvido. A boa solvatação também conduz a outra propriedade relacionada descrita abaixo, nomeadamente gelificação. Se a solvatação é má, o polímero precipita (separa-se num sólido pobre em solvente e numa solução pobre em polímero), em vez de gelificar, ou seja, permanece como um material líquido altamente viscoso ou fase sólida única (polímero e solvente).

Solventes adequados para secagem por pulverização podem ser qualquer composto em que a droga e o polímero sejam mutuamente solúveis. Solventes preferidos incluem álcoois como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol e butanol; cetonas como acetona, metiletil-cetona e metil-isobutil-cetona; ésteres como acetato de etilo e acetato de propilo; e vários outros solventes como acetonitrilo, cloreto de metileno, tolueno, THF, e éteres cíclicos e 1,1,1-tricloreto. Também podem ser utilizados solventes com solubilidade mais baixa como dimetilacetamida, dimetilsulfóxido. Também podem ser usadas mistura de solventes como 50% de metanol e 50% de acetona, tal como podem ser usadas misturas com água, desde que o polímero e droga sejam suficientemente solúveis para tornarem praticável o processo de secagem por pulverização. Em alguns casos pode ser desejado adicionar uma pequena amostra de água para auxiliar a solubilidade do polímero na solução de pulverização.

b. Ponto de Ebulição

Para conseguir remoção rápida de solvente e para manter baixo o nível de solvente residual na dispersão sólida,

amorfa, resultante (preferivelmente, menos do que cerca de 5% p/p), é escolhido um solvente relativamente volátil. Preferivelmente, o ponto de ebulição do solvente é menos do que cerca de 200°C, mais preferivelmente menos do que cerca de 150°C e, mais preferivelmente, menos do que cerca de 100°C. Quando o solvente é uma mistura de solventes, até cerca de 40% do solvente pode compreender um solvente de volatilidade baixa. Preferivelmente, numa tal mistura, o ponto de ebulição do outro componente é baixo (e.g., menos do 100°C). O ponto de ebulição para misturas de solventes pode ser determinado experimentalmente. Contudo, se o solvente é demasiadamente volátil, o solvente evaporar-se-á rapidamente demais, resultando em partículas que têm massa volúmica baixa, a menos que o passo de evaporação seja conduzido a uma temperatura baixa. A operação em condições às quais a temperatura do gás de secagem de exaustão na saída (T_{OUT}) é inferior a cerca de 20°C é, frequentemente, impraticável. Na prática, a acetona (ponto de ebulição 56°C) e o metanol (ponto de ebulição de 65°C) funcionam bem para uma variedade de drogas.

c. Gelificação

O solvente é escolhido para, preferivelmente, provocar a gelificação das gotículas atomizadas de droga, polímero e solvente, antes da solidificação, durante o processo de evaporação. Inicialmente, a solução para pulverização é uma solução homogênea da droga e do polímero dissolvidos no solvente. Quando a solução para pulverização é pulverizada na câmara de secagem, a solução para pulverização é atomizada em gotículas líquidas. O solvente começa a evaporar-se rapidamente das gotículas de líquido, provocando o aumento da concentração da droga dissolvida e do polímero, na gotícula. À medida que o solvente se continua a evaporar, existem três cenários possíveis: (1) a concentração de polímero na gotícula excede o ponto de gelificação do polímero de modo a formar um gel homogêneo; (2) a concentração da droga dissolvida na gotícula excede a solubilidade da droga na solução na gotícula, provocando a separação de fase da droga da solução; (3) a concentração do polímero na gotícula excede a solubilidade do polímero na solução na gotícula, provocando a separação de fase do polímero da solução. As dispersões

sólidas, amorfas, homogêneas, são formadas mais facilmente quando o solvente e as concentrações de polímero e de droga são escolhidas de modo que, à medida que o solvente se evapora, a polímero, a droga e o solvente formam um gel homogêneo antes da separação de fase da droga ou da precipitação do polímero. Em contraste, se a droga ou o polímero sofrem separação de fase antes do polímero gelificar, então torna-se mais difícil escolher as condições de secagem por pulverização que originarão uma dispersão substancialmente homogênea. A gelificação da solução antes de se atingir o limite de solubilidade da droga, atrasa muito o processo de separação de fase da droga, proporcionando tempo adequado para solidificação das partículas no processo de secagem por pulverização sem separação de fase significativa.

Escolhendo um solvente que provoque a gelificação do polímero, a concentração do polímero excederá o ponto de gelificação do polímero à medida que o solvente se evapora, resultando num gel homogêneo de droga, polímero e solvente. Quando isto ocorre, a viscosidade da solução na gotícula aumenta rapidamente, imobilizando a droga e o polímero na gotícula, apesar da presença do solvente. À medida que é removido solvente adicional, a droga e o polímero mantêm-se distribuídos homogeneamente na gotícula, resultando numa dispersão sólida substancialmente homogênea.

Alternativamente, as concentrações de solvente e de polímero e de droga podem ser escolhidas de modo que, à medida que o solvente se evapora, a concentração de droga exceda a solubilidade da droga no solvente - ou seja fica super-saturada. Neste caso, a droga tem uma solubilidade relativamente baixa no solvente, mas o polímero tem uma solubilidade elevada e gelifica no ponto de saturação. Esse sistema pode originar uma dispersão sólida, amorfa, satisfatória (e.g., a droga não sofre separação de fase como droga amorfa ou cristalina) desde que o período de tempo durante o qual a solução tem uma concentração de droga superior ao ponto em que, inevitavelmente, sofre separação de fase da solução (e.g., supersaturada), mas é ainda líquida (e.g., ainda não é sólida), seja suficientemente curto, de modo a que a droga não sofra separação substancial de fase.

3. Mistura da solução

É importante que a solução para pulverização seja preparada de modo a conseguir uma solução para pulverização homogénea, em que toda a droga e polímero estão completamente dissolvidos. Em geral, a droga e polímero são adicionados ao solvente e são misturados ou agitados, mecanicamente, durante um certo período de tempo. Processos de mistura de exemplo incluem hélices ou agitadores submersos. A solução é, preferivelmente, misturada durante um período de tempo relativamente longo, como de quatro a oito horas, para assegurar que todo o polímero e droga ficaram dissolvidos.

Numa concretização preferida, a droga e o polímero são misturados com o solvente usando um dispositivo de mistura separado, como um dispersor de pó de cisalhamento elevado ("high shear power mixer"), misturador a jacto ou misturador em linha ("line blender"). Os inventores encontraram um problema que pode resultar na formação de grandes cargas de solução para pulverização (superiores a 100 litros) que consiste na falha da dissolução completa do polímero no solvente num período razoável de tempo. Se o pó de polímero não for bem disperso ou se for adicionado rapidamente demais ao solvente, o polímero pode formar grumos e começar a dissolver-se. O solvente começará a solvatar a camada exterior do polímero, formando um gel. Uma vez formada uma camada exterior de gel, torna-se mais difícil para o solvente penetrar através da camada de gel, nas camadas interiores de polímero seco. Estes grumos parcialmente solvatados podem interferir com o processo de secagem por pulverização, como por entupimento do atomizador. Adicionalmente, esses grumos podem originar partículas não homogéneas, a maior parte consistindo numa razão droga para polímero superior ao desejado e algumas das partículas tendo uma razão droga para polímero inferior ao desejado. Em casos extremos algumas partículas podem, mesmo, consistir maioritariamente em polímero. Para a eliminação deste problema, o polímero pode ser misturado com a droga separadamente do tanque que contém, a solução para pulverização, como por utilização de um dispersor de pó de cisalhamento elevado.

A Figura 2 apresenta, esquematicamente, um sistema de mistura compreendendo o tanque de solução 18, uma bomba 40,

uma tremonha 42 e um dispositivo de mistura separado 44. O tanque de solução 18 contém, inicialmente, solvente, que é bombado através da bomba 40 para o dispositivo de mistura 44. O material em pó, seco, seja droga, seja polímero ou ambos, é alimentado através da tremonha 42 ao dispositivo 44. O dispositivo de mistura 44 combina o solvente e o material seco, usando agitação mecânica e/ou cisalhamento, suficiente para a formação de uma solução homogénea de droga e polímero dissolvidos, que é, então, alimentada ao tanque 18. Dispositivos de mistura, separados, de exemplo incluem dispersores de pó de cisalhamento elevado disponíveis em Quadro Engineering Incorporated; Waterloo, Ontário, Canadá; Silversen Machines Inc.; East Langmeadow, MA; LIGHTNIN; Rochester, NH; e EKATO Corporation; Ramsey, NJ.

II. Evaporação do Solvente

1. Condições de Processo

O modo como o solvente é evaporado da solução para pulverização também afecta a massa volúmica e tamanho das partículas da dispersão sólida, amorfa, bem como o facto de a dispersão sólida, amorfa, ser homogénea. A dificuldade na remoção do solvente consiste em os factores que tendem a favorecer a formação de partículas homogéneas conduzem, frequentemente, a partículas com uma massa volúmica indesejavelmente baixa e vice-versa. Para a formação de uma dispersão homogénea, substancialmente amorfa, deseja-se a remoção do solvente rapidamente. Uma vez que a solução para pulverização é uma mistura homogénea de droga, polímero e de solvente, o solvente deve ser removido, num quadro temporal que seja curto relativamente ao tempo requerido para a droga e para o polímero se separarem um do outro. Por outro lado, para a formação de partículas densas, o solvente deve ser removido lentamente. Contudo, isto pode originar partículas que são não homogéneas e/ou têm níveis de solvente residual, indesejavelmente elevados.

Geralmente, o solvente evapora-se de modo suficientemente rápido por forma a que as gotículas sejam, essencialmente, sólidas quando atingem a saída da câmara de secagem e têm um teor em solvente residual de menos do que

10% p/p. A razão grande superfície-para-volume das gotículas e a grande força motriz para a evaporação do solvente, conduz a tempos de secagem reais de alguns segundos ou menos e, mais tipicamente, inferiores a 0,1 segundo. Os tempos de secagem para um nível de solvente residual de menos do que 10% p/p devem ser inferiores a 100 segundos, preferivelmente, inferiores a 20 segundos e, mais preferivelmente, inferiores a 1 segundo.

Adicionalmente, o teor final em solvente da dispersão sólida, tal como sai da câmara de secagem, deve ser baixo, uma vez que o solvente residual na dispersão deprime a T_g da dispersão. Deste modo, as condições de secagem devem ser escolhidas para resultarem em níveis de solvente residual que são baixos, de modo a que a temperatura de transição vítrea da dispersão, tal como sai da câmara de secagem seja alta. Geralmente, o teor em solvente da dispersão sólida, amorfa, tal como sai da câmara de secagem deve ser inferior a cerca de 10% p/p, preferivelmente, inferior a cerca de 5% p/p e, mais preferivelmente, inferior a cerca de 3% p/p. Preferivelmente, o nível de solvente residual é suficientemente baixo de modo que a T_g da dispersão sólida, amorfa, seja, pelo menos a temperatura do gás de secagem de exaustão na saída (T_{OUT}) seja inferior a 20°C e, mais preferivelmente, seja, pelo menos T_{OUT} . Por exemplo, se o gás de secagem na saída tem uma temperatura de 40°C, então a T_g da dispersão sólida, amorfa, ao nível de solvente residual, tal como sai da câmara de secagem é preferivelmente, pelo menos, 20°C e, mais preferivelmente, pelo menos 40°C.

Isto põe em evidência outro desafio potencial. Em geral, níveis baixos de solvente residual são conseguidos, convencionalmente, por elevação da temperatura do gás de secagem T_{IN} , que, por sua vez, conduz a um valor mais elevado de T_{OUT} . Os inventores contornaram este problema, usando um caudal de gás de secagem relativamente grande (relativamente ao caudal de solução para pulverização) a uma temperatura de entrada T_{IN} relativamente baixa. Isto conduz ao resultado desejado, de se conseguir uma T_{OUT} relativamente baixa, conseguindo, ainda um baixo nível de solvente residual. Este conjunto de condições de operação conduz, geralmente, ao objectivo desejado de manter $T_{OUT} - T_g$ inferior a 20°C e,

preferivelmente, inferior a 0°C. Na prática, o caudal de gás de secagem é fixado numa gama relativamente estreita, tal como descrito acima. Deste modo, a razão do caudal de gás de secagem para o caudal de solução para pulverização é mantido elevado para um dado aparelho, baixando o caudal de solução para pulverização (bem como T_{IN} para manter T_{OUT} baixo). Isto contrasta com o método convencional de secagem por pulverização, uma vez que isto baixa a produtividade do aparelho (kg de produto/hora).

Uma vez que a solução para pulverização pode consistir em até 80% p/p ou mais de solvente, devem ser removidas quantidades substanciais de solvente durante o processo de evaporação. A força motriz, forte, para a evaporação do solvente é, geralmente, proporcionada pela manutenção da pressão parcial do solvente, na câmara de secagem, bem abaixo da pressão de vapor do solvente à temperatura das gotículas em secagem. Isto é conseguido por (1) manutenção da pressão na câmara de secagem a um vácuo parcial (e.g., 0,01 a 0,05 bar); ou (2) mistura das gotículas líquidas da solução para pulverização com um gás de secagem quente; ou (3) ambos. Adicionalmente, também pode ser proporcionada uma porção do calor requerido para evaporação do solvente por aquecimento da solução para pulverização.

Vários parâmetros afectam a taxa e a extensão da evaporação do solvente das gotículas de pulverização e as características das partículas de dispersão sólida, amorfa, resultantes: (1) a pressão na câmara de secagem; (2) a taxa de alimentação do gás de secagem; (3) a composição do gás de secagem; (4) a temperatura da solução para pulverização; (5) a temperatura do gás de secagem na entrada (T_{IN}); (6) a taxa de alimentação da solução para pulverização; e (7) o tamanho da gotícula da solução para pulverização, atomizada.

Pressão na câmara de secagem e a taxa de alimentação do gás de secagem são determinadas, tipicamente, numa gama de operação relativamente estreita, pela configuração particular da câmara de secagem e os colectores de produto associados (como ciclones, filtros de rede ("baghouses"), etc.) A pressão no interior do secador por pulverização é mantida, tipicamente, a uma pressão positiva relativamente à pressão

ambiente (e.g., superior a 1 bar). Por exemplo, para um secador por pulverização NIRO PSD-2 (NIRO A/S Copenhaga; Dinamarca) a pressão na câmara pode variar de 1,017 a 1.033 bar, preferivelmente de 1,022 a 1,032 bar. O requisito para manutenção de uma pressão positiva na câmara é devido, parcialmente, a considerações de segurança, uma vez que isto reduz a probabilidade da entrada de ar na câmara de secagem, e minimiza, consequentemente, a exposição do solvente evaporado ao oxigénio. Para além disso, os colectores de produto como os ciclones operam, tipicamente, mais eficientemente a pressões positivas.

O gás de secagem que entra na câmara de pulverização deve ter um caudal suficientemente elevado de modo a ser um meio de remoção do solvente evaporado, introduzido na câmara como solvente da solução para pulverização. Isto proporciona um ambiente suficientemente seco para permitir a ocorrência de evaporação em condições frescas. De modo a conseguir níveis baixos de solvente residual, o ponto de orvalho do solvente no gás de secagem, na câmara de secagem, deve ser baixo. A quantidade de vapor de solvente no gás de secagem (que determina o ponto de orvalho) deve ser inferior à quantidade de vapor de solvente em equilíbrio com a dispersão sólida, amorfa, com o teor desejado de solvente. Por exemplo, se for desejado que a dispersão sólida, amorfa, que sai da câmara de secagem tenha um teor em solvente residual de 10% pp ou menos, a quantidade máxima de vapor de solvente no gás de secagem na câmara de secagem deve ser inferior à quantidade de vapor de solvente que está presente num gás em equilíbrio com a dispersão sólida, amorfa, com 10% p/p de solvente residual a uma temperatura de T_{OUT} . A quantidade máxima de vapor de solvente, que pode estar na câmara de secagem, pode ser calculada ou determinada experimentalmente para qualquer nível de solvente residual. Se for determinado experimentalmente, uma dispersão sólida, amorfa, pode ser colocada num recipiente selado com um gás seco. O vapor de solvente pode ser adicionado. A dispersão sólida, amorfa, pode ser avaliada periodicamente para a determinação o teor em solvente residual, em equilíbrio com o vapor de solvente.

Na prática, a necessidade de um gás de secagem conduz a pontos de orvalho muito baixos do solvente no gás de secagem.

O ponto de orvalho do solvente na câmara de secagem (se todo o solvente se tiver evaporado) deve ser substancialmente inferior a T_{OUT} e pode ser, pelo menos 10°C , pelo menos 20°C ou, mesmo, pelo menos 30°C inferior a T_{OUT} . Por exemplo, quando se seca por pulverização com o solvente acetona a uma temperatura de saída de T_{OUT} de 40°C , o caudal de gás de secagem deve ser ajustado de modo a que o ponto de orvalho da acetona, na câmara de secagem, varie de -5 a 5°C . Este gás de secagem proporciona uma forte força motriz para a evaporação rápida, mesmo em condições relativamente frescas. Para taxas de alimentação da solução de pulverização de 50 kg/h a cerca de 80 kg/h , as taxas de alimentação do gás de secagem podem variar de cerca de 400 a cerca da $600\text{ m}^3/\text{h}$. Para taxas de alimentação elevadas da solução para pulverização (e.g. taxas de alimentação de cerca de 400 a 500 kg/h) a taxa de alimentação do gás de secagem pode variar de cerca de 2000 a cerca de $2500\text{ m}^3/\text{h}$. Isto conduz a razões relativamente elevadas de caudal de gás de secagem para taxa de alimentação de solução para pulverização. Preferivelmente, a razão é de, pelo menos, $4\text{ m}^3/\text{kg}$, mais preferivelmente, pelo menos $4,5\text{ m}^3/\text{kg}$.

O gás de secagem pode, virtualmente, ser qualquer gás, mas para minimizar o risco de incêndio ou de explosões devido à ignição de vapores inflamáveis e para minimizar oxidação indesejável da droga, intensificação da concentração de polímero ou de outros materiais na dispersão, é utilizado um gás inerte como azoto, ar enriquecido com azoto ou árgon. Para além disso, o gás de secagem que entra a câmara de secagem na entrada pode conter pequenas quantidades de solvente na forma de vapor. Referindo, de novo, a Figura 1, o aparelho de secagem por pulverização pode incluir um sistema de recirculação de gás de secagem 46 que compreende, adicionalmente, um sistema de recuperação de solvente 48. Tal como será discutido em mais detalhe a seguir, em relação ao sistema de recirculação de gás de secagem 48, a quantidade de vapor de solvente no gás de secagem afecta a taxa de evaporação do solvente das gotículas e, deste modo, a densidade das partículas.

A temperatura da solução de secagem por pulverização é determinada, tipicamente, pelas características de

solubilidade e de estabilidade dos constituintes da solução para pulverização. Em geral, a solução para pulverização pode ser mantida numa gama de temperaturas que varia de cerca de 0°C a 50°C e é, usualmente, mantida próximo da temperatura ambiente. A temperatura pode ser aumentada para melhorar a solubilidade da droga ou do polímero na solução. Adicionalmente, a temperatura da solução para pulverização pode ser ajustada a uma temperatura elevada para proporcionar calor adicional ao processo de secagem de modo a aumentar a taxa de evaporação do solvente das gotículas. A temperatura pode, também, ser reduzida, se necessário, para melhorar a estabilidade da droga na solução para pulverização.

A temperatura do gás de secagem na entrada da câmara, referida com T_{IN} , é ajustada de modo actuar a evaporação do solvente a partir das gotículas solução para pulverização, mas, ao mesmo tempo, é controlada para a manutenção de um ambiente relativamente fresco na câmara de secagem. O gás de secagem é, usualmente, aquecido para proporcionar energia para a evaporação do solvente que chega à câmara de secagem. Em geral, o gás de secagem pode ser aquecido a uma temperatura T_{IN} superior ao ponto de ebulição do solvente e pode variar de cerca de 5 a cerca de 150°C, acima do ponto de ebulição do solvente. Por exemplo, quando se seca por pulverização o solvente acetona, que tem um ponto de ebulição, em condições ambiente de 56°C, uma gama típica de temperatura para T_{IN} é de 60 a 200°C, quando a câmara de secagem é operada a uma pressão de cerca de 1.035 BAR. Na prática, a temperatura do gás de secagem que na entrada do secador, T_{IN} , pode ser superior a 80°C, pode ser superior a 90°C e pode ser superior a 100°C.

Um conjunto de constrangimentos ao valor máximo de T_{IN} são as propriedades térmicas da dispersão sólida, amorfa, seca por pulverização. T_{IN} deverá ser suficientemente baixo de modo a não degradar as partículas da dispersão sólida, amorfa, que estão na vizinhança da entrada para o gás de secagem. Em geral, T_{IN} é mantida a menos do que o ponto de fusão da dispersão sólida, amorfa. O valor máximo preferido para T_{IN} pode ser determinado por aquecimento da dispersão sólida, amorfa, e determinação da temperatura à qual a dispersão sólida, amorfa, se começa a degradar, por exemplo,

ficando descorada ou ficando adesiva ou pegajosa ("tacky"). T_{in} é, preferivelmente mantida abaixo de temperatura à qual uma destas condições ocorre. Tipicamente T_{IN} é inferior a 200°C e, preferivelmente inferior a 150°C . Numa concretização, T_{IN} varia de 90 a 150°C , preferivelmente de 100 a 130°C .

A taxa de alimentação da solução para pulverização dependerá de uma variedade de factores, como a temperatura de entrada T_{IN} do gás de secagem, caudal do gás de secagem, o tamanho da câmara de secagem e do atomizador. Na prática, a taxa de alimentação da solução para pulverização, quando se seca por pulverização usando um secador por pulverização Niro PSD-2, pode variar de 10 a 85 kg/h, mais preferivelmente de 50 a 75 kg/h. O invento tem uma utilidade particular à medida que a taxa de alimentação da solução para pulverização aumenta, permitindo a produção de quantidades crescentes de produto. Em concretizações preferidas, a taxa de alimentação da solução para pulverização é, pelo menos 50 kg/h, preferivelmente, pelo menos 100 kg/h, mais preferivelmente, pelo menos 200 kg/h e, ainda mais preferivelmente, pelo menos 400 kg/h. Numa concretização, a taxa de alimentação da solução para pulverização pode variar de 400 kg/h a 600 kg/h.

A taxa de alimentação da solução para pulverização é controlada, em conjunto com T_{IN} , de modo a conseguir secagem por pulverização eficiente, rendimento elevado em produto e boas características de partícula. As gamas aceitáveis para a taxa de alimentação da solução para pulverização e de T_{IN} podem ser determinadas pela termodinâmica do processo de secagem, que é facilmente quantificada. O conteúdo em calor e o caudal do gás de secagem, aquecido, são conhecidos; o conteúdo em calor, calor de vaporização e caudal da solução para pulverização são conhecidos; e a perda de calor pela câmara de secagem para o seu ambiente é quantificável. Consequentemente, os balanços de energia e de massa das correntes de entrada (solução para pulverização e gás de secagem) permitem a previsão das condições de saída para o processo: nomeadamente, a temperatura de saída do gás de secagem, que sai da câmara de secagem (referida como T_{OUT}) e a concentração de vapor de solvente no gás de secagem na câmara de secagem.

Os balanços de massa e de energia para uma dada câmara de secagem, solução para pulverização e conjunto de parâmetros de operação podem ser apresentados numa carta isotérmica (semelhante a uma carta psicométrica). A FIG 3. é um exemplo de uma carta isotérmica para um secador por pulverização, à escala piloto, Niro PSD-2. Esta carta é para uma solução para pulverização compreendendo 16% p/p de sólidos e 84% p/p de acetona e um caudal de gás de secagem de 530 m³/h. O eixo horizontal mostra a temperatura de entrada do gás de secagem T_{IN} , de 60°C a um máximo de 180°C. O eixo vertical mostra a taxa de alimentação da solução para pulverização em kg/h. As linhas diagonais a cheio mostram temperatura de saída T_{OUT} , constante, do gás de secagem. As linhas diagonais a tracejado mostram ponto de orvalho constante T_{dewpt} do solvente no gás de secagem. As cartas deste tipo podem ser usadas para a determinação das quantidades processadas potenciais de uma dada câmara de secagem para uma dada solução para pulverização. Para além disso, as cartas isotérmicas podem ser usadas para a identificação de gamas de condições de operação às quais as dispersões sólidas, amorfas, com as qualidades desejadas, serão manufacturadas.

Referindo, agora, a FIG. 3 em mais detalhe, pode ser observada a relação das várias condições de processo nas dispersões sólidas, amorfas, resultantes. Um limite no processo de secagem por pulverização é a relação entre o ponto de orvalho do vapor de solvente no gás de secagem e T_{OUT} . Quando o ponto de orvalho do vapor de solvente no gás de secagem excede T_{OUT} , o gás de secagem na câmara de secagem está saturado em vapor de solvente e a secagem completa das dispersões sólidas, amorfas, não é possível. De facto, mesmo a aproximação a este limite conduz a que, quantidades significativas da solução para pulverização, incidam sobre as paredes da câmara de secagem devido a tempo e/ou distância de secagem insuficientes. Esta região é referida na carta como a área de "Baixo rendimento - Aumento do Solvente Residual". Deste modo, as condições de pulverização devem ser escolhidas de modo a manter o ponto de orvalho substancialmente abaixo de T_{OUT} . Preferivelmente, o ponto de orvalho é, pelo menos 20 a 30°C, inferior a T_{OUT} .

Outro limite ao processo de secagem por pulverização é a relação entre T_{OUT} simultaneamente com as temperaturas de fusão e de transição vítrea das partículas de dispersão sólida, amorfa, resultante. Se T_{OUT} for superior à temperatura de fusão, então as partículas de dispersão sólida, amorfa, podem fundir em contacto com as paredes da câmara de secagem, resultando em baixo rendimento. Adicionalmente, também é preferido manter T_{OUT} abaixo da temperatura de transição vítrea da dispersão sólida, amorfa. Tal como descrito acima, a mobilidade da droga na dispersão sólida, amorfa, é uma função da temperatura de transição vítrea da dispersão sólida, amorfa. Quando a temperatura da dispersão sólida, amorfa, está abaixo da sua temperatura de transição vítrea, a mobilidade da droga é baixa e a droga permanece dispersa homogeneamente, no estado amorfo, em todo o polímero. Contudo, se a dispersão sólida, amorfa, é exposta a temperaturas superiores à sua temperatura de transição vítrea durante períodos de tempos sustidos, a mobilidade da droga é elevada durante esse período de tempo e a droga pode sofrer separação de fases na dispersão e pode, em última análise, cristalizar. Deste modo, é mais provável que resultem dispersões sólidas, substancialmente amorfas, substancialmente homogêneas, quando T_{OUT} é mantida abaixo da temperatura de transição vítrea da dispersão sólida, amorfa. Tendo em conta a FIG.3, a temperatura de transição vítrea da dispersão sólida, amorfa, é de cerca de 30°C. Deste modo. A região abaixo da linha diagonal representando T_{OUT} de 50°C é mais provável que conduza a produto não homogêneo. Preferivelmente, T_{OUT} é inferior à T_g da partícula de dispersão sólida, amorfa, mais 20°C ($T_g + 20^\circ\text{C}$) e, preferivelmente inferior a T_g .

Adicionalmente, os inventores verificaram que para dispersões sólidas, amorfas, compreendendo pelo menos cerca de que 50% pp de polímero, T_{OUT} indica, geralmente, a massa volúmica e solvente residual nas dispersões sólidas, amorfas. Os inventores verificaram que à medida que T_{OUT} aumenta, a massa volúmica das partículas diminui. Sem pretenderem ficar limitados por qualquer teoria em particular, os inventores acreditam que as temperaturas de secagem elevadas, as gotículas formam rapidamente uma "pele" exterior seca. Esta

pele estabelece a área superficial da partícula. Quando a temperatura no interior das gotículas é elevada, a gotícula seca na forma de uma esfera oca, resultando em massa volúmica baixa. A temperaturas mais baixas, as gotículas não formam uma pele seca tão rapidamente e quando a pele, efectivamente, se forma colapsa durante a evaporação em partículas mais densas. Baixando a temperatura no interior da câmara de secagem, como reflectido por uma T_{OUT} mais baixa, resulta em secagem mais lenta e num produto com massa volúmica mais elevada. Contudo, se T_{OUT} for demasiadamente baixa, então o nível de solvente residual na dispersão sólida, amorfa, será demasiadamente elevado. Referindo, de novo, a FIG.3, a área acima de T_{OUT} superior a 10°C é marcada como "Rendimento Baixo" devido ao aumento do solvente residual na dispersão sólida, amorfa. Em geral, deseja-se manter T_{OUT} acima do ponto de orvalho do solvente e abaixo do ponto de ebulição do solvente e, preferivelmente de cerca de 5°C a cerca de 25°C abaixo do ponto de ebulição do solvente e, mais preferivelmente, de cerca de 10°C a cerca de 20°C abaixo do ponto de ebulição do solvente.

Na prática, a taxa de alimentação do gás de secagem, pressão na câmara e calor da solução para pulverização são, tipicamente, predeterminadas em gamas estreitas. Consequentemente, a taxa de alimentação da solução para pulverização e a temperatura do gás de secagem T_{IN} são controladas de modo a obter-se uma T_{OUT} satisfatória, tal como descrito acima. Voltando, agora, à Figura 3, a região óptima de operação para o secador representado pelo Figura 3 é a banda diagonal entre as linhas isotérmica de T_{OUT} de 50°C e de 30°C . Deste modo, T_{IN} e a taxa de alimentação da solução para pulverização são controladas de modo a se conseguir uma T_{OUT} dentro desta banda. Para maximizar a capacidade térmica da câmara de secagem, as condições de operação escolhidas deveriam estar no canto da banda de temperatura de entrada T_{IN} elevada e de taxa elevada de alimentação de solução para pulverização. Contudo, a massa volúmica das partículas diminui, frequentemente, à medida que a razão de taxa de alimentação de gás de secagem para solução para pulverização aumenta. Deste modo pode ser preferido operar no canto inferior esquerdo da banda para uma dada T_{OUT} (ou seja, taxas de alimentação de solução para pulverização mais baixas e T_{IN}

mais baixa), mesmo se isto não resultar numa quantidade processada óptima da solução de alimentação através da câmara de secagem. Isto conduz a T_{dewpt} mais baixa e, assim, um gás de secagem mais seco. Na FIG 3. A operação num regime em que T_{dewpt} é de -5 a 5°C origina dispersões sólidas, amorfas, homogéneas, que são densas (< 10 cc/g de volume específico) e têm solvente residual baixo ($< 10\%$ p/p). Para além disso, tal como discutido acima, T_{IN} pode, também, ser moderada se reduzir a acumulação de dispersão sólida, amorfa, na câmara de secagem, devido a fusão, carbonização ("charring") ou queima do produto seco por pulverização em quaisquer superfícies excessivamente quentes na câmara de secagem.

2. Equipamento de Secagem por Pulverização

a. Atomizador

A solução para pulverização é alimentada à câmara de secagem através do atomizador para a formação de pequenas gotículas. A formação de pequenas gotículas resulta numa razão elevada de área superficial para volume, deste modo auxiliando a evaporação do solvente. Em geral, para se conseguir evaporação rápida do solvente, é preferido-se que o tamanho das gotículas formadas durante o processo de secagem por pulverização tenha diâmetro inferior a cerca de $500\text{ }\mu\text{m}$ e, preferivelmente, inferior a cerca de $300\text{ }\mu\text{m}$. Os tamanhos de gotícula variam, geralmente de $1\text{ }\mu\text{m}$ a $500\text{ }\mu\text{m}$ de diâmetro, sendo mais típico de 5 a $200\text{ }\mu\text{m}$. Atomizadores de exemplo incluem bocais de pressão, atomizadores rotativos e bocais de dois fluidos. Quando se seleciona um atomizador para utilização para uso na formação de uma dispersão sólida, amorfa, homogénea, devem ser considerados vários factores, incluindo a taxa de desejada de alimentação da solução para pulverização, a pressão de líquido, máxima, admissível, e a viscosidade e tensão superficial da solução para pulverização. A relação entre estes factores e a sua influência no tamanho de gotícula e na distribuição de tamanhos de gotículas são bem conhecidas na arte.

Numa concretização preferida, o atomizador é um bocal de pressão. Por "bocal de pressão" entende-se um atomizador que produz gotículas com um diâmetro médio de gotícula de $10\text{ }\mu\text{m}$

ou mais, com menos do que 10% v/v das gotículas com um tamanho de cerca de 1 μm . Geralmente, um bocal de pressão adequadamente dimensionado e concebido é aquele que produzirá gotículas na gama de 10 a 100 μm , quando a solução para pulverização é bombada através de bocal, à taxa desejada. Deste modo, por exemplo, quando é desejado distribuir 400 g/min de uma solução para pulverização a um secador PSD-1, deve ser escolhido um bocal que seja ajustado à viscosidade e caudal da solução para se conseguir o tamanho de gotícula desejado. Um bocal demasiadamente grande distribuirá gotículas com tamanho demasiadamente grande quando operado ao caudal desejado. Isto é particularmente verdadeiro a viscosidade de solução para pulverização mais elevada, uma vez que a viscosidade da solução afecta directamente o desempenho do atomizador. À medida que a viscosidade aumenta, o tamanho de gotícula aumenta e a pressão no bocal diminui, para um caudal constante de solução para pulverização. Gotículas que são demasiadamente grandes resultam no facto de a taxa de secagem ser demasiadamente lenta, o que pode originar dispersões não homogéneas ou, se ainda estiverem fluidas quando atingem a parede do secador por pulverização, as gotículas podem aderir ou mesmo revestir a parede do secador, resultando em rendimento baixo ou nulo no produto desejado. Nestes casos, a altura da câmara de secagem por pulverização pode ser aumentada, para proporcionar um aumento na distância mínima que uma gotícula percorre antes de incidir sobre as paredes da câmara de secagem ou cone de recolha. Este aparelho de secagem por pulverização, modificado, permite o uso de meios de atomização que produzem gotículas maiores. Detalhes de um desses aparelhos, de secagem por pulverização, modificado, são descritos abaixo. O uso de um bocal demasiadamente pequeno pode originar gotículas que são indesejavelmente pequenas ou podem requerer uma pressão de bombagem inaceitavelmente elevada para se conseguirem os caudais desejados, particularmente para soluções de alimentação de viscosidade elevada.

Um tipo particularmente preferido de bocal de pressão é aquele que apresenta um orifício de saída na forma de um cone. Um bocal de pressão desse tipo é apresentado em vista de conjunto na Figura 4. O bocal de pressão 50 tem um orifício de entrada, localizado no topo (não mostrado) para a

recepção da alimentação de solução para pulverização e um orifício de saída no fundo 52 para a pulverização das gotículas líquidas para a câmara de pulverização 28. A FIG. 4 mostra um bocal pressão de redemoinho ("pressure swirl nozzle") compreendendo um alojamento, uma junta 56, uma câmara de redemoinho 58, uma inserção com orifício 60 e um corpo de bocal 62. A FIG. 5 mostra um corte de um corpo de bocal 62 de exemplo. As paredes internas inclinadas 64 do corpo do bocal 62, adjacentes ao orifício de saída 52, definem uma forma de cone que corresponde ao ângulo do cone das gotículas pulverizadas. Esta forma de cone tem a vantagem de reduzir o material sólido, seco, acumulado na superfície exterior do bocal 66, adjacente ao orifício de saída 52. Um bocal de pressão de exemplo, com paredes internas definindo essa forma de cone é o bocal DELAVAN SDX Cone Face (Delavan, Inc.; Bamberg, SC). O bocal de pressão pode ser um bocal de pressão de redemoinho como é bem conhecido na arte. Esses bocais de pressão, como o que é mostrado nas FIGS. 4 e 5, incluem uma câmara de redemoinho que produz um cone "oco" da solução para pulverização na forma de uma película ou folha de solução, que se desfaz numa nuvem de gotículas, com a foram de cone oco.

A vasta maioria do atomizadores atomiza a solução para pulverização em gotículas com uma distribuição de tamanhos. A distribuição de tamanhos das gotículas produzidas por um atomizador pode ser medida por diversas técnicas, incluindo técnicas mecânicas, como as técnicas de cera fundida ("molten-wax") e de gota congelada ("frozen drop"); técnicas eléctricas, como as técnicas de filamento carregado ("charged-wire") e de filamento quente ("hot-wire"); e técnicas ópticas, como técnicas de fotografia de dispersão de luz. Dispositivos de exemplo, para a determinação da distribuição de tamanho de gotícula, produzida por um atomizador incluem o Analisador de Tamanho de Partícula Malvern, disponível em Malvern Instruments Ltd de Framingham, Massachusetts e um Analisador Doppler de Partícula disponível em TSI, Inc.; Shoreview, MN. Detalhes adicionais acerca dos princípios usados para a determinação do tamanho de gotícula e da distribuição de tamanho de gotícula, usando esses instrumentos pode ser encontrada em Lefebvre, *Atomization and Sprays* (1989).

Os dados obtidos usando um analisador de tamanho de gotícula podem ser usados para a determinação de vários diâmetros característicos das gotículas. Um deles é D_{10} , o diâmetro correspondendo ao diâmetro das gotículas que constituem 10% do volume total do líquido contendo gotículas de tamanho igual ou inferior. Por outras palavras, se D_{10} for igual a 1 μm , 10% v/v das gotículas têm um diâmetro inferior ou igual a 1 μm . Deste modo, é preferido que os meios de atomização produzam gotículas tais que D_{10} seja superior a cerca de 1 μm , significando que 90% v/v das gotículas têm um diâmetro superior a 1 μm . Este requisito assegura que o número de finos no produto solidificado (*i.e.*, partículas com diâmetros de menos do que 1 μm) é minimizado. Preferivelmente, D_{10} é superior a cerca de 10 μm , mais preferivelmente superior a cerca de 15 μm .

Outro diâmetro característico, útil, das gotículas produzidas por um meio de atomização é D_{90} , o diâmetro correspondente ao diâmetro das gotículas que constituem até 90% do volume total de líquido contendo gotículas de diâmetro menor ou igual. Por outras palavras, se D_{90} é igual a 100 μm , 90% v/v das gotículas têm um diâmetro inferior ou igual a 100 μm . Para a produção de dispersões substancialmente amorfas, substancialmente homogêneas, usando a tecnologia do presente invento, D_{90} deve, preferivelmente, ser inferior a menos do cerca de 300 μm , mais preferivelmente, inferior a cerca de 250 μm . Se D_{90} for demasiadamente elevado, a taxa de secagem das gotículas maiores pode ser demasiadamente lenta, o que pode originar dispersões não homogêneas ou, se ainda estiverem fluidas quando elas atingem a parede do secador por pulverização, as gotículas maiores poderão aderir ou revestir a parede do secador, tal como referido acima.

Outro parâmetro útil é "Variação", definido como,

$$\text{Variação} = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}}$$

em que D_{50} é o diâmetro correspondente ao diâmetro de gotas que constituem 50% do volume total de líquido que contém gotas com diâmetro igual ou menor e D_{90} e D_{10} são como

definidos acima. A variação, por vezes referida na arte como Factor de Variação Relativa ("Relative Span Factor") ou RSF, é um parâmetro adimensional indicativo da uniformidade da distribuição do tamanho de gota. Geralmente, quanto mais baixa for a Variação, mais estreita a distribuição de tamanho de gotícula produzida pelo meio de atomização, que, por sua vez, conduz geralmente, a uma distribuição de tamanho de partícula mais estreita para as partículas secas, resultando em características de escoamento melhoradas. Preferivelmente a Variação das gotículas produzidas pelo atomizador é inferior a cerca de 3, mais preferivelmente, inferior a cerca de 2 e, muito preferivelmente inferior a cerca de 1,5.

O tamanho das partículas de dispersão sólida, amorfa, formadas na câmara de secagem é, geralmente, inferior ao tamanho das gotículas produzidas pelo atomizador. Tipicamente, o diâmetro característico das partículas de dispersão sólida, amorfa, é cerca de 80% do diâmetro característico das gotículas. Uma vez que é desejado evitar partículas pequenas de dispersão amorfa devido a características más de escoamento, o bocal é, tipicamente, seleccionado para a produção dos tamanhos de gotículas que podem ser suficientemente secas no aparelho de secagem por pulverização.

Tal como indicado acima, a selecção do atomizador dependerá da escala do aparelho de secagem por pulverização usado. Para aparelhos de escala mais pequena, como o Niro PSD-1, que pode pulverizar cerca de 5-400 g/min de uma alimentação com solvente, exemplos de atomizadores adequados incluem a série de bocais de secagem por pulverização SK e TX de Spraying Systems de Wheaton, Ilinóis; a série WG de Delavan LTV de Widnes, Cheshire, Inglaterra; e o bocal Modelo 121 de Dusen Schlick GmbH de Untersiemau, Alemanha. Para um aparelho de maior escala, que pode pulverizar cerca de 25-600 kg/h de uma alimentação com solvente, atomizadores de exemplo incluem os listados acima, bem como os bocais SDX e SDX III de Delavan LTV e a série SB de Spraying Systems.

Em muitos casos, a solução de pulverização é distribuída ao atomizador sob pressão. A pressão requerida é determinada pelo desenho do atomizador, o tamanho do orifício do bocal, a

viscosidade e outras características da alimentação com solvente e do tamanho e da distribuição de tamanho de gotícula, desejados. Geralmente, as pressões de alimentação devem variar de 1 a 500 BAR ou mais, sendo mais típico de 2 a 100 BAR. Para um secador por pulverização PSD-2 usando um bocal de pressão como atomizador, a pressão do bocal pode ser de 40 a 55 BAR, a caudais de 50 a cerca de 90 kg/h. Para um secador por pulverização PSD-5 usando um bocal de pressão como atomizador, a pressão de bocal pode ser de 140 a 210 BAR a taxas de alimentação da solução de cerca de 400 a cerca de 500 kg/.

Quando se usa um bocal de pressão, a bomba que direcciona a solução de pulverização para o atomizador deve ser capaz de gerar pressão suficiente à taxa de alimentação desejada com pulsação baixa. Bombas de exemplo incluem bombas de diafragma de deslocamento positivo e bombas de pistão. Referindo, de novo, a FIG.1, a bomba 26 pode ser uma bomba de diafragma de deslocamento positivo, modelo VED disponível em Bran+Leubbe GmbH; Norderstedt, Alemanha.

b. Dispersor de Gás

O aparelho de secagem por pulverização também inclui um dispersor de gás para a mistura do gás de secagem com as gotículas. Um dispersor de gás é concebido de modo que o gás de secagem recém-introduzido, se misture adequadamente com as gotículas atomizadas do pulverizado, de modo a que ocorra a evaporação de por forma que, todas as gotículas são secas de modo suficientemente rápido para minimizar a acumulação de produto na câmara de pulverização e no atomizador. Consequentemente os dispersores de gás são concebidos tendo em mente o padrão de pulverização do atomizador, caudal de gás de secagem e as dimensões da câmara de secagem.

A FIG. 1 mostra, esquematicamente, o dispersor de gás 32. A FIG 6, mostra um corte esquemático de uma câmara de secagem 100, que inclui um meio de dispersão de gás 102, situado no interior da câmara de secagem 100 e abaixo do topo da câmara de secagem 104. O gás de secagem entra a câmara 108 e passa através das aberturas 110 na placa 112. O meio de dispersão de gás 102 permite que o gás de secagem seja

introduzido na câmara 100 de modo que ela esteja, inicialmente, geralmente paralela ao eixo do meio de atomização 106 e é distribuído de modo relativamente uniforme em todo o diâmetro do aparelho, mostrado esquematicamente pelas setas múltiplas, que apontam para baixo na parte superior da FIG. 6. Os detalhes deste dispersor de gás são descrito mais completamente no pedido de patente US provisório 60/354.080 comumente transmitido, depositado em 2 de Fevereiro de 2002 (PC23195). Alternativamente, pode ser usado um dispersor de gás DPH, disponível em Niro, Inc. Columbia, Maryland.

c. Câmara de Secagem

O tamanho e forma da câmara de secagem é concebido para permitir evaporação suficiente das gotículas da solução para pulverização antes de atingirem qualquer superfície da câmara, e para permitir a recolha eficiente do produto. Referindo a FIG. 7, tipicamente a câmara de secagem tem uma porção cilíndrica superior 140 e um cone de recolha inferior 142. A distância entre o atomizador e as superfícies internas da câmara de secagem limitam, na generalidade, o tamanho das gotículas que podem ser evaporadas e, por sua vez, a quantidade de partículas de produto que podem ser formadas sem acumulação excessiva de material nas paredes laterais da câmara de secagem e cone de recolha.

A altura H da porção cilíndrica superior 140 da câmara de secagem deve ser suficientemente alta para permitir que as gotículas atomizadas tenham tempo suficiente para se evaporarem, antes de atingirem a porção inferior da câmara de secagem. A altura H da porção superior da câmara de secagem que proporciona uma distância mínima, suficiente, para as gotículas percorrerem antes de incidirem sobre nas paredes da câmara de secagem ou do cone de recolha, é uma função de vários factores, incluindo (1) as características de secagem da alimentação com solvente, (2) os caudais da alimentação com solvente e do gás de secagem ao secador por pulverização, (3) a temperatura de entrada do gás de secagem, (4) o tamanho e distribuição de tamanhos das gotículas (5) o tempo de residência médio do material no secador por pulverização (6) o padrão de circulação de gás na câmara de secagem e (7) o

padrão de atomização. Para caudais de gás de secagem de 500 m³/h uma altura H superior a cerca de 1 m é, geralmente, preferida. A altura dependerá, em parte, do dispersor de gás particular escolhido. Para o dispersor de gás mostrado na Fig 6, é desejada uma altura H maior, tal como descrito em mais detalhe no pedido provisório de patente US número de série 60/354.080, comumente transmitido.

Embora a altura da câmara de secagem seja crítica para a determinação da distância mínima que as gotículas percorrem antes de incidirem sobre uma superfície da câmara de secagem, o volume da câmara de secagem também é importante. A capacidade de um secador por pulverização é determinada, em parte, pelo ajuste do caudal da solução para pulverização à temperatura e ao caudal do gás de secagem. Tal como descrito acima, a temperatura e caudal do gás de secagem devem ser suficientemente elevadas, de modo a que seja distribuído ao aparelho de secagem por pulverização, calor suficiente para a evaporação da solução para pulverização. Deste modo, à medida que a taxa de alimentação da solução para pulverização é aumentada, o caudal e/ou temperatura do gás de secagem deve aumentar para proporcionar energia suficiente para a formação do produto desejado. Uma vez que a temperatura permissível do gás de secagem é, frequentemente, limitada pela estabilidade química da droga presente na solução para pulverização, o caudal de gás de secagem é, frequentemente, aumentado para permitir uma capacidade aumentada (*i.e.*, taxa de alimentação aumentada da solução para pulverização) do aparelho de secagem por pulverização. Para uma câmara de secagem com um dado volume, um aumento no caudal de gás de secagem resultará numa diminuição do tempo médio de residência das gotículas ou partículas no secador, que poderiam conduzir a tempo insuficiente para a evaporação do solvente das gotículas, para a formação de uma partícula sólida antes de incidirem sobre uma superfície da câmara de secagem, mesmo apesar de a câmara de secagem ter uma altura superior à de um secador convencional. Como resultado, o volume do secador deve ser suficientemente grande, de modo que a gotícula esteja suficientemente seca na altura em que incide sobre superfícies internas da câmara de secagem para impedir a acumulação de material.

Pode ter-se em conta este tempo de secagem pelo "tempo médio de residência" τ , definido com a razão entre o volume da câmara de secagem e o caudal volumétrico do gás de secagem alimentado ao aparelho de secagem, ou

$$\tau = \frac{V_{\text{secador}}}{G}$$

em que V_{secador} é o volume da câmara de secagem e G é o caudal volumétrico do gás de secagem alimentado à câmara de secagem. O volume da câmara de secagem é a soma dos volumes da porção superior da câmara de secagem 110 e do cone de recolha 112. Para um aparelho de secagem por pulverização com um diâmetro D , uma altura H da câmara de secagem e uma altura L do cone de recolha, o volume do secador V_{secador} é dado por

$$V_{\text{secador}} = \frac{\pi}{4} D^2 H + \frac{\pi}{12} D^2 L$$

Os inventores determinaram que o tempo médio de residência deve ser, pelo menos 10 segundos, para assegurar que as gotículas têm tempo suficiente para secarem, antes de incidirem sobre uma superfície no interior do secador por pulverização; mais preferivelmente, o tempo médio de residência é, pelo menos 15 segundos e, muito preferivelmente, pelo menos 20 segundos.

Por exemplo, para um caudal volumétrico do gás de secagem de 0,25 m³/s e um tempo de residência médio de 20 segundos, o volume necessário do aparelho de secagem por pulverização pode ser calculado como se segue:

$$V_{\text{secador}} = \tau \cdot G = 20 \text{ s} \cdot 0,25 \text{ m}^3/\text{s} = 5 \text{ m}^3$$

Deste modo, para um secador por pulverização com um volume de 5 m³, uma altura H de 2,3 m e um cone de recolha 112, com um ângulo de cone 114 de 60° (ou seja a altura L do cone de recolha 112 é igual ao diâmetro D da câmara de secagem, ou $L=D$), o diâmetro necessário D da câmara de secagem por pulverização, pode ser calculado pela equação anterior, como se segue:

$$V_{\text{secador}} = \frac{\pi}{4} D^2 H + \frac{\pi}{12} D^2 L = \frac{\pi}{4} D^2 H + \frac{\pi}{12} D^3 = \frac{\pi}{4} D^2 2,3 + \frac{\pi}{12} D^3$$

ou $D=1,5$ m.

Desde que o diâmetro da câmara de secagem seja, pelo menos, 1,5 m, o tempo médio de residência das partículas no secador será, pelo menos de 20 segundos e as gotículas produzidas pelo atomizador podem estar suficientemente secas na altura em que incidem sobre a superfície do secador, para a minimização da acumulação de material nas paredes da câmara de secagem e do cone de recolha, desde que sejam reunidos a altura e diâmetro, padrão de atomização e padrão de escoamento de gás, adequados.

A razão de aspecto da câmara de secagem é a razão entre a altura H da porção superior 140 da câmara de secagem dividida pelo diâmetro D da câmara. Por exemplo, se uma câmara de secagem tem uma altura H de 2,6 m e um diâmetro D de 1,2 m, então a câmara de secagem tem uma razão de aspecto de $2,6/1,2=2,2$. Em geral, a razão de aspecto da câmara de secagem pode variar de cerca de 0,9 a cerca de 2,5. Para o dispersor de gás DPF, disponível em Niro, Inc., uma razão de aspecto de 1 a 1,2 funciona bem, ao passo que para o dispersor de gás apresentado na FIG. 6, é desejada uma razão de aspecto de cerca de 2 ou mais. O ângulo de cone 114 do cone de recolha é seleccionado de modo a se conseguir recolha eficiente de produto. O ângulo de cone 114 pode variar de cerca de 30° a cerca de 70°, preferivelmente de 40° a cerca de 60°.

Numa concretização, uma câmara de secagem capaz de taxas de alimentação de solução para pulverização de 10kg/h a cerca de 90 kg/h tem uma altura H de cerca de 2,6 m, um diâmetro de cerca de 1,2 m, uma razão de aspecto de 2,2, um ângulo de cone de cerca de 60°C, uma altura de cone L de cerca de 1,3 m e um tempo de residência de gás de cerca de 30 a 35 segundos a um caudal de gás de cerca de 400 a cerca de 550 m³/h. Noutra concretização, uma câmara de secagem capaz de taxas de alimentação da solução para pulverização de 400 kg/h a cerca de 500 kg/h tem uma altura H de cerca de 2,7 m, um diâmetro D

de cerca de 2,6 m, uma razão de aspecto de cerca de 1, um ângulo de cone de cerca de 40° uma altura de cone L de cerca de 3,7 m e um tempo de residência de gás de cerca de 30 a cerca de 35 segundos a um caudal de cerca de 2000 a cerca de 2500 m³/h.

c. Recolha das dispersões sólidas, amorfas

Referindo, agora, a FIG. 1, as partículas de dispersão sólida, amorfa, saem da câmara de secagem 28 e são transportadas com o gás de secagem de exaustão para um ou mais colectores de produto. Colectores de produto de exemplo incluem ciclones, filtros de rede e colectores de poeira. Por exemplo, no sistema mostrado na FIG. 1, um ciclone 38 recolhe a maioria das partículas de dispersão sólida, amorfa. As partículas de dispersão sólida, amorfa, saem do ciclone 38 através de um par de válvulas 120 e 122 e são recolhidas num recipiente 124 como um tambor. O ciclone 38 pode incluir um vibrador (não mostrado) ou outro dispositivo mecânico para agitação das partículas no interior do ciclone 38 tal como é conhecido na arte para melhorar a eficiência da remoção do material do ciclone 38. O gás de secagem de exaustão sai do ciclone 38 e passa através do filtro de rede 126, que recolhe partículas pequenas, finas que passaram pelo ciclone 38.

d. Recirculação do Gás de Secagem

Dado que o processo de secagem por pulverização usa grandes volumes de gás de secagem é, frequentemente, desejado recircular o gás de secagem. Referindo, de novo a FIG.1 o sistema de secagem por pulverização pode, opcionalmente, incluir um sistema de recirculação de gás de secagem 46, que forma um circuito fechado da saída da câmara de secagem 36 para a entrada da câmara de secagem 32 para recirculação do gás de secagem. O sistema de recirculação do gás de secagem inclui um ventilador 128 a seguir ao filtro de rede 126 para direccionar o gás de secagem para um sistema de recuperação de solvente 48. Sistemas de recuperação de solvente de exemplo incluem condensadores, depuradores de gás em húmido, membranas semipermeáveis, depuradores de gás biológicos, de adsorção, reactores de leito percolado ("trickle bed reactors"). Tal como mostrado no FIG. 1 o sistema de

recuperação de solvente é um condensador 130. O condensador 130 arrefece o gás de secagem para a remoção do solvente. O gás de secagem, então, vai para um aquecedor de processo 132 onde o gás de secagem é aquecido para conseguir a temperatura de entrada desejada T_{IN} . Outra ventilador 134 dirige o gás de secagem para o dispersor de gás 32, de modo que o gás de secagem possa entrar na câmara de secagem 28 através da entrada 34. O circuito fechado de recirculação 46 também inclui uma saída 136 para permitir que o gás de secagem seja purgado e uma entrada 138 para permitir a adição do gás de secagem ao circuito fechado de recirculação.

No sistema de remoção de solvente 48, o condensador 130 é um permutador de calor de tubos e envólucro, disponível em várias fontes, como Atlas Industrial Manufacturing (Clifton, New Jersey). Temperaturas típicas de saída do condensador variam de cerca de -30°C a cerca de 15°C e dependerão do ponto de congelação do solvente. Por exemplo, quando se usa acetona como solvente, a temperatura de saída do condensador varia de -30° a 0°C , preferivelmente de -25°C a -5°C . O condensador opera, tipicamente, a uma temperatura de saída tal que o condensador remove apenas uma parte do vapor de solvente do gás de secagem. Por exemplo, que se usa o solvente acetona, a temperatura do condensador pode ser ajustada de modo que o gás de secagem que sai do condensador tenha uma concentração relativa de acetona no vapor de 5 a 50% p/p, mais preferivelmente de cerca de 15 a cerca de 30% p/p. Alternativamente, o ponto de orvalho da acetona no gás de secagem que sai do condensador pode variar de cerca de -20°C a cerca de 25°C , mais preferivelmente de cerca de -5°C a cerca de 20°C .

Os inventores verificaram que mantendo uma pequena quantidade de vapor de solvente residual no gás de secagem pode melhorar as propriedades físicas das dispersões secas por pulverização resultantes. Este é um resultado surpreendente, uma vez que o senso comum aponta no sentido de o gás de secagem ser tão seco quanto possível de modo a se conseguir evaporação rápida do solvente. Em particular, usando um gás de secagem que contém uma pequena quantidade de solvente pode fazer diminuir o solvente residual e a o volume específico das partículas de dispersão sólida, amorfa, que saem

da câmara de secagem produzindo, ainda uma dispersão sólida, amorfa, homogênea. Preferivelmente, a quantidade de vapor de solvente no gás de secagem varia de 5 a cerca de 50% p/p.

Alternativamente, uma vez que a quantidade de vapor de solvente no gás de secagem é uma função da eficiência do sistema de remoção de solvente, o sistema de remoção de solvente pode ser operado de modo a permitir que uma pequena quantidade do solvente saia do sistema de remoção de solvente com o gás de secagem recirculado. Por exemplo, para o sistema de recirculação de gás de secagem apresentado na FIG. 1, o condensador pode ser operado a uma temperatura que permite que um pequena quantidade de vapor de solvente passe através do condensador. Uma temperatura de saída de condensador de cerca de -5 a cerca de 5°C para uma solução para pulverização com base em acetona, resulta numa quantidade suficiente de vapor de solvente no gás de secagem. Contudo, deve ser tomado cuidado para não incluir demasiado vapor de solvente no gás de secagem, uma vez que a concentrações maiores de vapor de solvente no gás de secagem, o solvente residual na dispersão sólida, amorfa, começa a aumentar, correspondendo a uma secagem menos eficiente das gotículas e, em última análise, em, nenhuma secagem no caso em que o gás de secagem fica saturado com vapor de solvente.

Sem se pretender ficar limitado por qualquer teoria, os inventores acreditam que a presença de pequenas quantidades de vapor de solvente no gás de secagem pode melhorar a secagem, devido a um ou aos dois efeitos seguintes. Primeiro, o vapor de solvente no gás de secagem pode fazer com que as gotículas da solução para pulverização sequem mais uniformemente atrasando a formação de uma pele (tal como discutido acima). Segundo, o vapor de solvente, devido à sua maior capacidade calorífica relativamente à do gás de secagem, pode proporcionar mais energia térmica à câmara de secagem para uma dada temperatura e caudal de gás de secagem quando comparado como o mesmo caudal de gás de secagem à mesma temperatura. Em qualquer caso, a adição de uma pequena quantidade de vapor de solvente ao gás de secagem diminui o solvente residual e decresce o volume específico das partículas de dispersão sólida, amorfa, que saem da câmara de secagem.

A DROGA

O termo "droga" é convencional, referindo um composto com propriedades profiláticas e/ou terapêuticas, benéficas quando administrado a um animal, especialmente a humanos. A droga não necessita ser uma droga de baixa solubilidade de modo a beneficiar deste invento, embora drogas de baixa solubilidade representem um classe preferida para uso com o presente invento. Mesmo uma droga que, apesar tudo, exhibe solubilidade apreciável no ambiente de uso desejado pode beneficiar da solubilidade/biodisponibilidade aumentada tornada possível por este invento. Se reduzir o tamanho da dose necessária para a eficiência terapêutica ou aumenta a taxa da absorção da droga, em casos em que é desejado um desencadear rápido da eficácia da droga.

Preferivelmente, a droga é uma droga de "solubilidade baixa", no sentido de a droga poder ser "substancialmente insolúvel em água", que significa que a droga tem uma solubilidade aquosa mínima a pH fisiologicamente relevante (e.g., pH 1-8) de menos do que 0,01 mg/ml, ou "esparsamente solúvel em água", ou seja, tem uma solubilidade aquosa até cerca de 1 a 2 mg/ml, ou mesmo solubilidade aquosa baixa a moderada, tendo uma solubilidade aquosa de cerca de 1 mg/ml até tão alta quanto 20 a 40 mg/ml. O invento tem maior utilidade à medida que a solubilidade da droga decresce. Deste modo as composições do presente invento são preferidas para drogas de solubilidade baixa, com uma solubilidade inferior a 10 mg/ml, mais preferidas para drogas de solubilidade baixa, com uma solubilidade de menos do que 1 mg/ml e, ainda mais preferidos, para drogas com solubilidade baixa, com uma solubilidade de menos do que 0,1 mg/ml. Em geral, pode ser dito que a droga tem uma razão dose para solubilidade superior a 10 ml e, mais tipicamente, superior a 100 ml, em que a solubilidade da droga (mg/ml) é o valor mínimo observado em qualquer solução aquosa fisiologicamente relevante (e.g., aquelas com valores de pH entre 1 e 8) incluindo tampões gástricos e intestinais USP, simulados, e a dose está em mg. Deste modo uma razão dose-para-solubilidade aquosa pode ser calculada por divisão da dose (em mg) pela solubilidade (em mg/ml).

Classes de drogas preferidas incluem, mas não lhes estão limitadas, anti-hipertensores, agentes ansiolíticos, agentes anti-coagulantes, anti-convulsivantes, agentes de redução da glucose sanguínea, descongestionadores, anti-histamínicos, anti-tússicos, anti-neoplásticos, bloqueadores beta, anti-inflamatórios, agentes anti-psicóticos, intensificadores cognitivos, agentes redutores do colesterol, agentes anti-ateroescleróticos, agentes anti-obesidade, agentes para desordens auto-imunes, agentes anti-impotência, agentes antibacterianos e anti-fúngicos, agentes hipnóticos, agentes anti-Parkinson, agentes anti-doença de Alzheimer, antibióticos, antidepressivos, agentes antivirais, inibidores de glicogen-fosforilase e inibidores de transferência de proteínas cloesteril-éster.

Cada uma das drogas referidas deve ser entendida como incluindo quaisquer formas farmacêuticamente aceitáveis da droga. Por "formas farmacêuticamente aceitáveis" entende-se qualquer derivação ou variação farmacêuticamente aceitável, incluindo estereo-isómeros, misturas de estero-isómeros, enantiómeros, solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, pseudomorfos, formas neutras, formas de sal e pró-drogas. Exemplos específicos de anti-hipertensores incluem prazosina, nifedipina, besilato de amelodipina, trimazosina e doxazosina, exemplos específicos de agentes de redução da glucose sanguínea são glipizida e clorpropamida; um exemplo específico de um agente anti-impotência é sildenafil citrato de sildenafil; exemplos específicos de anti-neoplásticos incluem clorambucil, lomustina, e ecchinomicina; um exemplo específico de um anti-neoplástico do tipo imidazolo é tubulazolo; um exemplo específico de um agente anti-hiperclorestero-lémico é avastatina de cálcio; exemplos específicos de ansiolíticos incluem hidrocloreto de hidroxizina e hidrocloreto de doxepina; exemplos específicos de agentes anti-inflamatórios incluem betametasona, prednisolona, aspirina, proxicam, valdecoxib, carboprofeno, celecoxib, flurbiprofeno e (+)-N-{4-[3-(4-fluorofenoxi)-fenoxi]-2-ciclopenten-1-il}-N-hidroxi-ureia; um exemplo específico de um barbitúrico é fenobarbital; exemplos específicos de antivirais incluem aciclovir, nelfinavir, e virazole; exemplos específicos de antivirais incluem

aciclovir, nelfinavir e virazolo; exemplos específicos de vitaminas/agentes nutricionais incluem retinol e vitamina E; exemplos específicos de bloqueadores beta incluem timolol e nadolol; um exemplo específico de um emético é a apomorfina; exemplos específicos de um diurético incluem clortalidona e espironolactona; um exemplo específico de um anticoagulante é dicumarol; exemplos específicos de cardiotónicos incluem digoxina e digitoxina; exemplos específicos de androgéneos incluem 17-metiltestosterona e testosterona; um exemplo específico de um corticóide mineral é deseoxicorticosterona; um exemplo específico de um hipnótico esteroide/anestésico é alfaxalona; exemplos específicos de agentes anabólicos incluem fluoximesterona e metanestenolona; exemplos específicos de agentes anti-depressivos incluem sulpirido, [3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il]-(1-etil-propil)-amina, 3,5-dimetil-4-(3'-pentoxi)-2-(2',4',6'-trimetilfenoxi)piridina, piroxidina, fluoxetina, proxetina, venlafaxina e sertralina; exemplos específicos de antibióticos incluem carbenicilina, indanilsódio, hidrocloreto de bacampicilina, troleandomicina, hiclato de doxiciclina, ampicilina e penicilina G; exemplos específicos de anti-infecciosos, incluem cloreto de benzalcónio e clorhexidina, exemplos específicos de vasodilatadores coronários incluem nitroglicerina e mioflazina; um exemplo específico de um hipnótico é etomidato; exemplos específicos de inibidores de anidrase carbónica incluem acetazolamida e clorzolamida; exemplos específicos de antifúngicos incluem econazole, terconazole, fluconazole, voriconazole e griseoflúvina; um exemplo específico de um antiprotosoário é metronizadole; exemplos específicos de agentes antelmínticos incluem tiabendazole e oxfendazole e morantel; exemplos específicos de anti-histamínicos incluem astemizole, levocabastina, cetirizina, decarboetoxiloratadina e cinarizina; exemplos específicos de anti-psicóticos incluem ziprasidona, olanzepina, hidrocloreto de tiotixeno, fluspirileno, risperidona e penfluridolo; exemplos específicos de agentes gastrintestinais incluem loperamida e cisaprida; exemplos específicos de antagonistas de serotonina incluem cetanserina e mianserina; um exemplo específico de um anestésico é lidocaína; um exemplo específico de um agente hipoglicémico é aceto-hexamida; um exemplo específico de um anti-emético é dimen-hidrinato; um exemplo específico de um antibacteriano é

cotrimoxazolo; um exemplo específico de um agente dopaminérgico é L-DOPA; exemplos específicos de agentes anti-doença de Alzheimer são THA e donepezil; um exemplo específico de um agente anti-ulceroso/antagonista de H₂ é famotidina; exemplos específicos de agentes sedativos/hipnóticos incluem clordiazepóxido e triazolam; um agente específico de um vasodilatador é alprostadil; um exemplo específico de um inibidor de plaquetas é prostaciclina; exemplos específicos de agentes inibidores de ACE/anti-hipertensores incluem ácido enalaprílico e lisinopril; exemplos específicos de antibióticos tetraciclina incluem oxitetraciclina e minociclina; exemplos específicos de antibióticos macrólido incluem eritromicina, claritomicina e espiramicina; um exemplo específico de um antibiótico azalide é azitromicina; exemplos específicos de inibidores de glicogen-fosforilase incluem [R-(R'S')]-5-cloro-N-[2-hidroxi-3-{metoximetilamino}-3-oxo-1-(fenilmetil)-propil-1H-indolo-2-carboxamida e ácido 5-cloro-1H-indolo-2-carboxílico[(1S)-benzil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-di-hidroxi-pirrolidn-1-il)-3-oxipropil]amida; e exemplos específicos de inibidores de proteínas de transferência de cloesteril-éster (CETP), incluem éster etílico de ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-di-hidro-2H-quinolina-1-carboxílico, éster isopropílico de ácido [2R,4S]-4-acetil-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-di-hidro-2H-quinolina-1-carboxílico, éster isopropílico de ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-di-hidro-2H-quinolina-1-carboxílico, as drogas descritas no pedido de patente U.S. n.^{os} de série 09/918.127 e 10/066.091 em propriedade comum e as drogas descritas nas patentes e pedidos de patente publicados: DE 19741400 A1; DE 19741399 A1; WO 9914215 A1; WO 9914174; DE 19709125 A1; DE 19704244 A1; DE 19704243 A1; EP 818448 A1; WO9804528 A2; DE 19627431 A1; DE 19627430 A1; DE 19627419 A1; EP 796846 A1; DE 19832159; DE 818197; DE 19741051; WO 9941237 A1; WO 9914204 A1; WO 9835937 A1; JP 11049743; WO 200018721; WO 200018723; WO 200018724; WO 200017164; WO 200017165; WO 200017166; EP992496 e EP 987251.

POLÍMEROS

Polímeros adequados para uso em vários aspectos do presente invento devem ser farmacêuticamente aceitáveis e devem ter pelo menos alguma solubilidade em solução aquosa a pH fisiologicamente relevante (e.g. 1-8). Pode ser adequado praticamente qualquer polímero neutro ou ionizável que tem uma solubilidade aquosa de, pelo menos 0,1 mg/ml, pelo menos, numa porção da gama de pH de 1-8.

É preferido que os polímeros sejam de natureza "anfifílica", significando que o polímero tem porções hidrófobas e hidrófilas. Os polímeros anfifílicos são preferidos porque se acredita que esses polímeros tendem a ter interações relativamente fortes com a droga e podem promover a formação de vários tipos de polímeros construções polímero/droga em solução. Uma classe particularmente preferida de polímeros anfifílicos são os ionizáveis, cujas porções ionizáveis desses polímeros, quando ionizadas, constituem, pelo menos uma porção das porções hidrófilas do polímero.

Uma classe de polímeros adequada para uso com o presente invento compreende polímeros não celulósicos, neutros. Polímeros de exemplo incluem: polímeros e copolímeros de vinilo com, pelo menos, um substituinte selecionado de entre o grupo compreendendo hidroxilo, alquilaciloxi e ciclicamido; copolímeros de vinilo com pelo menos, uma unidade de repetição hidrófila, contendo hidroxilo e, pelo menos, uma unidade de repetição hidrófoba, contendo alquilo ou arilo; poli(álcoois vinílicos) que têm, pelo menos uma porção das suas unidades de repetição na forma não hidrolisada (acetato de vinilo); copolímeros de poli(álcool vinílico); copolímeros de poli(álcool vinílico) poli(acetato de vinilo), polivinilpirrolidona; copolímeros de polietileno e poli(álcool vinílico) e copolímeros de blocos de polioxietileno-polioxipropileno (também repetidos como poloxâmeros).

Outra classe adequada de polímeros para uso com o presente invento compreende polímeros não celulósicos, ionizáveis. Polímeros de exemplo incluem: polímeros de vinilo

funcionalizados com ácido carboxílico, como os polimetacrilatos funcionalizados com ácido carboxílico e poliacrilatos funcionalizados com ácido carboxílico como EUDRAGITS ®, fabricado por Rohm Tech Inc., de Malden, Massachusetts; poliacrilatos e polimetacrilatos funcionalizados com amina; proteínas de massa molecular elevada como gelatina e albumina; amidos funcionalizados com ácido carboxílico como glicolato de amido.

Polímeros não celulósicos que são anfifílicos são copolímeros de um monómero relativamente hidrófilo e um relativamente hidrófobo. Exemplos incluem copolímeros de acrilato e de metacrilato. Exemplos de graus comerciais desses copolímeros incluem EUDRAGITS, que são copolímeros de metacrilatos e acrilatos.

Uma classe preferida de polímeros compreende polímeros celulósicos, ionizáveis e neutros (ou não ionizáveis) com, pelo menos, substituinte ligado por éter- e/ou por éster-, em que o polímero tem um grau de substituição com pelo menos 0,05 para cada substituinte. Deve referir-se que na nomenclatura de polímero aqui usada, substituinte ligado por éter são indicados antes de "celulose" como a porção ligada ao grupo éter; por exemplo, "ácido etilbenzóico-celulose" tem substituintes ácido etilbenzóico. Analogamente, substituintes ligados por éter são indicados antes de "celulose" como o carboxilato; por exemplo, "ftalato de celulose" tem uma porção ácido carboxílico de cada porção ftalato ligada por éster ao polímero e os outros ácidos carboxílicos sem terem reagido.

Deve, também, notar-se que um nome de polímero como "acetato-ftalato de celulose" (CAP) refere-se a qualquer um da família de polímeros celulósicos que têm substituintes acetato e ftalato ligados através de ligações éster a uma fracção significativa dos grupos hidroxilo do polímero celulósico. Geralmente, o grau de substituição de cada substituinte pode variar de 0,05 a 2,9, desde que os outros critérios do polímero sejam observados. "Grau de substituição" refere-se ao número médio de três hidroxilos por unidade de repetição sacárido na cadeia celulósica que sofreram substituição. Por exemplo, se todos os hidroxilos da

cadeia celulósica foram substituídos com ftalato, o grau de substituição de ftalato é 3. Também estão incluídos em cada tipo de família de polímero os polímeros celulósicos que têm substituintes adicionais, adicionados em quantidades relativamente pequenas, que não alteram substancialmente o desempenho do polímero.

Celulósicos anfifílicos compreendem polímeros em que o polímero celulose mãe foi substituído em algum ou em todos o 3 grupos hidroxilo presentes em cada unidade de repetição sacárido com, pelo menos um substituinte relativamente hidrófobo. Substituintes hidrófobos podem ser, essencialmente, qualquer substituinte que, se substituído a um grau suficientemente elevado de substituição, podem tornar o polímero celulósico essencialmente insolúvel em meio aquoso. Exemplos de substituintes hidrófobos incluem grupos alquilo ligados por éter como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; ou grupos alquilo ligados por éster como acetato, propionato, butirato, etc.; e grupos arilo ligados por éter e/ou éster como fenilo, benzoato ou fenilato. Regiões hidrófilas do polímero podem ser as porções que estão relativamente não substituídas, uma vez que os grupos hidroxilo não substituídos são, em si, relativamente hidrófilos, ou aquelas regiões que estão substituídas com substituintes hidrófilos. Substituintes hidrófilos incluem grupos não ionizáveis ligados por éter- ou éster- como os substituintes hidroxialquilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e os grupos éter alquílico como etoxietoxi ou metoxietoxi. Substituintes hidrófilos particularmente preferidos são aqueles que são grupos ionizáveis, ligados por éter ou por éster, como ácidos carboxílicos, ácidos tiocarboxílicos, grupos fenoxi substituídos, aminas, fosfatos ou sulfonatos.

Uma classe de polímeros celulósicos compreende polímeros neutros, entendendo-se que os polímeros são substancialmente não ionizáveis em solução aquosa. Esses polímeros contêm substituintes não ionizáveis, que podem ser ligados por éter ou ligados por éster. Substituintes não ionizáveis de exemplo, ligados por éter incluem: grupos alquilo, como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; grupos hidroxialquilo como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, etc.; e grupos arilo como fenilo. Substituintes não ionizáveis,

ligados por éster de exemplo, incluem: grupos alquilo, como acetato, propionato, butirato, etc.; e grupos arilo como fenilato. Contudo, quando estão incluídos grupos arilo, pode ser necessário que o polímero inclua uma quantidade suficiente de um substituinte hidrófilo de modo que o polímero tenha, pelo menos, alguma solubilidade em água a qualquer pH fisiologicamente relevante de 1 a 8.

Exemplos de polímeros celulósicos não ionizáveis que podem ser usados como o polímero incluem: acetato de hidroxipropil-metil-celulose, hidroxipropil-metil-celulose, hidroxipropil-celulose, metil-celulose, hidroxetil-metil-celulose, acetato de hidroxietil-celulose e hidroxietil-etil-celulose.

Um conjunto preferido de polímeros celulósicos, não ionizáveis (neutros) são os anfifílicos. Polímeros de exemplo incluem hidroxipropil-metil-celulose e acetato de hidroxipropil-celulose, em que as unidades de repetição celulósica têm números relativamente elevados de substituintes metilo ou acetato, relativamente aos substituintes hidroxilo ou hidroxipropilo não substituídos, constituem regiões hidrófobas regiões hidrófobas relativamente a outras unidades de repetição no polímero.

Uma classe preferida de polímeros celulósicos compreende polímeros que são, pelo menos parcialmente, ionizáveis a um pH fisiologicamente relevante e incluem, pelo menos um substituinte ionizável, que pode estar ligado por éter ou por éster. Substituintes ionizáveis ligados por éter, de exemplo, incluem: ácidos carboxílicos, como ácido acético, ácido propiônico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácidos alcoxibenzóicos como ácido etoxibenzóico ou ácido propoxibenzóico, os vários isómeros de ácido alcoxialifático como ácido etoxiftálico e ácido etoxi-isoftálico, os vários isómeros de ácido alcoxinicotínico, como ácido etoxinicotínico e os vários isómeros de ácido picolínico como ácido etoxipicolínico, etc.; ácidos tiocarboxílicos, como ácido tioacético; grupos fenoxi substituídos, como hidroxifenoxi, etc.; aminas, como aminoetoxi, dietilaminoetoxi, trimetilaminoetoxi, etc.; fosfatos como etoxifosfato, e sulfonatos, como etoxi-sulfonato. Exemplos de

substituintes ionizáveis ligados por éster, incluem: ácidos carboxílicos, como succinato, citrato, ftalato, terftalato, isoftalato, trimelitato e vários isómeros de ácido piridinacarboxílico, etc.; ácidos tiocarboxílicos como tio-succinato; grupos fenoxi substituídos, como ácido amino-salicílico; aminas, como aminoácidos naturais ou sintéticos, como alanina ou fenilalanina; fosfatos, como fosfato de acetilo; e sulfonatos como sulfonato de acetilo. Para os polímeros substituídos com aromático terem, também, a solubilidade aquosa necessária, também, é desejável que estejam ligados ao polímero grupos funcionais hidrófilos suficientes, tais como hidroxipropilo ou ácido carboxílico, para tornarem o polímero solúvel em meio aquoso, pelo menos a valores de pH em que quaisquer grupos ionizáveis são ionizados. Em alguns casos, o substituinte aromático, pode ele próprio, ser ionizável, como os substituintes ftalato ou trimelitato.

Polímeros celulósicos de exemplo que são, pelo menos parcialmente, ionizados a pH fisiologicamente relevantes incluem: acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulose (HPMCAS), succinato de hidroxipropil-metil-celulose, acetato-succinato de hidroxipropil-celulose, succinato de hidroxietil-metil-celulose, acetato-succinato de hidroxietilcelulose, ftalato de hidroxipropil-metil-celulose (HPMCP), acetato-succinato de hidroxietil-metil-celulose, acetato-ftalato de hidroxietil-metil-celulose, carboxietil-celulose, etilcarboximetil-celulose (também referido como carboximetiletil-celulose ou CMEC), carboximetil-celulose, acetato-ftalato de celulose (CAP), acetato-ftalato de metilcelulose, acetato-ftalato de etilcelulose, acetato-ftalato de hidroxipropil-celulose, acetato-ftalato de hidroxipropil-metil-celulose, acetato-ftalato-succinato de hidroxipropil-celulose, acetato-succinato-ftalato de hidroxipropil-metil-celulose, succinato-ftalato de hidroxipropil-metil-celulose, propionato-ftalato de celulose, butirato-ftalato de hidroxipropil-celulose, acetato-trimelitato de celulose (CAT), acetato-trimelitato de metilcelulose, acetato-trimelitato de etilcelulose, acetato-trimelitato de hidroxipropil-celulose, acetato-trimelitato de hidroxipropil-metil-celulose, acetato-trimelitato-succinato de hidroxipropil-celulose, propionato-trimelitato de

celulose, butirato-trimelitato de celulose, acetato-terftalato de celulose, acetato-isoftalato de celulose, acetato-piridinacarboxilato de celulose, acetato de ácido salicílico-celulose, acetato de ácido salicílico-hidroxipropil-celulose, acetato de ácido etilbenzóico-celulose, acetato de ácido etilbenzóico-hidroxipropil-celulose, acetato de ácido ftálico-etilcelulose, acetato de ácido etil-nicotínico-celulose e acetato de ácido picoliníco-etilcelulose. De entre estes polímeros celulósicos que são, pelo menos, parcialmente ionizados a pH relevantes fisiologicamente, aqueles que os inventores verificaram serem muito preferidos são HPMCAS, HPMCP, CAP, CAT, carboxietil-celulose, carboximetil-celulose e etil-carbonilmetil-celulose.

Outra classe preferida de polímeros consiste em polímeros ácidos, neutralizados. Por "polímeros ácidos neutralizados" entende-se qualquer polímero ácido para o qual uma fracção significativa das "porções ácidas" ou "substituintes ácidos" foram "neutralizados", ou seja, existem na sua forma desprotonada. Por "polímero ácido" entende-se qualquer polímero que possua um número significativo de porções ácidas. Em geral, um número significativo de porções ácidas seria superior ou igual a cerca de 0,1 miliequivalentes de porções ácidas por grama de polímero. "Porções ácidas" incluem quaisquer grupos funcionais que são suficientemente ácidos, que em contacto com ou dissolvidos em água, podem, pelo menos parcialmente, doar um catião hidrogénio à água e, deste modo, aumentar a concentração de ião hidrogénio. Esta definição inclui qualquer grupo funcional ou "substituinte", tal como é denominado quando um grupo funcional está ligado covalentemente a um polímero que tem um pKa de menos do que cerca de 10. Exemplos de classes de grupos funcionais, que estão incluídos na descrição anterior, incluem ácidos carboxílicos ácidos tiocarboxílicos, fosfatos, grupos fenólicos e sulfonatos. Esses grupos funcionais podem constituir a estrutura primária do polímero como para poli(ácido acrílico), mas, mais geralmente, estão ligados covalentemente à estrutura do polímero mãe e, assim, são denominados "substituintes". Polímeros ácidos neutralizados são descritos em mais detalhe no pedido de patente US nº de

Série 60/300,256 comumente transmitido, com o título "Pharmaceutical Compositions of Drugs and Neutralized Acidic Polymers", depositada em 22 de Junho de 2001.

Embora tenham sido discutidos polímeros específicos com sendo adequados para uso nas misturas do presente invento, também podem ser adequadas misturas desses polímeros. Deste modo o termo "polímero" pretende incluir misturas de polímeros para além de uma única espécie de polímero.

MELHORAMENTO DA CONCENTRAÇÃO

O polímero usado nas composições é, preferivelmente, um "polímero de melhoramento de concentração", com o significado de que, pelo menos uma e, preferivelmente, as duas condições seguintes se verificam. A primeira condição consiste em, o polímero de melhoramento da concentração estar presente numa quantidade suficiente de modo a aumentar a concentração máxima da droga (MDC) no ambiente de uso, relativamente a uma composição de controlo consistindo em uma quantidade equivalente de droga cristalina, na sua forma mais baixa de energia, mas sem polímero. Ou seja, desde que a composição seja introduzida num ambiente de uso, o polímero aumenta a concentração aquosa da droga relativamente à da composição de controlo. Deve entender-se que a composição de controlo está isenta de solubilizantes ou de outros componentes que afectem materialmente a solubilidade da droga e que a droga está na forma sólida na composição de controlo. A composição de controlo é, convencionalmente, a forma não dispersa ou cristalina da droga sozinha na sua forma de energia mais baixa e de solubilidade mais baixa. Preferivelmente, o polímero aumenta a MDC da droga em solução aquosa, pelo menos, 1,25 vezes, relativamente a uma composição de controlo, mais preferivelmente 2 vezes e, muito preferivelmente, por, pelo menos, 3 vezes. Surpreendentemente, o polímero pode conseguir melhoramentos extremamente elevados em concentração aquosa. Em alguns casos a MDC da droga proporcionada pelas composições de teste é, pelo menos 5 vezes a mais do que 10 vezes a concentração de equilíbrio proporcionada pelo controlo.

A segunda condição consiste em o polímero de melhoramento de concentração estar presente numa quantidade

suficiente de modo a aumentar a área de dissolução sob a curva concentração *versus* tempo (AUC) da droga no ambiente de uso relativamente a uma composição de controlo consistindo numa quantidade equivalente de droga cristalina na sua forma de energia mais baixa, mas sem polímero. O cálculo de um AUC é um procedimento bem conhecido nas artes farmacêuticas e está descrito, por exemplo, em Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics", ACS Monograph 185 (1986). Mais especificamente, no ambiente de uso, a composição compreendendo droga e o polímero de melhoramento da concentração, proporciona uma AUC para qualquer período de 90 minutos de cerca de 0 a cerca de 270 minutos a seguir à introdução no ambiente de uso que é, pelo menos, 1,25 vezes a da composição de controlo descrita acima. Preferivelmente, a AUC proporcionada pela composição é, pelo menos, 2 vezes, mais preferivelmente, pelo menos, 3 vezes a da composição de controlo. Para algumas dispersões, as condições de teste do presente invento podem proporcionar um valor de AUC que é, pelo menos 5 vezes e ainda mais do que 10 vezes a de uma composição de controlo tal descrito acima.

Numa concretização preferida, o polímero de melhoramento de concentração está presente numa quantidade suficiente, de modo que a composição proporciona melhoramento de concentração relativamente a uma segunda composição de controlo consistindo na droga amorfa, mas sem polímero de melhoramento de concentração. Preferivelmente, o polímero aumenta pelo menos um e, preferivelmente, ambos MDC ou AUC da droga em solução aquosa em, pelo menos, 1,25 vezes relativamente à segunda composição de controlo, mais preferivelmente, por pelo menos 2 vezes e, muito preferivelmente, por, pelo menos 3 vezes.

Um "ambiente de uso" pode ser um ambiente de uso aquoso, *in vivo*, como o tracto GI de um animal, particularmente de um humano, ou um ambiente de uso aquoso, *in vitro*, como uma solução de teste, como uma solução salina tamponada por fosfato (PBS) ou solução de Modelo Duodenal de Jejum (MDF) ("Model Fasted Duodenal").

As dispersões sólidas, amorfas, resultantes compreendendo uma droga de solubilidade baixa e polímero de melhoramento de concentração formadas usando os processos do

presente invento, proporcionam concentração melhorada da droga dissolvida em testes de dissolução *in vitro*. Determinou-se que a concentração de droga melhorada em testes de dissolução *in vitro* em solução MFD ou em solução PBS é um bom indicador do desempenho *in vivo* e da biodisponibilidade. Um solução adequada de PBS é uma solução aquosa compreendendo Na_2HPO_4 a 20 mM, KH_2PO_4 a 47 mM, NaCl a 87 mM e KCl a 0,2 mM, ajustada a pH 6,5 com NaOH. Uma solução MFD adequada é a mesma solução PBS na qual também está presente ácido taurocólico de sódio a 7,3 mM e 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina a 1,4 mM. Em particular, uma composição formada pelo processo do invento pode ser testada quanto a dissolução adicionando-a a solução MFD ou PBS e agitando para promoção da dissolução.

Um teste *in vitro* para a avaliação da concentração melhorada de droga em solução aquosa pode ser conduzido por (1) adição, com agitação, de uma quantidade suficiente de composição de controlo, tipicamente a droga sozinha não dispersa, ao meio de teste *in vitro*, como uma solução de MFD ou PBS, para se conseguir a concentração de equilíbrio da droga; (2) num vaso separado, adição, com agitação, de uma quantidade suficiente da composição de teste (e.g., a composição compreendendo droga e polímero) no mesmo meio de teste, de modo que se toda a droga se dissolver, a concentração teórica da droga excederia a concentração de equilíbrio da droga por um factor de, pelo menos 2 e, preferivelmente, por um factor de, pelo menos, 10; e (3) comparação da MDC e/ou AUC aquosa da composição de teste no meio de teste com a concentração de equilíbrio e/ou com a AUC aquosa da composição de controlo. Na condução de um desses testes de dissolução, a quantidade de composição de teste ou de composição de controlo é uma quantidade tal que, se toda a droga se dissolver a concentração da droga seria, pelo menos, 2 vezes, preferivelmente, pelo menos, 10 vezes e, muito preferivelmente, pelo menos 100 vezes, a da concentração de equilíbrio.

A concentração da droga dissolvida é, tipicamente, medida como uma função do tempo, por amostragem do meio de teste e registo da concentração da droga no meio de teste vs. tempo, de modo que a MDC possa ser avaliada. A MDC é tomada

como o valor máximo da droga dissolvida, medida durante a duração do teste. A AUC aquosa é calculada por integração da curva concentração versus tempo durante qualquer período de tempo de 90 minutos, entre o tempo de introdução da composição no ambiente de uso aquoso (quando o tempo é igual a zero) e 270 minutos a seguir à introdução no ambiente de uso (quando o tempo é igual a 270 minutos). Tipicamente, quando a composição atinge a sua MDC rapidamente em, por exemplo, menos do que 30 minutos, o intervalo de tempo usado para calcular AUC é do tempo igual a zero ao tempo igual a 90 minutos. Contudo, se a AUC de uma composição durante qualquer período de tempo de 90 minutos, descrito acima, verifica o critério deste invento então, a composição formada é considerada como estando no âmbito deste invento.

Para evitar grandes partículas de droga que produziriam uma determinação errónea, a solução de teste é filtrada ou centrifugada. "Droga dissolvida" é tipicamente considerada como o material que passa por um filtro de seringa de 0,45µm ou, alternativamente, como o material que permanece no sobrenadante a seguir à centrifugação. A filtração pode ser conduzida usando um filtro de seringa de 13 mm, de difluoreto de polivinilidna de 0,45 µm vendido por Scientific Resources (Scientific Resorces, Inc.; St. Paul, MN) com a marca TITAN®. A centrifugação é, tipicamente, realizada num tubo de microcentrifugação de polipropileno por centrifugação a 13.000G durante 60 segundos. Podem ser usados outros processos de filtração ou de centrifugação semelhantes e serem obtidos resultados úteis. Por exemplo, usando outros tipos de microfiltros podem obter-se valores um pouco mais elevados ou mais baixos ($\pm 10-40\%$) do que os obtidos com o filtro especificado acima, mas ainda permitirem a identificação das dispersões preferidas. Deverá ser reconhecido que esta definição de "droga dissolvida" abarca não só moléculas monoméricas de droga, solvatadas, mas também, uma larga gama de espécies como construções polímero/droga que têm dimensões submicron como agregados de droga, agregados de misturas de polímero e droga, micelas, micelas poliméricas, partículas coloidais ou nanocristais, complexos polímero/droga e espécies contendo outras drogas que estão presentes no filtrado ou no sobrenadante no teste de dissolução especificado.

Alternativamente, as composições, quando doseadas oralmente a um humano ou outro animal, proporcionam uma AUC na concentração da droga no sangue (soro ou plasma) que é de, pelo menos, cerca de 1,25 vezes, preferivelmente, pelo menos cerca de 2 vezes, preferivelmente, pelo menos cerca de 3 vezes, preferivelmente, pelo menos cerca de 5 vezes e, ainda mais preferivelmente, pelo menos cerca de 10 vezes a que é observada quando uma composição de controlo, consistindo numa quantidade equivalente de droga cristalina é doseada, sozinha, sem qualquer polímero adicional. Refere-se, também, que se pode dizer que essas composições têm uma biodisponibilidade relativa de cerca de 1,25 vezes a cerca de 10 vezes a da composição de controlo.

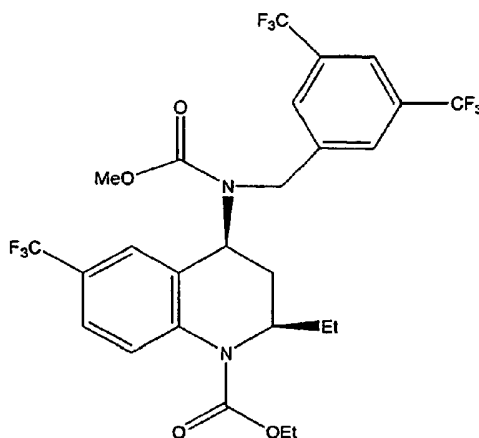
A biodisponibilidade relativa da droga nas composições pode ser testada *in vivo*, em animais ou em humanos, usando processos convencionais para realizar essa determinação. Um teste *in vivo*, como um estudo de cruzamento ("crossover study"), pode ser usado para determinar se uma composição de droga e de polímero de melhoramento da concentração proporciona uma biodisponibilidade relativa melhorada, quando comparada com uma composição de controlo tal como descrito acima. Num estudo *in vivo* de cruzamento, uma composição de teste de uma dispersão sólida, amorfa, de uma droga e de polímero é doseada a metade de um grupo de sujeitos de teste e, após um período de limpeza ("washout") adequado (e.g., uma semana), os mesmos sujeitos são doseados com uma composição de controlo que consiste numa quantidade equivalente de droga cristalina como a composição de teste (mas sem polímero presente). A outra metade do grupo é doseada com a composição de controlo primeiro, seguindo-se a composição de teste. A biodisponibilidade relativa é medida como a área sob a curva (AUC) de concentração no sangue (soro ou plasma) versus tempo, determinada para o grupo de teste, dividida pela AUC no sangue proporcionada pelo sangue pela composição de controlo. Preferivelmente, esta razão teste/controlo é determinada para cada sujeito e, depois, são tomadas as médias de todos os sujeitos no estudo. Determinações *in vivo* de AUC podem ser feitas por representação gráfica da concentração no soro ou no plasma da droga em ordenada (eixo dos y), em função do tempo em abcissa (eixo dos x). Para

facilitar a dosagem, pode ser usado um veículo de dosagem para a administração da dose. O veículo de dosagem é, preferivelmente, água, mas pode, também, conter materiais para suspensão da composição de teste ou de controlo, desde que estes materiais não dissolvam a composição ou alterem a solubilidade da droga *in vivo*.

Outras características e concretizações do invento tornar-se-ão evidentes dos exemplos seguintes, que são apresentados para ilustração do invento e não para limitação do seu âmbito pretendido.

EXEMPLO 1

Este exemplo evidencia um processo melhorado para a formação de uma dispersão amorfa de uma droga num polímero de melhoramento de concentração. A Droga 1 é éster etílico de ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-di-hidro-2H-quinolina-1-carboxílico, também conhecido como torcetrapib e é apresentado na estrutura seguinte:



A dispersão foi feita por formação de uma solução para pulverização contendo 4% p/p de Droga 1 e 12% de acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulose (HPMCAS) (AQUOT-MG, disponível em Shin Etsu, Tóquio, Japão) em acetona. A solução para pulverização tinha uma viscosidade de cerca de 130 cp. A solução para pulverização foi bombada usando uma bomba de alta pressão para um secador por pulverização (secador por pulverização, portátil, Nitro tipo XP com um Vaso Processo de Alimentação Líquida [PSD-1]) equipado com um bocal de pressão

(Spraying Systems SK80-16). O PSD-1 estava, também, equipado com uma extensão de câmara de 9 polegadas e tinha como dispersor de gás, uma placa difusora com 1% de área aberta. O bocal estava no mesmo plano da placa difusora durante a operação. A solução para pulverização foi bombada para o secador por pulverização a cerca de 280 g/min, com uma pressão de atomização de 550 psi. O gás de secagem (azoto) entrou no dispersor de gás a uma temperatura de entrada a 132°C e um caudal de 1280 g/min. O solvente evaporado e gás de secagem húmido saiu do secador por pulverização na sua saída a uma temperatura de saída de 37°C. A dispersão seca por pulverização formada por este processo foi recolhida num ciclone e o gás de secagem húmido saiu para um filtro de rede, depois para um condensador, seguindo-se por um aquecedor de processo e, depois, foi recirculado para a câmara de secagem por pulverização. A temperatura de saída do condensador era de -18°C.

As propriedades da dispersão sólida, amorfa, após a secagem por pulverização eram as seguintes:

Tabela 1

Propriedades Aparentes	Valor
Volume específico aparente (cc/g)	4,1
Volume específico compactado (cc/g)	2,6
Razão de Hausner	1,58
Diâmetro médio de Partícula (μm)	50
D_{10} , D_{50} , D_{90} (μm)	16,4,45,8, 90,1
Variação $(D_{90}-D_{10})/D_{50}$	1,6
Acetona residual	4,5%
* 10% v/v das partículas têm um diâmetro que é mais pequeno do que D_{10} ; 50% das partículas têm um diâmetro que é mais pequeno do que D_{50} e 90% v/v das partículas têm um diâmetro que é mais pequeno do que D_{90}	

EXEMPLOS 2-4

Os Exemplos 2-4 foram secos por pulverização usando um PSD-1 com gás de secagem recirculado, tal como descrito no Exemplo 1. As dispersões foram feitas por formação de soluções para pulverização contendo 4% p/p de Droga 1 e 12% p/p de HPMCAS, em acetona e secagem por pulverização destas soluções nas condições de operação mostradas na Tabela 2.

Tabela 2

Exemplo	Caudal de gás de secagem (g/min)	Taxa de alimentação de líquido (g/min)	Pressão de bocal (psi)	Temp. Entrada (°C)	Temp. Saída (°C)	Temp. Saída Cond. (°C)	Pressão Parcial Acetona (mmHg)
1	1280	280	550	132	37	-18	25,0
2	1277	280	550	133	39	-9,4	41,8
3	1260	280	550	130	38	-1,2	65,8
4	1270	280	550	134	39	8,9	110,3

As propriedades das dispersões sólidas, amorfas, após secagem por pulverização eram as seguintes (o Exemplo 1 é mostrado, de novo, para comparação):

Tabela 3

Propriedades Aparentes	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4
Volume específico aparente (cc/g)	4,1	4,0	3,9	3,8
Volume específico compactado (cc/g)	2,6	2,6	2,4	2,4
Razão de Hausner	1,58	1,54	1,63	1,58
Diâmetro Médio de Partícula (μm)	50	49,2	45,7	46,2
D ₁₀	16,4	16,3	14,6	15,6
D ₅₀	45,8	44,9	41,6	42,2
D ₉₀ (μm)	90,1	88,9	83	83,1
Variação ($(D_{90}-D_{10})/D_{50}$)	1,6	1,6	1,6	1,6
Acetona residual	4,5%	3,4%	3,1%	4,8%

Os dados na Tabela 3 mostram que a inclusão de uma pequena quantidade de vapor de solvente no gás de secagem, pode baixar o nível de solvente residual e o volume específico das partículas de dispersão sólida, amorfa. Tal como mostrado na Tabela 3, a quantidade de solvente residual nas partículas de dispersão sólida, amorfa, era mais baixa a uma temperatura de saída de condensador de -1,2°C (Exemplo 3) A temperaturas de saída do condensador mais baixas e, assim, a pressões de vapor de solvente no gás de secagem, mais baixas, a quantidade de solvente residual aumenta. De igual

modo, a uma temperatura de saída do condensador mais elevada de 8,9°C (Exemplo 4), o nível de solvente residual aumenta para 4,8%. Deste modo, incluir uma pequena quantidade de vapor de solvente no gás de secagem, pode originar uma quantidade mais baixa de solvente residual nas dispersões sólidas, amorfas, do que usando um gás de secagem seco. O volume específico das partículas de dispersão sólida, amorfa, também diminuiu com quantidades crescentes de vapor de solvente no gás de secagem.

EXEMPLOS 5-6

Estes exemplos evidenciam um processo melhorado para formação de uma dispersão sólida, amorfa, de Droga 1 num polímero de melhoramento da concentração, usando um secador por pulverização portátil PSD-2 com gás de secagem recirculado. As dispersões sólidas, amorfas, foram feitas por formação de soluções para pulverização contendo 4% pp de Droga 1 e 12% p/p de HPMCAS (AQUOT-MG, disponível em Shin Etsu, Tóquio, Japão) em acetona e mistura usando um hélice de baixo corte. As soluções para pulverização foram secas por pulverização usando uma câmara de secagem NIRO PSD-2, equipada com um bocal de pressão (Spraying Systems SK 70-27 com uma face de cone invertido de 60°) e um dispersor de gás DPH de Niro Inc. As condições de pulverização são apresentadas na Tabela 4 seguinte.

Tabela 4

Exemplo	Caudal de gás de secagem (m ³ /h)	Taxa de alimentação de líquido (kg/h)	Pressão de bocal (psi)	Temp. Entrada (°C)	Temp. Saída (°C)	Temp. Saída Cond. (°C)	Pressão Parcial Acetona (mmHg)
5	530	70	700	115	40	-20	22,0
6	560	70	700	102	40	0	70,1

As propriedades das dispersões sólidas, amorfas, após secagem por pulverização são as seguintes:

Tabela 5

Propriedades Aparentes	Ex. 5	Ex. 6
Volume específico aparente (cc/g)	4,2	3,9
Volume específico compactado (cc/g)	2,5	2,3
Razão de Hausner	1,68	1,70
Diâmetro Médio de Partícula (μm)	74	77
D ₁₀	26	23
D ₅₀	67	64
D ₉₀ (μm)	134	131
Variação (D ₉₀ -D ₁₀)/D ₅₀	1,60	1,60
Acetona residual	5,4%	3,5%

Os Exemplos 5 e 6 mostram, de novo, que à medida que a temperatura de saída do condensador aumenta de -20°C para 0°C (Exemplo 5 a Exemplo 6), o aumento na concentração de vapor de acetona no gás de secagem conduz a uma redução no solvente residual e no volume específico aparente.

Exemplo 7

Uma solução para pulverização compreendendo 4% de Droga 1, 12% do polímero acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulose e 84% p/p do solvente acetona é pulverizada usando o sistema de secagem por pulverização do Exemplo 5. A pressão do bocal é mantida de 500 a 800 psi, preferivelmente de 600 a 700 psi. A pressão na câmara de secagem é mantida numa gama de 175 a 325 mmCA, preferivelmente 225 a 325 mmCA. A temperatura do gás de secagem que entra na entrada do secador é aquecido a uma temperatura na entrada de 90 a 150°C, preferivelmente de 100 a 130°C. A taxa de alimentação da solução para pulverização é ajustada a de 50 a 85 kg/h, mais preferivelmente de 60 a 75 kg/h. O caudal de gás de secagem é ajustado a de 400 a 500 m³/h preferivelmente de 470 a 480 m³/h. A temperatura de entrada e a taxa de alimentação da solução para pulverização são controladas para a manutenção

de uma temperatura de saída de 35 a 45°C, preferivelmente de 38 a 42°C. As partículas de dispersão sólida, amorfa, são recolhidas num ciclone com uma pressão diferencial de 90 a 170 mmCA, preferivelmente de 110 a 150 mmCA. O gás de secagem é recirculado através de um condensador e a temperatura de saída do condensador é mantida de -30°C a 0°C, preferivelmente de -25 a -15°C.

Exemplo 8

Uma solução para pulverização compreendendo 4% p/p de Droga 1, 12% p/p do polímero acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulose e 84% p/p do solvente acetona é pulverizado na câmara de secagem com um volume de cerca de 21 m³. O atomizador é um bocal de pressão com uma parede interna que define uma superfície inclinada, com forma cónica, adjacente ao orifício de saída. A pressão de bocal é mantida de cerca de 2000 a cerca de 3000 psi. A pressão na câmara de secagem é mantida numa gama de cerca de 0 a 800 mmCA. A temperatura do gás de secagem que entra na entrada do secador é aquecida a uma temperatura à entrada de 120 a 200°C, preferivelmente de 120 a 160°C. A taxa de alimentação de solução para pulverização é ajustada a de 400 a 500 kg/h. O caudal de gás de secagem é ajustado a de 2000 a 2500 m³/h. A temperatura de entrada e a taxa de alimentação da solução são controlados para a manutenção de uma temperatura de saída de 35 a 45°C, preferivelmente de 38 a 42°C. As partículas de dispersão sólida, amorfa, são recolhidas num ciclone. O gás de secagem é recirculado através de um condensador e a temperatura de saída do condensador é mantida a de -30 a 0°C, preferivelmente de -25 a -15°C.

Lisboa, 2012-04-04

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a formação de uma composição farmacêutica compreendendo uma dispersão sólida, amorfa, compreendendo uma droga de solubilidade baixa e um polímero, compreendendo os passos de:

- (a) proporcionar um aparelho de secagem, com um atomizador ligado a uma câmara de secagem, a referida câmara de secagem tendo uma entrada e uma saída;
- (b) formação de uma solução para pulverização, por dissolução da referida droga de baixa solubilidade e do referido polímero num solvente, em que o referido polímero é seleccionado de entre o grupo consistindo em acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulose, hidroxipropil-metil-celulose, ftalato de hidroxipropil-metil-celulose, carboximetil-etil-celulose, acetato-ftalato de celulose e acetato-trimelitato de celulose;
- (c) secagem da referida solução para pulverização, através do referido atomizador, na referida câmara, para a formação de gotículas com um tamanho volúmico médio inferior a 500 μm ;
- (d) passar um gás através da referida entrada a um caudal e uma temperatura T_{IN} tais que as referidas gotículas solidificam em menos do que 20 segundos para a formação da referida dispersão sólida, amorfa, de droga de solubilidade baixa no referido polímero;
- (e) no qual a referida dispersão sólida, amorfa, da referida droga de solubilidade baixa no referido polímero proporciona ou melhoramento de concentração ou dissolução mais rápida da referida droga de baixa solubilidade num ambiente aquoso de uso, relativamente a uma composição de controlo consistindo na referida droga de solubilidade baixa sozinha;

no qual a taxa de alimentação da referida solução para pulverização é, pelo menos 10 kg/h e a referida taxa de alimentação da referida solução para pulverização e a

referida T_{IN} do referido gás de secagem são controlados de modo a que o referido gás de secagem na referida saída, tem uma temperatura T_{OUT} e a referida T_{OUT} é inferior ao ponto de ebulição do referido solvente; e

no qual o referido gás de secagem compreende, adicionalmente, o referido solvente, numa forma de vapor, de tal modo que a quantidade de vapor no solvente gás de secagem é de 5 a 50% p/p.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1 no qual a referida droga é seleccionada de entre inibidores de CETP e antivirais.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 no qual a referida T_{OUT} é pelo menos 5°C inferior ao referido ponto de ebulição do referido solvente.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 no qual a referida T_{OUT} é pelo menos 10°C superior ao ponto de orvalho do referido solvente na referida câmara de secagem.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 no qual a referida T_{OUT} é, inferior à referida temperatura de transição vítrea da referida dispersão sólida, amorfa.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 compreendendo, adicionalmente, o uso de um sistema de recirculação de gás de secagem para a recirculação de, pelo menos, uma porção do referido gás de secagem da referida saída para a referida entrada compreendendo o referido sistema de recirculação um sistema de remoção de solvente.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6 no qual o referido gás de secagem que sai do referido sistema de remoção de solvente, tem u ponto de orvalho de solvente inferior a 20°C.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 no qual a razão do caudal do referido gás de secagem para a referida taxa de alimentação da solução para pulverização é de, pelo menos, 4 m³(kg).

9. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 no qual o referido atomizador é um bocal de pressão, definindo o referido bocal de pressão uma superfície com forma cónica inclinada adjacente ao orifício de saída.

10. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 no qual a referida solução para pulverização tem uma taxa de alimentação de pelo menos 200 kg/h.

11. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 no qual a referida T_{IN} varia de 90 a 130°C e a referida T_{out} varia de 35 a 45°C.

12. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 no qual a referida dispersão sólida, amorfa, tem um teor em solvente residual de menos do que 10% p/p e um volume específico de menos do 10 cc/g.

13. Processo de acordo com a reivindicação 1 no qual a referida droga de solubilidade baixa é torcetrapib e o referido polímero é acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulose.

Lisboa, 2012-04-04

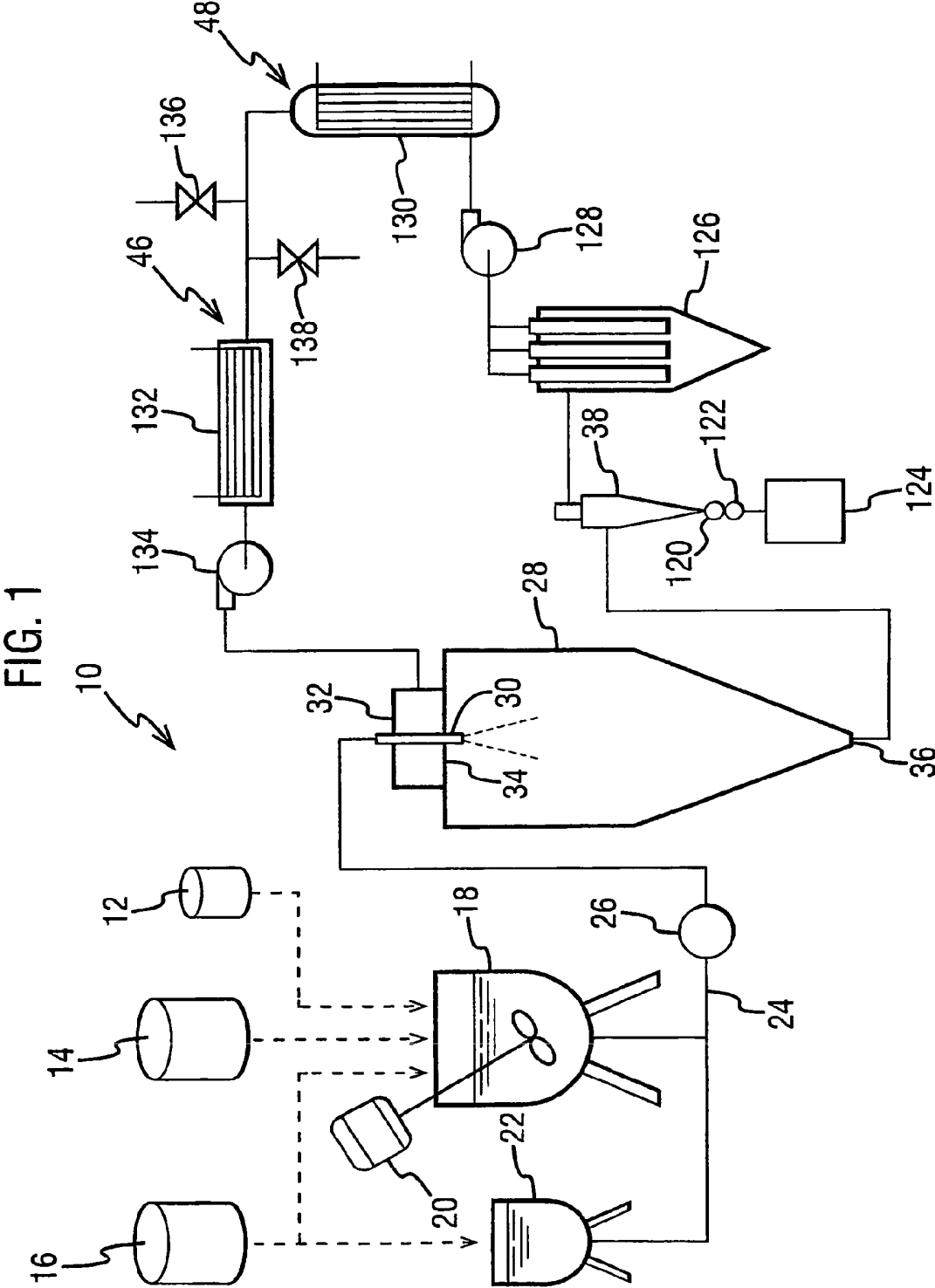


FIG. 2

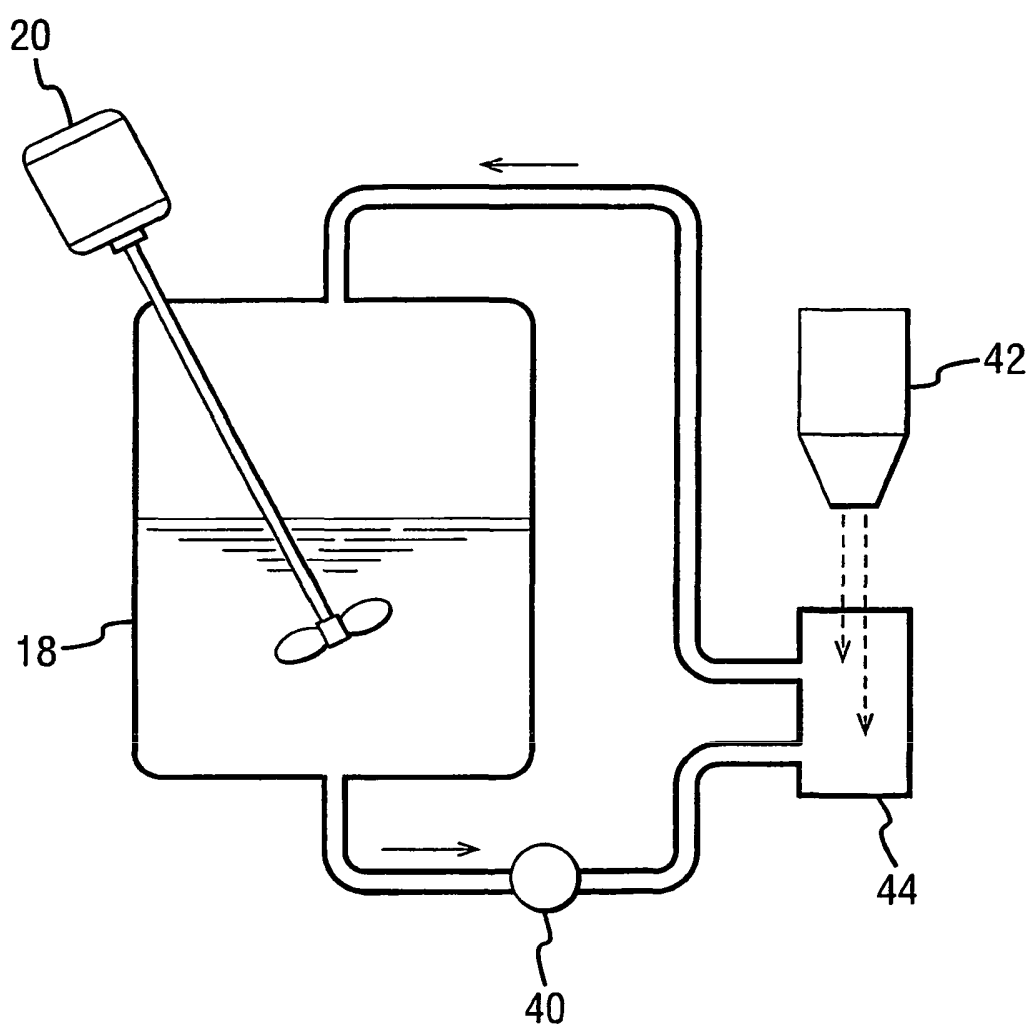
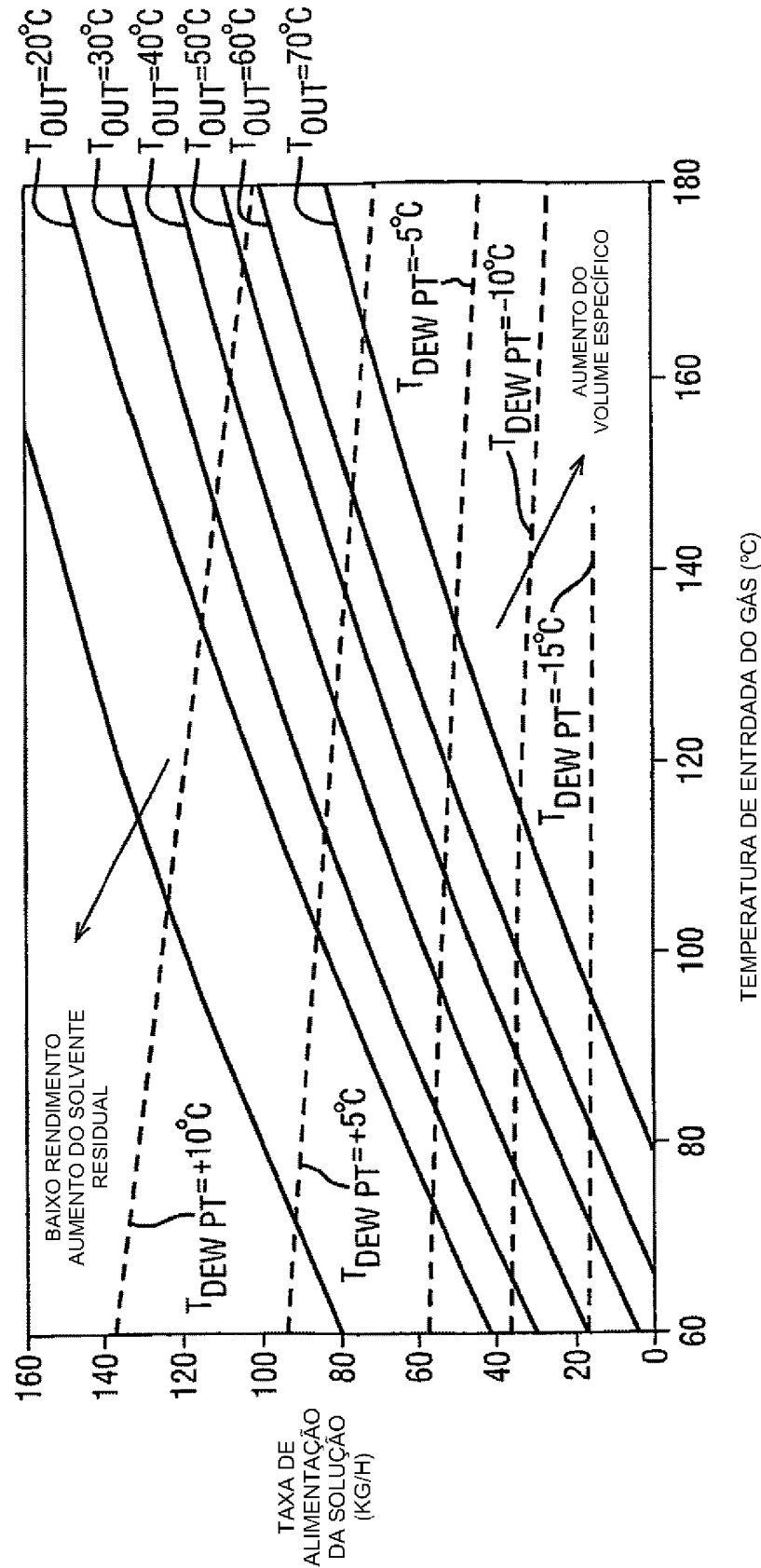


FIG. 3



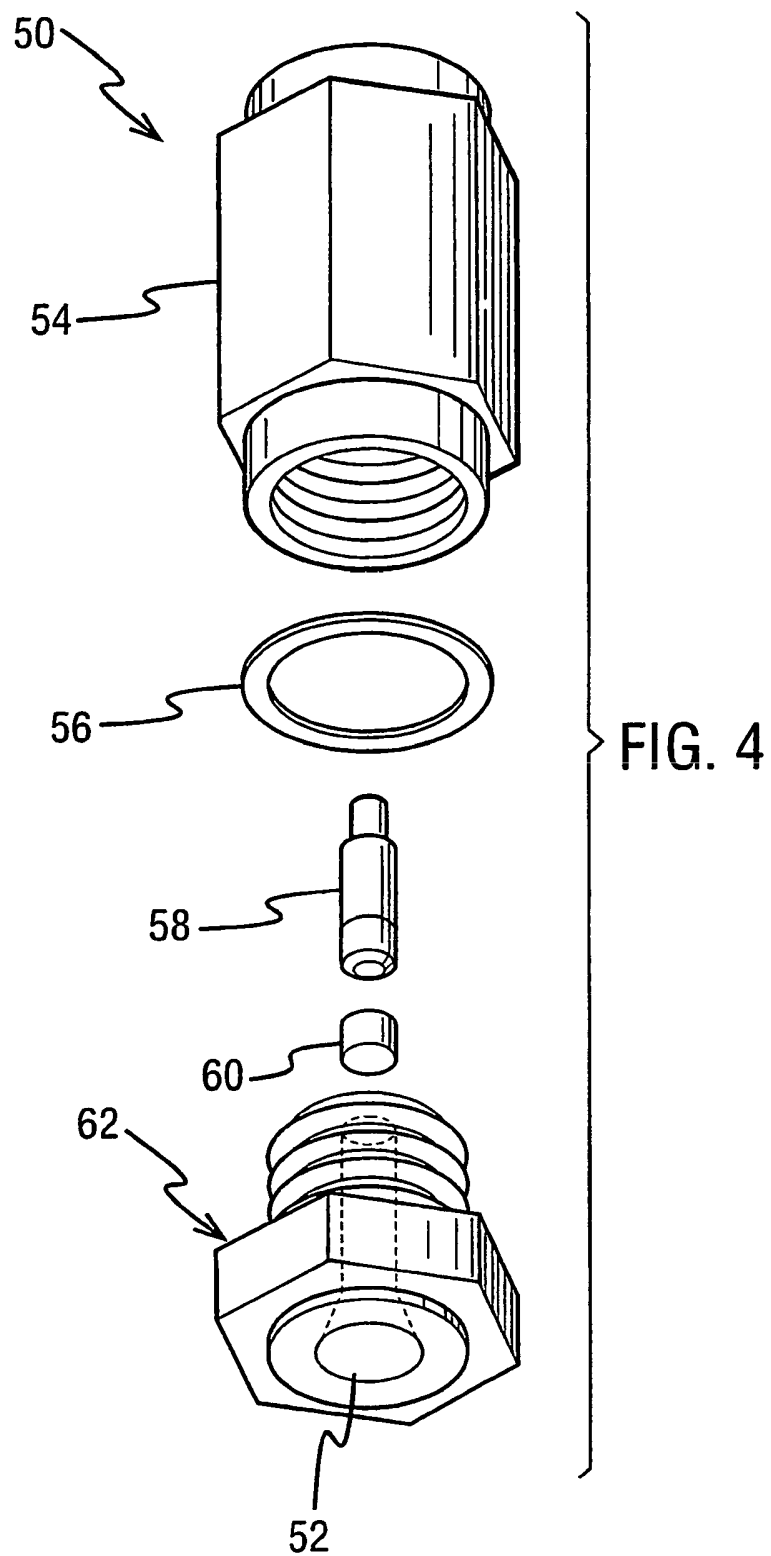


FIG. 5

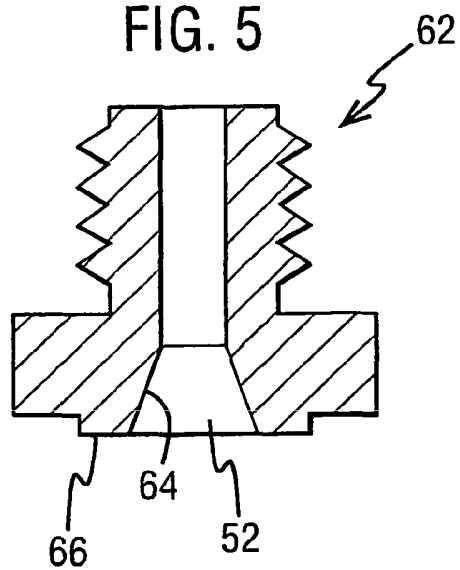


FIG. 6

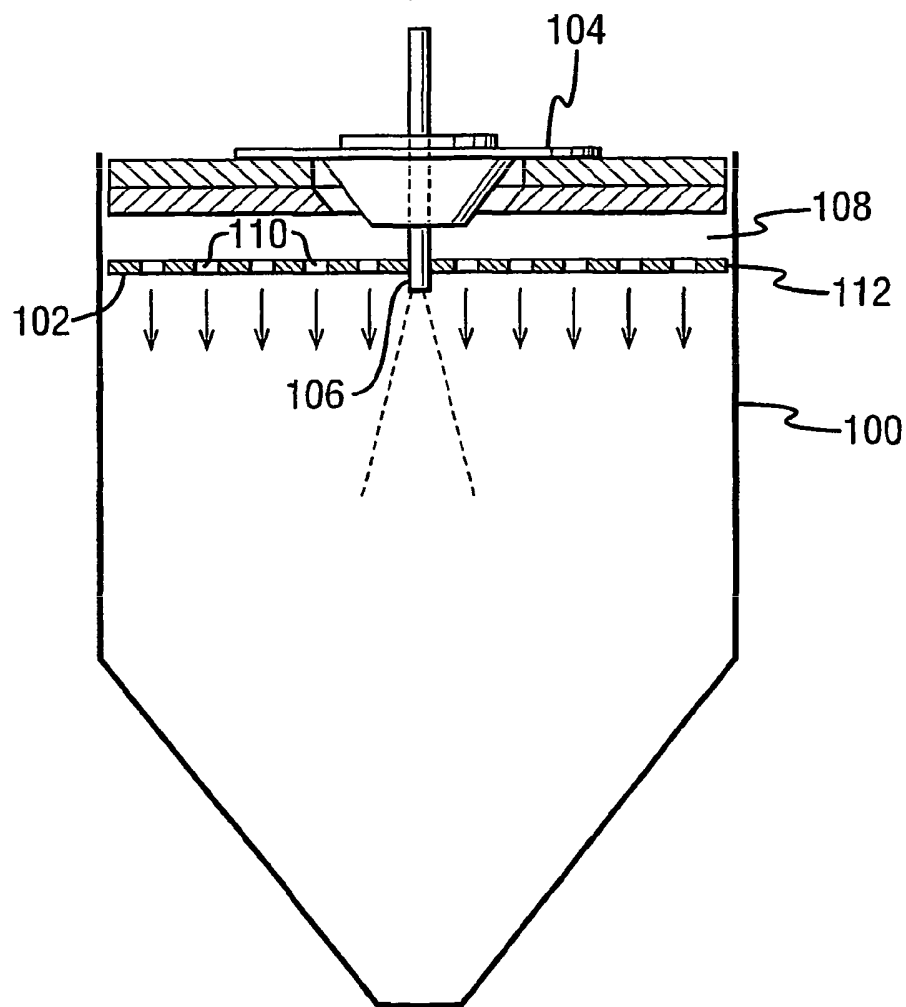


FIG. 7

