



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-9536

TITULO: PROCEDIMIENTOS DE SECADO POR PULVERIZACIÓN PARA LA
FORMACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS AMORFAS DE FARMACOS Y
POLIMEROS

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K 9/16, 31/4306, 31/166
A61P 3/00

DIRECCIÓN: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Febrero 1 de 2006

OLARTE RAISBECK

06/04 14



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 06087536-00000000
 Fecha (AMD): 2006-02-01 17:12:44
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379-FASE NACIONAL PRESENTA
 Dependencia: 2006 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 04-03-2006

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
 (71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
 Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
 Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
 O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
 Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
 TP 74.295

**INVENTOR (ES)
 (72)**

Nombre: RONALD ARTHUR BEYERINCK, DANIEL ELMONT DOBRY, DWAYNE
 THOMAS FRIESEN, DANA MARIE SETTELL, RODERICK JACK RAY,

Dirección: 64550 Research Road, Bend, Oregon 97701, Estados Unidos de
 América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSES

5

PCT (86)

030

Ver Folio # 162 y 172, 173

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/001610

Fecha Mayo 12, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/004920

Fecha Enero 20, 2005

6

**Título (54) PROCEDIMIENTOS DE SECADO POR PULVERIZACION PARA LA
 FORMACION DE DISPERSIONES SOLIDAS AMORFAS DE FARMACOS Y
 POLIMEROS**

Clasificación Internacional (51) A61K 9/16, 31/4706, 31/168, A61P 3/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Agosto 4, 2003

Mayo 7, 2004

(31) Número de Solicitud

60/492.407

60/568.989

9

Comprobante de pago No. 06-7,860

Fecha Enero 31, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

33

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 0600536 00000000 folios: 159
Fecha (ARO): 2006-02-01 17:12:44
Tramite : 011 DCI-PAIENI 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE MALAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 7,860
FECHA : ENERO 31 DE 2006



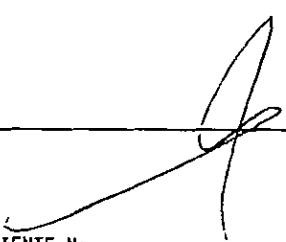
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832368	31/01/2006	3,201,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Hy

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian

SR

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.211
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DEL 11.2.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

45

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 8° 1.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

66

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número **NYC-10404952A**

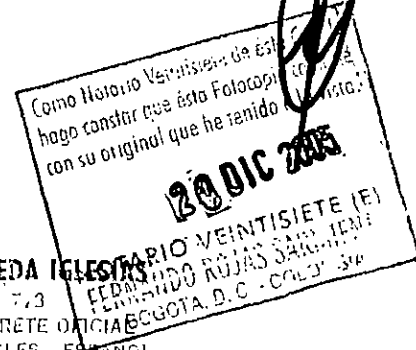
9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DEL FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

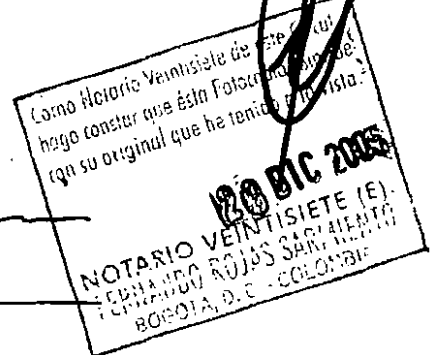
1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature

James Bizzarri

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State



Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Zaava Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Alvarez
Felipe Mendoza
Camilo Rodríguez
Santiago Pardo

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles fe de ello, y asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

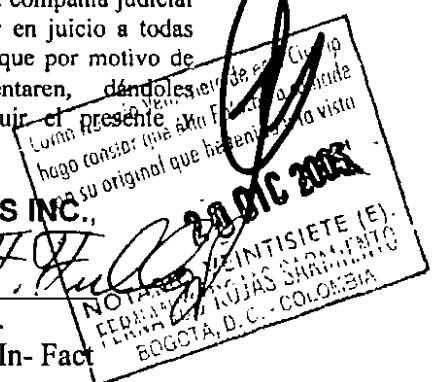
Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,
By: Grover F. Fuller, Jr.
Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City/Country/Ciudad,País: New York, NY USA



State of New York
County of New York, } ss.:

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

FEE PAID \$3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

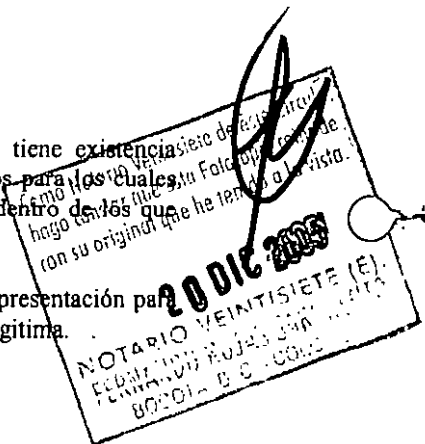
3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. Que con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.



NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan Z. Killian



SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K16116571
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17 day of Nov. 2005
Susan Z. Killian

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
c/o SIMPSON, Alison
Urquhart-Dykes & Lord LLP
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
ROYAUME-UNIDate of mailing (day/month/year)
10 February 2005 (10.02.2005)Applicant's or agent's file reference
23130/700138

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/IB2004/002519International filing date (day/month/year)
27 July 2004 (27.07.2004)Priority date (day/month/year)
04 August 2003 (04.08.2003)

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:

copy of the international application as published by the International Bureau on 10 February 2005 (10.02.2005) under
No. WO 2005/011636copy of international application as republished by the International Bureau on under
No. WOFor an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48)
or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Gabriele Bähr

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 70 60

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



12
X

(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/011636 A2

(51) International Patent Classification: A61K 9/16

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/002519

(22) International Filing Date: 27 July 2004 (27.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/492,407 4 August 2003 (04.08.2003) US
60/568,989 7 May 2004 (07.05.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]: Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BEYERINCK,
Ronald, Arthur [US/US]: Bend Research, Inc., 64550
Research Road, Bend, OR 97701 (US); DOBRY, Daniel,
Elmont [US/US]: Bend Research, Inc., 64550 Research
Road, Bend, OR 97701 (US); FRIESEN, Dwayne,

Thomas [US/US]: Bend Research, Inc., 64550 Research
Road, Bend, OR 97701 (US); SETTLE, Dana, Marie
[US/US]: Bend Research, Inc., 64550 Research Road,
Bend, OR 97701 (US); RAY, Roderick, Jack [US/US]:
Bend Research, Inc., 64550 Research Road, Bend, OR
97701 (US).

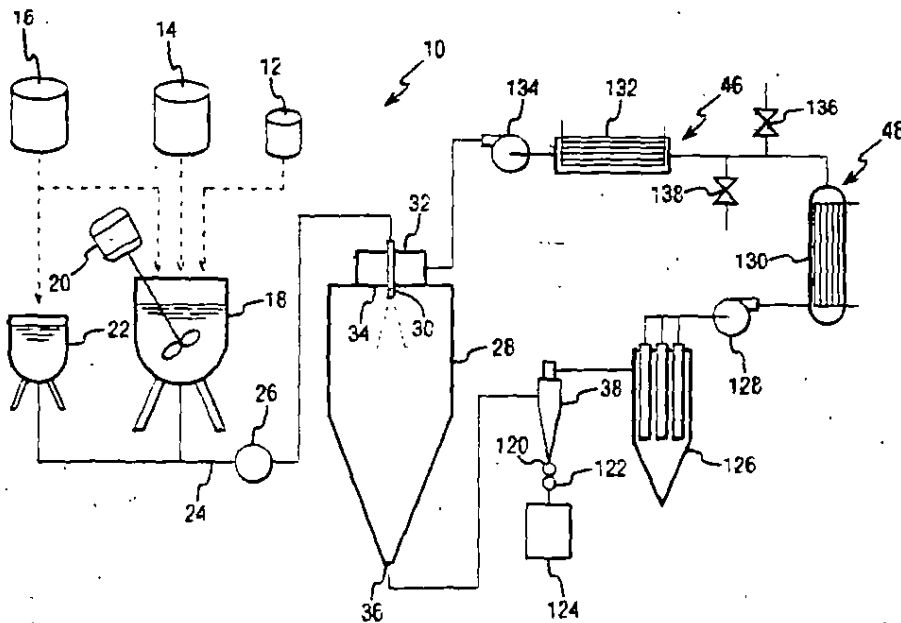
(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.: c/o SIMPSON,
Alison, Urquhart-Dykes & Lord LLP, 30 Welbeck Street,
London W1G 8ER (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW); Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continued on next page]

(54) Title: SPRAY DRYING PROCESSES FOR FORMING SOLID AMORPHOUS DISPERSIONS OF DRUGS AND POLY-
MERS



(57) Abstract: Spray drying processes are used to form pharmaceutical compositions comprising a solid amorphous dispersion of a drug and a polymer.

WO 2005/011636 A2



European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

1213

SPRAY DRYING PROCESSES FOR FORMING SOLID AMORPHOUS DISPERSIONS OF DRUGS AND POLYMERS

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 This invention relates to a spray drying process for forming pharmaceutical compositions comprising a solid amorphous dispersion of a low-solubility drug and a polymer.

It is sometimes desired to form a solid amorphous dispersion of a drug and a polymer. One reason for forming solid amorphous dispersions is that the aqueous dissolved drug concentration of a poorly aqueous soluble drug may be improved by forming an amorphous dispersion of the drug and a polymer. For example, Curatolo et al., EP 0 901 786 A2 disclose forming pharmaceutical spray-dried dispersions of sparingly soluble drugs and the polymer hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate. Such solid amorphous dispersions of drug and polymer provide higher concentrations of dissolved drug in an aqueous solution compared with the drug in crystalline form. Such solid amorphous dispersions tend to perform best when the drug is homogeneously dispersed throughout the polymer.

While spray drying processes are well known, spray drying solid amorphous dispersions provides a number of unique challenges. Spray drying involves dissolving the drug and polymer in a solvent to form a spray solution, atomizing the spray solution to form droplets, and then rapidly evaporating the solvent from the droplets to form the solid amorphous dispersion in the form of small particles. The solid amorphous dispersion particles are preferably homogeneous, solid dispersions of amorphous drug in the polymer. Often, it is desirable for the amount of drug in the solid amorphous dispersion to be greater than the solubility of the drug in the polymer (in the absence of the solvent), while still having the drug homogeneously dispersed in the polymer rather than separated into drug-rich domains. Such homogeneous solid amorphous dispersions are termed "thermodynamically unstable." To form such dispersions by spray drying, the solvent must be evaporated rapidly from the spray solution droplets, thereby achieving a homogeneous solid amorphous dispersion. However, rapid evaporation of solvent tends to lead to particles that are either very small, have very low density (high specific volume), or both. Such particle properties can lead to difficulties handling the material and formation of dosage forms containing the solid amorphous dispersion particles.

In contrast, drying conditions that tend to favor larger, denser particles may result in other problems. First, slow evaporation of the solvent from the spray solution droplets may allow the drug to separate from the polymer during evaporation of the droplets, leading to non-homogeneous, phase-separated dispersions. That is, the solid dispersion contains a drug-rich phase and a polymer-rich phase. Second, drying conditions that favor large, dense particles can result in high levels of residual solvent in the solid amorphous dispersion. This is undesirable for at least two reasons. First, high residual solvent levels in the solid amorphous dispersion particles can result in non-homogeneous dispersions in which the drug phase separates from the polymer. Second, as the amount of residual solvent increases, the product yield from spray drying decreases due to incomplete drying of the droplets, which allows the damp droplets to stick to various portions of the dryer. Polymer and drug that stick to the dryer surfaces not only lowers yields, but can break loose from the surface and be present in the product as large, non-homogeneous particles or chunks. Such material often has higher levels of impurities if the material is exposed to high temperatures for longer times than the majority of the spray dried material.

In addition, the production of large quantities of solid amorphous dispersion particles for commercial purposes requires that large volumes of solvent must be used. The process used to spray dry large quantities of spray solution must be capable of balancing the need to rapidly evaporate solvent to form homogeneous solid amorphous dispersions with the need to form particles that have the desired levels of residual solvent and handling characteristics.

Finally, it is often desirable to utilize a drying gas such as nitrogen that is inert and reduces the potential for fire or explosions. It is desirable to minimize the use of such gases due to cost as well as minimize the amount of solvent discharged as vapor in such gases following use.

Accordingly, there is still a need for a spray drying process to prepare pharmaceutical compositions of solid amorphous dispersions comprising low-solubility drugs and polymers that is capable of providing large quantities of spray dried solid amorphous dispersions that are homogeneous, are dense, and have low residual solvent content.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, a process is provided for forming a pharmaceutical composition comprising a solid amorphous dispersion comprising a drug and a polymer, comprising the following steps. A drying apparatus is provided having an atomizer connected to a drying chamber, the drying chamber having an inlet and an outlet. A spray solution is formed by dissolving the low-solubility drug and the polymer in a solvent. (The low-solubility drug has low solubility in aqueous solutions as defined below.) The spray solution is sprayed through the atomizer into the chamber to form droplets having a volume average size of less than 500 μm . A drying gas is flowed through the inlet at a flow rate and a temperature T_{IN} such that the droplets solidify in less than about 20 seconds. The feed rate of the spray solution is at least 10 kg/hr, and the feed rate of the spray solution and the T_{IN} of the drying gas are controlled so that the drying gas at the outlet has a temperature T_{OUT} that is less than the boiling point of the solvent.

The inventors have found that while the properties of the spray dried dispersion can vary greatly depending on the spray drying conditions, nevertheless the temperature of the exhaust drying gas at the outlet, or T_{OUT} , appears to be critical to producing solid amorphous dispersions that are homogeneous, have low residual solvent, and are dense. Thus, when scaling up the spray drying process to larger volumes of spray solution and larger volumes of drying gas, the flow rates of each should be controlled so as to maintain T_{OUT} at less than the boiling point of the solvent.

The inventors have found that to form solid amorphous dispersions that are substantially homogeneous, that are dense, and that have low residual solvent levels, it is desired to spray dry the spray solution under conditions that are relatively cool and dry. Thus, the present invention contrasts with conventional spray drying methods that employ hot drying conditions to rapidly evaporate the solvent. Conventionally, to maximize the production of product from a spray drying apparatus, the spray solution is fed into the apparatus at the limit of the capacity of the drying apparatus. Since the drying gas flow rate is constrained by the drying apparatus, the drying gas is heated to very hot temperatures to provide sufficient energy to evaporate the solvent. As discussed in greater detail below, the inventors have found that the conventional hot spray drying conditions are not conducive to producing solid amorphous dispersions that are homogeneous, dense, and have low residual solvent. Instead, the drying gas inlet temperature and spray solution feed rate should be controlled to maintain relatively cool conditions in the drying chamber, as determined

by the temperature of the drying gas at the outlet, T_{OUT} . In addition, the conditions are chosen to be dry; that is, have a sufficient excess of drying gas to solvent in the drying chamber, so that the solvent rapidly evaporates notwithstanding the lower drying gas temperature at the inlet T_{IN} . One of the resulting advantages of the present process is that it results in a homogeneous solid amorphous dispersion with a higher drug to polymer ratio than is possible with conventional manufacturing methods.

In another aspect, a process is provided for forming a pharmaceutical composition comprising a solid amorphous dispersion comprising a drug and a polymer, comprising the following steps. A drying apparatus is provided having an atomizer connected to a drying chamber, the drying chamber having an inlet and an outlet. A spray solution is formed by dissolving the low-solubility drug and the polymer in a solvent. The spray solution is sprayed through the atomizer into the chamber to form droplets having a volume average size of less than 500 μm . A drying gas is flowed through the inlet at a flow rate and a temperature T_{IN} such that the droplets solidify in less than about 20 seconds. The drying gas entering the inlet further comprises the solvent in vapor form. In a preferred embodiment of this aspect, the drying gas exiting the drying chamber from the outlet is recirculated to the inlet through a solvent collection system, and the solvent collection system removes only a portion of the solvent from the drying gas prior to reentry of the drying gas into the inlet.

In another aspect of the invention, T_{OUT} is between 5 and 25°C less than the boiling point of the solvent, and more preferably T_{OUT} is between 10 and 20°C less than the boiling point of the solvent.

In another aspect, T_{OUT} is less than the glass transition temperature of the solid amorphous dispersion at the residual solvent level of the solid amorphous dispersion as it exits the drying chamber.

In another aspect, the dewpoint of the solvent in the drying chamber is substantially lower than T_{OUT} , and may be at least 10°C, at least 20°C, or even at least 30°C less than T_{OUT} .

In another aspect of the invention, the spray solution is formed by mixing the low-solubility drug, polymer and the solvent in a separate mixing device such as powder disperser.

In another aspect of the invention, the atomizer is a pressure nozzle. In one embodiment, the pressure nozzle defines an inner conical surface adjacent to the exit orifice of the nozzle to reduce the build-up of dried material on the nozzle.

In another aspect of the invention, the spray solution has a high feed rate. The feed rate may be at least 50 kg/hr, at least 100 kg/hr, or even at least 200 kg/hr. In one embodiment, the spray solution feed rate is at least 400 to 600 kg/hr.

The foregoing and other objectives, features, and advantages of the invention will be more readily understood upon consideration of the following detailed description of the invention.

FIG. 1 is a schematic drawing of a spraying drying system.

FIG. 2 is a schematic drawing of a mixing system.

FIG. 3 is an isotherm chart for an exemplary set of spray drying conditions.

FIG. 4 is an assembly view of a pressure nozzle.

FIG. 5 is a cross-sectional view of the nozzle body of FIG. 4.

FIG. 6 is a schematic view of a gas disperser.

FIG. 7 is a schematic view in cross section of an exemplary drying chamber.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to spray-drying processes for forming pharmaceutical compositions comprising homogeneous solid amorphous dispersions of a low-solubility drug and a polymer, and in particular to processes for spray-drying large volumes of a spray solution to form solid amorphous dispersions in large quantities. In the present process, homogeneous, solid amorphous dispersions are formed by first dissolving the low-solubility drug and polymer in a solvent to form a spray solution. The solvent is then rapidly removed to form a solid amorphous dispersion.

The concentration of drug in the resulting dispersion formed by the process disclosed herein may be below the solubility of the drug in the polymer (at room temperature). Such dispersions are termed thermodynamically stable dispersions and are normally homogeneous; that is, the drug is substantially homogeneously dispersed in the polymer at the molecular level and thus can be viewed as a solid solution.

Often, it is desirable to form dispersions where the concentration of drug in the polymer is in excess of its solubility but still homogeneous. Such dispersions are termed thermodynamically unstable. The key to forming homogeneous solid amorphous dispersions that are thermodynamically unstable is to rapidly remove the solvent. If the solvent is removed from the spray solution on a time scale that is faster

than the time scale at which the drug and polymer phase separate from the spray solution as solvent evaporates, then homogeneous solid amorphous dispersions may be formed even though the concentration of drug in the polymer is above its solubility and is therefore thermodynamically unstable. However, the rate at which the solvent is removed greatly affects the physical properties of the resulting solid amorphous dispersions. The desired properties of solid amorphous dispersions, and the spray-drying conditions needed to achieve these properties are described in more detail below.

SOLID AMORPHOUS DISPERSIONS

I. Desired Properties of Solid Amorphous Dispersions

In order to achieve concentration enhancement of the low-solubility drug in an aqueous use environment, the solid amorphous dispersion should have several properties. An aqueous use environment may be either an in vitro use environment, such as a dissolution test media, or an in vivo use environment, such as the GI tract.

The degree of concentration enhancement of dissolved drug is described in more detail below, but in general the dispersion, when administered to an aqueous use environment, provides at least temporarily a dissolved drug concentration in the use environment that is greater than the solubility of the crystalline form of the drug in the use environment. Solid amorphous dispersions which provide concentration enhancement in a use environment have the following characteristics: (1) the solid dispersion is "substantially homogeneous"; (2) the drug is "substantially amorphous"; (3) the solid dispersion has a relatively high drug loading; and (4) the solid dispersion has a low residual solvent content.

1. Substantially homogeneous

As used herein, "substantially homogeneous" means that the drug present in relatively pure amorphous domains within the solid amorphous dispersion is relatively small, on the order of less than 20%. Preferably the amount of drug present in pure amorphous domains is less than 10% of the total amount of drug. In substantially homogeneous dispersions, the drug is dispersed as homogeneously as possible throughout the polymer and can be thought of as a solid solution of drug dispersed in the polymer(s). While the dispersion may have some drug-rich domains, it is preferred that the dispersion itself have a single glass transition temperature (T_g) which demonstrates that the dispersion is substantially homogeneous. This contrasts with a simple physical mixture of pure amorphous drug particles and pure amorphous

S 16

-7-

polymer particles which generally display two distinct T_g s, one that of the drug and one that of the polymer. T_g as used herein is the characteristic temperature where a glassy material, upon gradual heating, undergoes a relatively rapid (e.g., 10 to 100 seconds) physical change from a glass state to a rubber state.

5 In order to maintain the homogeneity of the solid amorphous dispersion over time, it is desired that the T_g of the solid amorphous dispersion is greater than the ambient storage temperature. The mobility of the drug in the solid amorphous dispersion is dependent on the T_g of the solid amorphous dispersion. Mobility refers to the capacity of the drug to diffuse through the solid material. When the mobility of the
10 drug in the solid amorphous dispersion is high, the drug may phase separate from the homogeneous solid solution of drug and polymer to form separate drug rich domains. Such drug rich domains may in turn crystallize. In such cases, the resulting non-homogeneous dispersions tend to provide lower concentrations of dissolved drug in an aqueous solution and lower bioavailability relative to homogeneous solid amorphous
15 dispersions. The mobility of the drug is dramatically reduced when the T_g of the solid amorphous dispersion is above the ambient temperature. In particular, it is preferable that the T_g of the solid amorphous dispersion is at least 40°C and preferably at least 60°C. Since the T_g is a function of the water and solvent content of the solid amorphous dispersion which in turn is a function of the relative humidity (RH) to which
20 the solid amorphous dispersion is exposed, these T_g values refer to the T_g of the solid amorphous dispersion containing water in an amount that is in equilibrium with the RH equivalent to that found during storage. Preferably, the T_g of the solid amorphous dispersion is at least 40°C and preferably at least 60°C measured at 50% RH. When the drug itself has a relatively low T_g (about 70°C or less) it is preferred that the
25 dispersion polymer has a T_g of at least 40°C at 50% RH, preferably at least 70°C and more preferably greater than 100°C.

2. Substantially amorphous

In addition, the drug in the dispersion is "substantially amorphous." As
30 used herein, "substantially amorphous" means that the amount of the drug in amorphous form is at least 75 wt%; that is, the amount of crystalline drug present does not exceed about 25 wt%. More preferably, the drug in the dispersion is "almost completely amorphous," meaning that at least 90 wt% of the drug is amorphous, or that the amount of drug in the crystalline form does not exceed 10 wt%. Amounts of
35 crystalline drug may be measured by powder X-ray diffraction, Scanning Electron

Microscope (SEM) analysis, differential scanning calorimetry (DSC), or any other standard quantitative measurement.

To obtain the maximum level of dissolved drug concentration and bioavailability enhancement, particularly upon storage for long times prior to use, it is preferred that the drug remain, to the extent possible, in the amorphous state. The inventors have found that this is best achieved when the glass-transition temperature, T_g , of the solid amorphous dispersion is substantially above the storage temperature of the dispersion as described above.

3. Amount of Drug

In order to reduce the amount of inactive material to be dosed, it is usually desired that the drug is present in the solid amorphous dispersion in an amount that is as great as possible while still achieving a dispersion that performs well (e.g., enhances dissolved drug concentration in a use environment and bioavailability when dosed to an animal, such as a mammal). The amount of drug relative to the amount of polymer present in the solid amorphous dispersions of the present invention depends on the drug and polymer. Often, the amount of drug present is greater than the solubility of the drug in the polymer. The present invention allows the drug to be present in the solid amorphous dispersion at a level greater than its solubility in the polymer while still being homogeneously dispersed. The amount of drug may vary widely from a drug-to-polymer weight ratio of from 0.01 to about 49 (e.g., 1 wt% drug to 98 wt% drug). However, in most cases it is preferred that the drug-to-polymer ratio is at least about 0.05 (4.8 wt% drug), more preferably at least 0.10 (9 wt% drug), and even more preferably at least about 0.25 (20 wt% drug). Higher ratios may be possible depending on the choice of drug and polymer, such as at least 0.67 (40 wt% drug). However, in some cases, the degree of concentration-enhancement decreases at high drug loadings, and thus the drug-to-polymer ratio may for some dispersions be less than about 2.5 (71 wt% drug), and may even be less than about 1.5 (60 wt% drug).

In addition, the amount of drug and polymer in the dispersion is preferably high relative to other excipients. Collectively, the drug and polymer preferably comprise at least 80 wt% of the dispersion, and may comprise at least 90 wt%, and up to 100 wt% of the solid amorphous dispersion.

X617

4. Low residual solvent content

The solid amorphous dispersions also have a low residual solvent content. By residual solvent content is meant the amount of solvent present in the solid amorphous dispersion following spray-drying immediately upon exit from the spray dryer. The presence of solvent in the dispersion lowers the glass transition temperature of the dispersion. Thus, mobility of the drug in the dispersion, and hence its propensity to phase separate and crystallize, decreases as the amount of residual solvent in the solid amorphous dispersion decreases. Generally, the residual solvent content of the solid amorphous dispersion should be less than about 10 wt%, preferably less than about 5 wt%, and even more preferably less than 3 wt%.

II. Desired Size and Density of Dispersions

In addition to the properties described above, it is also desired that the solid amorphous dispersions have certain characteristics to facilitate handling and processing. The dispersions should have the following characteristics to facilitate handling: (1) the dispersions should not be too small; and (2) the dispersions should be dense.

1. Size

In general, the solid amorphous dispersions formed by spray drying exit the drying chamber as small particles. While the small particle size may in some cases aid dissolution performance, very small particles, particularly fines (e.g., less than about 1 μm in diameter), can be difficult to handle and process. In general, the mean size of the particles should be less than 500 μm in diameter, and is more preferably less than 200 μm in diameter, and even more preferably less than 100 μm in diameter. A preferred range of mean particle diameter is from about 1 to about 100 μm , and more preferably from about 5 to about 80 μm . Particle size may be measured using conventional techniques, such as by using a Malvern laser light scattering apparatus.

Preferably, the solid amorphous dispersions have a relatively narrow size distribution so as to minimize the fraction of particles that are very small (less than 1 μm). The particles may have a Span of less than or equal to 3, and more preferably less than or equal to about 2.5. As used herein, "Span," is defined as

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

where D_{10} is the diameter corresponding to the diameter of particles that make up 10% of the total volume containing particles of equal or smaller diameter, D_{50} is the diameter corresponding to the diameter of particles that make up 50% of the total volume containing particles of equal or smaller diameter, and D_{90} is the diameter corresponding to the diameter of particles that make up 90% of the total volume containing particles of equal or smaller diameter.

2. Density

The particles should also be sufficiently dense so as to facilitate handling and post processing in unit operations such as dry blending, wet or dry granulations, capsule filling, or compression into tablets. The solid amorphous dispersion particles should have a density that is at least 0.1 g/cc. Density may be measured by collecting a representative sample, determining the mass, and then determining the volume of the sample in a graduated cylinder. Preferably, the particles have a density of at least 0.15 g/cc, and more preferably greater than 0.2 g/cc. In other words, the bulk specific volume of the particles should be no more than 10 cc/g, preferably less than 6.7 cc/g and preferably less than 5 cc/g. The particles may have a tapped specific volume of less than or equal to about 8 cc/g, more preferably less than 5 cc/g, and even more preferably less than or equal to about 3.5 cc/g. The particles may have a Hausner ratio of less than or equal to about 3, and more preferably less than or equal to about 2. (The Hausner ratio is the ratio of the bulk specific volume divided by the tapped specific volume.)

PROCESS FOR SPRAY DRYING

The term spray-drying is used conventionally and broadly refers to processes involving breaking up liquid mixtures into small droplets (atomization) and rapidly removing solvent from the droplets in a container where there is a strong driving force for evaporation of solvent. An exemplary spray-drying system 10 is shown schematically in FIG. 1. The spray-drying system 10 includes tanks or hoppers for drug 12, polymer 14 and solvent 16. The system 10 includes a tank 18 for mixing the spray solution using a mixer 20. The spray solution contains the dissolved drug and polymer in the solvent. An optional solvent tank 22 may be employed to aid in processing. The tank 18 is connected via a feedline 24 having a pump 26 to the drying chamber 28. The feed line 24 is connected to an atomizer 30 located at the top of the chamber 28. The atomizer 30 breaks the spray solution up into fine droplets in the

7/18

drying chamber 28. A drying gas, such as nitrogen, is also introduced into the chamber through a gas disperser 32. The drying gas enters the drying chamber 28 at an inlet 34. The solvent evaporates from the droplets within the chamber 28, forming solid amorphous dispersion particles of drug and polymer. The solid amorphous dispersion particles and exhaust drying gas (the now cooled drying gas and evaporated solvent) exit the drying chamber 28 out of an outlet 36 at the bottom of the drying chamber 28. The solid amorphous dispersion particles may be separated from the exhaust gas by means of a cyclone 38, or other collection device.

The spray solution and drying conditions must be chosen to balance a variety of factors. First, the spray solution and drying conditions should result in substantially homogeneous solid amorphous dispersions having the physical characteristics described above. Second, the spray solution and drying conditions should also allow efficient manufacture of such dispersions at large volumes of spray solution. The characteristics of the spray solution and drying conditions needed to achieve these two goals are described in more detail below.

I. Spray Solution

The spray solution determines the drug loading of the resulting solid amorphous dispersion, and also affects whether the solid amorphous dispersion is homogeneous and the efficiency of production of the dispersions. The spray solution contains at least the drug, polymer and solvent.

1. Amount of Drug and Polymer

The relative amounts of drug and polymer dissolved in the solvent are chosen to yield the desired drug to polymer ratio in the resulting solid amorphous dispersion. For example, if a dispersion having a drug to polymer ratio of 0.33 (25 wt% drug) is desired, then the spray solution comprises 1 part drug and 3 parts polymer dissolved in the solvent.

The total dissolved solids content of the spray solution is preferably sufficiently high so that the spray solution results in efficient production of the solid amorphous dispersions. The total dissolved solids content refers to the amount of drug, polymer and other excipients dissolved in the solvent. For example, to form a spray solution having a 5 wt% dissolved solids content and which results in a solid amorphous dispersion having a 25 wt% drug loading, the spray solution would comprise 1.25 wt% drug, 3.75 wt% polymer and 95wt% solvent. The drug may be

dissolved in the spray solution up to the solubility limit; however, the amount dissolved is usually less than 80% of the solubility of drug in the solution at the temperature of the solution prior to atomization. The dissolved solids content may range from 0.2 wt% to 30 wt% depending on the solubility of the drug and polymer in the solvent. For drugs
5 having good solubility in the solvent, the spray solution preferably has a solids content of at least 3 wt%, more preferably at least 5 wt%, and even more preferably at least 10 wt%. However, the dissolved solids content should not be too high, or else the spray solution may be too viscous to atomize efficiently into small droplets. The spray solution viscosity may range from about 0.5 to about 50,000 cp, and more typically
10 10 to 2,000 cp.

2. Solvent choice

Second, the solvent is chosen to yield a substantially homogenous dispersion having a low residual solvent level. The solvent is chosen based on the
15 following characteristics: (1) the drug and polymer both are soluble, and preferably have high solubility, in the solvent; (2) the solvent is relatively volatile; and (3) the solution gels during solvent removal. Preferably, the solubility of the drug in the solution is high enough so that the drug remains soluble at the solids content at which the solution gels.

20

a. Solubility characteristics

In order to achieve dispersions that are almost completely amorphous and substantially homogeneous, the solvent yields a spray solution in which the polymer and drug are both soluble and preferably highly soluble. The drug and polymer
25 should preferably be fully dissolved in the solvent in the spray solution prior to atomization. This allows intimate mixing of the polymer, drug and solvent at the molecular level. Preferably, the drug has a solubility in the solvent at 25°C of at least 0.5 wt%, preferably at least 2.0 wt% and more preferably at least 5.0 wt%.

The polymer should be highly soluble in the solvent as well. However,
30 for polymers, this is best indicated by the nature of the solution it forms. Ideally, a solvent is chosen that solvates the polymer sufficiently that the polymer is not highly aggregated and forms a visibly clear solution. Polymer aggregation is indicated by the solution being cloudy or turbid when aggregation is high, and by the solution scattering large amounts of light. Thus, the acceptability of a solvent can be determined by
35 measuring the turbidity of the solution or the level of light scattering as is well known in

the art. For example, for the polymer hydroxypropylmethyl cellulose acetate (HPMCAS), acetone is a good solvent choice, forming a clear solution when the polymer is dissolved. In contrast, pure ethanol is a poor choice for HPMCAS at practical dissolved solids content, since only a small portion (about 20 to 30 wt%) of the HPMCAS is soluble in ethanol. This is demonstrated by the nature of the resulting heterogeneous mixture that results when using ethanol as the solvent: a clear solution above an opaque solution of gelled, undissolved polymer. Good solvation also leads to another related property described below, namely gelation. If solvation is poor, the polymer precipitates (separates into a solvent-poor solid and a polymer-poor solution) rather than gelling, that is, remaining as a highly viscous liquid or solid single-phase (polymer and solvent) material.

Solvents suitable for spray-drying can be any compound in which the drug and polymer are mutually soluble. Preferred solvents include alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, iso-propanol, and butanol; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone and methyl iso-butyl ketone; esters such as ethyl acetate and propylacetate; and various other solvents such as acetonitrile, methylene chloride, toluene, THF, cyclic ethers, and 1,1,1-trichloroethane. Lower volatility solvents such as dimethyl acetamide or dimethylsulfoxide can also be used. Mixtures of solvents, such as 50% methanol and 50% acetone, can also be used, as can mixtures with water as long as the polymer and drug are sufficiently soluble to make the spray-drying process practicable. In some cases it may be desired to add a small amount of water to aid solubility of the polymer in the spray solution.

b. Boiling Point

To achieve rapid solvent removal, and to keep the residual solvent level in the resulting solid amorphous dispersion low (preferably less than about 5 wt%), a relatively volatile solvent is chosen. Preferably the boiling point of the solvent is less than about 200°C, more preferably less than about 150°C, and more preferably less than about 100°C. When the solvent is a mixture of solvents, up to about 40% of the solvent may comprise a low volatility solvent. Preferably, in such a mixture the boiling point of the other component is low (e.g., less than 100°C). The boiling point for solvent blends may be determined experimentally. However, if the solvent is too volatile, the solvent will evaporate too rapidly, resulting in particles that have low density unless the evaporation step is conducted at a low temperature. Operation at conditions where the temperature of the exhaust drying gas at the outlet (T_{OUT}) is less

than about 20°C is often impractical. In practice, acetone (56°C boiling point) and methanol (65°C boiling point) work well for a variety of drugs.

c. Gelling

5 The solvent is chosen to preferably cause the atomized droplets of drug, polymer and solvent to gel prior to solidification during the evaporation process. Initially, the spray solution is a homogeneous solution of dissolved drug and polymer in the solvent. When the spray solution is sprayed into the drying chamber, the spray solution is atomized into liquid droplets. The solvent begins to rapidly evaporate from
10 the liquid droplets, causing the concentration of the dissolved drug and polymer to increase in the droplet. As the solvent continues to evaporate, there are three possible scenarios: (1) the polymer concentration in the droplet exceeds the gel point of the polymer so as to form a homogeneous gel; (2) the concentration of the dissolved drug in the droplet exceeds the solubility of the drug in the solution in the droplet, causing
15 the drug to phase separate from the solution; or (3) the concentration of the polymer in the droplet exceeds the solubility of the polymer in the solution in the droplet, causing the polymer to phase separate from the solution. Homogeneous solid amorphous dispersions are most easily formed when the solvent and concentrations of polymer and drug are chosen such that, as solvent is evaporated, the polymer, drug and solvent
20 form a homogeneous gel prior to the drug phase separating or the polymer precipitating. In contrast, if the drug or polymer phase separate prior to the polymer gelling, then it becomes more difficult to choose spray drying conditions which will yield a substantially homogeneous dispersion. Gelation of the solution prior to reaching the solubility limit of the drug greatly slows the drug phase separation process, providing
25 adequate time for solidification of the particles in the spray-drying process without significant phase separation.

 By choosing a solvent which causes the polymer to gel, the concentration of the polymer will exceed the gel point of the polymer as the solvent evaporates from the solvent, resulting in a homogeneous gel of the drug, polymer and
30 solvent. When this occurs, the viscosity of the solution in the droplet increases rapidly, immobilizing the drug and polymer in the droplet notwithstanding the presence of the solvent. As additional solvent is removed, the drug and polymer remain homogeneously distributed throughout the droplet, resulting in a substantially homogeneous solid dispersion.

20

-15-

Alternatively, the solvent and polymer and drug concentrations may be chosen such that, as the solvent evaporates, the drug concentration exceeds the drug solubility in the solvent—that is supersaturates. In such a case, the drug has a relatively low solubility in the solvent, but the polymer has a high solubility and gels at the saturation point. Such a system may yield a satisfactory solid amorphous dispersion (e.g., the drug is not phase separated as amorphous or crystalline drug) so long as the time during which the solution has a drug concentration above the point where it will ultimately phase separate from the solution (e.g., supersaturated) but is still liquid (e.g., not yet solid) is sufficiently short, that the drug does not substantially phase separate.

3. Solution mixing

It is important that the spray solution is prepared so as to achieve a homogeneous spray solution in which all of the drug and polymer are completely dissolved. In general, the drug and polymer are added to the solvent and mechanically mixed or agitated over a period of time. Exemplary mixing processes include submerged impellers or agitators. The solution is preferably mixed for a relatively long period of time, such as from four to eight hours, to ensure that all of the polymer and drug have dissolved.

In a preferred embodiment, the drug and polymer are mixed with the solvent using a separate mixing device, such as a high shear powder disperser, jet mixer, or line blender. The inventors found that one problem that may result in forming large batches of the spray solution (greater than about 100 liters) is the failure of the polymer to completely dissolve in the solvent in a reasonable amount of time. If the polymer powder is not well dispersed or if it is added too quickly to the solvent, the polymer may clump and begin to dissolve. Solvent will begin to solvate the outer layer of polymer, forming a gel. Once an outer layer of gel has formed, it becomes more difficult for the solvent to penetrate through the gel layer into the inner layers of dry polymer. Such partially solvated clumps may interfere with the spray-drying process, such as by causing the atomizer to clog. In addition, such clumps may yield non-homogeneous particles, most consisting of a higher drug to polymer ratio than desired, and some particles having a lower drug to polymer ratio than desired. In extreme cases some particles may even consist mostly of polymer. To eliminate this problem, the polymer may be mixed with the drug separately from the tank containing the spray solution, such as by using a high shear powder disperser.

Figure 2 shows schematically a mixing system comprising the solution tank 18, a pump 40, a hopper 42, and a separate mixing device 44. The solution tank 18 initially contains solvent, which is pumped via pump 40 to the mixing device 44. Dry powder material, either drug, polymer or both, is fed through hopper 42 into the device 44. The mixing device 44 combines the solvent and dry material using sufficient mechanical agitation and/or shear to form a homogeneous solution of dissolved drug and polymer, which is then fed into the tank 18. Exemplary separate mixing devices include high shear powder dispersers available from Quadro Engineering Incorporated; Waterloo, Ontario, Canada; Silverson Machines Inc.; East Longmeadow, MA; LIGHTNIN; Rochester, NH; and EKATO Corporation; Ramsey, NJ.

II. Evaporation of Solvent

1. Process Conditions

The manner in which the solvent is evaporated from the spray solution also affects the density and size of the solid amorphous dispersion particles, as well as whether the solid amorphous dispersion is homogeneous. The difficulty in removing the solvent is that factors which tend to favor formation of homogeneous particles often lead to particles having an undesirably low density, and vice versa. To form a substantially amorphous, homogeneous dispersion, it is desired to remove solvent rapidly. Since the spray solution is a homogeneous mixture of drug, polymer and solvent, the solvent should be removed on a time frame that is short relative to the time required for the drug and polymer to separate from each other. On the other hand, to form dense particles, solvent should be removed slowly. However, this may yield particles that are non-homogeneous and/or have undesirably high residual solvent levels.

Generally, the solvent evaporates sufficiently rapidly such that the droplets are essentially solid when they reach the outlet of the drying chamber and have a residual solvent content of less than 10 wt%. The large surface-to-volume ratio of the droplets and the large driving force for evaporation of solvent leads to actual drying times of a few seconds or less, and more typically less than 0.1 second. Drying times to a residual solvent level of less than 10 wt% should be less than 100 seconds, preferably less than 20 seconds, and more preferably less than 1 second.

In addition, the final solvent content of the solid dispersion as it exits the drying chamber should be low, since the residual solvent in the dispersion depresses the T_g of the dispersion. Thus, drying conditions must be chosen to result in residual

solvent levels that are low so that the glass transition temperature of the dispersion as it exits the drying chamber is high. Generally, the solvent content of the solid amorphous dispersion as it leaves the drying chamber should be less than about 10 wt%, preferably less than about 5 wt%, and more preferably less than about 3 wt%.

- 5 Preferably, the residual solvent level is low enough so that the T_g of the solid amorphous dispersion is at least the temperature of the exhaust drying gas at the outlet (T_{OUT}) less 20°C, and more preferably is at least T_{OUT} . For example, if the drying gas at the outlet has a temperature of 40°C, then the T_g of the solid amorphous dispersion at the residual solvent level as it exits the drying chamber is preferably at least 20°C, and
- 10 more preferably at least 40°C.

- This highlights another potential challenge. In general, low residual solvent levels are conventionally achieved by raising the temperature of the drying gas T_{IN} , which in turn leads to a higher value of T_{OUT} . The inventors have circumvented this problem by using a relatively large flow rate of drying gas (relative to the flow rate of
- 15 spray solution) at a relatively low inlet temperature T_{IN} . This leads to the desired result of achieving a relatively low T_{OUT} while still achieving a low residual solvent level. This set of operating conditions generally leads to the desired goal of keeping $T_{OUT} - T_g$ less than 20°C, and preferably less than 0°C. In practice, the drying gas flow rate is fixed within a relatively narrow range as described above. Thus, the ratio of the drying gas
- 20 flow rate to the spray solution flow rate is kept large for a given apparatus by lowering the spray solution flow rate (as well as T_{IN} to keep T_{OUT} low). This is in contrast to the conventional method of spray drying, as this lowers the productivity of the apparatus (kg product/hour).

- Since the spray solution may consist of up to 80 wt% or more of solvent,
- 25 substantial quantities of solvent must be removed during the evaporation process. The strong driving force for solvent evaporation is generally provided by maintaining the partial pressure of solvent in the drying chamber well below the vapor pressure of the solvent at the temperature of the drying droplets. This is accomplished by either
- (1) maintaining the pressure in the drying chamber at a partial vacuum (e.g., 0.01 to
- 30 0.50 bar); (2) mixing the liquid droplets of spray solution with a warm drying gas; or (3) both. In addition, a portion of the heat required for evaporation of solvent may also be provided by heating the spray solution.

- Several parameters affect the rate and extent of solvent evaporation from the spray droplets and the characteristics of the resulting solid amorphous
- 35 dispersion particles: (1) the pressure in the drying chamber; (2) the feed rate of the

drying gas; (3) the composition of the drying gas; (4) the temperature of the spray solution; (5) the temperature of the drying gas at the inlet (T_m); (6) the feed rate of the spray solution; and (7) the droplet size of the atomized spray solution.

5 The pressure in the drying chamber and the feed rate of the drying gas are typically determined, within a relatively narrow operating range, by the particular configuration of the drying chamber and associated product collectors (such as cyclones, baghouses, etc.). The pressure within the spray dryer is typically maintained at a positive pressure relative to ambient pressure (e.g., greater than 1 bar). For example, for a NIRO (Niro A/S, Copenhagen; Denmark) PSD-2 spray dryer the
10 pressure in the chamber may range from 1.017 to 1.033 bar, preferably 1.022 to 1.032 bar. The requirement for maintaining a positive pressure in the chamber is partly due to safety considerations, since this reduces the likelihood of air entering the drying chamber, and therefore minimizes exposure of the evaporated solvent to oxygen. In addition, the product collectors such as the cyclone typically operate more efficiently at
15 positive pressures.

The drying gas entering the spray chamber should be at sufficiently high flow rate so as to be a sink for the evaporated solvent introduced into the chamber as the spray solution solvent. This provides a sufficiently dry environment to allow evaporation to occur under cool conditions. In order to achieve low residual solvent
20 levels, the dewpoint of the solvent in the drying gas in the drying chamber must be low. The amount of solvent vapor in the drying gas (which determines the dewpoint) should be less than the amount of solvent vapor in equilibrium with the solid amorphous dispersion having the desired residual solvent content. For example, if it is desired that the solid amorphous dispersion exiting the drying chamber should have a residual
25 solvent content of 10 wt% or less, the maximum amount of solvent vapor in the drying gas in the drying chamber should be less than the amount of solvent vapor that is present in a gas in equilibrium with a solid amorphous dispersion having 10 wt% residual solvent at a temperature of T_{out} . The maximum amount of solvent vapor that may be in the drying chamber may be calculated or determined experimentally for any
30 given desired residual solvent level. If determined experimentally, a solid amorphous dispersion may be placed in a sealed container with dry gas. Solvent vapor may be added. The solid amorphous dispersion may be periodically evaluated to determine residual solvent content in equilibrium with the solvent vapor.

In practice, the need for a dry drying gas leads to very low dewpoints of
35 the solvent in the drying gas. The dewpoint of the solvent in the drying chamber (if all

2/22

of the solvent evaporated) should be substantially lower than T_{OUT} , and may be at least 10°C, at least 20°C, or even at least 30°C less than T_{OUT} . For example, when spray drying with the solvent acetone at an outlet temperature T_{OUT} of 40°C, the drying gas flow rate may be set so that the dewpoint of acetone in the drying chamber ranges from -5 to 5°C. This dry drying gas provides a strong driving force for rapid evaporation even under relatively cool conditions. For spray solution feed rates of 50 kg/hr to about 80 kg/hr, the feed rates of the drying gas may range from about 400 to about 600 m³/hr. For large feed rates of spray solution (e.g., feed rates of about 400 to 500 kg/hr), the drying gas feed rate may range from about 2000 to about 2500 m³/hr. This leads to relatively high ratios of drying gas flow rate to spray solution feed rate. Preferably, the ratio is at least 4 m³/kg, more preferably at least 4.5 m³/kg.

The drying gas may be virtually any gas, but to minimize the risk of fire or explosions due to ignition of flammable vapors, and to minimize undesirable oxidation of the drug, concentration-enhancing polymer, or other materials in the dispersion, an inert gas such as nitrogen, nitrogen-enriched air, or argon is utilized. In addition, the drying gas entering the drying chamber at the inlet may contain small amounts of the solvent in vapor form. Referring again to Figure 1, the spray drying apparatus may include a drying gas recirculation system 46 that further comprises a solvent recovery system 48. As discussed in more detail below in connection with the drying gas recirculation system 48, the amount of solvent vapor in the drying gas affects the rate of evaporation of solvent from the droplets, and thus the density of the particles.

The temperature of the spray solution is typically determined by the solubility characteristics and stability of the constituents of the spray solution. In general, the spray solution may be held at a temperature ranging from about 0°C to 50°C, and is usually maintained near room temperature. The temperature may be raised to improve the solubility of the drug or polymer in the solution. In addition, the temperature of the spray solution may be set at an elevated temperature to provide additional heat to the drying process so as to further increase the rate of evaporation of solvent from the droplets. The temperature may also be lowered if needed to improve the stability of the drug in the spray solution.

The temperature of the drying gas at the inlet to the chamber, referred to as T_{IN} , is set so as to drive evaporation of the solvent from the spray solution droplets but at the same time is controlled to maintain a relatively cool environment in the drying chamber. The drying gas is usually heated to provide energy to evaporate the

incoming solvent to the drying chamber. In general, the drying gas may be heated to a temperature T_{IN} greater than the boiling point of the solvent, and may range from about 5 to about 150°C above the solvent boiling point. For example, when spray drying using the solvent acetone, which has a boiling point at ambient conditions of 56°C, a typical temperature range for T_{IN} is from 60 to 200°C, when the drying chamber is operated at a pressure of about 1.035 BAR. In practice, the temperature of the drying gas entering the dryer inlet, T_{IN} , may be greater than 80°C, may be greater than 90°C, and may be greater than 100°C.

One set of constraints on the maximum value for T_{IN} is the thermal properties of the spray dried solid amorphous dispersion. T_{IN} should be low enough so as not to degrade the solid amorphous dispersion particles which are in the vicinity of the inlet for the drying gas. In general, T_{IN} is maintained at less than the melting point of the solid amorphous dispersion. The preferred maximum value for T_{IN} may be determined by heating the solid amorphous dispersion and determining the temperature at which the solid amorphous dispersion begins to degrade, for example by becoming discolored or by becoming sticky or tacky. T_{IN} is preferably maintained below the temperature at which either of these conditions occur. Typically, T_{IN} is less than 200°C, and preferably less than 150°C. In one embodiment, T_{IN} ranges from 90 to 150°C, preferably from 100 to 130°C.

The feed rate of the spray solution will depend on a variety of factors, such as the drying gas inlet temperature T_{IN} , drying gas flow rate, the size of the drying chamber and atomizer. In practice, the feed rate of the spray solution when spray drying using a Niro PSD-2 spray dryer may range from 10 to 85 kg/hr, more preferably from 50 to 75 kg/hr. The invention has particular utility as the feed rate of the spray solution increases, allowing production of increasing quantities of product. In preferred embodiments, the feed rate of the spray solution is at least 50 kg/hr, preferably at least 100 kg/hr, more preferably at least 200 kg/hr, and even more preferably at least 400 kg/hr. In one embodiment, the spray solution feed rate may range from 400 kg/hr to 600 kg/hr.

The feed rate of the spray solution is controlled, in conjunction with T_{IN} , so as to achieve efficient spray drying, high product yield, and good particle characteristics. The acceptable ranges for the feed rate of the spray solution and T_{IN} may be determined by the thermodynamics of the drying process, which are easily quantified. The heat content and flow rate of the heated drying gas are known; the heat content, heat of vaporization, and flow rate of the spray solution are known; and

24
23

the heat loss from the drying chamber to its environment is quantifiable. Therefore, the energy and mass balances of the inlet streams (spray solution and drying gas) allow prediction of the outlet conditions for the process: namely, the outlet temperature of the drying gas exiting the drying chamber (referred to as T_{OUT}) and the solvent vapor concentration in the drying gas in the drying chamber.

The mass and energy balances for a given drying chamber, spray solution, and set of operating parameters can be shown on an isotherm chart (similar to a psychrometric chart). FIG. 3 is an exemplary isotherm chart for a Niro PSD-2 pilot-scale spray-dryer. This chart is for a spray solution comprising 16 wt% solids and 84 wt% acetone and a drying gas flow rate of 530 m³/hr. The horizontal axis shows inlet temperature of the drying gas T_{IN} from 60°C to a maximum of 180°C. The vertical axis shows the feed rate of the spray solution in kg/hr. The diagonal solid lines show constant drying gas outlet temperature T_{OUT} . The dashed diagonal lines show constant dewpoint T_{dewpt} of the solvent in the drying gas. Charts of this type can be used to determine potential throughputs of a given drying chamber for a given spray solution. Furthermore, the isotherm charts can be used to identify ranges of operating conditions where solid amorphous dispersions having the desired qualities will be manufactured.

Turning now to FIG. 3 in more detail, the relationship of various process conditions to the resulting solid amorphous dispersions may be observed. One limit on the spray drying process is the relationship between the dew point of the solvent vapor in the drying gas and T_{OUT} . Once the dew point of the solvent vapor in the drying gas exceeds T_{OUT} , the drying gas in the drying chamber is saturated in solvent vapor and full drying of the solid amorphous dispersions is not possible. In fact, even approaching this limit leads to significant amounts of the spray solution striking the walls of the drying chamber due to insufficient drying time and/or distance. This region is labeled as the "Low Yield-Increasing Residual Solvent" area in the chart. Thus, the spray conditions should be chosen so as to maintain the dew point substantially below T_{OUT} . Preferably, the dew point is at least 20 to 30°C less than T_{OUT} .

Another limit on the spray drying process is the relationship between T_{OUT} and both the melt and the glass transition temperature of the resulting solid amorphous dispersion particles. If T_{OUT} is greater than the melt temperature, then the solid amorphous dispersion particles may melt on contact with the drying chamber walls, resulting in poor yield. In addition, it is also preferred to maintain T_{OUT} below the glass transition temperature of the solid amorphous dispersion. As described above, mobility of the drug in the solid amorphous dispersion is a function of the glass

transition temperature of the solid amorphous dispersion. When the temperature of the solid amorphous dispersion is below its glass transition temperature, the mobility of the drug is low, and the drug remains homogeneously dispersed in the amorphous state throughout the polymer. However, if the solid amorphous dispersion is exposed to temperatures greater than its glass transition temperature for sustained periods of time, the mobility of the drug is high during that period of time, and the drug may phase separate in the dispersion, and may ultimately crystallize. Thus, substantially homogeneous, substantially amorphous dispersions are most likely to result when T_{OUT} is maintained below the glass transition temperature of the solid amorphous dispersion. Turning to FIG. 3, the glass transition temperature of the solid amorphous dispersion is about 30°C. Thus, the region below the diagonal line representing T_{OUT} of 50°C is more likely to lead to non-homogeneous product. Preferably, T_{OUT} is less than the T_g of the solid amorphous dispersion particle plus 20°C ($T_g + 20^\circ\text{C}$), and preferably less than the T_g .

In addition, the inventors have found that for solid amorphous dispersions comprising at least about 50 wt% polymer, T_{OUT} generally indicates the density of and residual solvent in the solid amorphous dispersions. The inventors have found that as T_{OUT} increases, the density of the particles decreases. Without wishing to be bound by any particular theory, the inventors believe that at high-drying temperatures, the droplets quickly form a dry, external "skin." This skin establishes the surface area of the particle. When the temperature within the droplet is high, the droplet dries in the shape of a hollow sphere, resulting in low density. At lower temperatures, the droplets do not form a dry skin as quickly, and the skin when it does form collapses during evaporation into denser particles. Lowering the temperature within the drying chamber, as reflected by a lower T_{OUT} , results in slower drying and a higher density product. However, if T_{OUT} is too low, then the residual solvent level in the solid amorphous dispersion will be too high. Referring again to FIG. 3, the area above T_{OUT} greater than 10°C is labeled as "Low Yield" due to increasing residual solvent in the solid amorphous dispersion. In general, it is desired to maintain T_{OUT} above the solvent dewpoint and below the solvent boiling point, and preferably from about 5 to about 25°C below the solvent boiling point, and more preferably from about 10 to about 20°C below the solvent boiling point.

In practice, the feed rate of the drying gas, pressure in the chamber, and heat of the spray solution are typically predetermined within narrow ranges.

Accordingly, the feed rate of the spray solution and the temperature of the drying gas

3
24

T_{IN} are controlled so as to obtain a satisfactory T_{OUT} as described above. Returning now to Figure 3, the optimal region of operation for the dryer represented by Figure 3 is the diagonal band between the T_{OUT} isotherm lines of 50°C and 30°C. Thus, T_{IN} and the feed rate of the spray solution are controlled so as to achieve a T_{OUT} within this band. To maximize the thermal capacity of the drying chamber, the conditions would be chosen to operate at a high inlet temperature T_{IN} and high spray solution feed rate corner of the band. However, density of the particles often increases as the ratio of drying gas to spray solution feed rate increases. Thus it may be preferred to operate at the lower left corner of the band for a given T_{OUT} (that is, lower spray solution feed rates and lower T_{IN}), even though this does not result in optimal throughput of the feed solution through the drying chamber. This leads to lower T_{dewpt} , and thus a dryer drying gas. In FIG. 3, operating in a regime where T_{dewpt} is from -5 to 5°C yields homogeneous solid amorphous dispersions that are dense (< 10 cc/g specific volume) and have low residual solvent (< 10 wt%). In addition, as discussed above, T_{IN} may also be moderated if it reduces accumulation of solid amorphous dispersion in the drying chamber due to localized melting, charring or burning of spray-dried product on any excessively hot surfaces in the drying chamber.

2. Spray Drying Equipment

a. Atomizer

The spray solution is fed into the drying chamber through the atomizer to form small droplets. Forming small droplets results in a high ratio of surface area to volume, thus aiding evaporation of solvent. In general, to achieve rapid evaporation of the solvent, it is preferred that the size of droplets formed during the spray-drying process are less than about 500 μm in diameter, and preferably less than about 300 μm . Droplet sizes generally range from 1 μm to 500 μm in diameter, with 5 to 200 μm being more typical. Exemplary atomizers include pressure nozzles, rotary atomizers, and two-fluid nozzles. When selecting an atomizer for use in forming a homogeneous solid amorphous dispersion, several factors should be considered, including the desired feed rate of the spray solution, the maximum allowable liquid pressure, and the viscosity and surface tension of the spray solution. The relationship between these factors and their influence on droplet size and droplet size distribution are well known in the art.

In a preferred embodiment, the atomizer is a pressure nozzle. By "pressure nozzle" is meant an atomizer that produces droplets with an average droplet

diameter of 10 μm or larger, with less than about 10 vol% of the droplets having a size less than about 1 μm . Generally, an appropriately sized and designed pressure nozzle is one that will produce droplets within a 10 to 100 μm range when the spray solution is pumped through the nozzle at the desired rate. Thus, for example, when it is desired to deliver 400 g/min of a spray solution to a PSD-1 dryer, a nozzle must be chosen that is matched to the viscosity and flow rate of the solution to achieve the desired average droplet size. Too large a nozzle will deliver too large a droplet size when operated at the desired flow rate. This is particularly true at higher spray solution viscosity, since the solution viscosity directly affects the performance of the atomizer. As the viscosity increases, the droplet size increases and the nozzle pressure decreases for a constant flow rate of spray solution. Droplets that are too large result in the rate of drying being too slow, which can yield nonhomogeneous dispersions or, if still fluid when they reach the spray-dryer wall, the droplets may stick to or even coat the dryer wall, resulting in low or no yield of the desired product. In such cases, the height of the spray-drying chamber can be increased to provide an increased minimum distance that a droplet travels before impinging on the walls of the drying chamber or collection cone. Such a modified spray-drying apparatus allows for use of atomizing means that produce larger droplets. Details of such a modified spray-drying apparatus are described below. Use of too small a nozzle can yield droplets that are undesirably small or may require an unacceptably high pump pressure to achieve the desired flow rate, particularly for high viscosity feed solutions.

A particularly preferred type of pressure nozzle is one with an exit orifice in the shape of a cone. Such a pressure nozzle is shown in assembly view in Figure 4. The pressure nozzle 50 has an inlet orifice located at the top (not shown) for receiving the spray solution feed and an exit orifice at the bottom 52 for spraying the liquid droplets into the spray chamber 28. FIG. 4 shows a pressure swirl nozzle comprising a housing 54, a gasket 56, a swirl chamber 58, an orifice insert 60, and a nozzle body 62. FIG. 5 shows a cross-section of an exemplary nozzle body 62. The internal tapered walls 64 of the nozzle body 62 adjacent to the exit orifice 52 define a cone shape that corresponds with the cone angle of the sprayed droplets. Such a cone shape has the advantage of reducing build-up of dried solid material on the outer face of the nozzle 66 adjacent to the exit orifice 52. An exemplary pressure nozzle having internal walls defining such a cone shape is the DELAVAN SDX Cone Face nozzle (Delavan, Inc.; Bamberg, SC). The pressure nozzle may be a swirl pressure nozzle, as is well known in the art. Such pressure nozzles, such as is shown in FIGS. 4 and 5, include a swirl

25

chamber which produces a hollow "cone" of the spray solution in the form of a solution film or sheet, which breaks apart into a hollow cone-shaped droplet cloud.

The vast majority of atomizers atomize the spray solution into droplets with a distribution of sizes. The size distribution of droplets produced by an atomizer can be measured by several techniques, including mechanical techniques, such as the molten-wax and frozen-drop techniques; electrical techniques, such as charged-wire and hot-wire techniques; and optical techniques, such as photography and light-scattering techniques. Exemplary devices for determining the droplet size distribution produced by an atomizer include a Malvern Particle Size Analyzer, available from Malvern Instruments Ltd. of Framingham, Massachusetts, and a Doppler Particle Analyzer available from TSI, Inc.; Shoreview, MN. Further details about the principles used to determine droplet size and droplet size distribution using such instruments can be found in Lefebvre, *Atomization and Sprays* (1989).

The data obtained using a droplet size analyzer can be used to determine several characteristic diameters of the droplets. One of these is D_{10} , the diameter corresponding to the diameter of droplets that make up 10% of the total liquid volume containing droplets of equal or smaller diameter. In other words, if D_{10} is equal to 1 μm , 10 vol% of the droplets have a diameter less than or equal to 1 μm . Thus, it is preferred that the atomizing means produce droplets such that D_{10} is greater than about 1 μm , meaning that 90 vol% of the droplets have a diameter of greater than 1 μm . This requirement ensures the number of fines in the solidified product (i.e., particles with diameters of less than 1 μm) is minimized. Preferably, D_{10} is greater than about 10 μm , more preferably greater than about 15 μm .

Another useful characteristic diameter of the droplets produced by an atomizing means is D_{90} , the diameter corresponding to the diameter of droplets that make up 90% of the total liquid volume containing droplets of equal or smaller diameter. In other words, if D_{90} is equal to 100 μm , 90 vol% of the droplets have a diameter less than or equal to 100 μm . For producing substantially homogeneous, substantially amorphous dispersions using the technology of the present invention, D_{90} should preferably be less than about 300 μm , more preferably less than 250 μm . If D_{90} is too high, the rate of drying of the larger droplets may be too slow, which can yield nonhomogeneous dispersions or, if still fluid when they reach the spray dryer wall, the larger droplets may stick to or coat the dryer wall, as noted above.

Another useful parameter is "Span," defined as

-26-

$$Span = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}},$$

where D_{50} is the diameter corresponding to the diameter of drops that make up 50% of the total liquid volume containing drops of equal or smaller diameter, and D_{90} and D_{10} are defined as above. Span, sometimes referred to in the art as the Relative Span Factor or-RSF, is a dimensionless parameter indicative of the uniformity of the drop size distribution. Generally, the lower the Span, the more narrow the droplet size distribution produced by the atomizing means, which in turn generally leads to a narrower particle size distribution for the dried particles, resulting in improved flow characteristics. Preferably, the Span of the droplets produced by the atomizer is less than about 3, more preferably less than about 2, and most preferably less than about 1.5.

The size of the solid amorphous dispersion particles formed in the drying chamber are generally somewhat smaller than the size of the droplets produced by the atomizer. Typically, the characteristic diameter of the solid amorphous dispersion particles is about 80% of the characteristic diameter of the droplets. Since it is desired to avoid small amorphous dispersion particles due to poor flow characteristics, the nozzle is typically selected to produce the largest droplet sizes that may be sufficiently dried in the spray drying apparatus.

As indicated above, the selection of the atomizer will depend upon the scale of the spray-drying apparatus used. For smaller scale apparatus such as the Niro PSD-1 that can spray about 5-400 g/min of a solvent-bearing feed, examples of suitable atomizers include the SK and TX spray dry nozzle series from Spraying Systems of Wheaton, Illinois; the WG series from Delavan LTV of Widnes, Cheshire, England; and the Model 121 nozzle from Dusen Schlick GmbH of Untersiemau, Germany. For a larger scale apparatus that can spray about 25-600 kg/hr of a solvent-bearing feed, exemplary atomizers include those listed above, as well as the SDX and SDX III nozzles from Delavan LTV, and the Spraying Systems SB series.

In many cases, the spray solution is delivered to the atomizer under pressure. The pressure required is determined by the design of the atomizer, the size of the nozzle orifice, the viscosity and other characteristics of the solvent-bearing feed, and the desired droplet size and size distribution. Generally, feed pressures should range from 1 to 500 BAR or more, with 2 to 100 BAR being more typical. For a PSD-2 spray dryer using a pressure nozzle as the atomizer, the nozzle pressure may be from 40 to 55 BAR at feed flow rates of from 50 to about 90 kg/hr. For a PSD-5 spray dryer

using a pressure nozzle as the atomizer, the nozzle pressure may be from 140 to 210 BAR at spray solution feed rates of from about 400 to about 500 kg/hr.

When using a pressure nozzle, the pump which directs the spray solution to the atomizer should be capable of generating sufficient pressure at the desired feed rate with low pulsing. Exemplary pumps include positive displacement diaphragm pump, and piston pumps. Referring again to FIG. 1, pump 26 may be a positive displacement diaphragm pump, model VED available from Bran + Leubbe GmbH, Norderstedt, Germany.

b. Gas Disperser

The spray drying apparatus also includes a gas disperser to mix the drying gas with the droplets. A gas disperser is designed so that the newly introduced drying gas mixes adequately with the atomized spray droplets so that evaporation occurs in such a manner that all the droplets are dried sufficiently quickly to minimize product buildup in the spray chamber and on the atomizer. Therefore gas dispersers are designed with the atomizer spray pattern, drying gas flow rate and the drying chamber dimensions in mind.

FIG. 1 shows schematically gas disperser 32. FIG. 6 shows a cross-sectional schematic of a drying chamber 100, which includes a gas-dispersing means 102 situated within drying chamber 100 and below drying chamber top 104. Drying gas enters the chamber 108 and passes through openings 110 in the plate 112. Gas-dispersing means 102 allows drying gas to be introduced into chamber 100 so that it is initially generally parallel to the axis of atomizing means 106 and is distributed relatively evenly across the diameter of the apparatus, shown schematically by the multiple downwardly pointing arrows in the upper portion of FIG. 6. Details of this gas disperser are described more fully in commonly assigned US provisional patent application 60/354,080, filed February 2, 2002, (PC23195) herein incorporated by reference. Alternatively, a DPH gas disperser available from Niro, Inc. Columbia, Maryland may be used.

c. Drying Chamber

The size and shape of the drying chamber is designed to allow sufficient evaporation of the spray solution droplets prior to striking any surface of the chamber, and to allow efficient product collection. Referring to FIG. 7, typically the drying chamber has an upper cylindrical portion 140 and a lower collection cone 142. The

distance between the atomizer and the internal surfaces of the drying chamber generally limits the size of droplets that can be evaporated and, in turn, the amount of product particles that may be formed without excessive build-up of material on the side walls of the drying chamber and collection cone.

5 The height H of the upper cylindrical portion 140 of the drying chamber should be tall enough to allow the atomized droplets sufficient time to evaporate before striking the lower portion of the drying chamber. The height H of the upper portion of the drying chamber that provides a sufficient minimum distance the droplets travel before impinging on the walls of drying chamber or of collection cone is a function of
10 several factors, including (1) the drying characteristics of the solvent-bearing feed, (2) the flow rates of solvent-bearing feed and drying gas to the spray-dryer, (3) the inlet temperature of the drying gas, (4) the droplet size and droplet size distribution (5) the average residence time of material in the spray-dryer (6) the gas circulation pattern in the drying chamber, and (7) the atomization pattern. For drying gas flows of 500 m³/hr,
15 a height H in excess of about 1 m is generally preferred. The height will depend in part on the particular gas disperser chosen. For the gas disperser shown in FIG. 6, a taller height H is desired, as described more fully in commonly assigned US provisional patent application serial number 60/354,080.

 While the height of the drying chamber is critical to determine the
20 minimum distance a droplet travels before impinging on a surface of the drying chamber, the volume of the drying chamber is also important. The capacity of a spray-dryer is determined, in part, by matching the feed rate of the spray solution to the temperature and flow rate of the drying gas. As described above, the temperature and flow rate of the drying gas must be sufficiently high so that sufficient heat for
25 evaporating the spray solution is delivered to the spray-drying apparatus. Thus, as the feed rate of the spray solution is increased, the flow rate and/or temperature of the drying gas must be increased to provide sufficient energy for formation of the desired product. Since the allowable temperature of the drying gas is often limited by the chemical stability of the drug present in the spray solution, the drying gas flow rate is
30 often increased to allow for an increased capacity (i.e., increased feed rate of the spray solution) of the spray-drying apparatus. For a drying chamber with a given volume, an increase in the drying gas flow rate will result in a decrease in the average residence time of droplets or particles in the dryer, which could lead to insufficient time for evaporation of solvent from the droplets to form a solid particle prior to impinging on a
35 surface in the drying chamber, even though the drying chamber has a greater height

26
27

-29-

than a conventional dryer. As a result, the volume of the dryer must be sufficiently large so that the droplet is sufficiently dry by the time it impinges on internal surfaces of the drying chamber to prevent build-up of material.

One may take into account this drying time by the "average residence time" τ , defined as the ratio of the volume of the drying chamber to the volumetric flow rate of drying gas fed to the drying apparatus, or

$$\tau = \frac{V_{\text{dryer}}}{G},$$

where V_{dryer} is the volume of the drying chamber and G is the volumetric flow rate of drying gas fed to the drying chamber. The volume of the drying chamber is the sum of the volumes of the upper portion of the drying chamber 110 and collection cone 112. For a cylindrical spray-drying apparatus with a diameter D , a height H of the drying chamber, and a height L of the collection cone, the volume of the dryer V_{dryer} is given as

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

The inventors have determined that the average residence time should be at least 10 seconds to ensure that the droplets have sufficient time to dry prior to impinging on a surface within the spray-dryer; more preferably, the average residence time is at least 15 seconds and most preferably at least 20 seconds.

For example, for a volumetric flow of drying gas of 0.25 m³/sec and an average residence time of 20 seconds, the required volume of the spray-drying apparatus can be calculated as follows:

$$V_{\text{dryer}} = \tau \cdot G = 20 \text{ sec} \cdot 0.25 \text{ m}^3/\text{sec} = 5 \text{ m}^3.$$

Thus, for a spray-dryer with a volume of 5 m³, a height H of 2.3 m and a collection cone 112 with a cone angle 114 of 60° (meaning that the height L of the collection cone 112 is equal to the diameter D of the drying chamber, or $L=D$), the required diameter D of the spray-drying chamber can be calculated from the above equation, as follows:

$$V_{\text{dryer}} = \frac{\pi}{4} D^2 H + \frac{\pi}{12} D^2 L = \frac{\pi}{4} D^2 H + \frac{\pi}{12} D^3 = 5 = \frac{\pi}{4} D^2 2.3 + \frac{\pi}{12} D^3, \text{ or}$$

$$D = 1.5 \text{ m.}$$

5 Provided the diameter of the drying chamber is at least 1.5 m, the average residence time of particles in the dryer will be at least 20 seconds, and the droplets produced by the atomizer can be sufficiently dry by the time they impinge on the surface of the dryer to minimize build-up of material on the walls of the drying chamber and collection cone, given appropriate height and diameter, atomization pattern and gas flow pattern.

10 The aspect ratio of the drying chamber is the ratio of the Height H of the upper portion 140 of the drying chamber divided by the diameter D of the chamber. For example, if a drying chamber has a height H of 2.6 m and a diameter D of 1.2 m, then the drying chamber has an aspect ratio of $2.6/1.2 = 2.2$. In general, the aspect ratio of the drying chamber may vary from about 0.9 to about 2.5. For the gas DPH
15 gas disperser available from Niro, Inc., an aspect ratio of about 1 to 1.2 works well, while for the gas disperser shown in FIG. 6, a larger aspect ratio of about 2 or greater is desired. The cone angle 114 of the collection cone is selected so as to achieve efficient product collection. The cone angle 114 may vary from about 30° to about 70°, preferably 40° to about 60°.

20 In one embodiment, a drying chamber capable of spray solution feed rates of from 10 kg/hr to about 90 kg/hr has a height H of about 2.6 m, a diameter of about 1.2 m, an aspect ratio of 2.2, a cone angle of about 60°C, a cone height L of about 1.3 m, and a gas residence time of about 30 to 35 seconds at a gas flow rate of about 400 to about 550 m³/hr. In another embodiment, a drying chamber capable of
25 spray solution feed rates of from 400 kg/hr to about 500 kg/hr has a height H of about 2.7 m, a diameter D of about 2.6 m, an aspect ratio of about 1, a cone angle of about 40°C, a cone height L of about 3.7 m, and a gas residence time of about 30 to 35 seconds at a gas flow rate of about 2000 to about 2500 m³/hr.

30 c. Collection of Solid Amorphous Dispersions

Referring now again to FIG. 1, the solid amorphous dispersion particles exit the spray drying chamber 28 and are transported with the exhaust drying gas to one or more product collectors. Exemplary product collectors include cyclones, bag houses, and dust collectors. For example, in the system shown in FIG. 1, a cyclone 38

27
28

collects the majority of the solid amorphous dispersion particles. The solid amorphous dispersion particles exit the cyclone 38 through a pair of valves 120 and 122, and are collected in a container 124 such as a drum. The cyclone 38 may include a vibrator (not shown) or other mechanical device to agitate the particles within the cyclone 38 as is known in the art to improve the efficiency of removal of material from the cyclone 38. The exhaust drying gas exits the cyclone 38 and passes through the baghouse 126, which collects small, fine particles that bypassed the cyclone 38.

d. Recirculation of Drying Gas

Since the spray drying process uses large volumes of drying gas, it is often desired to recirculate the drying gas. Referring again to FIG. 1, the spray drying system may optionally include a drying gas recirculation system 46, which forms a closed loop from the drying chamber outlet 36 to the drying chamber inlet 32 for recirculating the drying gas. The drying gas recirculation system includes a blower 128 following the baghouse 126 to direct the drying gas to a solvent recovery system 48. Exemplary solvent recovery systems include condensers, wet-gas scrubbers, semi-permeable membranes, absorption, biological gas scrubbers, adsorption, and trickle bed reactors. As shown in FIG. 1, the solvent recovery system is a condenser 130. The condenser 130 cools the drying gas to remove solvent. The drying gas then proceeds to a process heater 132 where the drying gas is heated to achieve the desired inlet temperature T_{in} . Another blower 134 then directs the drying gas into the gas disperser 32, so that the drying gas may enter the drying chamber 28 through inlet 34. The recirculation loop 46 also includes an outlet 136 to allow the recirculated drying gas to be vented, and an inlet 138 to allow addition of drying gas to the recirculation loop.

In the solvent removal system 48, the condenser 130 is a shell and tube heat exchanger available from various sources, such as from Atlas Industrial Manufacturing (Clifton, New Jersey). Typical condenser outlet temperatures range from about -30° to about 15°C , and will depend on the freezing point of the solvent. For example, when using acetone as the solvent, the condenser outlet temperature ranges from -30° to 0°C , preferably from -25° to -5°C . The condenser typically operates at an outlet temperature such that the condenser removes only a portion of the solvent vapor from the drying gas. For example, when using the solvent acetone, the condenser temperature may be set so that the drying gas exiting the condenser has an acetone relative vapor concentration of from about 5 to 50 wt%, more preferably

from about 15 to 30 wt% . Alternatively, the dew point of acetone in the drying gas exiting the condenser may range from about -20°C to about 25°C, more preferably from about -5°C to about 20°C.

The inventors have found that retaining a small amount of residual solvent vapor in the drying gas can improve the physical properties of the resulting spray dried dispersions. This is a surprising result, since the conventional wisdom has held that the drying gas should be as dry as possible in order to achieve rapid evaporation of solvent. In particular, using a drying gas containing a small amount of solvent can decrease the residual solvent and specific volume of the solid amorphous dispersion particles exiting the drying chamber while still producing a homogeneous solid amorphous dispersion. Preferably, the amount of solvent vapor in the drying gas ranges from 5 to about 50 wt%.

Alternatively, since the amount of solvent vapor in the drying gas is a function of the efficiency of the solvent removal system, the solvent removal system may be operated so as to allow a small amount of solvent to exit the solvent removal system with the recirculated drying gas. For example, for the drying gas recirculation system shown in FIG. 1, the condenser may be operated at a temperature that allows a small amount of solvent vapor to pass through the condenser. A condenser outlet temperature of from about -5 to about 5°C for an acetone based spray solution results in a sufficient amount of solvent vapor in the drying gas. However, care should be taken not to include too much solvent vapor in the drying gas, since at higher amounts of solvent vapor in the drying gas residual solvent in the solid amorphous dispersion begins to rise, corresponding to less efficient drying of the droplets, and ultimately no drying in the case where the drying gas becomes saturated with solvent vapor.

Without wishing to be bound by any theory, the inventors believe that the presence of small amounts of solvent vapor in the drying gas may improve drying by one or both of the following effects. First, the solvent vapor in the drying gas may cause the droplets of spray solution to dry more evenly by delaying the formation of a skin (as discussed above). Second, the solvent vapor, due to its greater heat capacity than the drying gas, may provide more heat energy into the drying chamber for a given temperature and flow of drying gas compared with the same flow of dry drying gas at the same temperature. In either case, adding a small amount of solvent vapor to the drying gas decreases residual solvent and decreases specific volume of the solid amorphous dispersion particles exiting the drying chamber.

d
29

THE DRUG

The term "drug" is conventional, denoting a compound having beneficial prophylactic and/or therapeutic properties when administered to an animal, especially humans. The drug does not need to be a low-solubility drug in order to benefit from this invention, although low-solubility drugs represent a preferred class for use with the invention. Even a drug that nonetheless exhibits appreciable solubility in the desired environment of use can benefit from the increased solubility/bioavailability made possible by this invention if it reduces the size of the dose needed for therapeutic efficacy or increases the rate of drug absorption in cases where a rapid onset of the drug's effectiveness is desired.

Preferably, the drug is a "low-solubility drug," meaning that the drug may be either "substantially water-insoluble," which means that the drug has a minimum aqueous solubility at physiologically relevant pH (e.g., pH 1-8) of less than 0.01 mg/mL, "sparingly water-soluble," that is, has an aqueous solubility up to about 1 to 2 mg/mL, or even low to moderate aqueous-solubility, having an aqueous-solubility from about 1 mg/mL to as high as about 20 to 40 mg/mL. The invention finds greater utility as the solubility of the drug decreases. Thus, compositions of the present invention are preferred for low-solubility drugs having a solubility of less than 10 mg/mL, more preferred for low-solubility drugs having a solubility of less than 1 mg/mL, and even more preferred for low-solubility drugs having a solubility of less than 0.1 mg/mL. In general, it may be said that the drug has a dose-to-aqueous solubility ratio greater than 10 mL, and more typically greater than 100 mL, where the drug solubility (mg/mL) is the minimum value observed in any physiologically relevant aqueous solution (e.g., those with pH values between 1 and 8) including USP simulated gastric and intestinal buffers, and dose is in mg. Thus, a dose-to-aqueous solubility ratio may be calculated by dividing the dose (in mg) by the solubility (in mg/mL).

Preferred classes of drugs include, but are not limited to, antihypertensives, antianxiety agents, anticlotting agents, anticonvulsants, blood glucose-lowering agents, decongestants, antihistamines, antitussives, antineoplastics, beta blockers, anti-inflammatories, antipsychotic agents, cognitive enhancers, cholesterol-reducing agents, anti-atherosclerotic agents, antiobesity agents, autoimmune disorder agents, anti-impotence agents, antibacterial and antifungal agents, hypnotic agents, anti-Parkinsonism agents, anti-Alzheimer's disease agents, antibiotics, anti-depressants, antiviral agents, glycogen phosphorylase inhibitors, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors.

Each named drug should be understood to include any pharmaceutically acceptable forms of the drug. By "pharmaceutically acceptable forms" is meant any pharmaceutically acceptable derivative or variation, including stereoisomers, stereoisomer mixtures, enantiomers, solvates, hydrates, isomorphs, polymorphs, pseudomorphs, neutral forms, salt forms and prodrugs. Specific examples of antihypertensives include prazosin, nifedipine, amlodipine besylate, trimazosin and doxazosin; specific examples of a blood glucose-lowering agent are glipizide and chlorpropamide; a specific example of an anti-impotence agent is sildenafil and sildenafil citrate; specific examples of antineoplastics include chlorambucil, lomustine and echinomycin; a specific example of an imidazole-type antineoplastic is tubulazole; a specific example of an anti-hypercholesterolemic is atorvastatin-calcium; specific examples of anxiolytics include hydroxyzine hydrochloride and doxepin hydrochloride; specific examples of anti-inflammatory agents include betamethasone, prednisolone, aspirin, piroxicam, valdecoxib, carprofen, celecoxib, flurbiprofen and (+)-N-{4-[3-(4-fluorophenoxy)phenoxy]-2-cyclopenten-1-yl}-N-hydroxyurea; a specific example of a barbiturate is phenobarbital; specific examples of antivirals include acyclovir, nelfinavir, and virazole; specific examples of vitamins/nutritional agents include retinol and vitamin E; specific examples of beta blockers include timolol and nadolol; a specific example of an emetic is apomorphine; specific examples of a diuretic include chlorthalidone and spironolactone; a specific example of an anticoagulant is dicumarol; specific examples of cardiotonics include digoxin and digitoxin; specific examples of androgens include 17-methyltestosterone and testosterone; a specific example of a mineral corticoid is desoxycorticosterone; a specific example of a steroidal hypnotic/anesthetic is alfaxalone; specific examples of anabolic agents include fluoxymesterone and methanstenolone; specific examples of antidepressant agents include sulpiride, {3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl}-(1-ethylpropyl)-amine, 3,5-dimethyl-4-(3'-pentoxy)-2-(2',4',6'-trimethylphenoxy)pyridine, pyroxidine, fluoxetine, paroxetine, venlafaxine and sertraline; specific examples of antibiotics include carbenicillin indanyl sodium, bacampicillin hydrochloride, troleandomycin, doxycycline hyclate, ampicillin and penicillin G; specific examples of anti-infectives include benzalkonium chloride and chlorhexidine; specific examples of coronary vasodilators include nitroglycerin and mioflazine; a specific example of a hypnotic is etomidate; specific examples of carbonic anhydrase inhibitors include acetazolamide and chlorzotamide; specific examples of antifungals include econazole, terconazole, fluconazole, voriconazole, and griseofulvin; a specific example of an antiprotozoal is metronidazole;

30

specific examples of anthelmintic agents include thiabendazole and oxfendazole and morantel; specific examples of antihistamines include astemizole, levocabastine, cetirizine, decarboethoxyloratadine and cinnarizine; specific examples of antipsychotics include ziprasidone, olanzepine, thiothixene hydrochloride, fluspirilene, risperidone and penfluridole; specific examples of gastrointestinal agents include loperamide and cisapride; specific examples of serotonin antagonists include ketanserin and mianserin; a specific example of an anesthetic is lidocaine; a specific example of a hypoglycemic agent is acetohexamide; a specific example of an anti-emetic is dimenhydrinate; a specific example of an antibacterial is cotrimoxazole; a specific example of a dopaminergic agent is L-DOPA; specific examples of anti-Alzheimer's Disease agents are THA and donepezil; a specific example of an anti-ulcer agent/H₂ antagonist is famotidine; specific examples of sedative/hypnotic agents include chlordiazepoxide and triazolam; a specific example of a vasodilator is alprostadil; a specific example of a platelet inhibitor is prostacyclin; specific examples of ACE inhibitor/antihypertensive agents include enalaprilic acid and lisinopril; specific examples of tetracycline antibiotics include oxytetracycline and minocycline; specific examples of macrolide antibiotics include erythromycin, clarithromycin, and spiramycin; a specific example of an azalide antibiotic is azithromycin; specific examples of glycogen phosphorylase inhibitors include [R-(R'S')] 5-chloro-N-[2-hydroxy-3-(methoxymethylamino)-3-oxo-1-(phenylmethyl)propyl-1H-indole-2-carboxamide and 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxypropyl]amide; and specific examples of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors include [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, [2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester, [2R, 4S] 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester, the drugs disclosed in commonly owned U.S. Patent Application Serial Nos. 09/918,127 and 10/066,091, both of which are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes, and the drugs disclosed in the following patents and published applications: DE 19741400 A1; DE 19741399 A1; WO 9914215 A1; WO 9914174; DE 19709125 A1; DE 19704244 A1; DE 19704243 A1; EP 818448 A1; WO 9804528 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; EP 992496; and EP 987251, all of which are hereby incorporated by reference in their entireties for all purposes.

POLYMERS

5 Polymers suitable for use in the various aspects of the present invention should be pharmaceutically acceptable, and should have at least some solubility in aqueous solution at physiologically relevant pHs (e.g. 1-8). Almost any neutral or ionizable polymer that has an aqueous-solubility of at least 0.1 mg/mL over at least a portion of the pH range of 1-8 may be suitable.

10 It is preferred that the polymers be "amphiphilic" in nature, meaning that the polymer has hydrophobic and hydrophilic portions. Amphiphilic polymers are preferred because it is believed that such polymers tend to have relatively strong interactions with the drug and may promote the formation of various types of polymer/drug assemblies in solution. A particularly preferred class of amphiphilic
15 polymers are those that are ionizable, the ionizable portions of such polymers, when ionized, constituting at least a portion of the hydrophilic portions of the polymer.

One class of polymers suitable for use with the present invention comprises neutral non-cellulosic polymers. Exemplary polymers include: vinyl polymers and copolymers having at least one substituent selected from the group
20 comprising hydroxyl, alkylacyloxy, and cyclicamido; vinyl copolymers of at least one hydrophilic, hydroxyl-containing repeat unit and at least one hydrophobic, alkyl- or aryl-containing repeat unit; polyvinyl alcohols that have at least a portion of their repeat units in the unhydrolyzed (vinyl acetate) form; polyvinyl alcohol polyvinyl acetate copolymers; polyvinyl pyrrolidone; polyethylene polyvinyl alcohol copolymers, and
25 polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers (also referred to as poloxamers).

Another class of polymers suitable for use with the present invention comprises ionizable non-cellulosic polymers. Exemplary polymers include: carboxylic acid-functionalized vinyl polymers, such as the carboxylic acid functionalized polymethacrylates and carboxylic acid functionalized polyacrylates such as the
30 EUDRAGITS® manufactured by Rohm Tech Inc., of Malden, Massachusetts; amine-functionalized polyacrylates and polymethacrylates; high molecular weight proteins such as gelatin and albumin; and carboxylic acid functionalized starches such as starch glycolate.

Non-cellulosic polymers that are amphiphilic are copolymers of a
35 relatively hydrophilic and a relatively hydrophobic monomer. Examples include

acrylate and methacrylate copolymers. Exemplary commercial grades of such copolymers include the EUDRAGITS, which are copolymers of methacrylates and acrylates.

- 5 A preferred class of polymers comprises ionizable and neutral (or non-ionizable) cellulosic polymers with at least one ester- and/or ether- linked substituent in which the polymer has a degree of substitution of at least 0.05 for each substituent. It should be noted that in the polymer nomenclature used herein, ether-linked substituents are recited prior to "cellulose" as the moiety attached to the ether group; for example, "ethylbenzoic acid cellulose" has ethoxybenzoic acid substituents.
- 10 Analogously, ester-linked substituents are recited after "cellulose" as the carboxylate; for example, "cellulose phthalate" has one carboxylic acid of each phthalate moiety ester-linked to the polymer and the other carboxylic acid unreacted.

- 15 It should also be noted that a polymer name such as "cellulose acetate phthalate" (CAP) refers to any of the family of cellulosic polymers that have acetate and phthalate substituents attached via ester linkages to a significant fraction of the cellulosic polymer's hydroxyl groups. Generally, the degree of substitution of each substituent can range from 0.05 to 2.9 as long as the other criteria of the polymer are met. "Degree of substitution" refers to the average number of the three hydroxyls per saccharide repeat unit on the cellulose chain that have been substituted. For example,
- 20 If all of the hydroxyls on the cellulose chain have been phthalate substituted, the phthalate degree of substitution is 3. Also included within each polymer family type are cellulosic polymers that have additional substituents added in relatively small amounts that do not substantially alter the performance of the polymer.

- 25 Amphiphilic cellulose polymers comprise polymers in which the parent cellulose polymer has been substituted at any or all of the 3 hydroxyl groups present on each saccharide repeat unit with at least one relatively hydrophobic substituent. Hydrophobic substituents may be essentially any substituent that, if substituted to a high enough level or degree of substitution, can render the cellulosic polymer essentially aqueous insoluble. Examples of hydrophobic substituents include ether-
- 30 linked alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, butyl, etc.; or ester-linked alkyl groups such as acetate, propionate, butyrate, etc.; and ether- and/or ester-linked aryl groups such as phenyl, benzoate, or phenylate. Hydrophilic regions of the polymer can be either those portions that are relatively unsubstituted, since the unsubstituted hydroxyls are themselves relatively hydrophilic, or those regions that are substituted with
- 35 hydrophilic substituents. Hydrophilic substituents include ether- or ester-linked

nonionizable groups such as the hydroxy alkyl substituents hydroxyethyl, hydroxypropyl, and the alkyl ether groups such as ethoxyethoxy or methoxyethoxy. Particularly preferred hydrophilic substituents are those that are ether- or ester-linked ionizable groups such as carboxylic acids, thiocarboxylic acids, substituted phenoxy groups, amines, phosphates or sulfonates.

One class of cellulosic polymers comprises neutral polymers, meaning that the polymers are substantially non-ionizable in aqueous solution. Such polymers contain non-ionizable substituents, which may be either ether-linked or ester-linked. Exemplary ether-linked non-ionizable substituents include: alkyl groups, such as methyl, ethyl, propyl, butyl, etc.; hydroxy alkyl groups such as hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, etc.; and aryl groups such as phenyl. Exemplary ester-linked non-ionizable substituents include: alkyl groups, such as acetate, propionate, butyrate, etc.; and aryl groups such as phenylate. However, when aryl groups are included, the polymer may need to include a sufficient amount of a hydrophilic substituent so that the polymer has at least some water solubility at any physiologically relevant pH of from 1 to 8.

Exemplary non-ionizable cellulosic polymers that may be used as the polymer include: hydroxypropyl methyl cellulose acetate, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, methyl cellulose, hydroxyethyl methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose acetate, and hydroxyethyl ethyl cellulose.

A preferred set of non-ionizable (neutral) cellulosic polymers are those that are amphiphilic. Exemplary polymers include hydroxypropyl methyl cellulose and hydroxypropyl cellulose acetate, where cellulosic repeat units that have relatively high numbers of methyl or acetate substituents relative to the unsubstituted hydroxyl or hydroxypropyl substituents constitute hydrophobic regions relative to other repeat units on the polymer.

A preferred class of cellulosic polymers comprises polymers that are at least partially ionizable at physiologically relevant pH and include at least one ionizable substituent, which may be either ether-linked or ester-linked. Exemplary ether-linked ionizable substituents include: carboxylic acids, such as acetic acid, propionic acid, benzoic acid, salicylic acid, alkoxybenzoic acids such as ethoxybenzoic acid or propoxybenzoic acid, the various isomers of alkoxyphthalic acid such as ethoxyphthalic acid and ethoxyisophthalic acid, the various isomers of alkoxy nicotinic acid such as ethoxynicotinic acid, and the various isomers of picolinic acid such as ethoxypicolinic acid, etc.; thiocarboxylic acids, such as thioacetic acid; substituted phenoxy groups,

3/32

such as hydroxyphenoxy, etc.; amines, such as aminoethoxy, diethylaminoethoxy; trimethylaminoethoxy, etc.; phosphates, such as phosphate ethoxy; and sulfonates, such as sulphonate ethoxy. Exemplary ester linked ionizable substituents include: carboxylic acids, such as succinate, citrate, phthalate, terephthalate, isophthalate, trimellitate, and the various isomers of pyridinedicarboxylic acid, etc.; thiocarboxylic acids, such as thiosuccinate; substituted phenoxy groups, such as amino salicylic acid; amines, such as natural or synthetic amino acids, such as alanine or phenylalanine; phosphates, such as acetyl phosphate; and sulfonates, such as acetyl sulfonate. For aromatic-substituted polymers to also have the requisite aqueous solubility, it is also desirable that sufficient hydrophilic groups such as hydroxypropyl or carboxylic acid functional groups be attached to the polymer to render the polymer aqueous soluble at least at pH values where any ionizable groups are ionized. In some cases, the aromatic substituent may itself be ionizable, such as phthalate or trimellitate substituents.

Exemplary cellulosic polymers that are at least partially ionized at physiologically relevant pHs include: hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), hydroxypropyl methyl cellulose succinate, hydroxypropyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose succinate, hydroxyethyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP), hydroxyethyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose acetate phthalate, carboxyethyl cellulose, ethylcarboxymethyl cellulose (also referred to as carboxymethylethyl cellulose or CMEC), carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate (CAP), methyl cellulose acetate phthalate, ethyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose succinate phthalate, cellulose propionate phthalate, hydroxypropyl cellulose butyrate phthalate, cellulose acetate trimellitate (CAT), methyl cellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate succinate, cellulose propionate trimellitate, cellulose butyrate trimellitate, cellulose acetate terephthalate, cellulose acetate isophthalate, cellulose acetate pyridinedicarboxylate, salicylic acid cellulose acetate, hydroxypropyl salicylic acid cellulose acetate, ethylbenzoic acid cellulose acetate, hydroxypropyl ethylbenzoic acid cellulose acetate, ethyl phthalic acid cellulose acetate, ethyl nicotinic acid cellulose acetate, and ethyl

picolinic acid cellulose acetate. Of these cellulosic polymers that are at least partially ionized at physiologically relevant pHs, those that the inventors have found to be most preferred are HPMCAS, HPMCP, CAP, CAT, carboxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, and ethyl carboxymethyl cellulose.

5 Another preferred class of polymers consists of neutralized acidic polymers. By "neutralized acidic polymer" is meant any acidic polymer for which a significant fraction of the "acidic moieties" or "acidic substituents" have been "neutralized"; that is, exist in their deprotonated form. By "acidic polymer" is meant any polymer that possesses a significant number of acidic moieties. In general, a
10 significant number of acidic moieties would be greater than or equal to about 0.1 milliequivalents of acidic moieties per gram of polymer. "Acidic moieties" include any functional groups that are sufficiently acidic that, in contact with or dissolved in water, can at least partially donate a hydrogen cation to water and thus increase the hydrogen-ion concentration. This definition includes any functional group or
15 "substituent," as it is termed when the functional group is covalently attached to a polymer that has a pKa of less than about 10. Exemplary classes of functional groups that are included in the above description include carboxylic acids, thiocarboxylic acids, phosphates, phenolic groups, and sulfonates. Such functional groups may make up the primary structure of the polymer such as for polyacrylic acid, but more generally are
20 covalently attached to the backbone of the parent polymer and thus are termed "substituents." Neutralized acidic polymers are described in more detail in commonly assigned patent application U.S. Serial No. 60/300,256 entitled "Pharmaceutical Compositions of Drugs and Neutralized Acidic Polymers" filed June 22, 2001, the relevant disclosure of which is incorporated by reference.

25 While specific polymers have been discussed as being suitable for use in the mixtures of the present invention, blends of such polymers may also be suitable. Thus the term "polymer" is intended to include blends of polymers in addition to a single species of polymer.

30 CONCENTRATION ENHANCEMENT

The polymer used in the compositions is preferably a "concentration-enhancing polymer," meaning that it meets at least one, and preferably both, of the following conditions. The first condition is that the concentration-enhancing polymer is present in a sufficient amount so as to increase the maximum drug concentration
35 (MDC) of drug in the environment of use relative to a control composition consisting of

28
33

an equivalent amount of crystalline drug in its lowest energy form but no polymer. That is, once the composition is introduced into an environment of use, the polymer increases the aqueous concentration of drug relative to the control composition. It is to be understood that the control composition is free from solubilizers or other components that would materially affect the solubility of drug, and that drug is in solid form in the control composition. The control composition is conventionally the undispersed, or crystalline form, of drug alone in its lowest energy, lowest solubility form. Preferably, the polymer increases the MDC of drug in aqueous solution by at least 1.25-fold relative to a control composition, more preferably by at least 2-fold, and most preferably by at least 3-fold. Surprisingly, the polymer may achieve extremely large enhancements in aqueous concentration. In some cases, the MDC of drug provided by the test composition is at least 5-fold to more than 10-fold the equilibrium concentration provided by the control.

The second condition is that the concentration-enhancing polymer is present in a sufficient amount so as to increase the dissolution area under the concentration versus time curve (AUC) of drug in the environment of use relative to a control composition consisting of an equivalent amount of crystalline drug in its lowest energy form but no polymer. (The calculation of an AUC is a well-known procedure in the pharmaceutical arts and is described, for example, in Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986).) More specifically, in the environment of use, the composition comprising drug and the concentration-enhancing polymer provides an AUC for any 90-minute period of from about 0 to about 270 minutes following introduction to the use environment that is at least 1.25-fold that of the control composition described above. Preferably, the AUC provided by the composition is at least 2-fold, more preferably at least 3-fold that of the control composition. For some dispersions, the test compositions of the present invention may provide an AUC value that is at least 5-fold, and even more than 10-fold that of a control composition as described above.

In a preferred embodiment, the concentration-enhancing polymer is present in a sufficient amount so that the composition provides concentration enhancement relative to a second control composition consisting of amorphous drug but no concentration-enhancing polymer. Preferably, the polymer increases at least one, and preferably both of the MDC or AUC of drug in aqueous solution by at least 1.25-fold relative to the second control composition, more preferably by at least 2-fold, and most preferably by at least 3-fold.

A "use environment" can be either an *in vivo* aqueous use environment, such as the GI tract of an animal, particularly a human, or an *in vitro* aqueous use environment of a test solution, such as phosphate buffered saline (PBS) solution or Model Fasted Duodenal (MFD) solution.

5 The resulting solid amorphous dispersions comprising a low-solubility drug and concentration-enhancing polymer formed using the processes of the present invention provide enhanced concentration of the dissolved drug in *in vitro* dissolution tests. It has been determined that enhanced drug concentration in *in vitro* dissolution tests in MFD solution or in PBS solution is a good indicator of *in vivo* performance and
10 bioavailability. An appropriate PBS solution is an aqueous solution comprising 20 mM Na_2HPO_4 , 47 mM KH_2PO_4 , 87 mM NaCl, and 0.2 mM KCl, adjusted to pH 6.5 with NaOH. An appropriate MFD solution is the same PBS solution wherein there is also present 7.3 mM sodium taurocholic acid and 1.4 mM of 1-palmitoyl-2-oleyl-sn-glycero-3-phosphocholine. In particular, a composition formed by the inventive process can be
15 dissolution-tested by adding it to MFD or PBS solution and agitating to promote dissolution.

 An *in vitro* test to evaluate enhanced drug concentration in aqueous solution can be conducted by (1) adding with agitation a sufficient quantity of control composition, typically the undispersed drug alone, to the *in vitro* test medium, such as
20 an MFD or a PBS solution, to achieve equilibrium concentration of drug; (2) in a separate vessel, adding with agitation a sufficient quantity of test composition (e.g., the composition comprising drug and polymer) in the same test medium, such that if all drug dissolved, the theoretical concentration of drug would exceed the equilibrium concentration of drug by a factor of at least 2, and preferably by a factor of at least 10;
25 and (3) comparing the measured MDC and/or aqueous AUC of the test composition in the test medium with the equilibrium concentration, and/or with the aqueous AUC of the control composition. In conducting such a dissolution test, the amount of test composition or control composition used is an amount such that if all of the drug dissolved the drug concentration would be at least 2-fold, preferably at least 10-fold,
30 and most preferably at least 100-fold that of the equilibrium concentration.

 The concentration of dissolved drug is typically measured as a function of time by sampling the test medium and plotting drug concentration in the test medium vs. time so that the MDC can be ascertained. The MDC is taken to be the maximum value of dissolved drug measured over the duration of the test. The aqueous AUC is
35 calculated by integrating the concentration versus time curve over any 90-minute time

25
34

period between the time of introduction of the composition into the aqueous use environment (when time equals zero) and 270 minutes following introduction to the use environment (when time equals 270 minutes). Typically, when the composition reaches its MDC rapidly, in say less than about 30 minutes, the time interval used to calculate AUC is from time equals zero to time equals 90 minutes. However, if the AUC of a composition over any 90-minute time period described above meets the criterion of this invention, then the composition formed is considered to be within the scope of this invention.

To avoid large drug particulates that would give an erroneous determination, the test solution is either filtered or centrifuged. "Dissolved drug" is typically taken as that material that either passes a 0.45 μm syringe filter or, alternatively, the material that remains in the supernatant following centrifugation. Filtration can be conducted using a 13 mm, 0.45 μm polyvinylidene difluoride syringe filter sold by Scientific Resources (Scientific Resources, Inc; St. Paul, MN) under the trademark TITAN®. Centrifugation is typically carried out in a polypropylene microcentrifuge tube by centrifuging at 13,000 G for 60 seconds. Other similar filtration or centrifugation processes can be employed and useful results obtained. For example, using other types of microfilters may yield values somewhat higher or lower (± 10 -40%) than that obtained with the filter specified above but will still allow identification of preferred dispersions. It should be recognized that this definition of "dissolved drug" encompasses not only monomeric solvated drug molecules but also a wide range of species such as polymer/drug assemblies that have submicron dimensions such as drug aggregates, aggregates of mixtures of polymer and drug, micelles, polymeric micelles, colloidal particles or nanocrystals, polymer/drug complexes, and other such drug-containing species that are present in the filtrate or supernatant in the specified dissolution test.

Alternatively, the compositions, when dosed orally to a human or other animal, provide an AUC in drug concentration in the blood (serum or plasma) that is at least about 1.25-fold, preferably at least about 2-fold, preferably at least about 3-fold, preferably at least about 5-fold, and even more preferably at least about 10-fold that observed when a control composition consisting of an equivalent quantity of crystalline drug is dosed alone without any additional polymer. It is noted that such compositions can also be said to have a relative bioavailability of from about 1.25-fold to about 10-fold that of the control composition.

Relative bioavailability of drug in the compositions can be tested *in vivo* in animals or humans using conventional processes for making such a determination.

An *in vivo* test, such as a crossover study, may be used to determine whether a composition of drug and concentration-enhancing polymer provides an enhanced

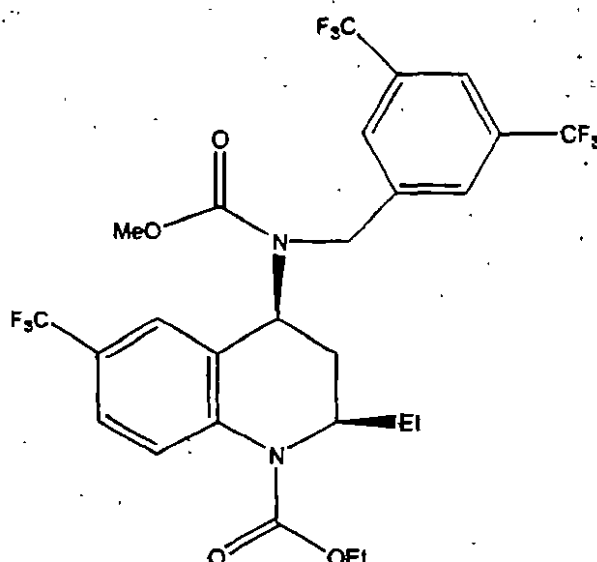
5 relative bioavailability compared with a control composition as described above. In an *in vivo* crossover study a test composition of a solid amorphous dispersion of a drug and polymer is dosed to half a group of test subjects and, after an appropriate washout period (e.g., one week) the same subjects are dosed with a control composition that consists of an equivalent quantity of crystalline drug as the test composition (but with
10 no polymer present). The other half of the group is dosed with the control composition first, followed by the test composition. The relative bioavailability is measured as the concentration in the blood (serum or plasma) versus time area under the curve (AUC) determined for the test group divided by the AUC in the blood provided by the control composition. Preferably, this test/control ratio is determined for each subject, and then
15 the ratios are averaged over all subjects in the study. *In vivo* determinations of AUC can be made by plotting the serum or plasma concentration of drug along the ordinate (y-axis) against time along the abscissa (x-axis). To facilitate dosing, a dosing vehicle may be used to administer the dose. The dosing vehicle is preferably water, but may also contain materials for suspending the test or control composition, provided these
20 materials do not dissolve the composition or change the drug solubility *in vivo*.

Other features and embodiments of the invention will become apparent from the following examples which are given for illustration of the invention rather than for limiting its intended scope.

34
35

EXAMPLE 1

This example demonstrates an improved process for forming an amorphous dispersion of a drug in a concentration-enhancing polymer. Drug 1 is [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, also known as torcetrapib, and is shown by the following structure:



The dispersion was made by forming a spray solution containing 4 wt% Drug 1 and 12 wt% hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS)(AQUOT-MG available from Shin Etsu, Tokyo, Japan) in acetone. The spray solution had a viscosity of about 130 cp. The spray solution was pumped using a high-pressure pump to a spray drier (Niro type XP Portable Spray Drier with a Liquid-Feed Process Vessel [PSD-1]) equipped with a pressure nozzle (Spraying Systems SK 80-16). The PSD-1 was also equipped with a 9-inch chamber extension and having for a gas disperser a diffuser plate having a 1% open area. The nozzle sat flush with the diffuser plate during operation. The spray solution was pumped to the spray drier at about 280 g/min, with an atomization pressure of 550 psi. Drying gas (nitrogen) entered the gas disperser at an inlet temperature of 132°C, and a flow rate of 1280 g/min. The evaporated solvent and wet drying gas exited the spray drier at the outlet at an outlet temperature of 37°C. The spray-dried dispersion formed by this process was collected in a cyclone, and the wet drying gas exited to a baghouse, then to a condenser, followed by a process heater, and then recirculated back into the spray-drying chamber. The condenser outlet temperature was -16°C.

The properties of the solid amorphous dispersion after spray drying were as follows:

Table 1.

Bulk Properties	Value
Bulk Specific Volume (cc/g)	4.1
Tapped Specific Volume (cc/g)	2.6
Hausner Ratio	1.58
Mean Particle Diameter (μm)	50
D ₁₀ , D ₅₀ , D ₉₀ (μm)	16.4, 45.8, 90.1
Span (D ₉₀ -D ₁₀)/D ₅₀	1.6
Residual Acetone	4.5%
* 10 vol% of the particles have a diameter that is smaller than D ₁₀ ; 50 vol% of the particles have a diameter that is smaller than D ₅₀ , and 90 vol% of the particles have a diameter that is smaller than D ₉₀ .	

5

EXAMPLES 2 – 4

Examples 2 – 4 were spray-dried using a PSD-1 with recirculated drying gas, as described for Example 1. The dispersions were made by forming spray solutions containing 4 wt% Drug 1 and 12 wt% HPMCAS in acetone, and spray drying

10 these solutions with the operating conditions shown in Table 2.

Table 2

Example	Drying gas flow (g/min)	Liquid feed rate (g/min)	Nozzle pressure (psi)	Inlet Temp. (°C)	Outlet Temp. (°C)	Condenser Outlet Temp. (°C)	Acetone Partial Pressure (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

The properties of the solid amorphous dispersions after spray drying

15 were as follows (Example 1 is shown again for comparison):

S
36

Table 3.

Bulk Properties	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4
Bulk Specific Volume (cc/g)	4.1	4.0	3.9	3.8
Tapped Specific Volume (cc/g)	2.6	2.6	2.4	2.4
Hausner Ratio	1.58	1.54	1.63	1.58
Mean Particle Diameter (μm)	50	49.2	45.7	46.2
D ₁₀ , D ₅₀ , D ₉₀ (μm)	16.4, 45.8, 90.1	16.3, 44.9, 88.9	14.6, 41.6, 83	15.6, 42.2, 83.1
Span (D ₉₀ -D ₁₀)/D ₅₀	1.6	1.6	1.6	1.6
Residual Acetone	4.5%	3.4%	3.1%	4.8%

The data in Table 3 show that including a small amount of solvent vapor in the drying gas can lower the residual solvent level and specific volume of the solid amorphous dispersion particles. As shown in Table 3, the amount of residual solvent in the solid amorphous dispersion particles was lowest at a condenser outlet temperature of -1.2°C (Example 3). At lower condenser outlet temperatures, and thus lower solvent vapor pressures in the drying gas, the residual solvent amount increases. Likewise, at a higher outlet condenser temperature of 8.9°C (Example 4), the residual solvent level increases to 4.8 wt%. Thus, including a small amount of solvent vapor in the drying gas can yield a lower amount of residual solvent in the solid amorphous dispersions than using a dry drying gas. Specific volume of the solid amorphous dispersion particles also decreased with increasing amounts of solvent vapor in the drying gas.

EXAMPLES 5-6

These examples demonstrate an improved process for forming a solid amorphous dispersion of Drug 1 in a concentration-enhancing polymer, using a Niro PSD-2 portable spray-drier with recirculated drying gas. The solid amorphous dispersions were made by forming spray solutions containing 4 wt% Drug 1 and 12 wt% HPMCAS (AQUOT-MG available from Shin Etsu, Tokyo, Japan) in acetone, and mixing using a low shear impellar. The spray solutions were spray dried using a Niro PSD-2 drying chamber equipped with a pressure nozzle (Spraying Systems

SK 70-27 with a 60° inverted cone face) and a DPH gas disperser from Niro, Inc. The spray conditions are shown in Table 4 below.

Table 4

Example	Drying gas flow (m ³ /hr)	Liquid feed rate (kg/hr)	Nozzle pressure (psi)	Inlet Temp. (°C)	Outlet Temp. (°C)	Condenser Outlet Temp. (°C)	Acetone Partial Pressure (mmHg)
5	530	70	700	115	40	-20	22.0
6	560	70	700	102	40	0	70.1

The properties of the solid amorphous dispersions after spray drying were as follows:

Table 5.

Bulk Properties	Exp 5	Exp 6
Bulk Specific Volume (cc/g)	4.2	3.9
Tapped Specific Volume (cc/g)	2.5	2.3
Hausner Ratio	1.68	1.70
Mean Particle Diameter (μm)	74	77
D ₁₀ , D ₅₀ , D ₉₀ (μm)	26, 67, 134	23, 64, 131
Span (D ₉₀ -D ₁₀)/D ₅₀	1.60	1.68
Residual Acetone	5.4%	3.5%

Examples 5 and 6 show again that as condenser outlet temperature is increased from -20°C to 0°C (Example 5 to Example 6), the increase in acetone vapor concentration in the drying gas leads to a reduction in residual solvent and bulk specific volume.

Example 7

A spray solution comprising 4 wt% Drug 1, 12 wt% of the polymer hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, and 84 wt% of the solvent acetone is

sprayed using the spray drying system of Example 5. The nozzle pressure is maintained from 500 to 800 psi, preferably from 600 to 700 psi. The pressure in the drying chamber is maintained in a range from 175 to 325 mmWC, preferably 225 to 325 mmWC. The temperature of the drying gas entering the dryer inlet is heated to a temperature at the inlet of from 90 to 150 °C, preferably from 100 to 130°C. The feed rate of the spray solution is set at from 50 to 85 kg/hr, more preferably from 60 to 75 kg/hr. The drying gas flow rate is set at from 400 to 500 m³/hr, preferably from 470 to 480 m³/hr. The inlet temperature and spray solution feed rate are controlled to maintain an outlet temperature of from 35 to 45°C, preferably from 38 to 42°C. The solid amorphous dispersion particles are collected in a cyclone having a differential pressure of from 90 to 170 mmWC, preferably from 110 to 150 mmWC. The drying gas is recirculated through a condenser, and the condenser outlet temperature is maintained at from -30 to 0°C, preferably from -25 to -15°C.

15

Example 8

A spray solution comprising 4 wt% Drug 1, 12 wt% of the polymer hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, and 84 wt% of the solvent acetone is sprayed into drying chamber having a volume of about 21 m³. The atomizer is a pressure nozzle having an internal wall defining a tapered cone shaped surface adjacent to the exit orifice. The nozzle pressure is maintained from about 2,000 to about 3,000 psi. The pressure in the drying chamber is maintained in a range from about 0 to 800 mmWC. The temperature of the drying gas entering the dryer inlet is heated to a temperature at the inlet of from 100 to 200°C, preferably from 120 to 160°C. The feed rate of the spray solution is set at from 400 to 500 kg/hr. The drying gas flow rate is set at from 2000 to 2500 m³/hr. The inlet temperature and spray solution feed rate are controlled to maintain an outlet temperature of from 35 to 45°C, preferably from 38 to 42°C. The solid amorphous dispersion particles are collected in a cyclone. The drying gas is recirculated through a condenser, and the condenser outlet temperature is maintained at from -30 to 0°C, preferably from -25 to -15°C.

30

CLAIMS

1. A process for forming a pharmaceutical composition comprising a solid amorphous dispersion comprising a drug and a polymer, comprising the steps of:

5

- (a) providing a drying apparatus having an atomizer connected to a drying chamber, said drying chamber having an inlet and an outlet;
- (b) forming a spray solution by dissolving said low-solubility drug and said polymer in a solvent, wherein said polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, carboxy methyl ethyl-cellulose, cellulose acetate phthalate, and cellulose acetate trimellitate;
- (c) spraying said spray solution through said atomizer into said chamber to form droplets having a volume average size of less than 500 μm ;
- (d) flowing a drying gas through said inlet at a flow rate and a temperature T_{IN} such that said droplets solidify in less than about 20 seconds to form said solid amorphous dispersion of said low-solubility drug in said polymer;
- (e) wherein said solid amorphous dispersion of said low-solubility drug in said polymer provides either concentration enhancement or faster dissolution of said low-solubility drug in an aqueous use environment relative to a control composition consisting of said low-solubility drug alone;

10

15

20

25

wherein a feed rate of said spray solution is at least 10 kg/hr, and said feed rate of said spray solution and said T_{IN} of said drying gas are controlled so that said drying gas at said outlet has a temperature T_{OUT} , and said T_{OUT} is less than said boiling point of said solvent.

30

2. A process for forming a pharmaceutical composition comprising a solid amorphous dispersion comprising a drug and a polymer, comprising the steps of:

92/38

- (a) providing a drying apparatus having an atomizer connected to a drying chamber, said drying chamber having an inlet and an outlet;
- (b) forming a spray solution by dissolving said low-solubility drug and said polymer in a solvent, wherein said low-solubility drug is selected from the group consisting of CETP inhibitors and anti-virals;
- (c) spraying said spray solution through said atomizer into said chamber to form droplets having a volume average size of less than 500 μm ;
- (d) flowing a drying gas through said inlet at a flow rate and a temperature T_{IN} such that said droplets solidify in less than about 20 seconds to form said solid amorphous dispersion of said low-solubility drug in said polymer;
- (e) wherein said solid amorphous dispersion of said low-solubility drug in said polymer provides either concentration enhancement or faster dissolution of said low-solubility drug in an aqueous use environment relative to a control composition consisting of said low-solubility drug alone;

wherein a feed rate of said spray solution is at least 10 kg/hr, and said feed rate of said spray solution and said T_{IN} of said drying gas are controlled so that said drying gas at said outlet has a temperature T_{OUT} , and said T_{OUT} is less than said boiling point of said solvent.

3. The process of claim 1 or 2 wherein said T_{OUT} is at least 5°C less than said boiling point of said solvent.

4. The process of claim 1 or 2 wherein said T_{OUT} is at least 10°C greater than a dewpoint of said solvent in said drying chamber.

5. The process of claim 1 or 2 wherein said T_{OUT} is less than a glass transition temperature of said solid amorphous dispersion.

6. The process of claim 1 or 2 wherein said drying gas further comprises said solvent in vapor form.

7. The process of claim 1 or 2 further comprising a drying gas recirculation system to recirculate at least a portion of said drying gas from said outlet to said inlet, and said recirculation system comprises a solvent removal system.

5

8. The process of claim 7 wherein said drying gas exiting said solvent removal system has a solvent dewpoint of less than 20°C.

9. The process of claim 1 or 2 wherein said ratio of said flow rate of said drying gas to said spray solution feed rate is at least 4 m³/kg.

10

10. The process of claim 1 or 2 wherein said atomizer is a pressure nozzle, said pressure nozzle defining a tapered-cone-shaped surface adjacent said exit orifice.

15

11. The process of claim 1 or 2 wherein said spray solution has a feed rate of at least 200 kg/hr.

12. The process of claim 1 or 2 wherein said T_{IN} ranges from 90 to 130°C and said T_{OUT} ranges from 35 to 45 °C.

20

13. The process of claim 1 or 2 wherein said solid amorphous dispersion has a residual solvent content of less than 10 wt% and a specific volume of less than 10 cc/g.

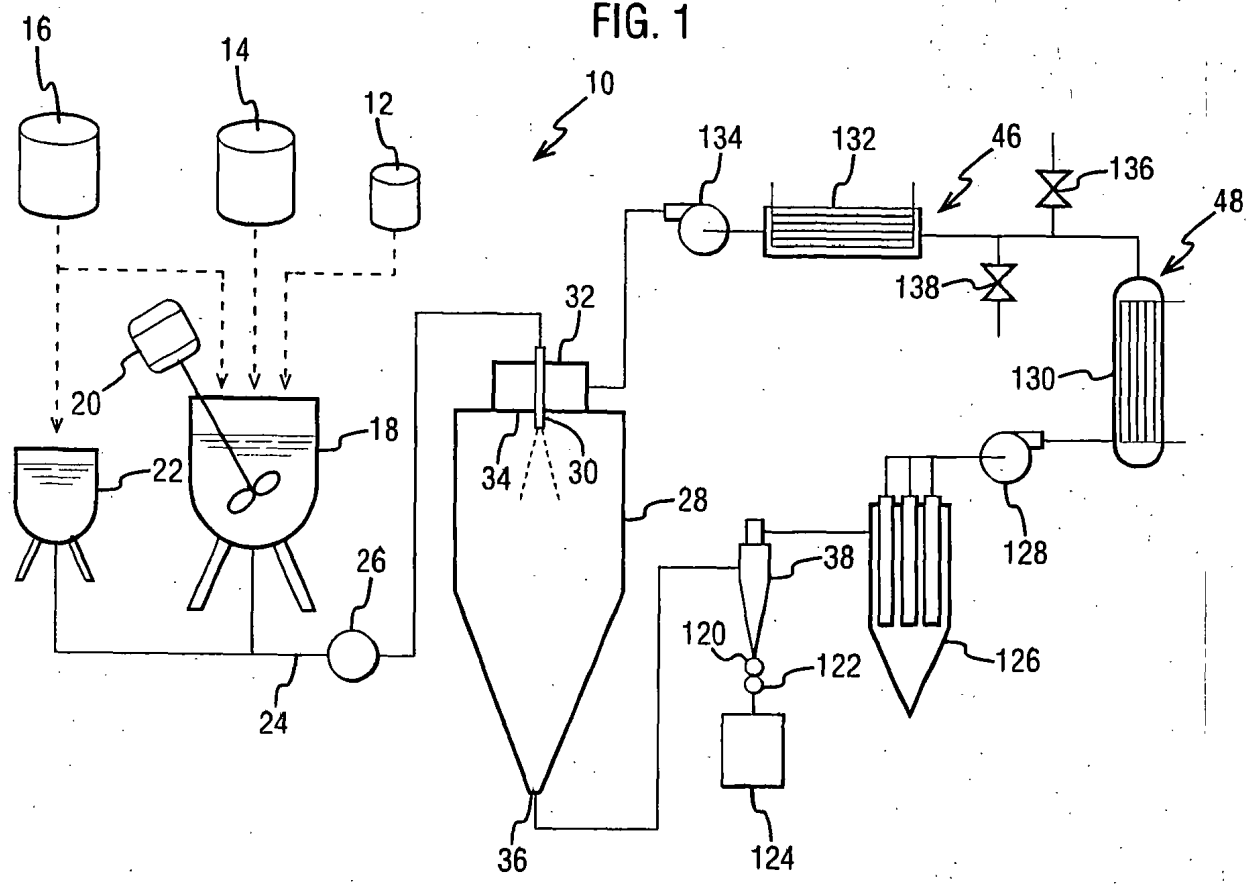
25

14. The process of claim 1 wherein said low-solubility drug is torcetrapib and said polymer is hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate.

15. The product of the process of any one of claims 1-14.

30

FIG. 1



sl
640

FIG. 2

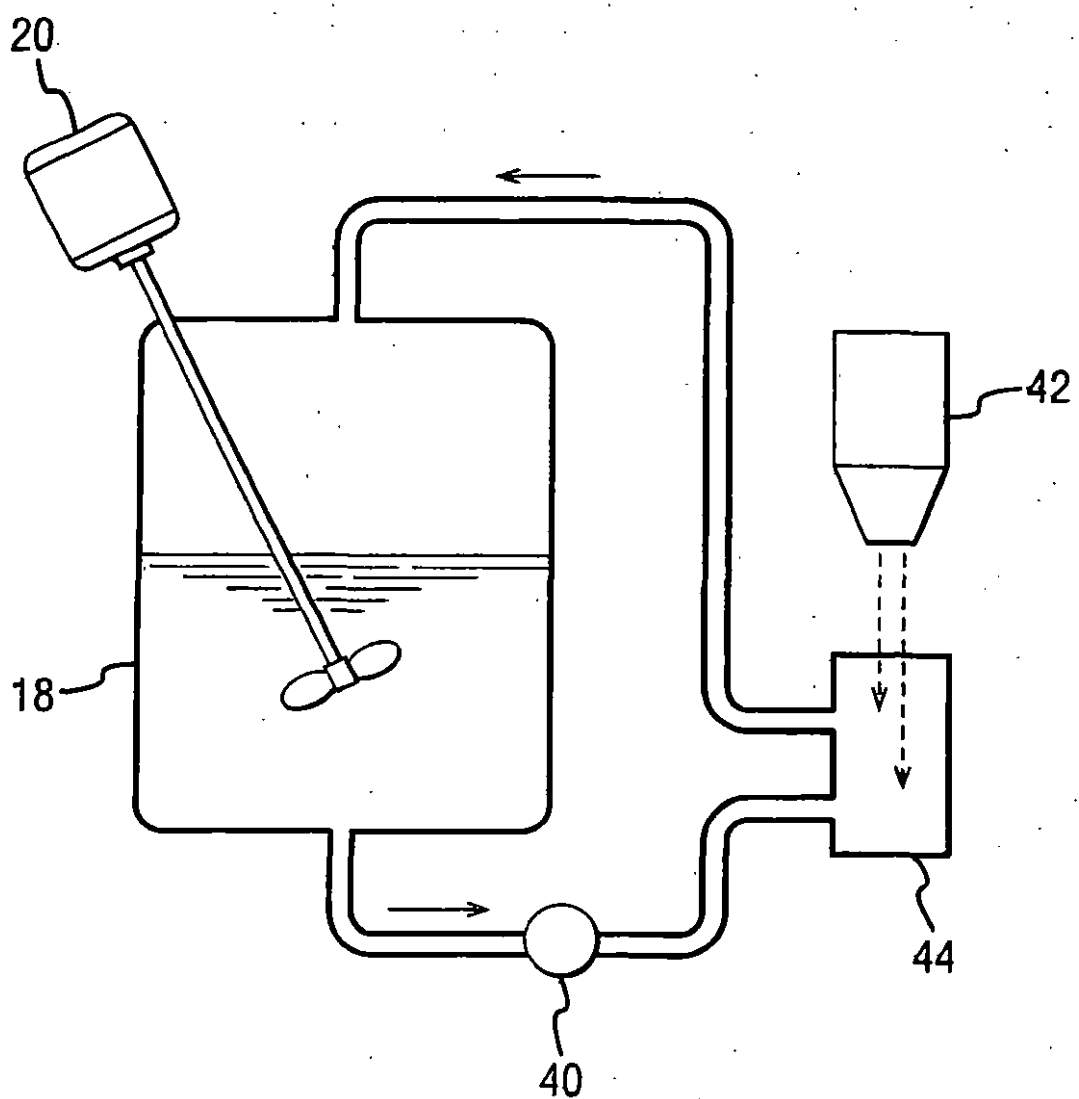
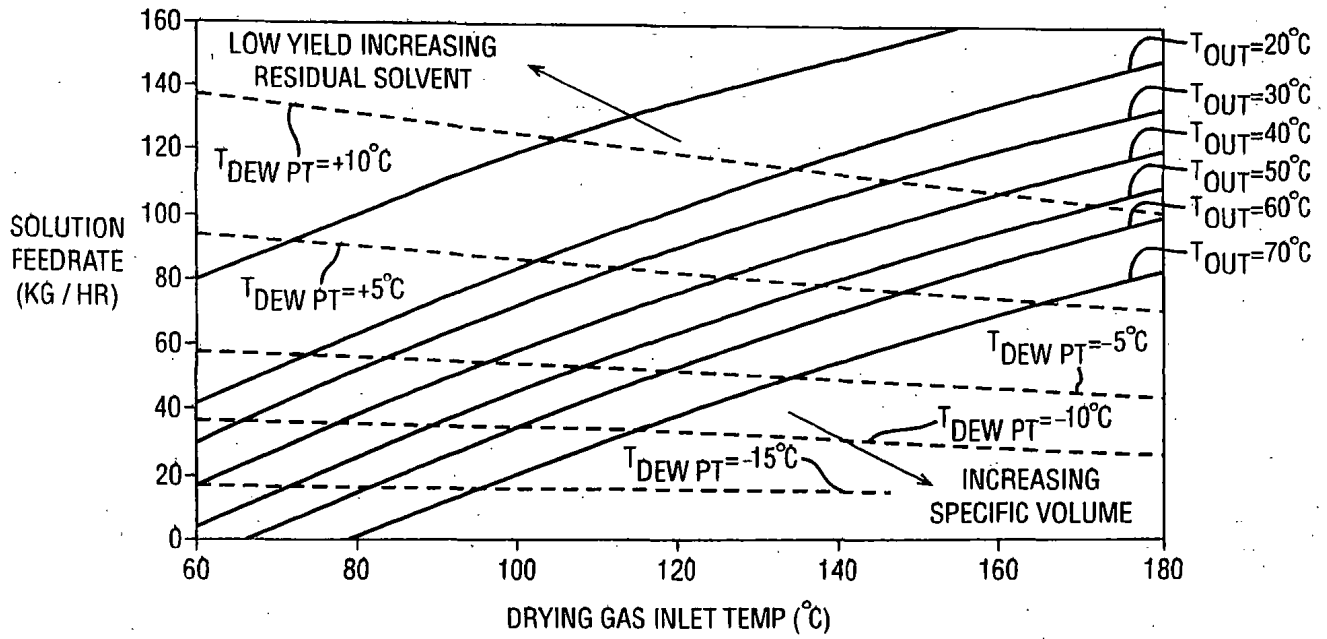


FIG. 3



[Handwritten signature]

42

4/6

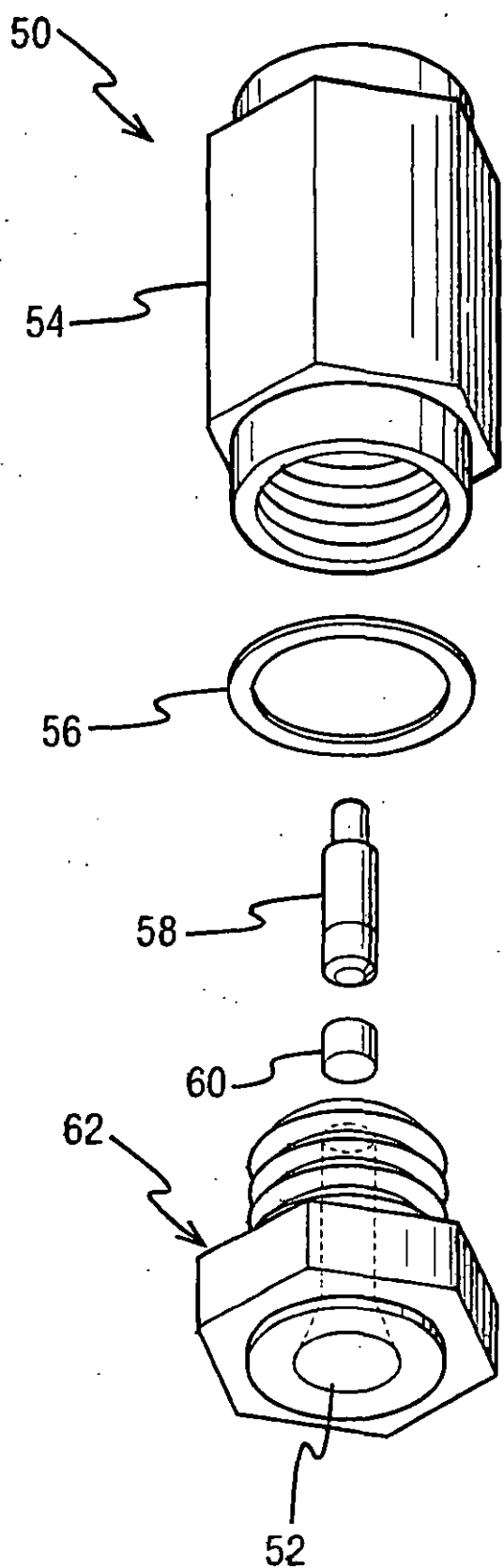


FIG. 4

42
43

5/6

FIG. 5

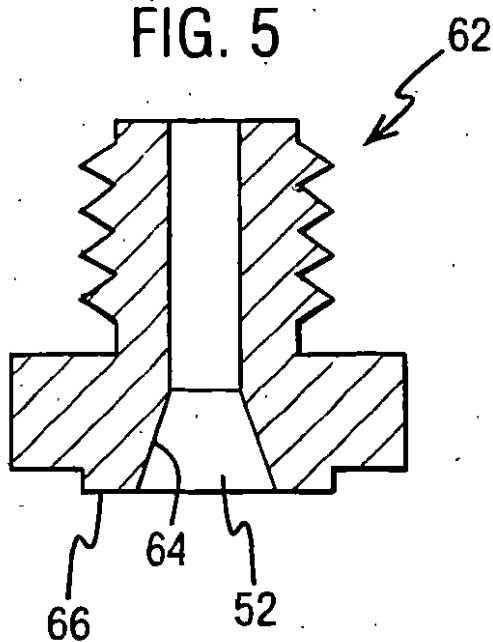
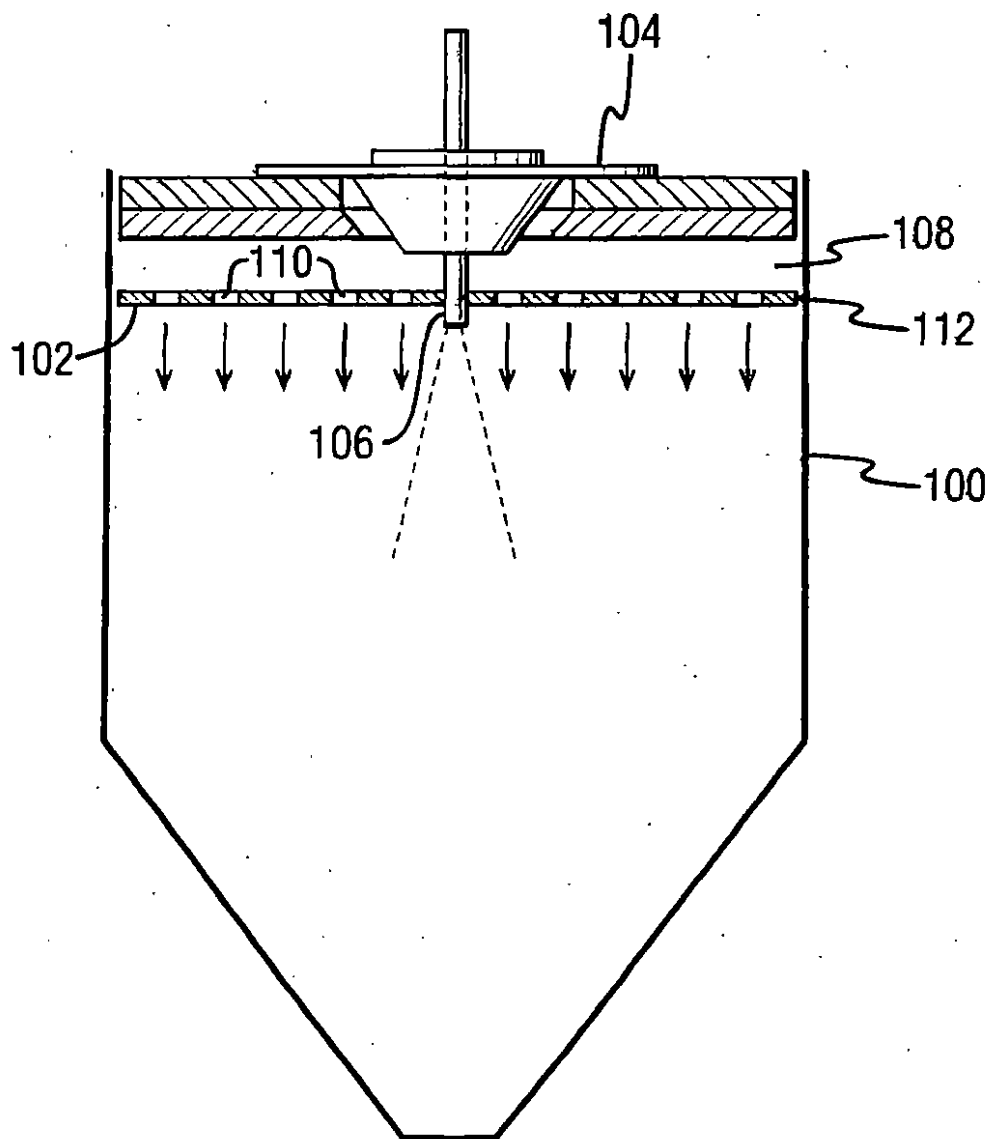
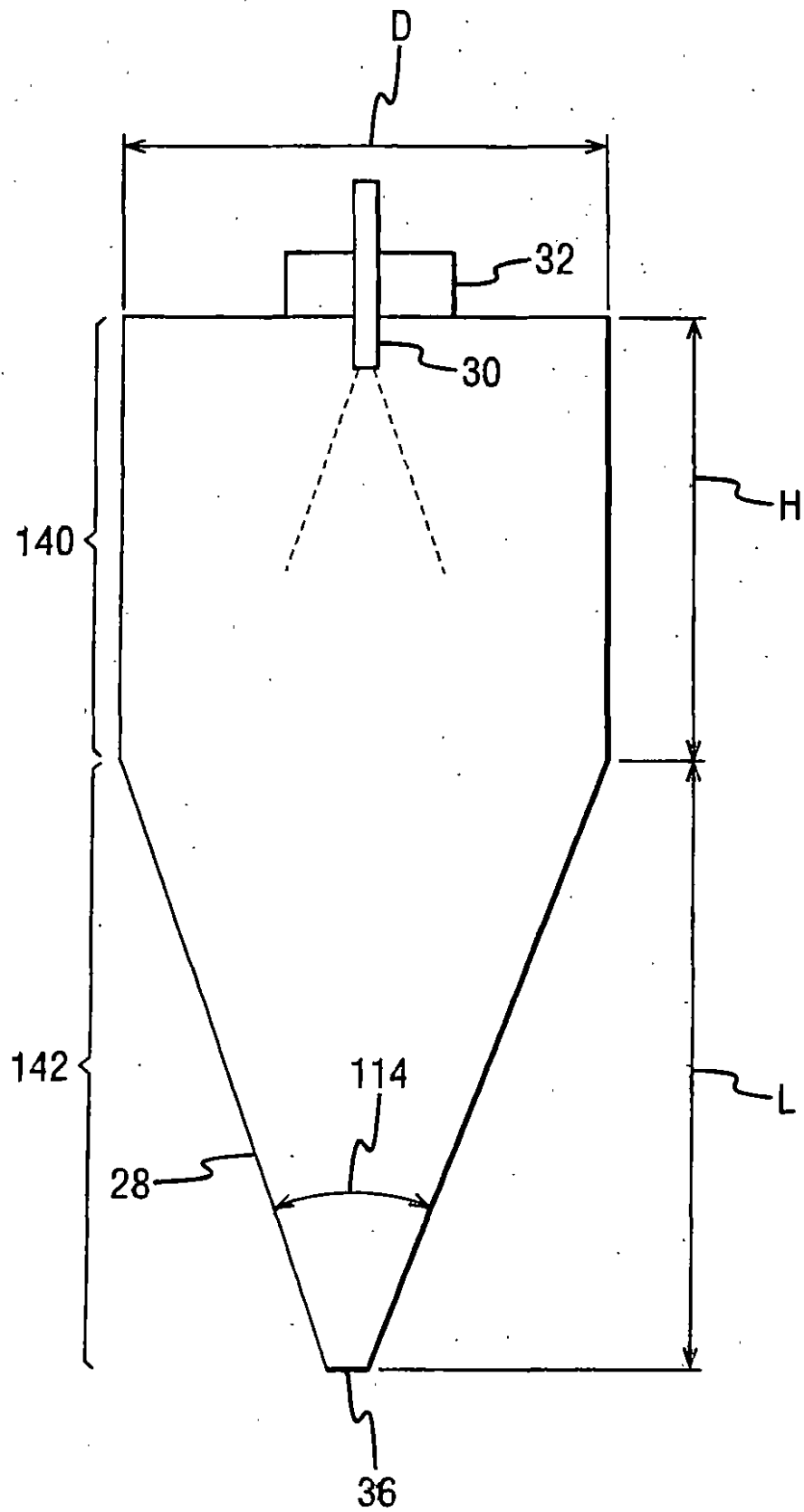


FIG. 6



Handwritten signature and number 44

FIG. 7



45

**PROCEDIMIENTOS DE SECADO POR PULVERIZACIÓN PARA LA
FORMACIÓN DE DISPERSIONES SÓLIDAS AMORFAS DE FÁRMACOS Y
POLÍMEROS**

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un procedimiento de secado por pulverización para la formación de composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida amorfa de un fármaco de solubilidad baja y un polímero.

Se desea a veces formar una dispersión sólida amorfa de un fármaco y un polímero. Una razón para la formación de dispersiones sólidas amorfas es que la concentración de fármaco disuelto en agua de un fármaco poco soluble en agua se puede mejorar mediante la formación de una dispersión amorfa del fármaco y un polímero. Por ejemplo, Curatolo y col., describen en el documento EP 0 901 786 A2 la formación de dispersiones secadas por pulverización farmacéuticas de fármacos escasamente solubles y del polímero de hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato. Tales dispersiones sólidas amorfas de fármaco y polímero proporcionan mayores concentraciones de fármaco disuelto en una solución acuosa en comparación con el fármaco en forma cristalina. Tales dispersiones sólidas amorfas rinden mejor cuando el fármaco está dispersado de forma homogénea en todo el polímero.

Aunque los procedimientos de secado por pulverización son bien conocidos, el secado por pulverización de dispersiones sólidas amorfas proporciona un número de desafíos únicos. El secado por pulverización incluye la disolución del fármaco y polímero en un disolvente para formar una solución para pulverizar, atomización de la solución para pulverizar para formar gotas, y

luego evaporación rápida del disolvente de las gotas para formar la dispersión amorfa sólida en forma de pequeñas partículas. Las partículas de la dispersión amorfa sólida son preferiblemente dispersiones sólidas homogéneas de fármaco amorfo en el polímero. Frecuentemente es deseable que la cantidad de fármaco en la dispersión sólida amorfa sea mayor que la solubilidad del fármaco en el polímero (en ausencia del disolvente), a la vez que el fármaco se presenta dispersado de forma homogénea en el polímero más que separado en dominios ricos en fármaco. Tales dispersiones sólidas amorfas homogéneas se denominan "termodinámicamente inestables". Para formar tales dispersiones mediante secado por pulverización, el disolvente se debe evaporar rápidamente a partir de las gotas de solución para pulverizar, con lo que se consigue una dispersión amorfa sólida homogénea. Sin embargo, la evaporación rápida del disolvente tiende a dar lugar a partículas que son bien muy pequeñas, presentan muy baja densidad (alto volumen específico), o ambos. Tales propiedades de partícula pueden llevar a dificultades de manipulación del material y a la formación de formas de dosificación que contienen las partículas de dispersión amorfa sólida.

Por el contrario, las condiciones de secado que tienden a favorecer partículas de mayor tamaño, más densas, pueden dar lugar a otros problemas. En primer lugar, la evaporación lenta del disolvente de las gotas de solución para pulverizar puede dejar que el fármaco se separe del polímero durante la evaporación de las gotas, llevando a dispersiones no homogéneas de fase separada. Es decir, la dispersión sólida contiene una fase rica en fármaco y una fase rica en polímero. En segundo lugar, las condiciones de secado que favorezcan partículas grandes, densas pueden dar lugar a altas

cantidades de disolvente residual en la dispersión sólida amorfa. Esto es indeseable al menos por dos razones. Primero, las altas cantidades de disolvente residual en las partículas de dispersión sólida amorfa pueden dar lugar a dispersiones no homogéneas en las que la fase de fármaco se separa de la del polímero. Segundo, como la cantidad de disolvente residual aumenta, el producto generado a partir de secado por pulverización disminuye debido al secado incompleto de las gotas, lo cual permite a las gotas húmedas pegarse a diversas partes del secador. El polímero y fármaco que se pegan a las superficies del secador no solo disminuyen los rendimientos, sino que también pueden desprenderse de la superficie y estar presentes en el producto como partículas o costras de gran tamaño, no homogéneas. Tal material presenta frecuentemente mayores cantidades de impurezas si el material está expuesto a altas temperaturas durante más tiempo que la mayoría del material secado por pulverización.

Además, la producción de grandes cantidades de partículas de dispersión sólida amorfa para fines comerciales requiere que se deban usar grandes volúmenes de disolvente. El procedimiento usado para secar por pulverización grandes cantidades de solución para pulverizar debe ser capaz de equilibrar la necesidad de evaporar rápidamente el disolvente para formar dispersiones sólidas amorfas homogéneas con la necesidad de formar partículas que presenten las cantidades deseadas de disolvente residual y características de manipulación.

Finalmente, es frecuentemente deseable utilizar un gas de secado tal como nitrógeno que sea inerte y reduzca el potencial de incendio o explosiones. Es deseable minimizar el uso de tales gases debido al coste, así

117
48

...como también minimizar la cantidad de disolvente descargado como vapor en tales gases tras el uso.

De acuerdo con esto, existe aún una necesidad de un procedimiento de secado por pulverización para preparar composiciones farmacéuticas de dispersiones sólidas amorfas que comprende fármacos de solubilidad baja y polímeros que sea capaz de proporcionar grandes cantidades de dispersiones sólidas amorfas secadas por pulverización que sean homogéneas, densas y presenten bajo contenido en disolvente residual.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto, se proporciona un procedimiento para la formación de una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida amorfa que comprende un fármaco y un polímero, que comprende las siguientes etapas. Se proporciona un aparato de secado que presenta un atomizador conectado a una cámara de secado, presentando la cámara de secado una entrada y una salida. Se forma una solución para pulverizar mediante la disolución del fármaco de solubilidad baja y del polímero en un disolvente (el fármaco de baja solubilidad presenta una solubilidad baja en soluciones acuosas como se define a continuación). La solución para pulverizar se pulveriza a través del atomizador en la cámara para formar gotas que presentan un tamaño medio en volumen inferior a 500 μm . Se hace fluir un gas de secado a través de la entrada a un caudal y a una temperatura T_{in} tal que las gotas solidifican en menos de aproximadamente 20 segundos. La velocidad de alimentación de la solución para pulverizar es al menos 10 kg/hr, y la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar y la T_{in} del gas de

7/10/49

secado se controlan de modo que el gas de secado en la salida presenta una temperatura T_{out} que es inferior al punto de ebullición del disolvente.

Los inventores han encontrado que aunque las propiedades de la dispersión secada por pulverización pueden variar en gran medida dependiendo de las condiciones del secado por pulverización, la temperatura del gas de secado de escape a la salida, T_{out} , parece ser crítica sin embargo para producir dispersiones sólidas amorfas que sean homogéneas, que presenten poco disolvente residual y que sean densas. Así pues, cuando se aumenta la escala del procedimiento de secado por pulverización a volúmenes mayores de solución para pulverizar y mayores volúmenes de gas de secado, los caudales de cada uno se deberían controlar de forma que se mantenga la T_{out} por debajo del punto de ebullición del disolvente.

Los inventores han encontrado que para formar dispersiones sólidas amorfas que sean sustancialmente homogéneas, que sean densas, y que presenten bajos contenidos de disolvente residual, es deseable el secar por pulverización la solución para pulverizar bajo condiciones que sean relativamente frías y secas. Así pues, la presente invención contrasta con los procedimientos de secado por pulverización convencionales que emplean condiciones de secado con calor para evaporar rápidamente el disolvente. De forma convencional, para maximizar la producción del producto a partir de un aparato de secado por pulverización, se alimenta la solución para pulverizar al aparato en el límite de la capacidad del aparato de secado. Debido a que el caudal del gas de secado está restringida por el aparato de secado, el gas de secado se calienta a temperaturas muy altas para proporcionar suficiente energía para evaporar el disolvente. Como se describe con mayor detalle más

50

adelante, los inventores han encontrado que las condiciones de secado por pulverización con calor convencional no conducen a la producción de dispersiones sólidas amorfas que sean homogéneas, densas y presenten poco disolvente residual. En lugar de esto, la temperatura a la entrada del gas de secado y la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar se deberían controlar para mantener condiciones relativamente frías en la cámara de secado, determinada mediante la temperatura del gas de secado a la salida, T_{out} . Además, las condiciones se seleccionan para ser secas; esto es, presentan un exceso suficiente de gas de secado respecto a disolvente en la cámara de secado, de modo que el disolvente se evapora rápidamente a pesar de la menor temperatura del gas de secado a la entrada T_{in} . Una de las ventajas resultantes del presente procedimiento es que da lugar a una dispersión homogénea sólida amorfa homogénea con mayor proporción de fármaco a polímero que la posible con procedimientos de preparación convencionales.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para la formación de una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida amorfa que comprende un fármaco y un polímero, que comprende las siguientes etapas. Se proporciona un aparato de secado que presenta un atomizador conectado a una cámara de secado, la cámara de secado presenta una entrada y una salida. Se forma una solución para pulverizar mediante disolución del fármaco de baja solubilidad y el polímero en un disolvente. Se pulveriza la solución para pulverizar a través del atomizador en la cámara para formar gotas que presentan un tamaño medio en volumen inferior a 500 μm . Se hace fluir un gas de secado a través de la entrada a un caudal y a una

4051

temperatura T_{in} tales que las gotas solidifican en menos de aproximadamente 20 segundos. El gas de secado que penetra en la entrada comprende además el disolvente en forma de vapor. En una realización preferida de este aspecto, el gas de secado que sale de la cámara de secado por la salida es recirculado hasta la entrada a través de un sistema de recogida de disolvente, y el sistema de recogida del disolvente elimina sólo una parte del disolvente del gas secado antes de la reentrada del gas de secado a la entrada.

En otro aspecto de la invención, la T_{out} está entre 5 y 25° C por debajo del punto de ebullición del disolvente, y más preferiblemente T_{out} está entre 10 y 20° C por debajo del punto de ebullición del disolvente.

En otro aspecto, T_{out} es inferior a la temperatura de transición a la fase vítrea de la dispersión sólida amorfa con la cantidad de disolvente residual de la dispersión sólida amorfa que sale de la cámara de secado.

En otro aspecto, el punto de rocío del disolvente en la cámara de secado es sustancialmente inferior a T_{out} , y puede ser al menos 10° C, al menos 20° C, o incluso al menos 30° C inferior a T_{out} .

En otro aspecto de la invención, la solución para pulverizar se forma mediante mezcla del fármaco de baja solubilidad, polímero y disolvente en un dispositivo de mezcla separado tal como un dispersador de polvo.

En otro aspecto de la invención, el atomizador es una boquilla de presión. En una realización, la boquilla de presión define una superficie cónica interna adyacente al orificio de salida de la boquilla para reducir la deposición del material secado sobre la boquilla.

En otro aspecto de la invención la solución para pulverizar presenta una velocidad de alimentación alta. La velocidad de alimentación

5X
D
52

puede ser de al menos 50 kg/hr, al menos 100 kg/hr, o incluso al menos 200 kg/hr. En una realización, la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar es al menos de 400 a 600 kg/hr.

Los anteriores y otros objetivos, características y ventajas de la invención serán más fácilmente entendibles tras consideración de la siguiente descripción detallada de la invención.

La figura 1 es un dibujo esquemático de un sistema de secado por pulverización.

La figura 2 es un dibujo esquemático de una sistema de mezcla.

La figura 3 es un gráfico de isotermas para un conjunto de condiciones de secado por pulverización ejemplo.

La figura 4 es una vista del ensamblaje de una boquilla de presión.

La figura 5 es una vista en sección transversal del cuerpo de boquilla de la figura 4.

La figura 6 es una vista esquemática de un dispersor de gas.

La figura 7 es una vista esquemática en sección transversal de una cámara de secado ejemplo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a procedimientos de secado por pulverización para la formación de composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas amorfas homogéneas de un fármaco de baja solubilidad y un polímero, y en particular a procedimientos para el secado por pulverización de grandes volúmenes de una solución para pulverizar para

formar dispersiones sólidas amorfas en grandes cantidades. En el presente procedimiento se forman dispersiones sólidas amorfas homogéneas disolviendo primero el fármaco de baja solubilidad y el polímero en un disolvente para formar una solución para pulverizar. El disolvente se elimina luego rápidamente para formar una dispersión amorfa sólida.

La concentración de fármaco en la dispersión resultante formada por el procedimiento descrito en la presente invención puede estar por debajo de la solubilidad del fármaco en el polímero (a temperatura ambiente). Tales dispersiones se denominan dispersiones termodinámicamente estables y son normalmente homogéneas; esto es, el fármaco se dispersa sustancialmente de forma homogénea en el polímero a nivel molecular y así se puede ver como una solución sólida.

Frecuentemente, es deseable formar dispersiones en las que la concentración de fármaco en el polímero está en exceso de su solubilidad pero que son aún homogéneas. Tales dispersiones se denominan termodinámicamente inestables. La clave para la formación de dispersiones sólidas amorfas homogéneas que sean termodinámicamente inestables es eliminar rápidamente el disolvente. Si el disolvente se elimina de la solución para pulverizar en una escala de tiempo que es más rápida que la escala de tiempo a la que la fase de fármaco y polímero se separan de la solución para pulverizar cuando el disolvente se evapora, entonces las dispersiones sólidas amorfas homogéneas se pueden formar incluso a pesar de que la concentración de fármaco en el polímero esté por encima de su solubilidad y es por tanto termodinámicamente inestable. Sin embargo, la velocidad a la que el disolvente se elimina afecta en gran medida las propiedades físicas de las

BSA

~~—dispersiones sólidas amorfas resultantes. Las propiedades deseadas de las~~
dispersiones sólidas amorfas y las condiciones del secado por pulverización
necesarias para conseguir estas propiedades se describen con más detallan a
continuación.

DISPERSIONES SÓLIDAS AMORFAS

I. Propiedades deseadas de las dispersiones sólidas amorfas

Con el fin de conseguir un aumento en la concentración del fármaco de baja solubilidad en un entorno de uso acuoso, la dispersión sólida amorfa debería presentar distintas propiedades. Un entorno de uso acuoso puede ser un entorno de uso in vitro, tal como un medio de ensayo en disolución, o un entorno de uso in vivo, tal como el tracto GI (gastrointestinal). El grado de aumento en la concentración de fármaco disuelto se describe con más detalle a continuación, pero en general la dispersión, cuando se administra a un entorno de uso acuoso, proporciona al menos de forma temporal una concentración de fármaco disuelto en el entorno de uso que es superior a la solubilidad de la forma cristalina del fármaco en el entorno de uso. Las dispersiones sólidas amorfas que proporcionan un aumento en la concentración en un entorno de uso presentan las siguientes características: (1) la dispersión sólida es "sustancialmente homogénea"; (2) el fármaco es "sustancialmente amorfo"; (3) la dispersión sólida presenta una carga en fármaco relativamente alta; y (4) la dispersión sólida presenta un contenido en disolvente residual bajo.

1. Sustancialmente homogénea

Tal como se usa en la presente invención, "sustancialmente

98
55

homogénea" significa que el fármaco presente en dominios amorfos relativamente puros dentro de la dispersión sólida amorfa es relativamente poco, del orden de menos de un 20%. Preferiblemente la cantidad de fármaco presente en los dominios amorfos puros es inferior a un 10% de la cantidad total de fármaco. En las dispersiones sustancialmente homogéneas el fármaco se dispersa tan homogéneamente como sea posible en todo el polímero y se puede pensar en una solución sólida de fármaco dispersado en el(los) polímero(s). Aunque la dispersión puede presentar algunos dominios ricos en fármaco, se prefiere que la dispersión en sí misma presente una temperatura de transición a la fase vítrea (T_g) que demuestra que la dispersión es sustancialmente homogénea. Esto contrasta con una mezcla física simple de partículas de fármaco amorfas puras y partículas de polímero amorfas puras que muestran en general dos T_g distintas, una la del fármaco y otra la del polímero. T_g tal como se usa en la presente invención es la temperatura característica en la que el material vítreo, con calentamiento gradual, sufre un cambio físico relativamente rápido (por ejemplo, de 10 a 100 segundos) desde el estado vítreo a un estado gomoso.

Con el fin de mantener la homogeneidad de la dispersión sólida amorfa con el tiempo, se desea que la T_g de la dispersión sólida amorfa sea superior que la temperatura de almacenamiento. La movilidad del fármaco en la dispersión sólida amorfa es dependiente de la T_g de la dispersión sólida amorfa. Movilidad se refiere a la capacidad del fármaco para difundir a través del material sólido. Cuando la movilidad del fármaco en la dispersión sólida amorfa es alta, el fármaco puede sufrir separación de fase de la solución sólida homogénea de fármaco y de polímero para formar dominios ricos en fármaco

15
56

separados. Tales dominios ricos en fármaco pueden a su vez cristalizar. En tales casos, las dispersiones resultantes no homogéneas tienden a proporcionar menores concentraciones de fármaco disuelto en una solución acuosa y menor biodisponibilidad respecto a las dispersiones sólidas amorfas homogéneas. La movilidad del fármaco se reduce de forma drástica cuando la T_g de la dispersión sólida amorfa está por encima de la temperatura ambiente. En particular, es preferible que la T_g de la dispersión sólida amorfa sea al menos de 40° C y preferiblemente al menos de 60° C. Debido a que la T_g es una función del contenido en agua y disolvente de la dispersión sólida amorfa, lo cual es a su vez una función de la humedad relativa (RH) a la que está expuesta la dispersión sólida amorfa, estos valores de T_g se refieren a la T_g de la dispersión sólida amorfa que contiene agua en una cantidad que está en equilibrio con la RH equivalente a la que se encuentra durante el almacenamiento. Preferiblemente, la T_g de la dispersión sólida amorfa es al menos 40° C y preferiblemente al menos 60° C, medido a una RH del 50%. Cuando el fármaco en sí mismo presenta una T_g relativamente baja (de aproximadamente 70° C o inferior) se prefiere que el polímero de la dispersión presente una T_g de al menos 40° C a una RH del 50%, preferiblemente de al menos 70° C y más preferiblemente superior a 100° C.

2. Sustancialmente amorfo

Además, el fármaco en la dispersión es "sustancialmente amorfo". Tal como se usa en la presente invención, "sustancialmente amorfo" significa que la cantidad de fármaco en forma amorfa es al menos de un 75% en peso; esto es, la cantidad de fármaco cristalino presente no excede de aproximadamente un 25% en peso. Más preferiblemente, el fármaco en la

5b
57

dispersión es "casi completamente amorfo", lo que significa que al menos un 90% en peso del fármaco es amorfo, o que la cantidad de fármaco en forma cristalina no supera un 10% en peso. Las cantidades de fármaco cristalino se pueden medir mediante difracción en polvo de rayos X, análisis por microscopio de barrido electrónico (SEM), calorimetría de barrido diferencial (DSC) o cualquier otra medida cuantitativa convencional.

Para obtener la cantidad máxima de concentración de fármaco disuelto y la mejora en biodisponibilidad, de forma particular tras almacenamiento durante largos periodos antes de su uso, se prefiere que el fármaco permanezca, en la medida de lo posible, en el estado amorfo. Los inventores han encontrado que esto es consigue mejor cuando la temperatura de transición a la fase vítrea, T_g , de la dispersión sólida amorfa está sustancialmente por encima de la temperatura de almacenamiento de la dispersión como se describió anteriormente.

3. Cantidad de fármaco

Con el fin de reducir la cantidad de material inactivo a dosificar, se desea normalmente que el fármaco esté presente en la dispersión sólida amorfa en una cantidad que sea tan grande como sea posible siempre y cuando se consiga una dispersión que vaya bien (por ejemplo, que aumente la concentración de fármaco disuelto en un entorno de uso y la biodisponibilidad cuando se dosifica a un animal, tal como un mamífero). La cantidad de fármaco relativa a la cantidad de polímero presente en las dispersiones sólidas amorfas de la presente invención depende del fármaco y del polímero. Frecuentemente, la cantidad de fármaco presente es superior a la solubilidad del fármaco en el polímero. La presente invención permite que el fármaco esté presente en la

B58

dispersión sólida amorfa en una cantidad superior a su solubilidad en el polímero a la vez que está aún dispersado de forma homogénea. La cantidad de fármaco puede variar ampliamente desde una proporción en peso fármaco a polímero de 0,01 a aproximadamente 49 (por ejemplo, de un 1% en peso de fármaco a un 98% en peso de fármaco). Sin embargo, en la mayoría de los casos se prefiere que la proporción de fármaco a polímero sea al menos aproximadamente 0,05 (4,8% en peso de fármaco), más preferiblemente al menos de 0,10 (9% en peso de fármaco) e incluso más preferiblemente al menos de aproximadamente 0,25 (20% en peso de fármaco). Pueden ser posible mayores relaciones dependiendo de la elección de fármaco y polímero, tal como al menos 0,67 (40% en peso de fármaco). Sin embargo, en algunos casos, el grado de potenciación en la concentración disminuye a altas cargas de fármaco, y de ahí que la proporción de fármaco a polímero pueda ser para algunas dispersiones inferior a aproximadamente 2,5 (71% en peso de fármaco), y puede incluso ser inferior a aproximadamente 1,5 (60% en peso de fármaco).

Además, la cantidad de fármaco y polímero en la dispersión es preferiblemente relativamente alta respecto a otros excipientes. De forma colectiva, el fármaco y el polímero comprenden preferiblemente al menos un 80% en peso de la dispersión, y pueden comprender al menos un 90% en peso, y hasta un 100% en peso de la dispersión sólida amorfa.

4. Bajo contenido en disolvente residual

Las dispersiones sólidas amorfas presentan también un bajo contenido en disolvente residual. Por contenido en disolvente residual se entiende la cantidad de disolvente presente en la dispersión sólida amorfa tras

el secado por pulverización, inmediatamente tras la salida del secador por pulverización. La presencia de disolvente en la dispersión disminuye la temperatura de transición a la fase vítrea de la dispersión. Así pues, la movilidad del fármaco en la dispersión, y de ahí su propensión a sufrir separación de fase y cristalización disminuye a medida que la cantidad de disolvente residual en la dispersión sólida amorfa disminuye. En general, el contenido en disolvente residual de la dispersión sólida amorfa debería ser inferior a aproximadamente un 10% en peso, preferiblemente inferior a aproximadamente un 5% en peso e incluso más preferiblemente inferior a un 3% en peso.

II. Tamaño y densidad deseadas de las dispersiones

Además de las propiedades descritas anteriormente, se desea también que las dispersiones sólidas amorfas presenten ciertas características para facilitar la manipulación y el procesamiento. Las dispersiones deberían presentar las siguientes características para facilitar la manipulación: (1) las dispersiones no deberían ser demasiado pequeñas; y (2) las dispersiones deberían ser densas.

1. Tamaño

En general, las dispersiones sólidas amorfas formadas mediante secado por pulverización salen de la cámara de secado como partículas pequeñas. Aunque el tamaño de partícula pequeño puede, en algunos casos, ayudar a la actuación de la disolución, las partículas muy pequeñas, de forma particular las finas (por ejemplo, menores de aproximadamente 1 μm en diámetro) pueden ser difíciles de manipular y procesar. En general, el tamaño medio de las partículas debería ser inferior a 500 μm en diámetro, y más

SA
60

preferiblemente inferior a 200 μm en diámetro, e incluso más preferiblemente inferior de 100 μm en diámetro. Un intervalo preferido de diámetro de partícula medio es de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 μm , y más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 μm . El tamaño de partícula se puede medir usando técnicas convencionales, tal como usando un aparato de dispersión de luz láser Malvern.

Preferiblemente, las dispersiones sólidas amorfas presentan una distribución de tamaño relativamente estrecha de forma que minimice la fracción de partículas que son muy pequeñas (inferiores a 1 μm). Las partículas pueden presentar un Span inferior a o igual a 3, y más preferiblemente inferior o igual a aproximadamente 2,5. Tal como se usa en la presente invención, "Span", se define como

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

en donde D_{10} es el diámetro correspondiente al diámetro de las partículas que hace que hasta un 10% del volumen total contenga partículas de diámetro igual o inferior, D_{50} es el diámetro correspondiente al diámetro de partículas que hace que hasta un 50% del volumen total contenga partículas de diámetro igual o menor, y D_{90} es el diámetro correspondiente al diámetro de partículas que hace que hasta un 90% del volumen total contenga partículas de diámetro igual o inferior.

2. Densidad

Las partículas deberían ser también suficientemente densas como para facilitar la manipulación y el posterior procesamiento en operaciones unitarias tales como mezclado en seco, granulaciones por vía seca o húmeda,

relleno de cápsulas o compresión en comprimidos. Las partículas de dispersión sólida amorfa deberían presentar una densidad que sea al menos 0,1 g/cc. La densidad se puede medir mediante recogida de una muestra representativa, determinando la masa, y luego determinando el volumen de la muestra en un cilindro graduado. Preferiblemente, las partículas presentan una densidad de al menos 0,15 g/cc y más preferiblemente superior a 0,2 g/cc. En otras palabras, el volumen específico aparente de las partículas no debería ser de más de 10 cc/g, preferiblemente inferior a 6,7 cc/g y preferiblemente inferior a 5 cc/g. Las partículas pueden presentar un volumen específico compactado inferior a o igual a aproximadamente 8 cc/g, más preferiblemente inferior a 5 cc/g e incluso más preferiblemente inferior a o igual a aproximadamente 3,5 cc/g. Las partículas pueden presentar una relación de Hausner inferior a o igual a aproximadamente 3, y más preferiblemente inferior a o igual a aproximadamente 2 (la relación Hausner es la relación del volumen específico aparente dividido por el volumen específico compactado).

PROCEDIMIENTO PARA EL SECADO POR PULVERIZACIÓN

El término secado por pulverización se usa convencionalmente y se refiere en sentido amplio a procedimientos que implican la ruptura de mezclas líquidas en pequeñas gotas (atomización) y la eliminación rápida del disolvente de las gotas en un recipiente en el que hay una fuerte fuerza impulsora de la evaporación del disolvente. En la figura 1 se muestra esquemáticamente un sistema de secado por pulverización 10 ejemplo. El sistema de secado por pulverización 10 incluye tanques o tolvas para el fármaco 12, polímero 14 y disolvente 16. El sistema 10 incluye un tanque 18

5A
62

para la mezcla de la solución para pulverizar usando un mezclador 20. La solución para pulverizar contiene el fármaco y el polímero disueltos en el disolvente. Se puede emplear un tanque de disolvente 22 opcional para ayudar en el procesamiento. El tanque 18 se une mediante un conducto de alimentación 24 que presenta una bomba 26 a la cámara de secado 28. La línea de alimentación 24 se une a un atomizador 30 localizado en la parte superior de la cámara 28. El atomizador 30 rompe la solución para pulverizar en gotas finas en la cámara de secado 28. Se introduce también en la cámara un gas de secado, tal como nitrógeno, a través de un dispersor de gas 32. El gas de secado entra en la cámara de secado 28 por una entrada 34. El disolvente se evapora desde las gotas en la cámara 28, formando las partículas de dispersión sólida amorfa de fármaco y polímero. Las partículas de dispersión sólida amorfa y el gas de secado de escape (el gas de secado y el disolvente evaporado ahora enfriados) salen de la cámara de secado 28 por una salida 36 en la parte inferior de la cámara de secado 28. Las partículas de dispersión sólida amorfa se pueden separar del gas de escape por medio de un ciclón 38 y otro dispositivo de recogida.

La solución para pulverizar y las condiciones de secado se deben elegir para equilibrar una variedad de factores. En primer lugar, la solución para pulverizar y las condiciones de secado deberían dar lugar a una dispersión sólida amorfa sustancialmente homogénea que presenta las características físicas descritas anteriormente. En segundo lugar, la solución para pulverizar y las condiciones de secado deberían permitir también la preparación eficiente de tales dispersiones a grandes volúmenes de solución para pulverizar. Las características de la solución para pulverizar y las condiciones de secado

2/63

— necesarias para conseguir estas dos metas se describen con más detalle a continuación.

I. Solución para pulverizar

La solución para pulverizar determina la carga de fármaco de la dispersión sólida amorfa resultante, y también influye en que la dispersión sólida amorfa sea homogénea y en la eficiencia de la producción de las dispersiones. La solución para pulverizar contiene al menos el fármaco, el polímero y el disolvente.

1. Cantidad de fármaco y polímero

Las cantidades relativas de fármaco y polímero disueltos en el disolvente se seleccionan para dar la proporción de fármaco a polímero deseada en la dispersión sólida amorfa resultante. Por ejemplo, si se desea una dispersión que tenga una proporción de fármaco a polímero de 0,33 (25% en peso de fármaco), entonces la solución para pulverizar comprende 1 parte de fármaco y 3 partes de polímero disueltas en el disolvente.

El contenido en sólidos disueltos totales de la solución para pulverizar es preferiblemente suficientemente alto de forma que la solución para pulverizar de lugar a una producción eficiente de las dispersiones sólidas amorfas. El contenido en sólidos disueltos totales se refiere a la cantidad de fármaco, polímero y otros excipientes disueltos en el disolvente. Por ejemplo, para formar una solución para pulverizar que presente un contenido en sólidos disueltos de un 5% en peso y que de lugar a una dispersión sólida amorfa que presente un 25% en peso de carga de fármaco, la solución para pulverizar comprendería un 1,25% en peso de fármaco, un 3,75% en peso de polímero y un 95% en peso de disolvente. El fármaco puede estar disuelto en la solución

— para pulverizar hasta el límite de solubilidad; no obstante, la cantidad disuelta es normalmente inferior a un 80% de la solubilidad del fármaco en la solución a la temperatura de la solución antes de la atomización. El contenido en sólidos disueltos puede variar de un 0,2% en peso a un 30% en peso dependiendo de la solubilidad del fármaco y del polímero en el disolvente. Para fármacos que presenten una buena solubilidad en el disolvente, la solución para pulverizar presenta preferiblemente un contenido en sólidos de al menos un 3% en peso, más preferiblemente al menos un 5% en peso, e incluso más preferiblemente al menos un 10% en peso. Sin embargo, el contenido en sólidos disueltos no debería ser demasiado alto, o en tal caso la solución para pulverizar puede ser demasiado viscosa para atomizarse de forma eficiente en gotas pequeñas. La viscosidad de la solución para pulverizar puede variar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50.000 mPa·s, y más típicamente de 10 a 2.000 mPa·s.

2. Selección del disolvente

En segundo lugar, el disolvente se selecciona para dar lugar a una dispersión sustancialmente homogénea que presente una cantidad de disolvente residual baja. El disolvente se selecciona en base a las siguientes características: (1) el fármaco y el polímero son ambos solubles, y preferiblemente presentan alta solubilidad en el disolvente; (2) el disolvente es relativamente volátil; y (3) la solución gelifica durante la eliminación del disolvente. Preferiblemente la solubilidad del fármaco en la solución es suficientemente alta de modo que el fármaco permanece soluble al contenido en sólidos en el que la solución gelifica.

a. Características de solubilidad

Con el fin de conseguir dispersiones que sean casi

65

completamente amorfas y sustancialmente homogéneas, el disolvente da lugar a una suspensión para pulverizar en la que el polímero y fármaco son ambos solubles y preferiblemente altamente solubles. El fármaco y el polímero deberían disolverse preferiblemente completamente en el disolvente en la solución para pulverizar antes de la atomización. Esto permite la mezcla íntima del polímero, fármaco y disolvente a nivel molecular. Preferiblemente el fármaco presenta una solubilidad en el disolvente a 25° C de al menos un 0,5% en peso, preferiblemente de al menos un 2,0% en peso y más preferiblemente de al menos un 5,0% en peso.

El polímero debería ser también altamente soluble en el disolvente. Sin embargo para los polímeros esto se indica mejor mediante la naturaleza de la solución que forma. De forma ideal se selecciona un disolvente que solvate el polímero suficientemente de modo que el polímero no esté altamente agregado y forme una solución visiblemente transparente. La agregación del polímero se manifiesta mediante la oscuridad o turbidez de la solución cuando la agregación es elevada y porque la solución dispersa grandes cantidades de luz. Así pues, la aceptabilidad de un disolvente se puede determinar mediante la medida de la turbiedad de la solución o la cantidad de luz dispersada como es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, para el polímero hidroxipropilmetilcelulosa acetato (HPMCAS), la acetona es una buena elección de disolvente, formando una solución transparente cuando el polímero se disuelve. Por contra, el etanol puro es una mala elección para el HPMCAS a los contenidos de sólidos disueltos reales, ya que solo una pequeña porción (aproximadamente de un 20 a un 30% en peso) del HPMCAS es soluble en etanol. Esto se demuestra a partir la naturaleza de la mezcla heterogénea

66

resultante que se genera cuando se usa etanol como disolvente: una solución transparente por encima una solución opaca de polímero gelificado, no disuelto. La buena solvatación también lleva a otra propiedad relacionada descrita a continuación, la gelificación. Si la solvatación es pobre el polímero precipita (se separa en un sólido pobre en disolvente y una solución pobre en polímero) más que gelifica, esto es, permanece como un material (polímero y disolvente) de fase única líquida altamente viscosa o sólida.

Los disolventes adecuados para el secado por pulverización pueden ser cualquier compuesto en el que el fármaco y el polímero sean mutuamente solubles. Los disolventes preferidos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol y butanol; cetonas tales como acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; y otros disolventes distintos tales como acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno, THF, éteres cíclicos y 1,1,1-tricloroetano. También se pueden usar disolventes de volatilidad menor tales como dimetilacetamida o dimetilsulfóxido. También se pueden usar mezclas de disolventes tales como metanol al 50% y acetona al 50%, así como mezclas con agua en tanto en cuanto el polímero y fármaco sean suficientemente solubles para hacer practicable el procedimiento de secado por pulverización. En algunos casos se puede desear añadir una pequeña cantidad de agua para ayudar a la solubilidad del polímero en la solución para pulverizar.

b. Punto de ebullición

Para conseguir una eliminación del disolvente rápida, y para mantener baja la cantidad de disolvente residual en la dispersión sólida amorfa resultante (preferiblemente por debajo de aproximadamente un 5% en peso) se

67

selecciona un disolvente relativamente volátil. Preferiblemente el punto de ebullición del disolvente es inferior a aproximadamente 200° C, más preferiblemente inferior a aproximadamente 150° C, y más preferiblemente inferior a aproximadamente 100° C. Cuando el disolvente es una mezcla de disolventes, hasta aproximadamente el 40% del disolvente puede comprender un disolvente de baja volatilidad. Preferiblemente en tal mezcla el punto de ebullición del otro componente es bajo (por ejemplo, menos de 100° C). El punto de ebullición para las mezclas de disolventes se puede determinar de forma experimental. Sin embargo, si el disolvente es demasiado volátil, el disolvente se evaporará demasiado rápido, dando lugar a partículas que presentan baja densidad a menos que la etapa de evaporación se lleve a cabo a una temperatura baja. La operación a condiciones en las que la temperatura del gas de secado de escape a la salida (T_{out}) sea inferior a aproximadamente 20° C es frecuentemente impracticable. En la práctica, la acetona (punto de ebullición 56° C) y el metanol (punto de ebullición a 65° C) van bien para una variedad de fármacos.

c. Gelificación

El disolvente se selecciona para provocar preferiblemente que las gotas atomizadas de fármaco, polímero y disolvente gelifiquen antes de la solidificación durante el procedimiento de evaporación. Inicialmente, la solución para pulverizar es una solución homogénea de fármaco y polímero disueltos en el disolvente. Cuando se pulveriza la solución para pulverizar en la cámara de secado la solución para pulverizar se atomiza en gotas líquidas. El disolvente comienza a evaporarse rápidamente de las gotas líquidas, provocando que la concentración del fármaco y polímero disueltos aumente en la gota. Debido a

6/8

que el disolvente continua evaporándose hay tres posibles situaciones: (1) la concentración de polímero en la gota supera el punto de gelificación del polímero de modo que forma un gel homogéneo; (2) la concentración del fármaco disuelto en la gota supera la solubilidad del fármaco en la solución en la gota, provocando que el fármaco sufra separación de fase de la solución; o (3) la concentración del polímero en la gota supera la solubilidad del polímero en la solución en la gota, provocando que el polímero sufra separación de fase de la solución. Las dispersiones sólidas amorfas homogéneas se forman lo más fácilmente cuando el disolvente y las concentraciones de polímero y fármaco se seleccionan de modo tal que cuando el disolvente se evapora, el polímero, fármaco y disolvente forman un gel homogéneo antes de la separación de fase de fármaco o de la precipitación del polímero. Por el contrario, si el fármaco o polímero sufren separación de fase antes de la gelificación del polímero, entonces es más difícil seleccionar las condiciones de secado por pulverización que darán una dispersión sustancialmente homogénea. La gelificación de la solución antes de alcanzar el límite de solubilidad del fármaco ralentiza en gran medida el proceso de separación de fase del fármaco, proporcionando un tiempo adecuado para la solidificación de las partículas en el procedimiento de secado por pulverización sin separación de fase significativa.

Mediante la selección de un disolvente que provoque que el polímero gelifique, la concentración del polímero superará el punto de gelificación del polímero cuando el disolvente se evapore de las gotas, dando lugar a un gel homogéneo de fármaco, polímero y disolvente. Cuando esto ocurre la viscosidad de la solución en la gota aumenta rápidamente,

inmovilizando el fármaco y el polímero en la gota a pesar de la presencia del disolvente. Cuando se elimina más disolvente, el fármaco y el polímero permanecen distribuidos de forma homogénea en toda la gota, dando como resultado una dispersión sólida sustancialmente homogénea.

De forma alternativa, las concentraciones de disolvente y polímero y fármaco se pueden seleccionar tal que, cuando el disolvente se evapore, la concentración de fármaco supere la solubilidad del fármaco en el disolvente — es decir, se sobresatura. En tal caso, el fármaco presenta una solubilidad relativamente baja en el disolvente, pero el polímero presenta una solubilidad alta y gelifica en el punto de saturación. Tal sistema puede dar una dispersión sólida amorfa satisfactoria (por ejemplo, el fármaco no sufre separación de fase como el fármaco amorfo o cristalino) en tanto que el tiempo durante el cual la solución presenta una concentración de fármaco por encima del punto en el que sufrirá finalmente separación de fase de la solución (por ejemplo, sobresaturada) pero siendo aún líquida (por ejemplo, todavía no sólida) sea suficientemente corto, tal que el fármaco no sufra sustancialmente separación de fase.

3. Mezcla en solución

Es importante que la solución para pulverizar se prepare de forma que se consiga una solución para pulverizar homogénea en la que todo el fármaco y polímero estén completamente disueltos. En general, el fármaco y el polímero se añaden al disolvente y se mezclan o agitan de forma mecánica durante un periodo de tiempo. Procedimientos ejemplo de mezclado incluyen rotores o agitadores sumergidos. La solución se mezcla preferiblemente durante un periodo de tiempo relativamente largo, tal como de cuatro a ocho

19
6/30

horas, para asegurar que todo el polímero y fármaco se hayan disuelto.

En una realización preferida, el fármaco y el polímero se mezclan con el disolvente usando un dispositivo de mezcla separado, tal como un dispersador de polvo de gran esfuerzo de cizalla, mezclador de inyección o mezclador en línea. Los inventores encontraron que un problema que puede resultar de la formación de grandes lotes de la solución para pulverizar (superiores a aproximadamente 100 litros) es la incapacidad del polímero para disolverse completamente en el disolvente en una cantidad razonable de tiempo. Si el polvo de polímero no se encuentra bien dispersado o si se añade demasiado rápido al disolvente, el polímero puede conglomerarse y comenzar a disolverse. El disolvente comenzará a solvatar la capa exterior del polímero, formando un gel. Una vez que la capa exterior de gel se ha formado, comienza a ser más difícil para el disolvente penetrar a través de la capa de gel en las capas internas del polímero seco. Tales conglomerados parcialmente solvatados pueden interferir con el procedimiento de secado por pulverización, tal como provocando que el atomizador se obstruya. Además, tales conglomerados puede dar lugar a partículas no homogéneas, la mayoría consistentes en una mayor proporción de fármaco a polímero que la deseada, y presentando algunas partículas una proporción de fármaco a polímero inferior a la deseada. En casos extremos algunas partículas pueden incluso consistir en su mayor parte de polímero. Para eliminar este problema el polímero se puede mezclar con el fármaco separadamente del tanque que contiene la solución para pulverizar, tal como usando un dispersador de polvo de gran esfuerzo de cizalla.

La figura 2 muestra esquemáticamente un sistema de mezclado que

A
71

comprende el tanque para la solución 18, una bomba 40, una tolva 42, y un dispositivo de mezcla separado 44. El tanque para la solución 18 contiene inicialmente disolvente, que se bombea mediante una bomba 40 al dispositivo de mezcla 44. Se alimenta el material en polvo seco, el fármaco, polímero o ambos, a través de la tolva 42 al dispositivo 44. El dispositivo de mezcla 44 combina el disolvente y el material seco usando suficiente agitación mecánica y/o esfuerzo de cizalla para formar una solución homogénea de fármaco y polímero disueltos, la cual se alimenta luego al tanque 18. Dispositivos de mezcla separados ejemplo incluyen dispersadores de polvo de gran esfuerzo de cizalla disponibles por parte de Quadro Engineering Incorporated; Waterloo, Ontario, Canada; Silversen Machines Inc.; East Longmeadow, MA; LIGHTNIN; Rochester, NH; y EKATO Corporation; Ramsey, NJ.

II. Evaporación del disolvente

1. Condiciones del procedimiento

La manera en la que el disolvente se evapora de la solución para pulverizar también afecta a la densidad y tamaño de las partículas de dispersión sólida amorfa, así como también a que la dispersión sólida amorfa sea homogénea. La dificultad en la eliminación del disolvente es que los factores que tienden a favorecer la formación de partículas homogéneas llevan frecuentemente a partículas que presentan una densidad indeseablemente baja y viceversa. Para formar una dispersión sustancialmente amorfa homogénea, se desea eliminar rápidamente el disolvente. Debido a que la solución para pulverizar es una mezcla homogénea de fármaco, polímero y disolvente, el disolvente se debería eliminar en una franja de tiempo que es relativamente corta respecto del tiempo requerido por el fármaco y polímero para separarse

7/72

~~uno de otro.~~ Por otro lado para formar partículas densas, el disolvente se debería eliminar lentamente. Sin embargo, esto puede dar lugar a partículas que son no homogéneas y/o presentan cantidades de disolvente residual indeseablemente altas.

En general, el disolvente se evapora de forma suficientemente rápida tal que las gotas son esencialmente sólidas cuando llegan a la salida de la cámara de secado y presentan un contenido en disolvente residual inferior a un 10% en peso. La gran relación superficie a volumen de las gotas y la gran fuerza impulsora de la evaporación del disolvente llevan a tiempos de secado reales de unos pocos segundos o inferiores, y más típicamente menos de 0,1 segundos. Los tiempos de secado hasta una cantidad de disolvente residual inferior a un 10% en peso deberían ser inferiores a 100 segundos, preferiblemente inferiores a 20 segundos, y más preferiblemente inferiores a un segundo.

Además, el contenido en disolvente final de la dispersión sólida cuando sale de la cámara de secado debería ser bajo, ya que el disolvente residual en la dispersión reduce la T_g de la dispersión. Así pues, las condiciones de secado se deben seleccionar para dar lugar a cantidades de disolvente residual que sean bajas de modo que la temperatura de transición a la fase vítrea de la dispersión cuando sale de la cámara de secado sea alta. Por lo general, el contenido en disolvente de la dispersión sólida amorfa cuando sale de la cámara de secado debería ser inferior a aproximadamente un 10% en peso, preferiblemente inferior a aproximadamente un 5% en peso, y más preferiblemente inferior a aproximadamente un 3% en peso. Preferiblemente, la cantidad de disolvente residual es suficientemente baja de

...modo que la T_g de la dispersión sólida amorfa es al menos la temperatura del gas de secado de escape a la salida (T_{out}) menos 20°C , y más preferiblemente es al menos T_{out} . Por ejemplo, si el gas de secado a la salida presenta una temperatura de 40°C , entonces la T_g de la dispersión sólida amorfa con la cantidad de disolvente residual cuando sale de la cámara de secado es preferiblemente al menos 20°C , y más preferiblemente al menos 40°C .

Esto revela otro desafío potencial. En general, las cantidades de disolvente residual bajas se consiguen de forma convencional mediante subida de la temperatura del gas de secado, T_{in} , lo cual lleva a su vez a un valor superior de T_{out} . Los inventores han evitado este problema mediante el uso de un caudal relativamente grande del gas de secado (respecto del caudal de la solución para pulverizar) a una temperatura de entrada relativamente baja T_{in} . Esto conduce al resultado deseado de conseguir una T_{out} relativamente baja a la vez que se consigue una cantidad de disolvente residual baja. Este conjunto de condiciones de operación lleva en general a la meta deseada de mantener $T_{out} - T_g$ por debajo de 20°C , y preferiblemente por debajo de 0°C . En la práctica, el caudal del gas de secado se fija dentro de un intervalo relativamente estrecho como se describió anteriormente. Así pues, la relación de caudal del gas de secado a caudal de la solución para pulverizar se mantiene alta para un aparato dado mediante la disminución del caudal de la solución para pulverizar (así como también T_{in} para mantener T_{out} baja). Esto está en contraposición al procedimiento convencional de secado por pulverización ya que esto reduce la productividad del aparato (kg de producto / hora).

Ya que la solución para pulverizar puede consistir en hasta un

23
74

80% en peso o más de disolvente, se deben eliminar cantidades sustanciales de disolvente durante el procedimiento de evaporación. Se proporciona generalmente la fuerza impulsora fuerte para la evaporación del disolvente manteniendo la presión parcial del disolvente en la cámara de secado bastante por debajo de la presión de vapor del disolvente a la temperatura de las gotas de secado. Esto se consigue mediante (1) el mantenimiento de la presión en la cámara de secado a un vacío parcial (por ejemplo, de 0,01 a 0,50 bar); (2) mezclando las gotas líquidas de la solución para pulverizar con un gas de secado caliente; o (3) ambas. Además, una parte del calor requerido para la evaporación del disolvente también se puede proporcionar mediante calentamiento de la solución para pulverizar.

Distintos parámetros afectan a la velocidad y grado de la evaporación del disolvente de las gotas de pulverización y a las características de las partículas de dispersión sólida amorfa resultante: (1) la presión en la cámara de secado, (2) la velocidad de alimentación del gas de secado; (3) la composición del gas de secado; (4) la temperatura de la solución para pulverizar; (5) la temperatura del gas de secado a la entrada (T_{in}); (6) la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar; y (7) el tamaño de gota de la solución para pulverizar atomizada.

La presión en la cámara de secado y la velocidad de alimentación del gas de secado se encuentran determinadas típicamente en un intervalo de operación relativamente estrecho, mediante la configuración particular de la cámara de secado y los colectores de producto asociados (tales como ciclones, filtros de mangas etc.). La presión dentro del secador por pulverización se mantiene típicamente a una presión positiva respecto de la presión ambiental

75

(por ejemplo, superior a un bar). Por ejemplo, para un secador por pulverización PSD-2 de NIRO (Niro A/S, Copenhagen; Dinamarca) la presión en la cámara puede variar de 1,017 a 1,033 bar, preferiblemente de 1,022 a 1,032 bar. El requerimiento de mantener una presión positiva en la cámara se debe parcialmente a consideraciones de seguridad, debido a que esto reduce la probabilidad de que el aire entre en la cámara de secado, y por tanto minimiza la exposición del disolvente evaporado al oxígeno. Además, los colectores de producto tales como el ciclón operan típicamente de forma más eficiente a presiones positivas.

El gas de secado que entra en la cámara de pulverización debería estar a un caudal suficientemente alto de modo que sea un sumidero para el disolvente evaporado introducido en la cámara como disolvente de la solución para pulverizar. Esto proporciona un ambiente suficientemente seco para dejar que tenga lugar la evaporación bajo condiciones frías. Con el fin de conseguir cantidades de disolvente residual bajas, el punto de rocío del disolvente en el gas de secado en la cámara de secado debe ser bajo. La cantidad de vapor de disolvente en el gas de secado (el cual determina el punto de rocío) debe ser menor que la cantidad de vapor de disolvente en equilibrio con la dispersión sólida amorfa que presenta el contenido en disolvente residual deseado. Por ejemplo, si se desea que la dispersión sólida amorfa que sale de la cámara de secado presente un contenido en disolvente residual de un 10% en peso o menos, la cantidad máxima del vapor de disolvente en el gas de secado en la cámara de secado debe ser menor que la cantidad del vapor de disolvente que está presente en un gas en equilibrio con una dispersión sólida amorfa que presenta un 10% en peso de disolvente residual a una temperatura T_{out} . La

cantidad máxima de vapor de disolvente que puede estar en la cámara de secado se puede calcular o determinar de forma experimental para cualquier cantidad de disolvente residual deseada dada. Si se determina de forma experimental se puede colocar una dispersión sólida amorfa en un recipiente sellado con gas seco. Se puede añadir vapor de disolvente. La dispersión sólida amorfa se puede evaluar de forma periódica para determinar el contenido en disolvente residual en equilibrio con el vapor de disolvente.

En la práctica, la necesidad de un gas de secado seco lleva a puntos de rocío muy bajos del disolvente en el gas de secado. El punto de rocío del disolvente en la cámara de secado (si se evapora todo el disolvente) debería ser sustancialmente menor que T_{out} , y puede ser al menos 10°C , al menos 20°C , o incluso al menos 30°C inferior a T_{out} . Por ejemplo, cuando se seca por pulverización con el disolvente acetona a una temperatura de salida T_{out} de 40°C , el caudal del gas de secado puede fijarse de modo que el punto de rocío de la acetona en la cámara de secado varíe de -5°C a 5°C . Este gas de secado seco proporciona un fuerte desencadenante de una rápida evaporación incluso bajo condiciones relativamente frías. Para velocidades de alimentación de la solución para pulverizar de 50 kg/hr a aproximadamente 80 kg/hr , las velocidades de alimentación del gas de secado pueden variar de aproximadamente 400 a aproximadamente $600\text{ m}^3/\text{hr}$. Para velocidades de alimentación grandes de la solución para pulverizar (por ejemplo, velocidades de alimentación de aproximadamente 400 a 500 kg/hr), la velocidad de alimentación del gas de secado puede variar de aproximadamente 2000 a aproximadamente $2500\text{ m}^3/\text{hr}$. Esto lleva a proporciones relativamente altas de caudal del gas de secado respecto a velocidad de alimentación de solución

76
77

para pulverizar. Preferiblemente la proporción es de al menos $4 \text{ m}^3/\text{kg}$, más preferiblemente de al menos $4,5 \text{ m}^3/\text{kg}$.

El gas de secado puede ser virtualmente cualquier gas, pero para minimizar el riesgo de fuego o explosiones debido a la ignición de vapores inflamables, y para minimizar la oxidación indeseable del fármaco, polímero que aumenta la concentración u otros materiales en la dispersión, se usa un gas inerte tal como el nitrógeno, aire enriquecido con nitrógeno o argón. Además, el gas de secado que entra en la cámara de secado por la entrada puede contener pequeñas cantidades del disolvente en forma de vapor. En referencia de nuevo a la figura 1, el aparato de secado por pulverización puede incluir un sistema de recirculación del gas de secado 46 que comprende además un sistema de recuperación del disolvente 48. Como se describe a continuación con más detalle en relación con el sistema de recirculación del gas de secado 48, la cantidad de vapor de disolvente en el gas de secado afecta a la velocidad de evaporación del disolvente desde las gotas, y así a la densidad de las partículas.

La temperatura de la solución para pulverizar se determina típicamente mediante las características de solubilidad y estabilidad de los constituyentes de la solución para pulverizar. En general, la solución para pulverizar se puede mantener a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a 50°C , y se mantiene normalmente próxima a la temperatura ambiente. La temperatura puede aumentarse para mejorar la solubilidad del fármaco o polímero en la solución. Además, la temperatura de la solución para pulverizar puede fijarse a una temperatura elevada para proporcionar calor adicional al procedimiento de secado de modo que aumente

adicionalmente la velocidad de evaporación del disolvente de las gotas. La temperatura también puede disminuirse si se necesita para mejorar la estabilidad del fármaco en la solución para pulverizar.

La temperatura del gas de secado a la entrada de la cámara, designada como T_{in} , se fija de forma que lleve a la evaporación del disolvente desde las gotas de solución para pulverizar pero al mismo tiempo es controlada para mantener un ambiente relativamente frío en la cámara de secado. El gas de secado se calienta normalmente para proporcionar energía para evaporar el disolvente entrante a la cámara de secado. En general, el gas de secado se puede calentar hasta una temperatura de T_{in} superior al punto de ebullición del disolvente, y puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 150° C por encima del punto de ebullición del disolvente. Por ejemplo, cuando el secado por pulverización usa el disolvente acetona, el cual presenta un punto de ebullición en condiciones ambientales de 56° C, un intervalo de temperatura típico para T_{in} es de 60 a 200° C, cuando la cámara de secado opera a una presión de aproximadamente 1,035 bar. En la práctica, la temperatura del gas de secado que entra por la entrada del secador, T_{in} , puede ser superior a 80° C, puede ser superior a 90° C, y puede ser superior a 100° C.

Un conjunto de restricciones en el valor máximo de T_{in} es las propiedades térmicas de la dispersión sólida amorfa secada por pulverización. T_{in} debería ser suficientemente baja como para no degradar las partículas de dispersión sólida amorfa que se encuentran en la vecindad de la entrada para el gas de secado. En general, se mantiene T_{in} a valores inferiores que el punto de fusión de la dispersión sólida amorfa. El valor máximo preferido para T_{in} se puede determinar mediante calentamiento de la dispersión sólida amorfa y

determinación de la temperatura a la que la dispersión sólida amorfa comienza a degradarse, por ejemplo comienza a decolorarse o comienza a ser pegajosa o viscosa. T_{in} se mantiene preferiblemente por debajo de la temperatura a la que alguna de estas condiciones tenga lugar. De forma típica, T_{in} es menor de 200°C , y preferiblemente menor de 150°C . En una realización, T_{in} varía de 90 a 150°C , preferiblemente de 100 a 130°C .

La velocidad de alimentación de la solución para pulverizar dependerá de una variedad de factores, tales como la temperatura de entrada del gas de secado T_{in} , el caudal del gas de secado, del tamaño de la cámara de secado y del atomizador. En la práctica la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar cuando el secado por pulverización usa un secador por pulverización PSD-2 de Niro puede variar de 10 a 85 kg/hr , más preferiblemente de 50 a 75 kg/hr . La invención presenta una utilidad particular cuando la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar aumenta, permitiendo la producción de cantidades crecientes de producto. En las realizaciones preferidas, la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar es de al menos 50 kg/hr , preferiblemente al menos 100 kg/hr , más preferiblemente al menos 200 kg/hr , e incluso más preferiblemente al menos 400 kg/hr . En una realización la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar puede variar de 400 kg/hr a 600 kg/hr .

La velocidad de alimentación de la solución para pulverizar se controla, junto con T_{in} , de modo que se consiga secado por pulverización eficiente, alto rendimiento en producto y buenas características de partícula. Los intervalos aceptables para la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar y T_{in} se pueden determinar mediante los parámetros termodinámicos

2/80

del procedimiento de secado, los cuales son fácilmente cuantificables. Se conocen el contenido en calor y el caudal del gas de secado calentado; se conoce el contenido en calor, calor de vaporización, y caudal de la solución para pulverizar; y la pérdida de calor de la cámara de secado hacia su entorno es cuantificable. Por tanto, los balances de energía y masa de las corrientes de entrada (solución para pulverizar y gas de secado) permiten predecir las condiciones de salida para el procedimiento: a saber, la temperatura de salida del gas de secado que sale de la cámara de secado (designada como T_{out}) y la concentración del vapor de disolvente en el gas de secado en la cámara de secado.

Los balances de masa y energía para una cámara de secado, solución para pulverizar y conjunto de parámetros de operación dados se puede mostrar en un gráfico de isotermas (similar a un gráfico psicométrico). La figura 3 es un gráfico de isotermas ejemplo para un secador por pulverización a escala de planta piloto PSD-2 de Niro. Este gráfico es para una solución para pulverizar que comprende un 16% en peso de sólidos y un 84% en peso de acetona y un caudal del gas de secado de $530 \text{ m}^3/\text{hr}$. El eje horizontal muestra la temperatura de entrada del gas de secado T_{in} desde 60°C hasta un máximo de 180°C . El eje vertical muestra la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar en kg/hr . Las líneas sólidas diagonales muestran una temperatura de salida del gas de secado constante T_{out} . Las líneas diagonales a trazos muestran punto de rocío constante del disolvente T_{dewpt} en el gas de secado. Se pueden usar gráficos de este tipo para determinar los resultados potenciales de una cámara de secado dada para un solución para pulverizar dada. Además, los gráficos de isotermas se

pueden usar para identificar intervalos de condiciones de operación en los que las dispersiones sólidas amorfas presentan las calidades deseadas que se han de obtener.

Volviendo a la figura 3 con más detalle, se puede observar la interrelación de las distintas condiciones de procedimiento respecto a las dispersiones sólidas amorfas resultantes. Un límite en el procedimiento de secado por pulverización es la interrelación entre el punto de rocío del vapor de disolvente en el gas de secado y T_{out} . Una vez que el punto de rocío del vapor de disolvente en el gas de secado supera la T_{out} , el gas de secado en la cámara de secado se satura en vapor de disolvente y no es posible el secado completo de las dispersiones sólidas amorfas. De hecho, incluso el acercamiento a este límite lleva a que cantidades significativas de la solución para pulverizar golpeen las paredes de la cámara de secado debido al insuficiente tiempo y/o distancia de secado. Esta región está señalada como la zona de "disolvente residual creciente - bajo rendimiento" en el gráfico. Así pues, las condiciones de pulverización deberían seleccionarse de modo que se mantenga el punto de rocío sustancialmente por debajo de T_{out} . Preferiblemente, el punto de rocío es al menos de 20 a 30° C menor que T_{out} .

Otro límite en el procedimiento de secado por pulverización es la interrelación entre T_{out} y la temperatura de fusión y de transición a la fase vítrea de las partículas de dispersión sólida amorfa resultantes. Si T_{out} es mayor de la temperatura de fusión, entonces las partículas de dispersión sólida amorfa pueden fundir en contacto con las paredes de la cámara de secado, dando lugar a un pobre rendimiento. Además, se prefiere también mantener T_{out} por

A
82

debajo de la temperatura de transición a la fase vítrea de la dispersión sólida amorfa. Como se describió anteriormente, la movilidad del fármaco en la dispersión sólida amorfa es una función de la temperatura de transición a la fase vítrea de la dispersión sólida amorfa. Cuando la temperatura de la dispersión sólida amorfa está por debajo de su temperatura de transición a la fase vítrea, la movilidad del fármaco es baja, y el fármaco permanece dispersado de forma homogénea en estado amorfo en todo el polímero. Sin embargo, si la dispersión sólida amorfa está expuesta a temperaturas mayores que su temperatura de transición a la fase vítrea durante periodos sostenidos de tiempo, la movilidad del fármaco es alta durante ese periodo de tiempo, y el fármaco puede sufrir separación de fase en la dispersión, y puede finalmente cristalizar. Así pues, las dispersiones sustancialmente homogéneas, sustancialmente amorfas se generan lo más probablemente cuando la T_{out} se mantiene por debajo de la temperatura de transición a la fase vítrea de la dispersión sólida amorfa. Volviendo a la figura 3, la temperatura de transición a la fase vítrea de la dispersión sólida amorfa es aproximadamente 30°C . Así pues, la región por debajo de la línea diagonal que representa T_{out} de 50°C es más probable que lleve a un producto no homogéneo. Preferiblemente, T_{out} es inferior que la T_g de las partículas de dispersión sólida amorfa más 20°C ($T_g + 20^{\circ}\text{C}$), y preferiblemente menor que la T_g .

Además, los inventores han encontrado que para las dispersiones sólidas amorfas que comprenden al menos aproximadamente un 50% en peso de polímero, T_{out} indica por lo general la densidad de un disolvente residual en las dispersiones sólidas amorfas. Los inventores han encontrado que cuando T_{out} aumenta, la densidad de las partículas disminuye. Sin pretender unirse a

82
43

teoría alguna, los inventores creen que a temperaturas de secado altas, las gotas forman rápidamente una "piel" seca externa. Esta piel establece el área superficial de la partícula. Cuando la temperatura dentro de la gota es alta, la gota se seca en forma de una esfera hueca, dando lugar a una densidad baja. A menores temperaturas, las gotas no forman una piel seca tan rápidamente, y la piel cuando se forma colapsa durante la evaporación en partículas más densas. Disminuyendo la temperatura dentro de la cámara de secado, como se refleja mediante una T_{out} menor, se obtiene un secado más lento y un producto de mayor densidad. Sin embargo, si la T_{out} es demasiado baja, entonces la cantidad de disolvente residual en la dispersión sólida amorfa será demasiado alta. En referencia de nuevo a la figura 3 el área por encima de T_{out} superior a 10°C está indicada como "rendimiento bajo" debido al disolvente residual creciente en la dispersión sólida amorfa. En general, se desea mantener T_{out} por encima del punto de rocío del disolvente y por debajo del punto de ebullición del disolvente, y preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 25°C por debajo del punto de ebullición del disolvente, y más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 20°C por debajo del punto de ebullición del disolvente.

En la práctica, la velocidad de alimentación del gas de secado, presión en la cámara y calor de la solución para pulverizar están predeterminadas de forma típica en intervalos estrechos. De acuerdo con esto, la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar y la temperatura del gas de secado T_{in} se controlan de modo que se obtiene una T_{out} satisfactoria como se describió anteriormente. Volviendo ahora a la figura 3, la región óptima de operación para el secador representado por la figura 3 es la banda

84
B

---diagonal entre las líneas isothermas T_{out} de 50°C y 30°C . Así pues, T_{in} y la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar se controlan de modo que se consigue una T_{out} dentro de esta banda. Para maximizar la capacidad térmica de la cámara de secado, las condiciones se seleccionarían en la esquina de la banda para operar a una temperatura de entrada alta T_{in} y alta velocidad de alimentación de la solución para pulverizar. Sin embargo la densidad de las partículas aumenta frecuentemente ya que la relación de velocidad de alimentación de gas de secado a solución para pulverizar aumenta. Por tanto, se puede preferir operar en la esquina inferior izquierda de la banda para una T_{out} dada (esto es, velocidades de alimentación de la solución para pulverizar menores y menor T_{in}), incluso a pesar de que esto no da lugar a un resultado óptimo de la solución de alimentación a través de la cámara de secado. Esto lleva a T_{dewpt} menor, y por tanto a un gas de secado más seco. En la figura 3, operando a un régimen en el que T_{dewpt} es de -5 a 5°C se obtienen dispersiones sólidas amorfas homogéneas que son densas (volumen específico $< 10\text{ cc/g}$) y presentan poco disolvente residual ($< 10\%$ en peso). Además, tal como se describió anteriormente, T_{in} puede ser también moderada si reduce la acumulación de dispersión sólida amorfa en la cámara de secado debido a fusión, carbonización o quemado localizado del producto secado por pulverización sobre cualquier superficie excesivamente caliente en la cámara de secado.

2. Equipo de secado por pulverización

a. Atomizador

La solución para pulverizar se alimenta a la cámara de secado a través del atomizador para formar gotas pequeñas. La formación de gotas

45
OH

pequeñas da lugar a una relación alta de área superficial a volumen, ayudando así a la evaporación del disolvente. En general, para conseguir la evaporación rápida del disolvente, se prefiere que el tamaño de las gotas formadas durante el procedimiento de secado por pulverización sea inferior a aproximadamente 500 μm de diámetro, y preferiblemente inferior a aproximadamente 300 μm . Los tamaños de gota varían por lo general de 1 μm a 500 μm de diámetro, siendo los más típicos de 5 a 200 μm . Los atomizadores ejemplo incluyen boquillas de presión, atomizadores rotatorios y boquillas de dos fluidos. Cuando se selecciona un atomizador para uso en la formación de una dispersión sólida amorfa homogénea, se deberían considerar varios factores, incluyendo la velocidad de alimentación deseada de la solución para pulverizar, la presión del líquido máxima permisible y la viscosidad y tensión superficial de la solución para pulverizar. Es bien conocida en la técnica la interrelación entre estos factores y su influencia sobre el tamaño de gota y distribución de tamaño de gota.

En una realización preferida, el atomizador es una boquilla de presión. Por "boquilla de presión" se entiende un atomizador que produce gotas con un diámetro de gota medio de 10 μm o mayor, con menos de aproximadamente un 10% en volumen de las gotas que presentan un tamaño inferior a aproximadamente 1 μm . En general, una boquilla de presión de tamaño y diseño apropiados es una que producirá gotas dentro de un intervalo de 10 a 100 μm cuando la solución para pulverizar se bombea a través de la boquilla a la velocidad deseada. Por tanto, por ejemplo, cuando se desean liberar 400 g/min de una solución para pulverizar a un secador PSD-1, se debe seleccionar una boquilla que sea acorde a la viscosidad y caudal de la solución

8/86

para conseguir el tamaño de gota medio deseado. Una boquilla demasiado grande dará lugar a un tamaño de gota demasiado grande cuando se opera al caudal deseado. Esto es particularmente cierto a mayor viscosidad de la solución para pulverizar, debido a que la viscosidad de la solución afecta de forma directa a la actuación del atomizador. Cuando la viscosidad aumenta, el tamaño de gota aumenta y la presión de la boquilla disminuye para un caudal constante de la solución para pulverizar. Las gotas que sean demasiado grandes dan lugar a velocidad de secado demasiado lenta, lo cual puede dar dispersiones no homogéneas o, si son aún fluidas cuando alcanzan la pared del secador por pulverización, las gotas pueden pegarse a o incluso recubrir la pared del secador, dando como resultado un rendimiento bajo o nulo del producto deseado. En tales casos, la altura de la cámara de secado por pulverización puede aumentarse para proporcionar una distancia mínima mayor que tenga que recorrer la gota antes de golpearse con las paredes de la cámara de secado o cono de recogida. Tal aparato de secado por pulverización modificado permite el uso de medios de atomización que producen gotas de mayor tamaño. Se describen a continuación los detalles de tal aparato de secado por pulverización modificado. El uso de una boquilla demasiado pequeña puede dar lugar a gotas que son indeseablemente pequeñas o puede requerir una presión de bomba inaceptablemente alta para conseguir el caudal deseado, en particular para soluciones de alimentación de alta viscosidad.

Un tipo particularmente preferido de boquilla de presión es uno con un orificio de salida en forma de un cono. Tal boquilla de presión se muestra en vista de ensamblaje en la figura 4. La boquilla de presión 50 presenta un orificio de entrada localizado en la parte superior (no mostrada)

66
87

para la recepción de la alimentación de solución para pulverizar y un orificio de salida en la parte inferior 52 para la pulverización de las gotas de líquido dentro de la cámara de pulverización 28. La figura 4 muestra una boquilla de torbellino a presión que comprende una carcasa 54, una guarnición 56, una cámara de torbellino 58, un elemento insertado con orificio 60 y un cuerpo de boquilla 62. La figura 5 muestra una sección transversal de un cuerpo de boquilla ejemplo 62. Las paredes internas achaflanadas 64 del cuerpo de boquilla 62 adyacentes al orificio de salida 52 definen una forma de cono que se corresponde con el ángulo de cono de las gotas pulverizadas. Tal forma de cono presenta la ventaja de reducir la deposición de material sólido secado sobre la cara exterior de la boquilla 66 adyacente al orificio de salida 52. Una boquilla de presión ejemplo que presenta paredes internas que definen tal forma de cono es la boquilla DEVALAN SDX Cone Face (Devalan, Inc.; Bamberg, SC). La boquilla de presión puede ser una boquilla de torbellino a presión, como se conoce bien la técnica. Tales boquillas de presión, tal como se muestra en las figuras 4 y 5, incluyen una cámara de torbellino que produce un "cono" hueco de la solución para pulverizar en forma de una película o lámina de solución, la cual se rompe en una nube de gotas de forma de cono hueco.

La gran mayoría de los atomizadores atomizan la solución para pulverizar en gotas con una distribución de tamaños. La distribución de tamaño de las gotas producidas por un atomizador se puede medir mediante distintas técnicas, incluyendo técnicas mecánicas, tales como las técnicas de cera fundida y gota congelada; técnicas eléctricas, tales como técnicas de alambre cargado y alambre caliente; y técnicas ópticas, tales como fotografía y técnicas

16/98

de dispersión de luz. Dispositivos ejemplos para la determinación de la distribución de tamaño de gota producido por un atomizador incluyen un analizador de tamaño de partícula Malvern disponible por parte de Malvern Instruments Ltd. de Framingham, Massachussetts y un analizador Doppler Particle Analyzer disponible por parte de TSI, Inc.; Shoreview, MN. Se pueden encontrar más detalles sobre los principios usados para determinar el tamaño de gota y la distribución de tamaño de gota que usan tales instrumentos en Lefebvre, *Atomization and Sprays* (1989).

Los datos obtenidos usando un analizador de tamaño de gota se pueden usar para determinar distintos diámetros característicos de las gotas. Uno de estos es el D_{10} , el diámetro correspondiente al diámetro de las gotas que hace que un 10% del volumen de líquido total contenga gotas de diámetro igual o menor. En otras palabras, si D_{10} es igual a $1\ \mu\text{m}$, el 10% en volumen de las gotas presenta un diámetro inferior a o igual a $1\ \mu\text{m}$. Por tanto se prefiere que el medio de atomización produzca gotas tales que D_{10} sea mayor de aproximadamente a $1\ \mu\text{m}$, lo que significa que un 90% en volumen de las gotas presentan un diámetro mayor de $1\ \mu\text{m}$. Este requerimiento asegura que el número de finos en el producto solidificado (es decir, de partículas con diámetros inferiores a $1\ \mu\text{m}$) se minimiza. Preferiblemente, D_{10} es mayor de aproximadamente $10\ \mu\text{m}$, más preferiblemente mayor de aproximadamente $15\ \mu\text{m}$.

Otro diámetro característico útil de las gotas producidas por un medio de atomización es el D_{90} , el diámetro correspondiente al diámetro de las gotas que hacen que un 90% del volumen de líquido total contenga gotas de diámetro igual o inferior. En otras palabras, si D_{90} es igual a $100\ \mu\text{m}$, un 90% en

volumen de las gotas presenta un diámetro inferior a o igual a 100 µm. Para la producción de dispersiones sustancialmente homogéneas, sustancialmente amorfas, usando la tecnología de la presente invención, D_{90} debería ser preferiblemente menor de aproximadamente 300 µm, más preferiblemente menor de 250 µm. Si D_{90} es demasiado grande, la velocidad de secado de las gotas mayores puede ser demasiado lenta, lo cual puede dar lugar a dispersiones no homogéneas o, si aún fluyen cuando alcancen la pared del secador por pulverización, las gotas de mayor tamaño puede pegarse a o recubrir la pared del secador, como se indicó anteriormente.

Otro parámetro útil es "Span", definido como

$$Span = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}}$$

en donde D_{50} es el diámetro correspondiente al diámetro de gotas que hace que el 50% del volumen de líquido total contenga gotas de diámetro igual o inferior, y D_{90} y D_{10} se definen como anteriormente. Span, referido a veces en la técnica como el factor Span relativo o RSF, es un parámetro adimensional indicativo de la uniformidad de la distribución de tamaño de gota. Por lo general, a menor Span, se produce una distribución de tamaño de gota más estrecha por parte de los medios de atomización, lo cual a su vez lleva por lo general a una distribución de tamaño de partícula más estrecha para las partículas secadas, dando como resultado unas características de flujo mejores. Preferiblemente, el Span de las gotas producidas por el atomizador es inferior a aproximadamente 3, más preferiblemente inferior a aproximadamente 2, y lo más preferiblemente inferior a aproximadamente 1,5.

El tamaño de las partículas de dispersión sólida amorfa formada

en la cámara de secado por pulverización es por lo general un poco menor que el tamaño de las gotas producidas por el atomizador. De forma típica, el diámetro característico de las partículas de dispersión sólida amorfa es aproximadamente un 80% del diámetro característico de las gotas. Ya que se desea evitar partículas de dispersión amorfa pequeñas debido a sus pobres características de flujo, la boquilla se selecciona típicamente para producir los mayores tamaños de gota que se puedan secar suficientemente en el aparato de secado por pulverización.

Como se indicó anteriormente, la selección del atomizador dependerá de la escala del aparato de secado por pulverización usado. Para aparatos a pequeña escala, tal como el PSD-1 de Niro, que pueden pulverizar aproximadamente 5 - 400 g/min de una alimentación que porta el disolvente, ejemplos de atomizadores adecuados incluyen la serie de boquilla seca para pulverización SK y TX de Spraying Systems of Wheaton, Illinois; la serie WG de Delavan LTV de Widnes, Cheshire, Inglaterra; y la boquilla modelo 121 de Dusen Schlick GmbH de Untersiema, Alemania. Para un aparato a escala mayor que pueda pulverizar aproximadamente 25 - 600 kg/hr de una alimentación que porta el disolvente, los atomizadores ejemplo incluyen aquellos enumerados anteriormente, así como las boquillas SDX y SDX III de Delavan LTV y la serie SB de Spraying Systems.

En muchos casos, la solución para pulverizar se suministra al atomizador a presión. La presión requerida está determinada por el diseño del atomizador, el tamaño del orificio de la boquilla, la viscosidad y otras características de la alimentación que porta el disolvente, y el tamaño y distribución de tamaño de gota deseado. En general, las presiones de

alimentación deberían variar de 1 a 500 bar o más, siendo lo más típico de 2 a 100 bar. Para el secador por pulverización PSD-2 que use una boquilla de presión como el atomizador, la presión de la boquilla puede ser de 40 a 55 bar a caudales de alimentación de 50 a aproximadamente 90 kg/hr. Para un secador por pulverización PSD-5 que use una boquilla de presión como el atomizador, la presión de la boquilla puede ser de 140 a 210 bar a velocidades de alimentación de solución para pulverizar de aproximadamente 400 a aproximadamente 500 kg/hr.

Cuando se usa una boquilla de presión, la bomba que dirige la solución para pulverizar al atomizador debería ser capaz de generar suficiente presión a la velocidad de alimentación deseada con poca pulsación. Bombas ejemplos incluyen bomba de diafragma de desplazamiento positivo, y bombas de pistón. En referencia de nuevo a la figura 1, la bomba 26 puede ser una bomba de diafragma de desplazamiento positivo, modelo VED disponible por parte de Bran + Leubbe GmbH; Norderstedt, Alemania.

b. Dispersor de gas

El aparato secador por pulverización también incluye un dispersor de gas para mezclar el gas de secado con las gotas. Se diseña un dispersor de gas de forma que el gas de secado introducido nuevamente se mezcle de forma adecuada con las gotas de pulverización atomizadas tal que la evaporación tenga lugar de manera que todas las gotas se sequen suficientemente rápido para minimizar la deposición de producto en la cámara de pulverización y sobre el atomizador. Por tanto los dispersores de gas se diseñan teniendo en cuenta el modelo de pulverización del atomizador, caudal del gas de secado y las dimensiones de la cámara de secado.

91
92

La figura 1 muestra esquemáticamente el dispersor de gas 32. La figura 6 muestra una vista esquemática en sección transversal de una cámara de secado 100, la cual incluye un medio dispersor de gas 102 situado dentro de la cámara de secado 100 y por debajo de la parte superior de la cámara de secado 104. El gas de secado entra en la cámara 108 y pasa a través de las aperturas 110 en el plato 112. Los medios dispersores de gas 102 permite que el gas de secado sea introducido en la cámara 100 de forma que en general es introducido inicialmente de forma paralela al eje del medio de atomización 106 y se distribuye relativamente de forma uniforme en todo el diámetro del aparato, lo que se muestra de forma esquemática por las múltiples flechas que apuntan hacia abajo en la parte superior de la figura 6. Se describen los detalles de este dispersor de gas más completamente en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos de cesión común con la presente 60/354.080, presentada el 2 de febrero de 2002, (PC23195) incorporada al presente documento como referencia. De forma alternativa se puede usar un dispersor de gas DPH disponible por parte de Niro, Inc. Columbia, Maryland.

c. Cámara de secado

El tamaño y la forma de la cámara de secado se diseña para permitir una evaporación suficiente de las gotas de solución para pulverizar antes de golpearse con cualquier superficie de la cámara, y para permitir una recogida eficiente del producto. En referencia a la figura 7, la cámara de secado presenta típicamente una parte superior cilíndrica 140 y un cono de recogida inferior 142. La distancia entre el atomizador y las superficies internas de la cámara de secado limita por lo general el tamaño de las gotas que se pueden evaporar y, a su vez, la cantidad de partículas de producto que se

93/2

pueden formar sin excesiva deposición del material sobre las paredes laterales de la cámara de secado y cono de recogida.

La altura H de la parte cilíndrica superior 140 de la cámara de secado debería ser suficientemente alta para dejar a las gotas atomizadas suficiente tiempo para evaporarse antes de golpear la parte inferior de la cámara de secado. La altura H de la parte superior de la cámara de secado que proporciona que las gotas viajen una distancia mínima suficiente antes de impactar contra las paredes de la cámara de secado o del cono de recogida, es una función de distintos factores, incluyendo (1) las características de secado de la alimentación que porta el disolvente, (2) los caudales de la alimentación que porta el disolvente y del gas de secado al secador por pulverización, (3) la temperatura de entrada del gas de secado, (4) el tamaño de gota y la distribución de tamaño de gota (5) el tiempo de residencia medio del material en el secador por pulverización (6) el modelo de circulación del gas en la cámara de secado, y (7) el modelo de atomización. Para flujos del gas de secado de $500 \text{ m}^3/\text{hr}$, se prefiere en general una altura H en exceso de aproximadamente 1 m. La altura dependerá en parte del dispersor de gas determinado seleccionado. Para el dispersor de gas mostrado en la figura 6 se desea una altura H mayor, como se describe más completamente en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos de cesión común con la presente número de serie 60/354.080.

Si bien la altura de la cámara de secado es crítica para determinar la distancia mínima que viaja una gota antes de impactar con una superficie de la cámara de secado, el volumen de la cámara de secado es también importante. La capacidad de un secador por pulverización se determina, en

parte, ajustando la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar con la temperatura y el caudal del gas de secado. Como se describió anteriormente, la temperatura y el caudal del gas de secado deben ser suficientemente altas de forma que se libere suficiente calor al aparato de secado por pulverización para la evaporación de la solución para pulverizar. Así pues, cuando aumenta la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar, el caudal y/o temperatura del gas de secado debe aumentar para proporcionar suficiente energía para la formación del producto deseado. Ya que la temperatura permisible del gas de secado está frecuentemente limitada por la estabilidad química del fármaco presente en la solución para pulverizar, el caudal del gas de secado aumenta frecuentemente para lograr una capacidad mayor (es decir, velocidad de alimentación aumentada de la solución para pulverizar) del aparato de secado por pulverización. Para una cámara de secado con un volumen dado, un aumento en el caudal del gas de secado da lugar a una disminución en el tiempo de residencia medio de las gotas o partículas en el secador, lo cual podría llevar a un tiempo insuficiente para la evaporación del disolvente de las gotas para formar una partícula sólida antes de impactar sobre una superficie en la cámara de secado, incluso si la cámara de secado presente una altura mayor que un secador convencional. Como consecuencia el volumen del secador debe ser suficientemente grande como para que la gota se seque suficientemente en el tiempo que tarda en impactar sobre las superficies internas de la cámara de secado para evitar la deposición del material.

Se puede tener en cuenta este tiempo de secado mediante el "tiempo de residencia medio" τ , definido como la relación del volumen de la

95

— cámara de secado a caudal volumétrico del gas de secado alimentado al aparato secador, o

$$\tau = V_{\text{secador}} / G,$$

en donde V_{secador} es el volumen de la cámara de secado y G es el caudal volumétrico del gas de secado alimentado a la cámara de secado. El volumen de la cámara de secado es la suma de los volúmenes de la parte superior de la cámara de secado 110 y del cono de recogida 112. Para un aparato de secado por pulverización cilíndrico con un diámetro D , una altura H de la cámara de secado y una altura L del cono de recogida, el volumen del secador V_{secador} viene dado por

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

Los inventores han determinado que el tiempo de residencia medio debería ser de al menos 10 segundos para asegurar que las gotas tienen suficiente tiempo para secarse antes de impactar sobre una superficie dentro del secador por pulverización; más preferiblemente, el tiempo de residencia medio es al menos 15 segundos y lo más preferiblemente al menos 20 segundos.

Por ejemplo, para un flujo volumétrico del gas de secado de 0,25 m³/seg y un tiempo de residencia medio de 20 segundos, el volumen requerido del aparato de secado por pulverización se puede calcular como sigue:

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

Así pues, para un secador por pulverización, con un volumen de 5 m³, una altura H de 2,3 m y un cono de recogida 112 con un ángulo de cono 114 de 60° (lo que significa que la altura L del cono de recogida 112 es igual al diámetro D de la cámara de secado, o $L = D$), el diámetro requerido D de la cámara de secado por pulverización se puede calcular a partir de la anterior ecuación

CS
96

como sigue:

$$V_{\text{secador}} = (\pi/4) D^2 H + (\pi/12) D^2 L = (\pi/4) D^2 H + (\pi/12) D^3 = 5 = (\pi/4) D^2 \cdot 2,3 + (\pi/12) D^3, \text{ o}$$

$$D = 1,5 \text{ m}$$

Procurando que el diámetro de la cámara de secado sea al menos de 1,5 m, el tiempo de residencia medio de las partículas en el secador será al menos de 20 segundos, y las gotas producidas por el atomizador pueden secarse suficientemente en el momento en que impactan sobre la superficie del secador para minimizar la deposición del material sobre las paredes de la cámara de secado y cono de recogida, dada una altura y diámetro, modelo de atomización y modelo de flujo del gas apropiados.

La relación de aspecto de la cámara de secado es la relación de la altura H de la parte superior 140 de la cámara de secado dividida por el diámetro D de la cámara. Por ejemplo, si una cámara de secado presenta una altura H de 2,6 m y un diámetro D de 1,2 m, entonces la cámara de secado presenta una relación de aspecto de $2,6/1,2 = 2,2$. En general, la relación de aspecto de la cámara de secado puede variar de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 2,5. Para el dispersor de gas DPH disponible por parte de Niro, Inc., va bien una relación de aspecto de aproximadamente 1 a 1,2, aunque para el dispersor de gas mostrado en la figura 6, se desea una relación de aspecto mayor de aproximadamente 2 o superior. El ángulo de cono 114 del cono de recogida se selecciona de modo que se consiga una recogida de producto eficiente. El ángulo de cono 114 puede variar de aproximadamente 30° a aproximadamente 70°, preferiblemente de 40° a aproximadamente 60°.

En una realización, una cámara de secado capaz de alcanzar

97/6

velocidades de alimentación de solución para pulverizar de 10 kg/hr a aproximadamente 90 kg/hr presenta una altura H de aproximadamente 2,6 m, un diámetro de aproximadamente 1,2 m, una relación de aspecto de 2,2, un ángulo de cono de aproximadamente 60°, una altura de cono L de aproximadamente 1,3 m y un tiempo de residencia del gas de aproximadamente 30 a 35 segundos a un caudal de gas de aproximadamente 400 a aproximadamente 550 m³/hr. En otra realización, una cámara de secado capaz de alcanzar velocidades de alimentación de solución para pulverizar de 400 kg/hr a aproximadamente 500 kg/hr presenta una altura H de aproximadamente 2,7 m, un diámetro D de aproximadamente 2,6 m, una relación de aspecto de aproximadamente 1, un ángulo de cono de aproximadamente 40°, una altura de cono L de aproximadamente 3,7 m y un tiempo de residencia del gas de aproximadamente 30 a 35 segundos a un caudal de gas de aproximadamente 2000 a aproximadamente 2500 m³/hr.

c. Recogida de las dispersiones sólidas amorfas

En referencia de nuevo a la figura 1, las partículas de dispersión amorfa sólida salen de la cámara de secado por pulverización 28 y son transportadas con el gas de secado de escape a uno o más colectores de producto. Ejemplos de colectores de producto incluyen ciclones, filtros de mangas y colectores de polvo. Por ejemplo, en el sistema mostrado en la figura 1, un ciclón 38 recoge la mayoría de las partículas de dispersión sólida amorfa. Las partículas de dispersión sólidas amorfas salen del ciclón 38 a través de un par de válvulas 120 y 122, y se recogen en un recipiente 124 tal como un bidón. El ciclón 38 puede incluir un vibrador (no mostrado) u otro dispositivo mecánico para agitar las partículas dentro del ciclón 38 como se conoce en la

98/97

-----técnica para mejorar la eficiencia de retirada del material del ciclón 38. El gas de secado de escape sale del ciclón 38 y pasa a través de la instalación de filtración 126, el cual recoge partículas pequeñas finas que se derivan al ciclón 38.

d. Recirculación del gas de secado

Debido a que el procedimiento de secado por pulverización usa grandes volúmenes de gas de secado, es frecuentemente deseable recircular el gas de secado. En referencia de nuevo a la figura 1, el sistema de secado por pulverización puede incluir opcionalmente un sistema de recirculación del gas de secado 46, el cual forma un lazo cerrado desde la salida de la cámara de secado 36 hasta la entrada de la cámara de secado 32 para la recirculación del gas de secado. El sistema de recirculación del gas de secado incluye una soplante 128 seguida del filtro de mangas 126 para dirigir el gas de secado hasta un sistema de recuperación del disolvente 48. Sistemas de recuperación del disolvente ejemplos incluyen condensadores, lavadores de gas húmedo, membranas semipermeables, absorción, lavadores de gas biológico, adsorción y reactores de lecho de goteo. Como se muestra en la figura 1, el sistema de recuperación del disolvente es un condensador 130. El condensador 130 enfría el gas de secado para eliminar el disolvente. El gas de secado va luego a un calentador de proceso 132 en donde el gas de secado se calienta para alcanzar la temperatura de entrada deseada T_{in} . Otra soplante 134 dirige luego el gas de secado al dispersor de gas 32, de forma que el gas de secado pueda entrar en la cámara de secado 28 a través de la entrada 34. El lazo de recirculación 46 también incluye una salida 136 para permitir la emisión del gas de secado recirculado, y una entrada 138 para permitir la adición de gas de

99
98

secado al lazo de recirculación.

En el sistema de eliminación del disolvente 48, el condensador 130 es un intercambiador de calor de carcasa y tubo disponible por parte de diversos suministradores, tal como por parte de Atlas Industrial Manufacturing (Clifton, Nueva Jersey). Las temperaturas de salida del condensador típicas varían de aproximadamente -30°C a aproximadamente 15°C , y dependerán del punto de congelación del disolvente. Por ejemplo, cuando se usa acetona como disolvente, la temperatura de salida del condensador varía de -30°C a 0°C , preferiblemente de -25°C a -5°C . El condensador opera típicamente a una temperatura de salida tal que el condensador elimina solo una parte del vapor de disolvente del gas de secado. Por ejemplo, cuando se usa el disolvente acetona, la temperatura del condensador se puede establecer de forma que el gas de secado que sale del condensador presente una concentración en vapor relativa de acetona de aproximadamente un 5 a un 50% en peso, más preferiblemente de aproximadamente un 15 a un 30% en peso. De forma alternativa, el punto de rocío de la acetona en el gas de secado que sale del condensador puede variar de aproximadamente -20°C a aproximadamente 25°C , más preferiblemente de aproximadamente -5°C a aproximadamente 20°C .

Los inventores han encontrado que reteniendo una pequeña cantidad de vapor de disolvente residual en el gas de secado puede mejorar las propiedades físicas de las dispersiones secadas por pulverización resultantes. Esto es un resultado sorprendente ya que el conocimiento convencional asumía que el gas de secado debería ser tan seco como fuera posible con el fin de conseguir una evaporación rápida del disolvente. De forma particular, usando un gas de secado que contenga pequeñas cantidades de disolvente se

100
~~GA~~

puede disminuir el disolvente-residual y el volumen específico de las partículas de dispersión amorfas sólidas que salen de la cámara de secado mientras que sigue produciendo una dispersión sólida amorfa homogénea. Preferiblemente, la cantidad de vapor de disolvente en el gas de secado varía de un 5 a aproximadamente un 50% en peso.

De forma alternativa, debido a que la cantidad de vapor de disolvente en el gas de secado es una función de la eficiencia del sistema de eliminación del disolvente, el sistema de eliminación del disolvente puede ser operado de modo que permita que una pequeña cantidad de disolvente salga del sistema de eliminación del disolvente con el gas de secado recirculado. Por ejemplo, para el sistema de recirculación del gas de secado mostrado en la figura 1, el condensador se puede operar a una temperatura que permita que una pequeña cantidad de vapor de disolvente pase a través del condensador. Una temperatura de salida del condensador de aproximadamente -5 a aproximadamente 5° C para una solución de pulverización basada en acetona da lugar a una cantidad suficiente de vapor de disolvente en el gas de secado. Sin embargo, se debe tener cuidado de no incluir demasiado vapor de disolvente en el gas de secado, ya que a mayores cantidades de vapor de disolvente en el gas de secado comienza a aparecer disolvente residual en la dispersión sólida amorfa, que corresponde a un secado menos eficiente de las gotas, y finalmente a no secado en el caso en el que el gas de secado empiece a saturarse con el vapor de disolvente.

Sin desear unirse a teoría alguna, los inventores creen que la presencia de pequeñas cantidades de vapor de disolvente en el gas de secado puede mejorar el secado por uno o dos de los siguientes efectos. En primer

~~100~~
101

--- lugar, el vapor de disolvente en el gas de secado puede provocar que las gotas de solución para pulverizar se sequen más uniformemente por el retardo en la formación de una piel (como se indicó anteriormente). En segundo lugar, el vapor de disolvente, debido a su capacidad calorífica mayor que el gas de secado puede proporcionar más energía calorífica en la cámara de secado para una temperatura y flujo dadas del gas de secado en comparación con el mismo flujo de gas de secado seco a la misma temperatura. En cualquier caso, la adición de una pequeña cantidad de vapor de disolvente al gas de secado disminuye el disolvente residual y el volumen específico de las partículas de dispersión sólida amorfa que salen de la cámara de secado.

EL FÁRMACO

El término "fármaco" es convencional, se refiere a un compuesto que presenta propiedades profilácticas y/o terapéuticas beneficiosas cuando se administra a un animal, en especial humanos. El fármaco no necesita ser un fármaco de baja solubilidad para el aprovechamiento según esta invención, si bien los fármacos de baja solubilidad representan una clase preferida para uso con la invención. Incluso un fármaco que muestre no obstante una solubilidad apreciable en el entorno de uso deseado puede aprovechar la solubilidad / biodisponibilidad mejorada que hace posible esta invención si se reduce el tamaño de la dosis necesitada para la eficacia terapéutica o aumenta la velocidad de absorción de fármaco en casos en los que se desea un comienzo rápido de la efectividad del fármaco.

Preferiblemente el fármaco es un "fármaco de baja solubilidad", lo que significa que el fármaco puede ser "sustancialmente insoluble en agua", lo

101
102

cual significa que el fármaco presenta una solubilidad en agua mínima a pH fisiológicamente relevante (por ejemplo, pH 1 – 8) de menos de 0,01 mg/ml, "escasamente soluble en agua", esto es, presenta una solubilidad en agua de hasta aproximadamente 1 a 2 mg/ml, o incluso de baja o moderadamente soluble en agua, que presenta una solubilidad en agua de aproximadamente 1 mg/ml hasta de aproximadamente 20 a 40 mg/ml. La invención presenta mayor utilidad cuando la solubilidad del fármaco disminuye. Así pues, las composiciones de la presente invención se prefieren para fármacos de baja solubilidad que presentan una solubilidad inferior a 10 mg/ml, más preferido para fármacos de baja solubilidad que presentan una solubilidad inferior a 1 mg/ml, e incluso más preferido para fármacos de baja solubilidad que presentan una solubilidad inferior a 0,1 mg/ml. En general, se puede decir que el fármaco presenta una relación de dosis a solubilidad acuosa superior a 10 ml, y más típicamente superior a 100 ml, donde la solubilidad del fármaco (mg/ml) es el valor mínimo observado en cualquier solución acuosa fisiológicamente relevante (por ejemplo aquella con valores de pH entre 1 y 8) incluyendo tampones gástricos e intestinales simulados con USP, y la dosis está en mg. Así pues, se puede calcular una relación de dosis a solubilidad acuosa dividiendo la dosis (en mg) por la solubilidad (en mg/ml).

Clases preferidas de fármacos incluyen, pero sin limitarse a estos, antihipertensivos, agentes antiansiedad, agentes anticoagulantes, anticonvulsivos, agentes de disminución de la glucosa en sangre, descongestionantes, antihistamínicos, antitusivos, antineoplásicos, bloqueadores beta, antiinflamatorios, agentes antipsicóticos, mejoradores de la cognición, agentes de reducción del colesterol, agentes anti-ateroscleróticos,

102
103

agentes antiobesidad, agentes para trastorno autoinmune, agentes anti-impotencia, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes hipnóticos, agentes anti-parkinson, agente anti-enfermedad de Alzheimer, antibióticos, anti-depresivos, agentes antivirales, inhibidores de la glicogenofosforilasa e inhibidores de la proteína de transferencia del éster colesterílico.

Cada fármaco mencionado debería entenderse que incluye cualquier forma farmacéuticamente aceptable del fármaco. Por "formas farmacéuticamente aceptables" se entiende cualquier derivado o variación farmacéuticamente aceptable, incluyendo estereoisómeros, mezclas estereoisoméricas, enantiómeros, solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, pseudomorfos, formas neutras, formas de sal y profármacos. Ejemplos específicos de antihipertensivos incluyen prazosina, nifedipina, besilato de amlodipina, trimazosina y doxazosina; ejemplos específicos de agente de disminución de la glucosa en sangre son la glipizida y la cloropropamida; un ejemplo específico de un agente anti-impotencia es el sildenafil y el citrato de sildenafil; ejemplos específicos de antineoplásicos incluyen el clorambucilo, lomustina y equinomicina; un ejemplo específico de un antineoplásico tipo imidazol es el tubulazol; un ejemplo específico de un anti-hipercolesterolémico es la atorvastatina cálcica; ejemplos específicos de ansiolíticos incluyen el clorhidrato de hidroxizina y el clorhidrato de doxepina; ejemplos específicos de agentes antiinflamatorios incluyen la betametasona, prednisolona, aspirina, piroxicam, valdecoxib, carprofeno, celecoxib, flurbiprofeno y (+)-N-{4-[3-(4-fluorofenoxi)fenoxi]-2-ciclopenten-1-il}-N-hidroxiurea; un ejemplo específico de un barbiturato es el fenobarbital; ejemplos específicos de antivirales incluyen aciclovir, nelfinavir y virazol; ejemplos específicos de agentes

~~103~~
104

vitaminas/nutricionales incluyen retinol y vitamina E; ejemplos específicos de bloqueadores beta incluyen timolol y nadolol; un ejemplo específico de un emético es la apomorfina; ejemplos específicos de un diurético incluyen clortalidona y espironolactona; un ejemplo específico de un anticoagulante es el dicumarol; ejemplos específicos de cardiotónicos incluyen la digoxina y digitoxina; ejemplos específicos de andrógenos incluyen la 17-metiltestosterona y la testosterona; un ejemplo específico de un corticoide mineral es la desoxicorticosterona; un ejemplo específico de un hipnótico/anestésico esteroideo es la alfaxalona; ejemplos específicos de agentes anabólicos incluyen la fluoximesterona y la metanestenolona; ejemplos específicos de agentes antidepresión incluyen la sulpirida, [3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetil-fenoxi)-piridin-4-il]-(1-etilpropil)-amina, 3,5-dimetil-4-(3'-pentoxi)-2-(2',4',6'-trimetilfenoxi)piridina, piroxidina, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina y sertralina; ejemplos específicos de antibióticos incluyen carbenicilina, indanilsodio, clorhidrato de bacampicilina, troleandomicina, hidrato de doxicilina, ampicilina y penicilina G; ejemplos específicos de anti-infectivos incluyen el cloruro de benzalconio y la clorhexidina; ejemplos específicos de vasodilatadores coronarios incluyen la nitroglicerina y mioflazina; un ejemplo específico de un hipnótico es etomidato; ejemplos específicos de inhibidores de anhidrasa carbónica incluyen la acetazolamida y la clorzolamida; ejemplos específicos de antifúngicos incluyen econazol, terconazol, fluconazol, voriconazol y griseofulvina; un ejemplo específico de un antiprotoso es metronidazol; ejemplos específicos de agentes antihelmínticos incluyen tiabendazol y oxfendazol y morantel; ejemplos específicos de antihistaminas incluyen astemizol, levocabastina, cetirizina, descarboetoxiloratadina y cinnarizina;

104
105

ejemplos específicos de antipsicóticos incluyen ziprasidona, olanzepina, clorhidrato de tiotixeno, fluspirileno, risperidona y penfluridol; ejemplos específicos de agentes gastrointestinales incluyen loperamida y cisaprida; ejemplos específicos de antagonistas de la serotonina incluyen cetanserina y mianserina; un ejemplo específico de un anestésico es la lidocaína; un ejemplo específico de un agente hipoglucémico es la acetohexamida; un ejemplo específico de un antiemético es dimenhidrinato; un ejemplo específico de un antibacteriano es cotrimoxazol; un ejemplo específico de un agente dopaminérgico es L-DOPA; ejemplos específicos de agentes anti-enfermedad de Alzheimer son THA y donepezilo; un ejemplo específico de un agente anti-ulceroso / antagonista H₂ es famotidina; ejemplos específicos de agentes sedantes / hipnóticos incluyen clordiazepóxido y triazolam; un ejemplo específico de un vasodilatador es alprostadilo; un ejemplo específico de un inhibidor de aglutinación de las plaquetas es protaciclina; ejemplos específicos de agentes inhibidor de ACE / antihipertensivos incluyen ácido enalaprílico y lisinopril; ejemplos específicos de antibióticos de tetraciclina incluyen oxitetraciclina y minociclina; ejemplos específicos de antibióticos de macrólidos incluyen eritromicina, claritromicina y espiramicina; un ejemplo específico de un antibiótico de azalida es azitromicina; ejemplos específicos de inhibidores de glucogenofosforilasa incluyen [R-(R*S*)]-5-cloro-N-[2-hidroxi-3-{metoximetilamino}-3-oxo-1-(fenilmetil)propil-1H-indol-2-carboxamida y [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3R,4S)-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico; y ejemplos específicos de inhibidores de la proteína de transferencia del éster colesterílico (CETP) incluyen el éster etílico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-

S
106

trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico, éster isopropílico del ácido [2R, 4S]-4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico, éster isopropílico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico, los fármacos descritos en la solicitud de patente de Estados Unidos de propiedad común con la presente número de serie 09/918.127 y 10/066.091, ambas se incorporan a la presente invención como referencia en su totalidad para todos los fines, y los fármacos descritos en las siguientes patentes y solicitudes publicadas: DE 19741400 A1; DE 19741399 A1; WO 9914215 A1; WO 9914174; DE 19709125 A1; DE 19704244 A1; DE 19704243 A1; EP 818448 A1; WO 9804528 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; SO 200017166; EP 992496 y EP 987251, todas ellas se incorporan a la presente invención como referencia en su totalidad para todos los fines.

POLÍMEROS

Los polímeros adecuados para uso en los diversos aspectos de la presente invención deberían ser farmacéuticamente aceptables, y deberían presentar al menos algo de solubilidad en solución acuosa a pH fisiológicamente relevante (por ejemplo, de 1 – 8). Puede ser adecuado casi cualquier polímero neutro o ionizable que presente una solubilidad en agua de al menos 0,1 mg/ml durante al menos un tramo del intervalo de pH de 1 – 8.

106
107

Se prefiere que los polímeros sean "anfífilos" por naturaleza, lo que significa que el polímero presenta porciones hidrófobas e hidrófilas. Se prefieren polímeros anfífilos debido a que se cree que tales polímeros tienden a presentar interacciones relativamente fuertes con el fármaco y pueden promover la formación de diversos tipos de entidades polímero / fármaco en solución. Una clase particularmente preferida de polímeros anfífilos son aquellos que son ionizables, las porciones ionizables de tales polímeros, cuando se ionizan, constituyen al menos una parte de las porciones hidrófilas del polímero.

Una clase de polímeros adecuados para su uso con la presente invención comprende polímeros no celulósicos neutros. Polímeros ejemplos incluyen: polímeros y copolímeros de vinilo que presentan al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por hidroxilo, alquilaciloxi y ciclicamido; copolímeros de vinilo de al menos una unidad hidrófila repetida que contiene hidroxilo y al menos una unidad hidrófoba repetida que contiene alquilo o arilo; poli(alcohol vinílico) que presenta al menos una porción de sus unidades repetidas en forma no hidrolizada (acetato de vinilo); copolímeros de poli(alcohol vinílico) poli(acetato de vinilo); polivinilpirrolidona; copolímeros de polietileno poli(alcohol vinílico) y copolímeros de bloque polioxietileno - polioxipropileno (también designados como polaxámeros).

Otra clase de polímeros adecuados para su uso con la presente invención comprende polímeros no celulósicos ionizables. Polímeros ejemplos incluyen: polímeros de vinilo funcionalizados con ácido carboxílico, tales como los polimetacrilatos funcionalizados con ácido carboxílico y los poliacrilatos funcionalizados con ácido carboxílico tal como el EUDRAGITS® fabricado por

108 / 87

— — — — — Rohm-Tech Inc., de Malden, Massachussetts; poliacrilatos y polimetacrilatos funcionalizados con amina; proteínas de alto peso molecular tales como gelatina y albúmina; y almidones funcionalizados con ácido carboxílico tales como glicolato de almidón.

Los polímeros no celulósicos que son anfífilos son copolímeros de un monómero relativamente hidrófilo y un monómero relativamente hidrófobo. Ejemplos incluyen los copolímeros de acrilato y metacrilato. Las calidades comerciales ejemplo de tales copolímeros incluyen los EUDRAGITS, los cuales son copolímeros de metacrilatos y acrilatos.

Una clase preferida de polímeros comprende polímeros celulósicos ionizables y neutros o (no ionizables) con al menos un sustituyente unidos por éster y/o éter, en los que el polímero presenta un grado de sustitución de al menos 0,05 para cada sustituyente. Se debería observar que en la nomenclatura de polímeros usada en la presente invención, los sustituyentes unidos por éter se citan antes que "celulosa" como el resto unido al grupo éter; por ejemplo "ácido etilbenzoico celulosa" presenta sustituyentes de ácido etoxibenzoico. De forma análoga, los sustituyentes unidos por éster se citan después de "celulosa" como el carboxilato; por ejemplo, "celulosa ftalato" presenta un ácido carboxílico de cada resto ftalato unido por éster al polímero y el otro ácido carboxílico no reaccionado.

Se debería observar también que un nombre de polímero tal como "celulosa acetato ftalato" (CAP) se refiere a cualquiera de la familia de los polímeros celulósicos que presente sustituyentes de acetato y ftalato unidos mediante uniones éster a una fracción significativa de los grupos hidroxilo del polímero celulósico. En general, el grado de sustitución de cada sustituyente

109
~~105~~

puede variar de 0,05 a 2,9 en tanto que los otros criterios del polímero se cumplan. "Grado de sustitución" se refiere al número medio de los tres hidroxilos por unidad repetida de sacárido sobre la cadena de celulosa que han sido sustituidos. Por ejemplo, si todos los hidroxilos de la cadena de celulosa han sido sustituidos con ftalato, el grado de sustitución con ftalato es de 3. También se incluye dentro de cada tipo de familia polimérica los polímeros celulósicos que presentan sustituyentes adicionales añadidos en cantidades relativamente pequeñas que no alteran sustancialmente el desempeño del polímero.

Los celulósicos anfífilos comprenden polímeros en los que el polímero de celulosa precursor ha sido sustituido en cualquiera o en todos los 3 grupos hidroxilo presentes sobre cada unidad repetida de sacárido con al menos un sustituyente relativamente hidrófobo. Los sustituyentes hidrófobos puede ser esencialmente cualquier sustituyente que, si está sustituido en suficiente cantidad o grado de sustitución, puede hacer al polímero celulósico esencialmente insoluble en agua. Ejemplos de sustituyentes hidrófobos incluyen grupo alquilo unidos con éter tales como metilo, etilo, propilo, butilo etc.; o grupos alquilo unidos con éster tales como acetato, propionato, butirato etc.; y grupo arilo unidos con éter y/o éster tales como fenilo, benzoato o fenilato. Las regiones hidrófilas del polímero puede ser aquellas porciones que están relativamente no sustituidas, debido a que los hidroxilos no sustituidos son en si mismos relativamente hidrófilos, o aquellas regiones que están sustituidas con sustituyentes hidrófilos. Los sustituyentes hidrófilos incluyen grupos no ionizables unidos a éter o éster tales como los sustituyentes de hidroxialquilo: hidroxietilo, hidroxipropilo, y los grupos alquil éter tales como

110
589

---etoxietoxi o metoxietoxi.-Sustituyentes hidrófilos particularmente preferidos son aquellos que son grupo ionizables unidos por éter o éster tales como ácidos carboxílicos, ácidos tiocarboxílicos, grupos fenoxi sustituidos, aminas, fosfatos o sulfonatos.

Una clase de polímeros celulósicos comprende polímeros neutros, lo que significa que los polímeros son sustancialmente no ionizables en solución acuosa. Tales polímeros contienen sustituyentes no ionizables, los cuales puede estar unidos por éter o unidos por éster. Sustituyentes no ionizables unidos por éter ejemplos incluyen: grupos alquilo, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, etc; grupos hidroxialquilo tales como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo etc.; y grupos arilo tales como el fenilo. Sustituyentes no ionizables unidos por éster ejemplos incluyen: grupo alquilo, tales como acetato, propionato, butirato, etc.; y grupos arilo tales como fenilato. Sin embargo, cuando se incluyen grupos arilo, el polímero puede necesitar incluir una cantidad suficiente de un sustituyente hidrófilo de modo que el polímero presenta al menos algo de solubilidad en agua a cualquier pH fisiológicamente relevante de 1 a 8.

Polímeros celulósicos no ionizables ejemplares que se puede usar como el polímero incluyen: hidroxipropilmetilcelulosa acetato, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa acetato e hidroxietiletilcelulosa.

Un conjunto preferido de polímeros celulósicos no ionizables (neutros) son aquellos que son anfifilos. Polímeros ejemplos incluyen hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa acetato, en los que las unidades repetidas celulósicas que presentan números relativamente altos de

III 110

sustituyentes metilo o acetato respecto a los sustituyentes de hidroxilo o hidroxipropilo no sustituidos constituyen regiones hidrófobas respecto a otras unidades repetidas en el polímero.

Una clase preferida de polímeros celulósicos comprende polímeros que son al menos parcialmente ionizables a pH fisiológicamente relevante e incluyen al menos un sustituyente ionizable, el cual puede estar unido por éter o unido por éster. Sustituyentes ionizables unidos por éter ejemplos incluyen: ácidos carboxílicos, tales como el ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácidos alcoxibenzoicos tales como ácido etoxibenzoico o ácido propoxibenzoico, los diversos isómeros del ácido alcoxiftálico tales como el ácido etoxiftálico y el ácido etoxiisoftálico, los diversos isómeros del ácido alcoxinicotínico tal como el ácido etoxinicotínico, y los diversos isómeros del ácido picolínico tal como el ácido etoxipicolínico etc.; ácidos tiocarboxílicos, tal como el ácido tioacético; grupos fenoxi sustituidos, tal como el hidroxifenoxi, etc., aminas, tales como aminoetoxi, dietilaminoetoxi, trimetilaminoetoxi, etc.; fosfatos, tal como fosfatoetoxi; y sulfonatos, tal como el sulfonatoetoxi, etc. Sustituyentes ionizables unidos por éster ejemplos incluyen: ácidos carboxílicos, tales como succinato, citrato, ftalato, tereftalato, isoftalato, trimelitato y los diversos isómeros del ácido piridindicarboxílico etc.; ácidos tiocarboxílicos, tales como tiosuccinato; grupos fenoxi sustituidos, tales como el ácido aminosalicílico; aminas, tales como aminoácidos naturales o sintéticos, tales como alanina o fenilalanina; fosfatos, tal como acetil fosfato; y sulfonatos, tal como el acetil sulfonato. Para polímeros sustituidos con grupos aromáticos que también tienen el requisito de solubilidad en agua, es también deseable que los grupos suficientemente hidrófilos tales como los grupos funcionales

112
X

—hidroxipropilo—o—ácido—carboxílico—estén—unidos—al—polímero para hacer al polímero soluble en agua al menos a valores de pH en los que cualesquiera grupos ionizables estén ionizados. En algunos casos, el sustituyente aromático puede ser el mismo ionizable, tal como los sustituyentes ftalato o trimelitato.

Polímeros celulósicos ejemplos que están al menos parcialmente ionizados a pH fisiológicamente relevante incluyen: hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMCAS), hidroxipropilmetilcelulosa succinato, hidroxipropilcelulosa acetato succinato, hidroxietilmetilcelulosa succinato, hidroxietilcelulosa acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (HPMCP), hidroxietilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxietilmetilcelulosa acetato ftalato, carboxietilcelulosa, etilcarboximetilcelulosa (también denominado como carboximetiletilcelulosa o CMEC), carboximetilcelulosa, celulosa acetato ftalato (CAP), metilcelulosa acetato ftalato, etilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa acetato ftalato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa succinato ftalato, celulosa propionato ftalato, hidroxipropilcelulosa butirato ftalato, celulosa acetato trimelitato (CAT), metilcelulosa acetato trimelitato, etilcelulosa acetato trimelitato, hidroxipropilcelulosa acetato trimelitato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato trimelitato, hidroxipropilcelulosa acetato trimelitato succinato, celulosa propionato trimelitato, celulosa butirato trimelitato, celulosa acetato tereftalato, celulosa acetato isoftalato, celulosa acetato piridindicarboxilato, ácido salicílico celulosa acetato, ácido hidroxipropilsalicílico celulosa acetato, ácido etilbenzoico celulosa acetato, ácido hidroxipropiletilbenzoico celulosa acetato, ácido etilftálico celulosa acetato, ácido etilnicotínico celulosa acetato y ácido

113
H2

~~etilcolínico-celulosa-acetato.~~ De estos polímeros celulosicos que están al menos parcialmente ionizados a pH fisiológicamente relevantes, aquellos que los inventores han encontrado que son los más preferidos son HPMCP, HPMCAS, CPA, CAT, carboxietilcelulosa, carboximetilcelulosa y etilcarboximetilcelulosa.

Otra clase preferida de polímeros consiste en polímeros ácidos neutralizados. Por "polímero ácido neutralizado" se entiende cualquier polímero ácido para el que una fracción significativa de los "restos ácidos" o "sustituyentes ácidos" ha sido "neutralizada", esto es, existen en su forma desprotonada. Por "polímero ácido" se entiende cualquier polímero que posea un número significativo de restos ácidos. En general, un número significativo de restos ácidos sería mayor a o igual a aproximadamente 0,1 miliequivalentes de restos ácidos por gramo de polímero. "Restos ácidos" incluyen cualesquiera grupos funcionales que sean suficientemente ácidos tal que, en contacto con o disueltos en agua, puedan donar al menos parcialmente un catión de hidrógeno al agua y así aumentar la concentración de ion hidrógeno. Esta definición incluye cualquier grupo funcional o "sustituyente", en tanto se nombre cuando el grupo funcional está covalentemente unido a un polímero que presente un pKa inferior a aproximadamente 10. Clases ejemplo de grupos funcionales que están incluidos en la anterior descripción incluyen ácidos carboxílicos, ácidos tiocarboxílicos, fosfatos, grupos fenólicos y sulfonatos. Tales grupos funcionales pueden configurar la estructura primaria del polímero tal como para el ácido poliacrílico, pero de forma más general están unidos covalentemente al esqueleto del polímero precursor y por tanto se llaman "sustituyentes". Se describen polímeros ácidos neutralizados con más detalle en la solicitud de

patente de Estados Unidos de cesión común con la presente número de serie 60/300.256 titulada "Pharmaceutical Compositions of Drugs and Neutralized Acidic Polymers" presentada el 22 de Junio de 2001; cuya descripción relevante se incorpora como referencia.

Aunque se han descrito polímeros específicos como adecuados para uso en la mezclas de la presente invención, también pueden ser adecuadas mezclas de tales polímeros. Así pues, el término "polímero" se pretende que incluya mezclas de polímeros además de una especie única de polímero.

AUMENTO DE LA CONCENTRACIÓN

El polímero usado en las composiciones es preferiblemente un "polímero que aumenta la concentración", lo que significa que cumple al menos una, y preferiblemente las dos, de las siguientes condiciones. La primera condición es que el polímero que aumenta la concentración esté presente en una cantidad suficiente tal que aumente la concentración de fármaco máxima (MDC) del fármaco en el entorno de uso respecto a una composición de control constituida por una cantidad equivalente de fármaco cristalino en su forma de menor energía pero sin polímero. Es decir, una vez que la composición se introduce en un entorno de uso, el polímero aumenta la concentración en agua del fármaco respecto de la composición de control. Se ha de entender que la composición de control está libre de solubilizadores u otros componentes que afectarían materialmente la solubilidad del fármaco, y ese fármaco está en forma sólida en la composición de control. La composición de control es convencionalmente la forma no dispersa o cristalina del fármaco solo en su

115
H4

forma de menor energía y menor solubilidad. Preferiblemente el polímero aumenta la MDC del fármaco en solución acuosa en al menos 1,25 veces respecto a una composición de control, más preferiblemente en al menos 2 veces y lo más preferiblemente en al menos 3 veces. De forma sorprendente el polímero puede alcanzar extremadamente grandes aumentos en la concentración en agua. En algunos casos, la MDC de fármaco proporcionada por la composición de ensayo es al menos 5 veces a más de 10 veces la concentración de equilibrio proporcionada por el control.

La segunda condición es que el polímero que aumenta la concentración esté presente en una cantidad suficiente de forma que aumente el área de disolución bajo la curva de la concentración frente al tiempo (AUC) del fármaco en el entorno de uso respecto a una composición de control constituida por una cantidad equivalente de fármaco cristalino en su forma de energía inferior pero sin polímero (el cálculo de una AUC es un procedimiento bien conocido en las técnicas farmacéuticas y se describe, por ejemplo por parte de Welling en "Pharmacokinetics Processes and Mathematics", ACS Monograph 185 (1986)). De forma más específica, en el entorno de uso, la composición que comprende el fármaco y el polímero que aumenta la concentración proporciona una AUC para cualquier periodo de 90 minutos desde aproximadamente los 0 a aproximadamente los 270 minutos tras la introducción al entorno de uso que es al menos 1,25 veces la de la composición de control descrita anteriormente. Preferiblemente, la AUC proporcionada por la composición es al menos 2 veces, más preferiblemente al menos 3 veces la de la composición de control. Para algunas dispersiones, las composiciones de ensayo de la presente invención pueden proporcionar un

116 X/S

valor de AUC que es al menos 5 veces, e incluso más de 10 veces el de una composición de control como se describió anteriormente.

En una realización preferida, el polímero que aumenta la concentración está presente en una cantidad suficiente de modo que la composición proporciona una mejora de la concentración respecto a una segunda composición de control constituida por fármaco amorfo pero no por polímero que aumenta la concentración. Preferiblemente, el polímero aumenta al menos una, y preferiblemente ambas, MDC o AUC del fármaco en solución acuosa en al menos 1,25 veces respecto de la segunda composición de control, más preferiblemente en al menos 2 veces y lo más preferiblemente en al menos 3 veces.

Un "entorno de uso" puede ser un entorno de uso acuoso *in vivo* tal como el tracto GI (gastrointestinal) de un animal, en particular un humano, o un entorno de uso acuoso *in vitro* de una solución de ensayo, tal como solución salina tamponada con fosfato (PBS) o solución de modelo duodenal en ayunas (MFD).

Las dispersiones sólidas amorfas resultantes que comprenden un fármaco de baja solubilidad y el polímero que aumenta la concentración formadas usando los procedimientos de la presente invención proporcionan una mejor concentración del fármaco disuelto en los ensayos de disolución *in vitro*. Se ha determinado que la concentración de fármaco mejorada en los ensayos de disolución *in vitro* en solución MFD o en solución PBS es un buen indicador del desempeño y de la biodisponibilidad *in vivo*. Una solución PBS apropiada es una solución acuosa que comprende Na_2HPO_4 20 mM, KH_2PO_4 47 mM, NaCl 87 mM y KCl 0,2 mM, ajustada a pH 6,5 con NaOH. Una solución

MFD apropiada es la misma solución PBS en la que hay también presente ácido taurocólico sodio 7,3 mM y 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina 1,4 mM. En particular se puede ensayar la disolución de una composición formada por un procedimiento inventivo mediante la adición de la misma a una solución MFD o PBS y agitación para promover la solución.

Se puede llevar a cabo un ensayo *in vitro* para evaluar la concentración de fármaco mejorada en solución acuosa mediante (1) adición con agitación de una cantidad suficiente de composición de control, de forma típica el fármaco solo no dispersado, al medio de ensayo *in vitro*, tal como una solución MFD o PBS, para conseguir la concentración de equilibrio del fármaco; (2) en un recipiente a parte, adición con agitación de una cantidad suficiente de composición de ensayo (por ejemplo, la composición que comprende el fármaco y el polímero) en el mismo medio de ensayo, tal que si todo el fármaco se disuelve, la concentración teórica de fármaco superaría la concentración de equilibrio del fármaco en un factor de al menos 2, y preferiblemente en un factor de al menos 10; y (3) comparación de la MDC y/o AUC acuosa medidas de la composición de ensayo en el medio de ensayo con la concentración de equilibrio, y/o con la AUC acuosa de la composición de control. En la realización de tal ensayo de disolución, la cantidad de composición de ensayo o composición de control usada es una cantidad tal que si todo el fármaco se disuelve la concentración de fármaco sería al menos dos veces, preferiblemente al menos 10 veces, y lo más preferiblemente al menos 100 veces la concentración de equilibrio.

La concentración de fármaco disuelto se mide típicamente como una función del tiempo mediante muestreo del medio de ensayo y

118 X 117

representación de la concentración de fármaco en el medio de ensayo frente al tiempo de modo que se puede averiguar la MDC. La MDC es el máximo valor de fármaco disuelto medido durante la duración del ensayo. La AUC acuosa se calcula mediante integración de la curva de concentración frente al tiempo durante cualquier periodo de tiempo de 90 minutos entre el tiempo de introducción de la composición en el entorno de uso acuoso (cuando el tiempo es igual a 0) y 270 minutos después de la introducción en el ambiente de uso (cuando el tiempo es igual a 270 minutos). De forma típica, cuando la composición alcanza su MDC rápidamente, en menos de aproximadamente 30 minutos, el intervalo de tiempo usado para calcular la AUC va desde tiempo igual a 0 a tiempo igual a 90 minutos. Sin embargo, si el AUC de una composición durante cualquier periodo de tiempo de 90 minutos descrito anteriormente cumple los criterios de esta invención, entonces la composición formada se considera que está dentro del alcance de esta invención.

Para evitar grandes particulados de fármaco que darían lugar a una determinación errónea, la solución de ensayo se filtra o centrifuga. "Fármaco disuelto" se toma típicamente como el material que pasa un filtro de jeringuilla de 0,45 μm o, de forma alternativa, como el material que permanece en el sobrenadante tras centrifugación. La filtración se puede llevar a cabo usando un filtro de 13 mm de jeringuilla de difluoruro de polivinilidino de 0,45 μm , suministrado por Scientific Resources (Scientific Resources, Inc; St Paul, MN) bajo el nombre comercial TITAN®. La centrifugación se lleva típicamente a cabo en un tubo de microcentrífuga de polipropileno mediante centrifugación a 13.000G durante 60 segundos. Se pueden emplear otros procedimientos de filtración o centrifugación similares y se obtienen resultados útiles. Por ejemplo,

usando otros tipos de microfiltros pueden dar valores un poco superiores o inferiores ($\pm 10 - 40\%$) que los obtenidos con el filtro especificado anteriormente pero aún permitirán la identificación de dispersiones preferidas. Se debería reconocer que esta definición de "fármaco disuelto" abarca no solo las moléculas de fármaco solvatadas monoméricas sino también un amplio intervalo de especies tales como entidades polímero / fármaco que presentan dimensiones submicrónicas tales como agregados de fármaco, agregados de mezclas de polímero y fármaco, micelas, micelas poliméricas, partículas coloidales o cristales de tamaño nanométrico, complejos polímero / fármaco y otras especies que contienen fármaco que están presentes en el filtrado o sobrenadante en el ensayo de disolución especificado.

De forma alternativa, las composiciones, cuando se dosifican de forma oral a un humano u otro animal, proporcionan una AUC en concentración de fármaco en la sangre (suero o plasma) que es al menos aproximadamente 1,25 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 2 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 3 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 5 veces, e incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 10 veces la observada cuando una composición de control que consiste en una cantidad equivalente de fármaco cristalino se dosifica sola sin polímero adicional alguno. Se observa que se puede decir que tales composiciones presentan una biodisponibilidad relativa de aproximadamente 1,25 veces a aproximadamente 10 veces la de la composición de control.

La biodisponibilidad relativa del fármaco en las composiciones se puede ensayar *in vivo* en animales o humanos usando procedimientos convencionales para la realización de tal determinación. Se puede usar un

NO 119

ensayo *in vivo*, tal como un estudio cruzado, para determinar si una composición de fármaco y polímero que aumenta la concentración proporciona una biodisponibilidad relativa mejor en comparación con una composición de control como se describió anteriormente. En un estudio cruzado *in vivo* se dosifica una composición de ensayo de una dispersión sólida amorfa de un fármaco y polímero a la mitad de un grupo de sujetos de ensayo y, tras un periodo de lavado apropiado (por ejemplo, de una semana) se dosifican los mismos sujetos con una composición de control que consiste en una cantidad equivalente de fármaco cristalino como composición de ensayo (pero sin polímero presente). La otra mitad del grupo se dosifica con la composición de control primero, seguida de la composición de ensayo. La biodisponibilidad relativa se mide como el área bajo la curva (AUC) de la concentración en sangre (suero o plasma) frente al tiempo determinada para el grupo de ensayo dividido por el AUC en la sangre proporcionado por la composición de control. Preferiblemente, se determina esta relación ensayo / control para cada sujeto, y luego se promedian las relaciones para todos los sujetos en el estudio. Las determinaciones *in vivo* del AUC se pueden hacer mediante representación de la concentración de fármaco en suero o plasma a lo largo de las ordenadas (eje y) frente al tiempo a lo largo de las abscisas (eje x). Para facilitar la dosificación, se puede usar un vehículo de dosificación para administrar la dosis. El vehículo de dosificación es preferiblemente agua, pero puede contener también materiales para la suspensión de la composición de ensayo o control, con la condición de que estos materiales no disuelvan la composición o cambien la solubilidad *in vivo* del fármaco.

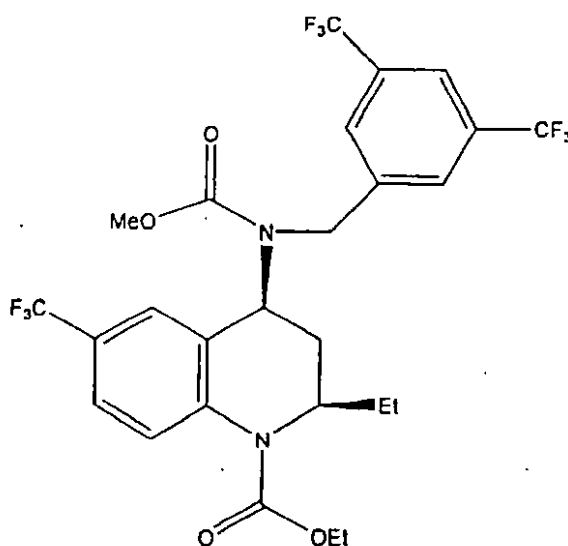
Otras características y realizaciones de la invención se harán

121
~~190~~

evidentes a partir de los siguientes ejemplos los cuales se dan para ilustración de la invención más que para limitación de su alcance pretendido.

EJEMPLO 1

Este ejemplo muestra un procedimiento mejorado para la formación de una dispersión amorfa de un fármaco en un polímero que aumenta la concentración. El fármaco 1 es el éster etílico del ácido [2R,4S]-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico, también conocido como torcetrapib, y se muestra mediante la siguiente estructura:



La dispersión se prepara mediante la formación de una solución para pulverizar que contiene un 4% en peso de fármaco 1 y un 12% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMCAS) (AQUOT-MG disponible por parte de Shin Etsu, Tokyo, Japón) en acetona. La solución para pulverizar presentaba una viscosidad de aproximadamente 130 mPa.s. La solución para pulverizar se bombea usando una bomba de alta presión hasta un secador por

122
X

pulverización (XP Portable Spray Drier tipo Niro con un recipiente Liquid-Feed Process Vessel [PSD-1]) equipado con una boquilla de presión (Spraying Systems SK 80-16). El PSD-1 estaba también equipado con una extensión de cámara de 9 pulgadas (22,86 cm) y presenta como dispersor de gas una placa difusora que presenta un área de apertura de un 1%. La boquilla estaba alineada con la placa difusora durante la operación. La solución para pulverizar se bombea hasta el secador por pulverización a aproximadamente 280 g/min, con una presión de atomización de 550 psi (3792,25kPa). El gas de secado (nitrógeno) entró en el dispersor de gas a una temperatura de entrada de 132° C, y a un caudal de 1280 g/min. El disolvente evaporado y el gas de secado húmedo salieron del secador por pulverización por la salida a una temperatura de salida de 37° C. La dispersión secada por pulverización formada mediante este procedimiento se recoge en un ciclón y el gas de secado húmedo salió hasta un filtro de mangas, luego a un condensador seguido de un calentador de proceso, y luego se recircula a la cámara de secado por pulverización. La temperatura de salida del condensador fue de -18° C.

Las propiedades de la dispersión sólida amorfa tras el secado por pulverización eran las siguientes:

Tabla 1

Propiedades aparentes	Valor
Volumen específico aparente (cc/g)	4,1
Volumen específico compactado (cc/g)	2,6
Relación de Hausner	1,58
Diámetro medio de partícula (μm)	50
D_{10} , D_{50} , D_{90} * (μm)	16,4, 45,8, 90,1

123
128

Span ($D_{90}-D_{10}$)/ D_{50}	1,6
Acetona residual	4,5%
* 10% en volumen de las partículas presentan un diámetro que es menor que D_{10} ; 50% en volumen de las partículas presentan un diámetro que es menor de D_{50} y un 90% en volumen de las partículas presentan un diámetro que es menor de D_{90} .	

EJEMPLOS 2 - 4

Se secaron por pulverización los ejemplos 2 – 4 usando un PSD-1 con gas de secado recirculado, tal como se describe para el ejemplo 1. Las dispersiones se prepararon mediante la formación de soluciones para pulverizar que contienen un 4% en peso de fármaco 1 y un 12% en peso de HPMCAS en acetona, y se secaron por pulverización estas soluciones con las condiciones de operación de la tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	Flujo de gas de secado (g/min)	Velocidad de alimentación del líquido (g/min)	Presión de la boquilla (psi) (x 6,895 kPa)	Temperatura de entrada (°C)	Temperatura de salida (°C)	Temperatura de salida del condensador (°C)	Presión parcial de la acetona (mmHg) (x 133,3 Pa)
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

124
X28

Las propiedades de las dispersiones sólidas amorfas tras el secado por pulverización fueron como sigue (el ejemplo 1 se muestra de nuevo para comparación):

Tabla 3

Propiedades aparentes	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Volumen específico aparente (cc/g)	4,1	4,0	3,9	3,8
Volumen específico compactado (cc/g)	2,6	2,6	2,4	2,4
Relación de Hausner	1,58	1,54	1,63	1,58
Diámetro medio 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
Span ($(D_{90}-D_{10})/D_{50}$)	1,6	1,6	1,6	1,6
Acetona residual	4,5%	3,4%	3,1%	4,8%

Los datos de la tabla 3 muestran que incluyendo una pequeña cantidad de vapor de disolvente en el gas de secado puede disminuir la cantidad de disolvente residual y el volumen específico de las partículas de dispersión amorfa sólida. Tal como se muestra en la tabla 3, la cantidad de disolvente residual en las partículas de dispersión sólida amorfa era la inferior a una temperatura de salida del condensador de $-1,2^{\circ}\text{C}$ (ejemplo 3). A

125
1238

temperaturas de salida del condensador inferiores y por tanto a menores presiones de vapor del disolvente en el gas de secado, aumenta la cantidad de disolvente residual. Igualmente, a una temperatura superior de salida del condensador de 8,9° C (ejemplo 4), la cantidad de disolvente residual aumenta hasta el 4,8% en peso. Así pues, incluyendo una pequeña cantidad de vapor de disolvente en el gas de secado puede dar una cantidad inferior de disolvente residual en las dispersiones sólidas amorfas que usando un gas de secado seco. El volumen específico de las partículas de dispersión amorfa sólida también disminuye con cantidades crecientes de vapor de disolvente en el gas de secado.

EJEMPLOS 5 - 6

Estos ejemplos muestran un procedimiento mejorado para la formación de una dispersión sólida amorfa de fármaco 1 en un polímero que aumenta la concentración, usando un secador por pulverización portátil PSD-2 de Niro con gas de secado recirculado. Las dispersiones sólidas amorfas se prepararon mediante formación de soluciones para pulverizar que contienen un 4% en peso de fármaco 1 y un 12% en peso de HPMCAS (AQUOT-MG disponible por parte de Shin Etsu, Tokio, Japón) en acetona, y mezclado usando un rotor de bajo esfuerzo de cizalla. Las soluciones para pulverizar se secaron por pulverización usando una cámara de secado PSD-2 de Niro equipado con una boquilla de presión (Spraying Systems SK 70-27 con una superficie de cono invertido de 60°) y un dispersor de gas DPH de Niro, Inc. Las condiciones de pulverización son como se muestran en la tabla 4 siguiente.

126
128

Tabla 4

Ejemplo	Flujo de gas de secado (m ³ /hr)	Velocidad de alimentación del líquido (Kg/hr)	Presión de la boquilla (psi) (x 6,895 kPa)	Temperatura de entrada (°C)	Temperatura de salida (°C)	Temperatura de salida del condensador (°C)	Presión parcial de la acetona (mmHg) (x 133,3 Pa)
5	530	70	700	115	40	-20	22,0
6	560	70	700	102	40	0	70,1

Las propiedades de las dispersiones sólidas amorfas tras el secado por pulverización fueron como siguen:

Tabla 5

Propiedades aparentes	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Volumen específico aparente (cc/g)	4,2	3,9
Volumen específico compactado (cc/g)	2,5	2,3
Relación de Hausner	1,68	1,70
Diámetro medio de partícula (μm)	74	77
D ₁₀ ,	26,	23,
D ₅₀ ,	67,	64,
D ₉₀ (μm)	134	131

127
198

Span $(D_{90}-D_{10})/D_{50}$	1,60	1,68
Acetona residual	5,4%	3,5%

Los ejemplos 5 y 6 muestran de nuevo que cuando la temperatura de salida del condensador aumenta de -20°C a 0°C (ejemplo 5 a ejemplo 6), el aumento en la concentración de vapor de acetona en el gas de secado lleva a una reducción en disolvente residual y en volumen específico aparente.

Ejemplo 7

Se pulveriza una solución para pulverizar que comprende un 4% en peso de fármaco 1, un 12% en peso de polímero de hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, y un 84% en peso del disolvente acetona usando el sistema de secado por pulverización del ejemplo 5. La presión de la boquilla se mantiene entre 500 (3447,5 kPa) y 800 psi (5516 kPa), preferiblemente entre 600 (4137 kPa) y 700 psi (4826,5 kPa). La presión en la cámara de secado se mantiene en un intervalo de 175 a 325 mmWC, preferiblemente de 225 a 325 mmWC. La temperatura del gas de secado que entra por la entrada del secador está calentada a una temperatura a la entrada de 90 a 150°C , preferiblemente de 100 a 130°C . La velocidad de alimentación de la solución para pulverizar se fija de 50 a 85 kg/hr, más preferiblemente de 60 a 75 kg/hr. El caudal del gas de secado se fija de 400 a 500 m³/hr, preferiblemente de 470 a 480 m³/hr. La temperatura de entrada y la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar se controlan para mantener una temperatura de salida de 35 a 45°C , preferiblemente de 38 a 42°C . Las partículas de dispersión sólida amorfa se recogen en un ciclón que presenta una presión diferencial de 90 a 170 mmWC, preferiblemente de 110 a 150

128 209

mmWC. El gas de secado se recircula a través de un condensador, y la temperatura de salida del condensador se mantiene de -30°C a 0°C , preferiblemente de -25 a -15°C .

Ejemplo 8

Se pulveriza una solución para pulverizar que comprende un 4% en peso de fármaco 1, un 12% en peso de polímero de hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, y un 84% en peso del disolvente acetona en una cámara de secado que presenta un volumen de aproximadamente 21 m^3 . El atomizador es una boquilla de presión que presenta una pared interna que define una superficie en forma de cono achaflanado adyacente al orificio de salida. La presión de la boquilla se mantiene de aproximadamente 2000 (13790 kPa) a aproximadamente 3000 psi (20685 kPa). La presión en la cámara de secado se mantiene en un intervalo de aproximadamente 0 a 800 mmWC. La temperatura del gas de secado que entra por la entrada del secador está calentada hasta una temperatura a la entrada de 100 a 200°C , preferiblemente de 120 a 160°C . La velocidad de alimentación de la solución para pulverizar se fija de 400 a 500 kg/hr. El caudal del gas de secado se fija de 2000 a 2500 m^3/hr . La temperatura de entrada y la velocidad de alimentación de la solución para pulverizar se controlan para mantener una temperatura de salida de 35 a 45°C , preferiblemente de 38 a 42°C . Las partículas de dispersión sólida amorfa se recogen en un ciclón. El gas de secado se recircula a través de un condensador, y la temperatura de salida del condensador se mantiene de -30°C a 0°C , preferiblemente de -25 a -15°C .

n9
X 500

Habiendo descrito como antecede la presente invención se describe como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la formación de una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida amorfa que comprende un fármaco y un polímero, que comprende las etapas de

- (a) proporcionar un aparato de secado que presenta un atomizador conectado a una cámara de secado, presentando dicha cámara de secado una entrada y una salida;
- (b) formación de una solución para pulverizar mediante disolución de dicho fármaco de solubilidad baja y dicho polímero en un disolvente, en el que dicho polímero se selecciona del grupo constituido por hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, carboximetilcelulosa, celulosa acetato ftalato y celulosa acetato trimelitato;
- (c) pulverización de dicha solución para pulverizar a través de dicho atomizador en dicha cámara para formar gotas que presentan un tamaño medio de volumen de menos de 500 μm ;
- (d) flujo de un gas de secado a través de dicha entrada a un

130
X 100

caudal y a una temperatura T_{in} tal que dichas gotas solidifican en menos de aproximadamente 20 segundos para formar dicha dispersión sólida amorfa de dicho fármaco de baja solubilidad en dicho polímero;

- (e) en la que dicha dispersión sólida amorfa de dicho fármaco de baja solubilidad en dicho polímero proporciona una mejora de la concentración o disolución más rápida de dicho fármaco de solubilidad baja en un entorno de uso acuoso respecto a una composición de control constituida por dicho fármaco de baja solubilidad solo;

en el que una velocidad de alimentación de dicha solución para pulverizar es al menos 10 kg/hr, y dicha velocidad de alimentación de dicha solución para pulverizar y dicha T_{in} de dicho gas de secado se controlan de forma que dicho gas de secado a dicha salida presenta una temperatura T_{out} , y dicha T_{out} es inferior que dicho punto de ebullición de dicho disolvente.

2. Un procedimiento para la formación de una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida amorfa que comprende un fármaco y un polímero, que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar un aparato de secado que presenta un atomizador conectado a una cámara de secado, presentando dicha cámara de secado una entrada y una salida;
- (b) formación de una solución para pulverizar mediante disolución de dicho fármaco de solubilidad baja y dicho

20
131

polímero en un disolvente, en el que dicho fármaco de solubilidad baja se selecciona del grupo constituido por inhibidores CETP y antivirales;

- (c) pulverización de dicha solución para pulverizar a través de dicho atomizador en dicha cámara para formar gotas que presentan un tamaño medio de volumen de menos de 500 μm ;
- (d) flujo de un gas de secado a través de dicha entrada a un caudal y a una temperatura T_{in} tal que dichas gotas solidifican en menos de aproximadamente 20 segundos para formar dicha dispersión sólida amorfa de dicho fármaco de baja solubilidad en dicho polímero;
- (e) en la que dicha dispersión sólida amorfa de dicho fármaco de baja solubilidad en dicho polímero proporciona una mejora de la concentración o disolución más rápida de dicho fármaco de baja solubilidad en un entorno de uso acuoso respecto a una composición de control constituida por dicho fármaco de baja solubilidad solo;

en el que una velocidad de alimentación de dicha solución para pulverizar es al menos 10 kg/hr, y dicha velocidad de alimentación de dicha solución para pulverizar y dicha T_{in} de dicho gas de secado se controlan de forma que dicho gas de secado a dicha salida presenta una temperatura T_{out} , y dicha T_{out} es inferior que dicho punto de ebullición de dicho disolvente.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha T_{out} es al

131
132

menos 5° C menor que dicho punto de ebullición de dicho disolvente.

4. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha T_{out} es al menos 10° C superior que un punto de rocío de dicho disolvente en dicha cámara de secado.

5. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha T_{out} es menor que una temperatura de transición a la fase vítrea de dicha dispersión sólida amorfa.

6. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho gas de secado comprende además dicho disolvente en forma de vapor.

7. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, que comprende además un sistema de recirculación del gas de secado para recircular al menos una parte de dicho gas de secado desde dicha salida a dicha entrada, y dicho sistema de recirculación comprende un sistema de eliminación del disolvente.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que dicho gas de secado que sale de dicho sistema de eliminación del disolvente presenta un punto de rocío del disolvente inferior a 20° C.

9. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha relación de dicho caudal de dicho gas de secado a dicha velocidad de alimentación de solución para pulverizar es al menos de 4 m³/kg.

133
132

10. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho atomizador es una boquilla de presión, definiendo dicha boquilla de presión una superficie en forma cónica achaflanada adyacente a dicho orificio de salida.

11. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha solución para pulverizar presenta una velocidad de alimentación de al menos 200 kg/hr.

12. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha T_{in} varía de 90 a 130° C y dicha T_{out} varía de 35 a 45° C.

13. El procedimiento de la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha dispersión sólida amorfa presenta un contenido en disolvente residual inferior a un 10% en peso y un volumen específico inferior a 10 cc/g.

14. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho fármaco de baja solubilidad es el torcetrapib y dicho polímero es el hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato.

15. El producto del procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 14.

134
123

RESUMEN

Se usan procedimientos de secado por pulverización para formar composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida amorfa de un fármaco y un polímero.

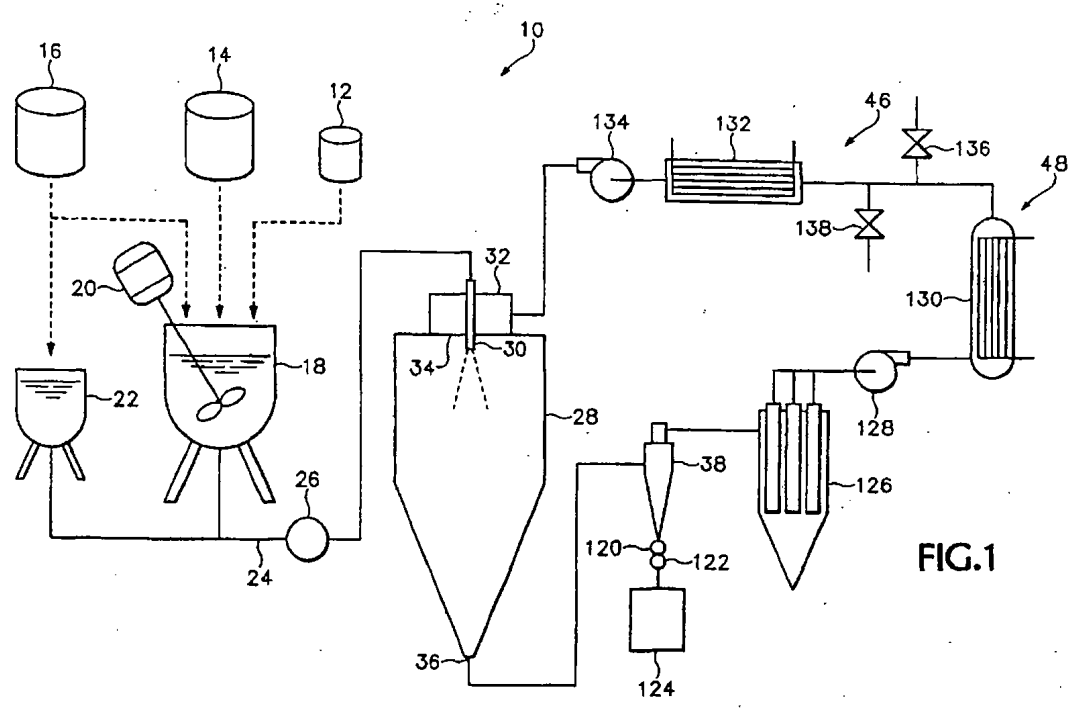


FIG.1

[Handwritten signature]

~~136~~
136

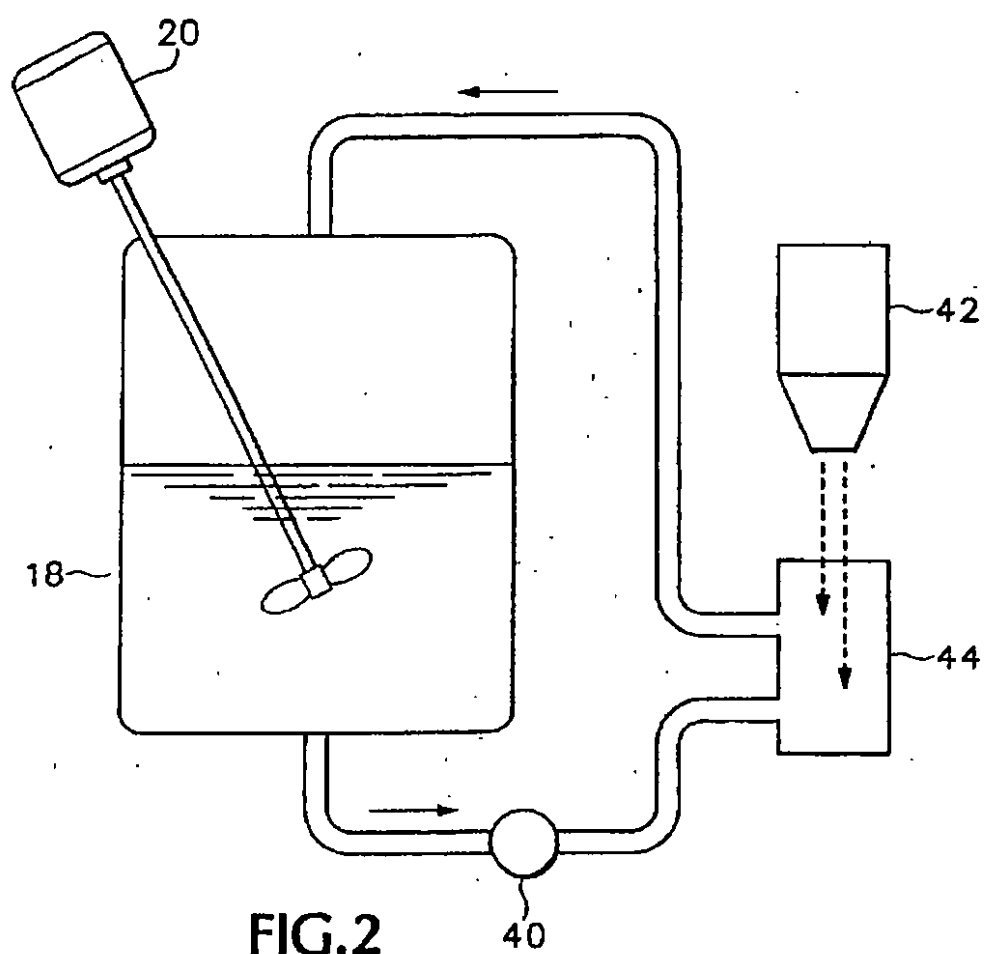


FIG.2

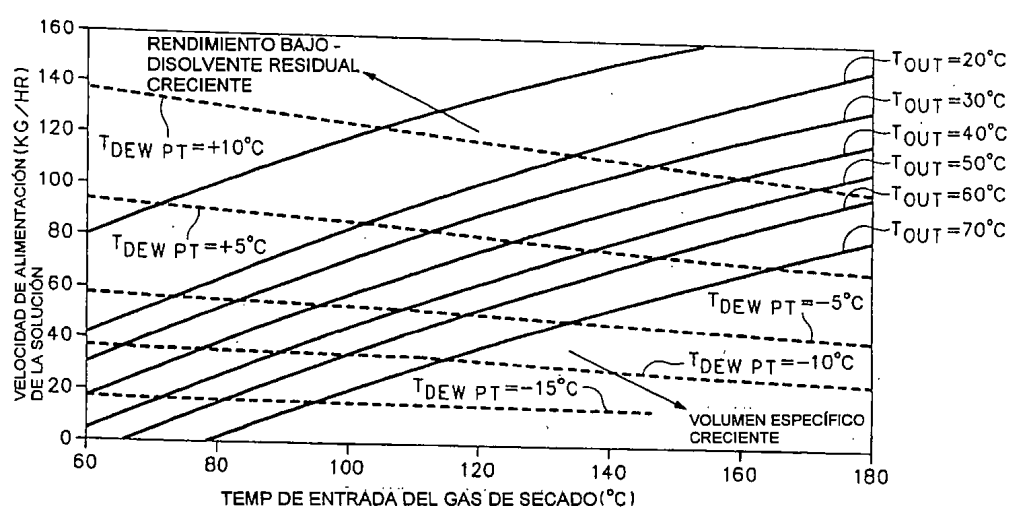


FIG.3

~~28~~

138 ~~827~~

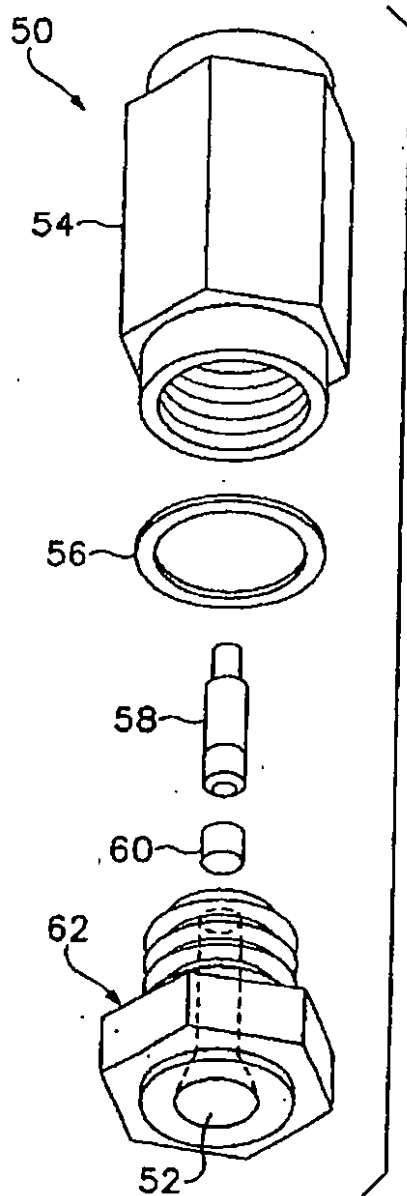


FIG.4

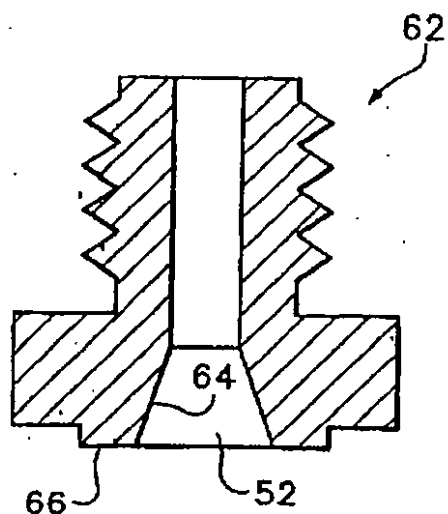


FIG.5

139 ~~450~~

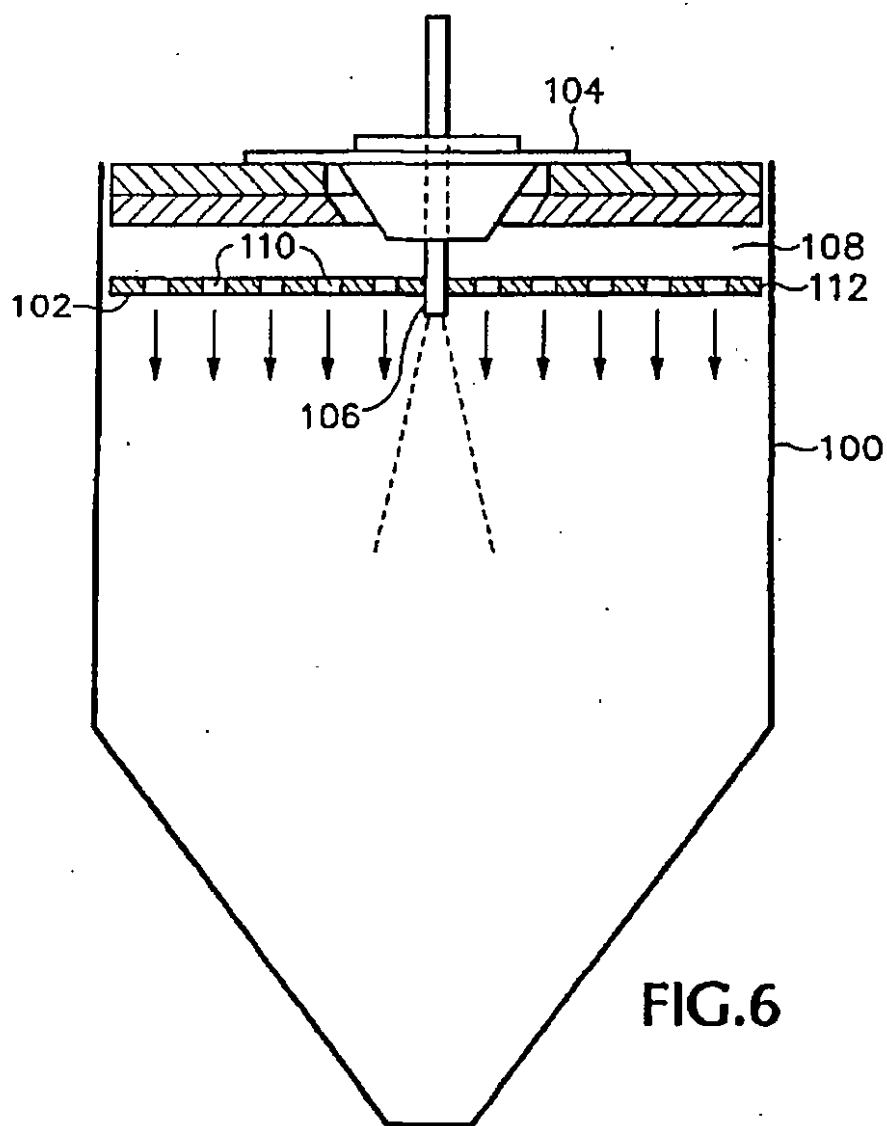


FIG. 6

140 ~~138~~

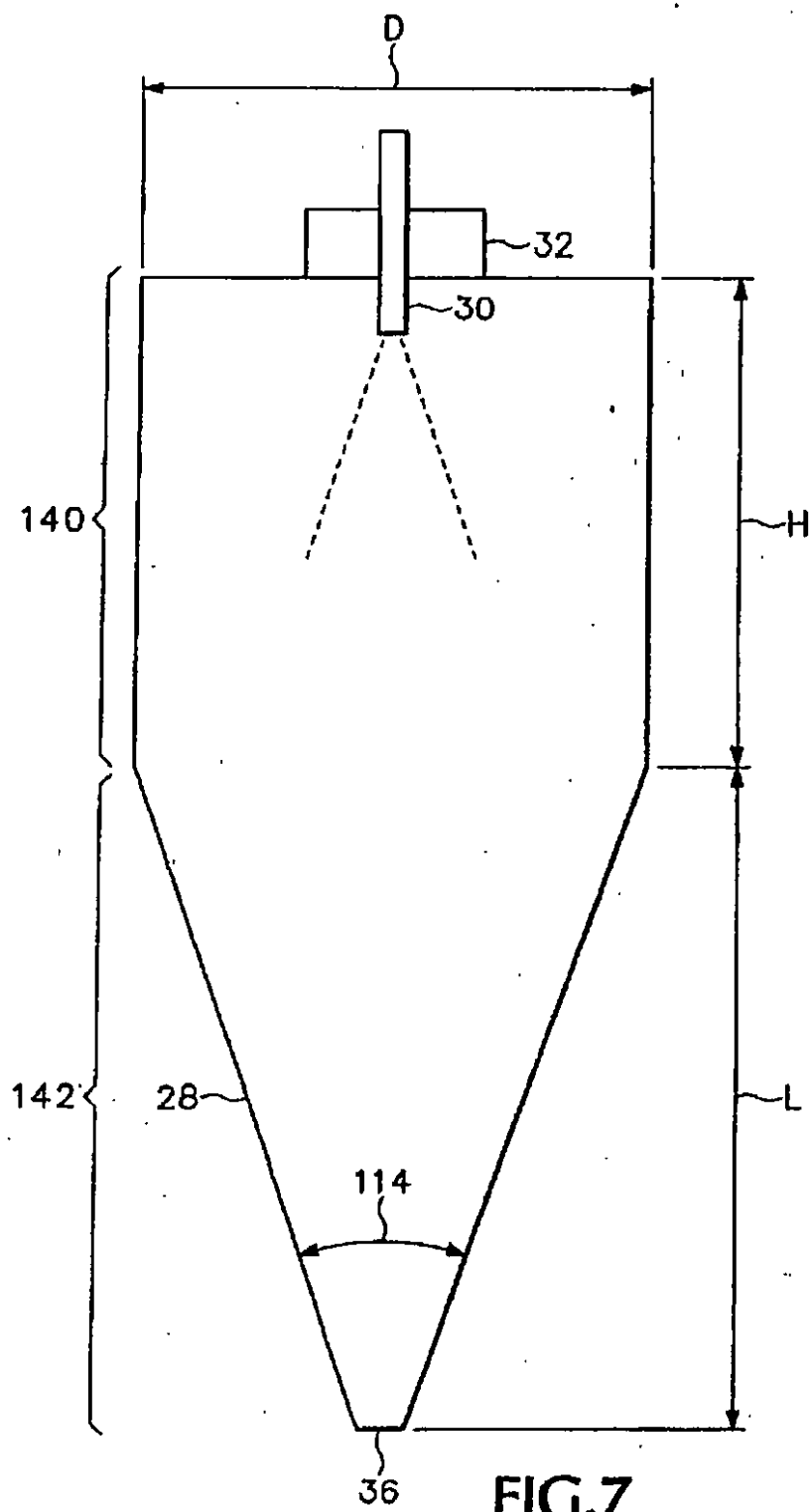


FIG. 7

141
THO

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT**

**NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

FULLER, Grover, F. Jr.
c/o SIMPSON, Alison
Urquhart-Dykes & Lord LLP
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
Gran Bretaña

Fecha de expedición: 10.08.2005

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: 23130/700138

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002519

Fecha de presentación internacional: 27.07.2004

Fecha de prioridad: 04.08.2003

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al

solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas

Tel: +31 70 340-2040, Tx : 31 651 epo nl

Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Lafitte-de Jong, S.

Tel: + 31 70 340-4827

~~141~~
142

143

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: 23130/700138
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002519
Fecha de presentación internacional: 27.07.2004
Fecha de prioridad: 04.08.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: A61K 9/16
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 6 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de ___ hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☐ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☒ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 06.09.2004

Fecha de elaboración de este reporte: 10.08.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas

Tel: +31 70 340-2040, Tx : 31 651 epo nl

Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: VON EGDELKRAUT, S

Tel: + 31 70 340-

144
7/83

145
H

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 49 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 15 tal como se presentaron inicialmente

Dibujos, hojas

1-6 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban

146
~~7/15~~

más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de “sustituida”.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

- Novedad (N)

Si: Reivindicaciones 14
No: Reivindicaciones 1-13, 15
- Nivel Inventivo (NI)

Si: Reivindicaciones 14
No: Reivindicaciones 1-13, 15
- Aplicación Industrial (AI)

Si: Reivindicaciones 1-15
No: Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

147

REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
- HOJA SEPARADA

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/002519

Re Sección V

Declaración razonada según la Regla 66.2 (a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 01/68092 A (FRIESEN DWAYNE THOMAS; LORENZ DOUGLAS ALAN (US); MACRI CHRISTOPHER A) 20 de septiembre de 2001 (2001-09-20)
- D2: WO 03/000226 A (CREW MARSHALL DAVID; FRIESEN DWAYNE THOMAS (US); RABERNSTEIN MARK DAVI) 3 de enero de 2003 (2003-01-03)

2. REIVINDICACIONES INDEPENDIENTES 1 y 2

1. La presente solicitud reúne el criterio según el Artículo 33(1) del PCT, porque la materia objeto de las reivindicaciones 1 y 2 no es novedosa en esencia del Artículo 33 (2) del PCT.
2. El documento D1 revela (las referencias en paréntesis aplican a este documento): Un proceso para rociar una solución que comprende acetona, agua, un fármaco y acetato hidroxipropilmetil celulosa (HPMCAS) a un rango aproximado de 10 kg/h y una temperatura de corriente de 40°C. El producto tiene un tamaño de la partícula por debajo de 500 micrómetros y es un amorfo (p. 23, I. 3- p. 24, I. 9; ex. 1, 2, 16, tabla 5).

3. REIVINDICACION INDEPENDIENTE 15

1. La presente reivindicación no reúne criterio según el Artículo 33(1) del PCT, porque la materia objeto de la reivindicación 15 no es novedosa en esencia del Artículo 33 (2) del PCT.
2. El documento D1 revela (las referencias en paréntesis aplican a este documento): Un proceso para rociar una solución que comprende acetona, agua, un fármaco y HPMCAS a un rango aproximado de 10 kg/h y una temperatura de corriente de 40°C. El producto tiene un

tamaño de la partícula por debajo de 500 micrómetros y es un amorfo (p. 23, l. 3- p. 24, l. 9; ex. 1, 2, 16, tabla 5).

148

3. El documento D2 revela (las referencias en paréntesis aplican a este documento): Un proceso para rociar una solución que comprende acetona, torcetrapib y HPMCAS con un rango aproximado de 12 y 9 kg/h y una temperatura de corriente de 70°C. El producto tiene un tamaño de la partícula por debajo de 500 micrómetros. Una dispersión sólida amorfa es obtenida (ex. 30, 31; tabla 14).
4. El producto revelado en D1 y D2 parece no diferir de la dispersión sólida de la reivindicación 15 de la presente solicitud por vía de los rasgos técnicos.

4. REIVINDICACIONES DEPENDIENTES 3-13

Las reivindicaciones dependientes 3-13 no contienen ningún rasgo que, en combinación con los rasgos de cualquiera de las reivindicaciones a que ellas se refieren, reúnen los requisitos del PCT con respecto a la novedad y/o nivel inventivo (Artículo 33(2) y (3) del PCT).

5. REIVINDICACION DEPENDIENTE 14

La combinación de los rasgos de la reivindicación dependiente 14 ni es conocido ni obvio por el arte anterior disponible. Las razones son las siguientes: Ninguno del arte anterior revela a mano o sugiere un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la temperatura es menos que el punto de ebullición de un solvente, y una dispersión de un sólido amorfo de torcetrapib y HPMCAS se forma.

Re Sección VI.

Ciertos documentos citados.

Ciertos documentos publicados

Solicitud No. Patente No.	Fecha de Publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (prioridad válida) (día/mes/año)
WO 03/063833	07/08/2003	28/01/2003	01/02/2002
WO 03/063821	07/08/2003	20/01/2003	01/02/2002
WO 03/063832	07/08/2003	28/01/2003	01/02/2002

PATENT COOPERATION TREATY

Handwritten: 149

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
c/o SIMPSON, Alison
Urquhart-Dykes & Lord LLP
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

10.08.2005

Applicant's or agent's file reference
23130/700138

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/002519

International filing date (day/month/year)
27.07.2004

Priority date (day/month/year)
04.08.2003

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority.



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Lafitte-de Jong, S
Tel. +31 70 340-4827



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

144,150

Applicant's or agent's file reference 23130/700138	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA16	
International application No. PCT/IB2004/002519	International filing date (day/month/year) 27.07.2004	Priority date (day/month/year) 04.08.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/16		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 06.09.2004	Date of completion of this report 10.08.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer VON EGGELKRAUT, S Telephone No. +31 70 340- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2004/002519

150
151

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-49 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

Drawings, Sheets

1-6 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded.."

152 ~~est~~

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/002519

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	14
	No: Claims	1-13,15
Inventive step (IS)	Yes: Claims	14
	No: Claims	1-13,15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

153 2
10
International application No.

PCT/IB2004/002519

V. Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

D1 : WO 01/68092 A (FRIESEN DWAYNE THOMAS ; LORENZ DOUGLAS ALAN (US);
MACRI CHRISTOPHER A) 20 September 2001 (2001-09-20)

D2 : WO 03/000226 A (CREW MARSHALL DAVID ; FRIESEN DWAYNE THOMAS (US);
RABENSTEIN MARK DAVI) 3 January 2003 (2003-01-03)

2. **INDEPENDENT CLAIMS 1 and 2**

1. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 and 2 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.
2. Document D1 discloses (the references in parenthesis applying to this document): A process for spraying a solution comprising acetone, water, a drug and hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate (HPMCAS) at a feed rate above 10 kg/h and an outlet temperature of 40 °C. The product has a particle size below 500 micrometer and is amorphous (p. 23, l. 3 - p. 24, l. 9; ex. 1,2,16, table 5).

3. **INDEPENDENT CLAIM 15**

1. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 15 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.
2. Document D1 discloses (the references in parenthesis applying to this document): Process for spraying a solution comprising acetone, water, a drug

154 X 31

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/002519

and HPMCAS at a feed rate above 10 kg/h and an outlet temperature of 40 °C. The product has a particle size below 500 micrometer and is amorphous (p. 23, l. 3 - p. 24, l. 9; ex. 1,2,16, table 5).

3. Document D2 discloses (the references in parenthesis applying to this document): Process for spray drying a solution comprising acetone, torcetrapib and HPMCAS with a feed rate of 12 and 9 kg/h and an outlet temperature of 70 °C. The particle size is below 500 micrometer. A solid amorphous dispersion is obtained (ex. 30,31; table 14).
4. The products disclosed in D1 and D2 seem not to differ from the solid dispersion of claim 15 of the present application by way of technical features.

4. **DEPENDENT CLAIMS 3-13**

Dependent claims 3-13 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step (Article 33(2) and (3) PCT).

5. **DEPENDENT CLAIM 14**

The combination of the features of dependent claim 14 is neither known from, nor rendered obvious by, the available prior art. The reasons are as follows: None of the prior art at hand discloses or suggests a process according to claim 1, wherein the outlet temperature is less than the boiling point of the solvent, and a solid amorphous dispersion of torcetrapib and HPMCAS is formed.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
-----------------------------	--------------------------------------	---------------------------------	---

155
~~158~~

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/002519

WO 03/063833	07/08/2003	28/01/2003	01/02/2002
WO 03/063821	07/08/2003	20/01/2003	01/02/2002
WO 03/063832	07/08/2003	28/01/2003	01/02/2002

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RECEIVED

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains
New Jersey, 07950
United States of America

AUG 01 2005

MOPS IP GLBL SRVS

Date of mailing (day/month/year) 21 July 2005 (21.07.2005)	
Applicant's or agent's file reference 23130/700138	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/IB2004/002519	International filing date (day/month/year) 27 July 2004 (27.07.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address FULLER, Grover, F., Jr. c/o SIMPSON, Alison Urquhart-Dykes & Lord LLP 30 Welbeck Street London W1G 8ER United Kingdom	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. + 44 207 487 1550	
	Facsimile No. + 44 207 487 1599	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☒ the residence

Name and Address FULLER, Grover, F., Jr. Pfizer Inc. 201 Tabor Road Morris Plains New Jersey, 07950 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.70.60	Authorized officer Nadia Guigard (Fax : 4122 338 70 60) Telephone No. (41-22) 338 8324
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
c/o SIMPSON, Alison
Urquhart-Dykes & Lord LLP
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year)

31 March 2005 (31.03.2005)

Applicant's or agent's file reference

23130/700138

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/IB2004/002519

International filing date (day/month/year)

27 July 2004 (27.07.2004)

Priority date (day/month/year)

04 August 2003 (04.08.2003)

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al

☐ International Bureau transmits herewith the following documents:



copy of the international application as published by the International Bureau on under
No. WO



copy of international application as republished by the International Bureau on 31 March 2005 (31.03.2005) under
No. WO 2005/011636

For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48)
or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Gabriele Bähr

Facsimile No.+41 22 740 14 35

Facsimile No.+41 22 338 70 60

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/011636 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/16

(21) International Application Number: PCT/JP2004/002519

(22) International Filing Date: 27 July 2004 (27.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/492,407	4 August 2003 (04.08.2003)	US
60/568,989	7 May 2004 (07.05.2004)	US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]: Eastern Point Road. Groton. CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) **Inventors/Applicants (for US only): BEYERINCK, Ronald, Arthur** [US/US]; Bend Research, Inc., 64550 Research Road, Bend, OR 97701 (US). **DOBRY, Daniel, Elmont** [US/US]; Bend Research, Inc., 64550 Research Road, Bend, OR 97701 (US). **FRIESEN, Dwayne,**

Thomas [US/US]. Bend Research, Inc., 64550 Research Road, Bend, OR 97701 (US). **SETTELL, Dana, Marie** [US/US]: Bend Research, Inc., 64550 Research Road, Bend, OR 97701 (US). **RAY, Roderick, Jack** [US/US]: Bend Research, Inc., 64550 Research Road, Bend, OR 97701 (US).

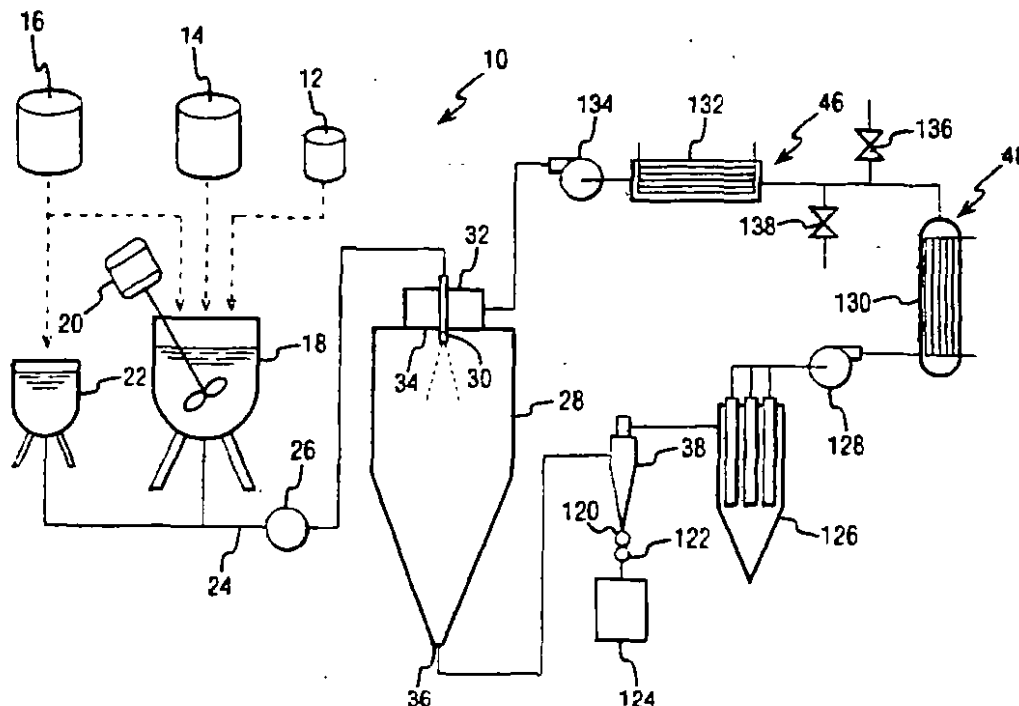
(74) Agents: FULLER, Grover, F., Jr. et al.; c/o SIMPSON, Alison, Urquhart-Dykes & Lord LLP, 30 Welbeck Street, London W1G 8ER (GB).

(81) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continued on next page]

(54) Title: SPRAY DRYING PROCESSES FOR FORMING SOLID AMORPHOUS DISPERSIONS OF DRUGS AND POLYMERS



(S7) Abstract: Spray drying processes are used to form pharmaceutical compositions comprising a solid amorphous dispersion of a drug and a polymer.

WO 2005/011636 A3

European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(88) Date of publication of the international search report:
31 March 2005

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/002519A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/68092 A (FRIESEN DWAYNE THOMAS ; LORENZ DOUGLAS ALAN (US); MACRI CHRISTOPHER A) 20 September 2001 (2001-09-20) examples 1,2,16; table 5 page 23, line 3 - page 24, line 9	1-5, 9-13,15
Y		6-8
X	WO 03/000226 A (CREW MARSHALL DAVID ; FRIESEN DWAYNE THOMAS (US); RABENSTEIN MARK DAVI) 3 January 2003 (2003-01-03) examples 30,31 table 14	15
A		1-14
Y	GB 475 635 A (CARBIDE & CARBON CHEM CORP) 23 November 1937 (1937-11-23) page 1, line 71 - line 99 figure 1	6-8
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 January 2005

Date of mailing of the international search report

03/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VON EGGELKRAUT, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No

PCT/IB2004/002519

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03/063833 A (FRIESEN DWAYNE THOMAS ; PERLMAN MICHAEL ELLIS (US); RABENSTEIN MARK DA) 7 August 2003 (2003-08-07) example 1 table 1 page 24, line 21 - line 32	1-5, 9, 11-15
P, X	WO 03/063821 A (BEYERINCK RONALD ARTHUR ; DOBRY DANIEL ELMONT (US); RAY RODERICK JACK) 7 August 2003 (2003-08-07) examples 2, 3	1-5, 9, 10, 12-15
P, Y	table 6 page 3, line 18 - page 5, line 20	6-8
P, X	WO 03/063832 A (CREW MARSHALL DAVID ; CURATOLO WILLIAM JOHN (US); FRIESEN DWAYNE THOMA) 7 August 2003 (2003-08-07)	1-5, 9-15
P, Y	example 79	6-8
A	EP 0 901 786 A (PFIZER PROD INC) 17 March 1999 (1999-03-17) cited in the application paragraph '0012! - paragraph '0015! examples 1-14 table 1	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC1/IB2004/002519

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0168092	A	20-09-2001	AU 4097801 A	24-09-2001
			CA 2403233 A1	20-09-2001
			EP 1263433 A2	11-12-2002
			WO 0168092 A2	20-09-2001
			JP 2003526666 T	09-09-2003
			MX PA02009098 A	12-03-2003
			US 2003185891 A1	02-10-2003
			US 2001053791 A1	20-12-2001
WO 03000226	A	03-01-2003	BR 0211028 A	15-06-2004
			CA 2450748 A1	03-01-2003
			EP 1401399 A2	31-03-2004
			WO 03000226 A2	03-01-2003
			JP 2004534811 T	18-11-2004
			US 2003170309 A1	11-09-2003
GB 475635	A	23-11-1937	NL 46210 C	
WO 03063833	A	07-08-2003	BR 0307344 A	14-12-2004
			CA 2474838 A1	07-08-2003
			EP 1469832 A1	27-10-2004
			WO 03063833 A1	07-08-2003
			US 2003228358 A1	11-12-2003
WO 03063821	A	07-08-2003	BR 0307515 A	07-12-2004
			CA 2474958 A1	07-08-2003
			EP 1469830 A2	27-10-2004
			WO 03063821 A2	07-08-2003
			US 2003185893 A1	02-10-2003
WO 03063832	A	07-08-2003	US 2003186952 A1	02-10-2003
			BR 0307277 A	26-10-2004
			CA 2474447 A1	07-08-2003
			EP 1469831 A1	27-10-2004
			WO 03063832 A1	07-08-2003
EP 0901786	A	17-03-1999	BR 9803144 A	11-01-2000
			CA 2245269 A1	11-02-1999
			CN 1207896 A	17-02-1999
			EP 0901786 A2	17-03-1999
			JP 2984661 B2	29-11-1999
			JP 11116502 A	27-04-1999
			US 2003219489 A1	27-11-2003
			US 2002009494 A1	24-01-2002

160



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 16009536 00000000

Folios: 159

Fecha (AMD): 2006-02-01 17:12:44

Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NULI 411 PRESENTAL

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
-Descripción de la invención.		()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.		()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

161
162

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	6 9536
	Solicitud internacional	IB2004/002519
	Fecha inicio fase nacional	04/03/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3370

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. Debe aclarar los números de la solicitud internacional y de la publicación internacional de fecha 12/05/2004 y 20/01/2005 respectivamente, por cuanto, difieren de las citadas en la publicación internacional.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 24 MAR. 2006
jramos