



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0918530-5 B1



(22) Data do Depósito: 21/09/2009

(45) Data de Concessão: 04/06/2019

(54) Título: GRANULADO, SEU USO E SEU PROCESSO DE PRODUÇÃO, E COMPOSIÇÃO.

(51) Int.Cl.: A61K 47/28; A61K 47/36; A61K 9/20; A61K 47/26; A61K 47/38; (...).

(30) Prioridade Unionista: 19/09/2008 DE 10 2008 047 910.1.

(73) Titular(es): MOLKEREI MEGGLE WASSERBURG GMBH & CO.KG.

(72) Inventor(es): EUGEN SCHWARZ; GERNOT WARNKE; VERA FICHTNER.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009062203 de 21/09/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/031866 de 25/03/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/03/2011

(57) Resumo: GRANULADO, SEU USO E SEU PROCESSO DE PRODUÇÃO, E COMPOSIÇÃO A presente invenção se refere a um processo para a produção de um granulado baseado em lactose e celulose (derivado), um granulado obtenível por meio do processo e seu uso como um excipiente para formação de comprimido.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"GRANULADO, SEU USO E SEU PROCESSO DE PRODUÇÃO, E
COMPOSIÇÃO".**

DESCRIÇÃO

[001] A presente invenção se refere a um processo para produção de um granulado baseado em lactose e celulose (derivados), um granulado que pode ser obtível por meio do processo e seu uso como um excipiente para formação de comprimido.

[002] Comprimidos são definidos, de uma perspectiva tecnológica, como formas de dosagem única sólidas de produtos farmacêuticos os quais são produzidos por meio de compressão de pós ou granulados em várias formas. A composição de comprimidos pode ser extremamente variada e deve ser individualmente desenvolvida para cada ingrediente ativo, para cada uso pretendido e para cada tecnologia de fabricação.

[003] Formulações típicas de comprimido contêm, além do componente farmacologicamente ativo, os assim denominados excipientes para formação de comprimido tais como, por exemplo, cargass (lactose, pó de celulose, difosfato de cálcio, celulose microcristalina, alcoóis de açúcar, por exemplo, manitol, sorbitol e amido), desintegrantes (amido (derivados), croscarmellose, PVP reticulada, carboximetil celulose, lubrificantes (ácido esteárico, estearato de magnésio), agentes de deslizamento (dióxido de silício (Aerosil®)) ou misturas dos mesmos. Excipientes para formação de comprimido são aditivos os quais permitem que comprimidos sejam fabricados de uma maneira prática em geral e têm um efeito importante sobre a processabilidade da formulação de comprimido e sobre as propriedades do comprimido final. Os excipientes de formação de comprimido são selecionados dependendo da forma de dosagem e dos componentes ativos que são usados.

[004] Usualmente, os componentes farmacologicamente ativos são processados junto com os respectivos excipientes de formação de com-

primido para formar um granulado com o auxílio de um solvente, o comprimido sendo comprimido em uma etapa subsequente para formar um comprimido.

[005] A forma mais simples e mais econômica de produção de comprimidos é, contudo, formação de comprimido direta, isto é, formação de comprimido sem granulação prévia de um componente ativo ou componentes ativos e excipientes de formação de comprimido. Formulações de comprimido as quais são adequadas para formação de comprimido direta devem ter uma deformabilidade plástica suficiente e boas propriedades de fluxo e não deverão exibir qualquer tendência de segregação. É extremamente difícil gerenciar esses três requisitos, motivo pelo qual apenas raramente foi possível realizar formação de comprimido direta (K. Bauer, "Pharmazeutische Technologie", 1993, Publisher Georg Thieme, Stuttgart).

[006] No caso de formulações de comprimido que podem ser diretamente comprimidas, o tamanho de partícula do componente farmacologicamente ativo e do excipiente de formação de comprimido direta deverá estar entre 10 e 1000 μm de forma a minimizar a segregação dos componentes na formulação de comprimido. Diferentes distribuições de tamanho de partícula dos componentes farmacologicamente ativos, excipientes de formação de comprimido direta e opcionalmente substâncias auxiliares adicionais são especialmente críticas quando a formulação de comprimido consiste em pelo menos três componentes.

[007] Contudo, além de custo eficaz, outra vantagem de formação de comprimido direta é que nenhuma granulação do componente farmacologicamente ativo é necessária e, assim, componentes sensíveis a solvente também podem ser prontamente processados.

[008] Consequentemente, há uma grande demanda por excipientes para formação de comprimido os quais podem ser simplesmente misturados com o componente farmacologicamente ativo e opcionalmente com

excipientes de formação de comprimido adicionais e, subsequentemente, ser diretamente comprimidos (excipiente de formação de comprimido direta).

[009] O perfil de propriedade de formulações de comprimido passíveis de compressão direta descritas acima não é, na maioria dos casos, obtido simplesmente misturando os componentes individuais comercialmente disponíveis de uma formulação de comprimido (mistura física). Granulados misturados compreendendo diferentes excipientes de formação de comprimido, portanto, são frequentemente usados.

[0010] Tais granulados misturados são especialmente adequados para uso como um excipiente de formação de comprimido direta, mas também são vantajosos como excipientes de formação de comprimido para a produção convencional de comprimidos.

[0011] O documento US 6.770.368 descreve um granulado consistindo em amido e lactose como excipientes para formação de comprimido direta. Para isso, uma solução ou suspensão dos dois componentes é seca em um processo de secagem por pulverização.

[0012] O documento US 4.693.750 descreve um excipiente para formação de comprimido direta o qual é essencialmente composto de lactose e celulose. Para isso, pó de celulose e lactose são misturados em água quente e subsequentemente secos por pulverização. O pó que é obtido é caracterizado por suas propriedades de fluxo e, em uma forma comprimida, pela dureza de seu comprimido.

[0013] O documento EP 0 948 321 divulga a produção de um preparado de lactose / etil celulose no qual os dois componentes são dispersos em água com o auxílio de um agitador e são subsequentemente pulverizados em uma torre de pulverização de laboratório. Um aglomerado para pulverização prontamente fluido é obtido e é usado, dentre outros, como um excipiente de formação de comprimido direta.

[0014] Lactose (açúcar de leite) é usado atualmente em larga escala

como um excipiente de formação de comprimido, dentre outros, em produtos farmacêuticos, em alimentos e também na indústria técnica. Lactose pertence ao grupo de dissacarídeos e consiste nas duas moléculas β -D-galactose e α/β -D-glicose, as quais são ligadas juntas por uma ligação β -1,4-glicosídica.

[0015] Uma vantagem da lactose como um excipiente de formação de comprimido é sua baixa higroscopicidade, seu preço favorável, sua boa solubilidade em água e sua inércia com relação à maioria dos componentes farmacologicamente ativos.

[0016] A lactose está disponível no mercado em duas modificações, isto é, como lactose anidra e como monohidrato de lactose. Monohidrato de lactose é preferido, uma vez que ele é menos higroscópico comparado com a lactose anidra e, assim, é mais adequado em composições as quais contêm componentes farmacologicamente ativos sensíveis à água.

[0017] Celulose é um polissacarídeo o qual é composto de um grande número de moléculas de β -D-glicose as quais são ligadas por uma ligação 1,4- β -glicosídica. Os grupos hidroxila presentes no polissacarídeo podem ser quimicamente convertidos em uma variedade de formas. Assim, os grupos hidroxila da celulose podem, independentemente uns dos outros, ser pelo menos parcialmente alquilados, hidroxialquilados, sulfonados, nitrados, carboxialquilados e/ou xantogenados sob determinadas condições de reação.

[0018] As celulosas modificadas obtidas dessa maneira são derivados de celulose cujo perfil de propriedades, por exemplo, com relação à solubilidade em água e compatibilidade com substâncias ativas, podem ser personalizados para a respectiva aplicação.

[0019] Celulose e derivados de celulose e, em particular, hipromelose (hidroxipropil metil celulose (HPMC)), ftalato de hipromelose, hidroxipropil celulose (HPC), hidroxietil celulose (HEC), carboximetil celulose (CMC), carboxietil celulose (CEC), etil celulose (EC), bem como sais dos mesmos

são adequados como excipientes na formulação de comprimido.

[0020] De forma a produzir núcleos de comprimido com liberação sustentada, é desejável aumentar o teor de derivados de celulose para pelo menos 15%, de preferência pelo menos 20%. Contudo, nessa concentração, as propriedades de fluxo da formulação são, frequentemente, muito limitadas e é difícil ou mesmo impossível processar a formulação para fazer comprimidos, especialmente por meio de compressão direta.

[0021] Com relação à técnica anterior, portanto, é desejável proporcionar excipientes para formação de comprimido e, em particular, excipientes para formação de comprimido direta por meio dos quais o perfil de propriedades de formulações de comprimido com relação ao comportamento de fluxo e/ou compressibilidade e o perfil de propriedades dos comprimidos produzidos a partir dos mesmos sejam ainda aprimorados no que se refere à dureza do comprimido, resistência à abrasão, perfil de liberação e/ou perfil de força-dureza de compressão.

[0022] Consequentemente, a presente invenção proporciona um processo para produção de um granulado compreendendo as etapas de:

i) suspensão e/ou pelo menos dissolução parcial de lactose e opcionalmente pelo menos um componente consistindo em celulose e/ou derivado de celulose em pelo menos um líquido; e

ii) atomização da solução ou suspensão obtida em i) em um ambiente acima da temperatura ambiente na presença de partículas de celulose (derivado) e opcionalmente partículas de lactose, durante a qual o líquido é pelo menos parcialmente removido.

[0023] Verificou-se que as propriedades de fluxo e os tamanhos de partícula do granulado de acordo com a invenção podem ser facilmente ajustados na etapa ii), de modo que seja permitida uma formação de comprimido direta simples a qual não é possível com uma mistura física dos componentes correspondentes. Além disso, comprimidos cuja resistência à abrasão e dureza do comprimido são significativamente aumen-

tadas na mesma pressão de compactação, comparado com um comprimido no qual uma mistura física dos componentes granulados é usada, podem ser surpreendentemente obtidos no processo de formação de comprimido direta usando o granulado de acordo com a invenção consistindo em lactose e celulose (derivado).

[0024] Lactose pode ser usada em uma forma anidra ou como monohidrato de lactose para o processo de acordo com a invenção. Monohidrato de lactose é, de preferência, usado em virtude de sua menor higroscopicidade já mencionada comparado com lactose anidra.

[0025] A celulose e/ou derivados de celulose usados na etapa ii) e opcionalmente na etapa i) podem ser selecionados independentemente um do outro e são os mesmos ou diferentes.

[0026] Celulose é, de preferência, obtida de fontes naturais e é opcionalmente purificada em etapas subsequentes.

[0027] Derivados de celulose são celulosos quimicamente modificadas nas quais os grupos hidroxila são pelo menos parcialmente alquilados, hidroxialquilados, sulfonados, nitrados, carboxialquilados e/ou xantogenados independentemente uns dos outros.

[0028] Em particular, celulose natural e/ou derivados de celulose ou misturas dos mesmos nas quais os grupos hidroxila da celulose são, independentemente uns dos outros, pelo menos parcialmente alquilados, hidroxialquilados, sulfonados, carboxialquilados e/ou xantogenados, são usados no processo de acordo com a invenção. Derivados de celulose nos quais os grupos hidroxila da celulose são, independentemente uns dos outros, pelo menos parcialmente metilados, etilados, hidroxipropilados, hidroxipropilmetilados, hidroxietilados, carboximetilados e/ou carboxietilados são particularmente de preferência usados no processo de acordo com a invenção.

[0029] Éteres de celulose são, de preferência, usados como derivados de celulose em virtude de sua boa compressibilidade. Exemplos des-

ses são hipromelose (hidroxipropilmetil celulose (HPMC)), ftalato de hipromelose, hidroxipropil celulose (HPC), hidroxietil celulose (HEC), carboximetil celulose (CMC), carboxietil celulose (CEC), etil celulose (EC), bem como sais dos mesmos (sais de sódio e/ou cálcio).

[0030] Hipromelose (HPMC), hidroxipropil celulose (HPC) e hidroxietil celulose (HEC) e, em particular, hipromelose (HPMC) são particularmente de preferência usados.

[0031] O peso molecular da celulose (derivados) pode variar dentro de amplas faixas e, de preferência, está entre 1×10^3 e 2×10^6 g/mol e, mais preferivelmente, entre 5×10^5 e $1,5 \times 10^6$ g/mol (M_n).

[0032] Lactose e opcionalmente pelo menos um componente consistindo em celulose e/ou derivado de celulose são suspensos e/ou pelo menos parcialmente dissolvidos em pelo menos um líquido. Qualquer meio o qual está presente em um estado agregado líquido sob determinadas condições de pressão e temperatura e é inerte com relação aos materiais de iniciação que são usados (lactose e opcionalmente celulose (derivado)) pode ser usado como o líquido.

[0033] Água ou solventes orgânicos podem, por exemplo, ser usados como o líquido. Solventes orgânicos adequados são, por exemplo, metanol, etanol ou acetona. Misturas de líquidos também podem ser usadas em outra modalidade.

[0034] Água, etanol e misturas dos mesmos são, de preferência, usados como o líquido na etapa i). Água é um líquido particularmente preferido.

[0035] De forma a produzir a solução e/ou suspensão, os materiais de iniciação (lactose e opcionalmente celulose (derivado)) são incorporados em pelo menos um líquido, por exemplo, enquanto se agita mecanicamente. Dispositivos de agitação padrão são usados para a incorporação.

[0036] De forma a acelerar a dissolução dos materiais de iniciação, o

líquido pode ser aquecido para 30°C a 90°C, de preferência para 40°C a 70°C durante a etapa de incorporação.

[0037] A proporção em peso entre lactose e celulose (derivado) na etapa i) está, por exemplo, entre 100/0 a 5/95, de preferência entre 100/0 a 10/90, particularmente de preferência entre 100/0 a 30/70 e, mais preferivelmente, 100/0 a 60/40.

[0038] Em uma modalidade particularmente preferida, a proporção entre lactose e celulose (derivado) na etapa i) é 100/0, isto é, apenas lactose é pelo menos parcialmente dissolvida e/ou suspensa em pelo menos um líquido.

[0039] A proporção em peso de lactose e opcionalmente celulose (derivado) no líquido está em uma faixa de cerca de 2 a 80% em peso, de preferência entre 5 e 70% em peso e, particularmente de preferência, entre 10 e 60% em peso.

[0040] Na etapa i), também é preferido que pelo menos 5% em peso, de preferência pelo menos 20% em peso, mais preferivelmente pelo menos 80% em peso e, ainda mais preferivelmente, 100% em peso baseado no teor total de lactose, estejam presentes em uma forma dissolvida no líquido.

[0041] O tamanho médio de partícula da suspensão obtida em i) deverá estar em uma faixa entre 0,1 µm e cerca de 1000 µm, de preferência entre 1 µm e 500 µm, particularmente de preferência entre 2 µm e 200 µm.

[0042] A solução e/ou suspensão obtida na etapa i), a qual pode ter uma temperatura de 20 a 90°C, de preferência de 20 a 70°C, mais preferivelmente de 40 a 70°C, é subsequentemente atomizada na etapa ii), por exemplo, por meio de um bocal, em gotículas com um diâmetro médio de 15 µm a 1250 µm, de preferência de 20 µm a 1000 µm, particularmente de preferência de 40 µm a 750 µm em um ambiente com uma temperatura de cerca de 30 a 250°C, de preferência de cerca de 40 a 170°C.

[0043] A pressão no ambiente no qual as gotículas são introduzidas está em uma faixa de cerca de 0 a 100 KPa (0 a 1,0 bar), de preferência de 0,3 a 70 KPa (0,003 a 0,7 bar) e, particularmente de preferência, de 0,5 a 50 KPa (0,005 a 0,5 bar).

[0044] Bocais de atomização adequados são, por exemplo, bocais de pressão para um material, dois materiais ou múltiplos materiais tais como, por exemplo, bocais de turbulência, jato plano, ricochetear (“*rebound*”) ou cone oco, bocais pneumáticos e também bocais ultrassônicos. Em uma modalidade preferida, bocais para um único material são operados em uma pressão do bocal de 2000 a 25000 KPa (20 a 250 bar), de preferência de 3000 a 20000 KPa (30 a 200 bar) e bocais para dois ou múltiplos materiais são operados em uma pressão do bocal de 10 a 1000 KPa (0,1 a 10 bar), de preferência de 30 a 500 KPa (0,3 a 5 bar).

[0045] Atomização de um líquido e/ou suspensão em um ambiente tendo uma temperatura elevada e opcionalmente pressão reduzida tem o efeito de que o líquido é pelo menos parcialmente removido das gotículas. Esse processo é tecnicamente conhecido como secagem por pulverização.

[0046] A solução e/ou suspensão obtida na etapa i) é, de preferência, atomizada na presença de partículas de celulose (derivado) e opcionalmente partículas de lactose, de preferência sobre partículas de celulose (derivado) e opcionalmente partículas de lactose. As partículas de celulose (derivado) e partículas de lactose têm um diâmetro médio de cerca de 1 μm a cerca de 500 μm , de preferência de 2 μm a 300 μm e, particularmente de preferência, de 5 μm a 200 μm .

[0047] Uma proporção em peso preferida de partículas de celulose (derivado) para partículas de lactose na etapa ii) está em uma faixa de 100/0 a 5/95, particularmente de preferência de cerca de 100/0 a cerca de 50/50. Em uma modalidade preferida, a suspensão e/ou solução obtida em i) é apenas atomizada sobre partículas de celulose (derivado) (par-

tículas de celulose (derivado) / partículas de lactose é 100/0).

[0048] Em uma modalidade, as partículas de celulose (derivado) e/ou partículas de lactose podem estar em um misturador adequado enquanto a solução e/ou suspensão obtida na etapa i) é atomizada sobre as mesmas. O líquido é pelo menos parcialmente removido das gotículas por meio de processos de secagem adequados sob as condições mencionadas acima de granulação a úmido.

[0049] Em outra modalidade, a suspensão e/ou solução obtida na etapa i) é atomizada sobre as partículas de celulose (derivado) e opcionalmente partículas de lactose enquanto a totalidade das partículas de celulose (derivado) e opcionalmente partículas de lactose está presente em um leito fluido ou leito fluidizado.

[0050] O leito fluidizado é um enchimento de partículas de celulose (derivado) e opcionalmente partículas de lactose o qual é fluidizado por meio de um fluxo dirigido de um gás.

[0051] Quando a suspensão e/ou solução obtida na etapa i) é pulverizada sobre um leito fluidizado (processo de granulação em leito fluidizado), as partículas de celulose (derivado) e/ou partículas de lactose individuais estão presentes essencialmente separadas umas das outras, de modo que a solução e/ou suspensão obtida na etapa i) pode ser homogênea e completamente distribuída sobre a superfície das partículas de celulose (derivado) e opcionalmente partículas de lactose fluidizadas. O líquido é pelo menos parcialmente removido durante o processo de granulação em leito fluidizado.

[0052] Em outra modalidade, a suspensão e/ou solução obtida na etapa i) é atomizada sobre as partículas de celulose (derivado) e opcionalmente partículas de lactose as quais estão em uma corrente de ar. Nesse processo, a quantidade de material fino nas partículas pode ser reduzida de forma a obter uma aglomeração adicional das partículas. O líquido é pelo menos parcialmente removido durante esse processo.

[0053] O processo de granulação em leito fluidizado é preferido na presente invenção.

[0054] O processo de granulação a úmido é preferido em outra modalidade.

[0055] Usualmente, pressão e temperatura no ambiente são ajustadas de modo que as gotículas não estejam completamente secas antes que colidam com as partículas de celulose (derivado) e/ou opcionalmente partículas de lactose. Isso resulta em uma dispersão homogênea da solução e/ou suspensão usada na etapa i) sobre as partículas de celulose (derivado) e opcionalmente partículas de lactose.

[0056] Após a atomização da solução e/ou suspensão obtida na etapa i) sobre as partículas de celulose (derivado) e/ou partículas de lactose, líquido pode continuar a ser removido do produto obtido sob as condições ambientais até que o teor de líquido livre no granulado seja $< 8\%$ em peso, de preferência $< 6\%$ em peso e, particularmente de preferência, $< 4\%$ em peso baseado na massa total do granulado.

[0057] O granulado obtido tem uma proporção de lactose para celulose (derivado) de cerca de 95/5 a 1/99, de preferência 90/10 a 5/95 e, mais preferivelmente, entre 60/40 e 40/60.

[0058] As partículas de granulado são, de preferência, esféricas ou esferoides. Tal morfologia é vantajosa para as propriedades de fluxo do granulado. As partículas de granulado têm uma distribuição de tamanho de partícula d_{50} de 25 a 750 μm , de preferência de 30 a 500 μm , mais preferivelmente de 40 a 350 μm . Aqueles versados no campo estão cientes de que o tamanho de partícula do granulado pode ser ajustado dentro de amplas faixas pelos parâmetros de processo (condições ambientais, taxa de pulverização, tamanho de partícula na suspensão, tamanho de partícula nas partículas de celulose (derivado) e partículas de lactose, etc.).

[0059] O processo de acordo com a invenção permite que um granu-

lado de celulose (derivado) e lactose seja preparado com uma alta proporção de celulose (derivado) .

[0060] Verificou-se que a fluidez do granulado de acordo com a invenção é consideravelmente aprimorada comparado com a fluidez da mistura física.

[0061] Outro assunto em questão da invenção é um granulado o qual é obtenível por meio do processo descrito acima.

[0062] Além disso, a presente invenção se refere a uma composição a qual compreende o granulado de acordo com a invenção, pelo menos um componente farmacologicamente ativo e opcionalmente outros excipientes.

[0063] A proporção em peso de granulado para componente farmacologicamente ativo pode variar dentro de quaisquer faixas e está, de preferência, entre 99,9 e 5, mais preferivelmente entre 99 e 30 (quociente de proporção em peso). Em outra modalidade, a proporção em peso de granulado para componente farmacologicamente ativo é 99,9 a 0,1 e 20 a 80.

[0064] A proporção em peso de granulado para excipientes pode variar em quaisquer faixas e está, de preferência, por exemplo, entre 100 e 0,5, de preferência entre 100 e 5 (quociente de proporção em peso). Em outra modalidade, a proporção em peso de granulado para excipientes é de 100 a 0 e 21 a 79.

[0065] Excipientes adequados podem, por exemplo, ser lubrificantes ou agentes de deslizamento tais como, por exemplo, ácido esteárico, estearato de magnésio ou talco, cargas tais como, por exemplo, lactose, pó de celulose, celulose microcristalina, compostos adicionais de celulose (derivado), de preferência hidroxipropil celulose ou difosfato de cálcio, agentes de regulação de fluxo tais como, por exemplo, dióxido de silício (Aerosil®), agentes antiestáticos tais como, por exemplo, óxido de alumínio, PEG, solubilizantes tais como, por exemplo, saponinas e umectantes tais como, por exemplo, glicerol ou PEG.

[0066] O granulado de acordo com a invenção pode ser usado como um excipiente para formação de comprimido. Nesse caso, o granulado de acordo com a invenção pode, por um lado, ser granulado junto com o componente farmacologicamente e opcionalmente outros excipientes para formação de comprimido, por outro lado, o granulado de acordo com a invenção pode ser misturado com um granulado contendo o componente farmacologicamente ativo antes que a formulação seja comprimida.

[0067] Em particular, o granulado de acordo com a invenção pode ser usado como um excipiente para formação de comprimido direta. Para essa finalidade, o componente farmacologicamente ativo e opcionalmente outros excipientes para formação de comprimido são simplesmente misturados com o granulado de acordo com a invenção e diretamente comprimidos.

[0068] Chegou-se à conclusão que um granulado é obtido por meio do processo de acordo com a invenção, o qual pode ser usado para aumentar o teor de celulose (derivado) na formulação de comprimido sem influenciar significativamente a fluidez da formulação de comprimido.

[0069] Isso pode ser explicado, *inter alia*, pelo fato de que a superfície das partículas de lactose e/ou partículas de celulose é modificada pelo processo de acordo com a invenção como um resultado do que a tendência das partículas de se aglomerar é grandemente reduzida e, consequentemente, o comportamento de fluxo do granulado ou formulação de comprimido é aprimorado.

[0070] Chegou-se à conclusão que o uso do granulado de acordo com a invenção como um excipiente para formação de comprimido (direta) em formulações de comprimido padrão resulta em um aprimoramento significativo da dureza e resistência à abrasão dos comprimidos comparado com comprimidos nos quais os componentes do granulado de acordo com a invenção tenham sido usados como componentes individuais em sua produção.

[0071] Assim, a dureza do comprimido em uma força de compressão comparável é usualmente aumentada em pelo menos 20%, de preferência pelo menos 50%, em comprimidos contendo granulado comparado com comprimidos nos quais os componentes do granulado estão presentes como uma mistura física.

[0072] A abrasão dos comprimidos contendo granulado é usualmente reduzida em pelo menos 20%, de preferência em pelo menos 50% em uma força de compressão comparável comparado com comprimidos nos quais os componentes do granulado estão presentes como uma mistura física.

[0073] O perfil de força de compressão-dureza, bem como o perfil de força de compressão-resistência à abrasão, podem ser ajustados à respectiva aplicação mediante o uso do granulado de acordo com a invenção como um excipiente para formação de comprimido e, em particular, como um excipiente para formação de comprimido direta.

[0074] Além disso, chegou-se à conclusão que o uso do granulado de acordo com a invenção como um excipiente para formação de comprimido (direta) permite um controle do perfil de liberação do componente farmacologicamente ativo.

[0075] A proporção de celulose (derivado) na formulação é, em particular, responsável (vide acima) por uma liberação retardada do componente farmacologicamente ativo. Em virtude do fato de que o teor de celulose (derivado) pode ser ajustado sobre uma ampla faixa no granulado e, conseqüentemente, na formulação de comprimido, é possível ajustar a liberação de um componente farmacologicamente ativo sem uma formulação de comprimido de fluxo pobre que torna o processo de formação de comprimido direta impossível. Em particular, o granulado de acordo com a invenção é adequado para uso em formulações com liberação sustentada.

FIGURAS

[0076] A figura 1 mostra o efeito da força de compressão sobre a dureza do comprimido nos exemplos A e B.

[0077] A figura 2 mostra o efeito da força de compressão sobre a abrasão nos exemplos A e B.

[0078] A figura 3 mostra o efeito da força de compressão sobre a dureza do comprimido nos exemplos C e D.

[0079] A figura 4 mostra o efeito da força de compressão sobre a abrasão nos exemplos C e D.

[0080] A figura 5 mostra o efeito da força de compressão sobre a dureza do comprimido nos exemplos W1-W3.

[0081] A figura 6 mostra a liberação de teofilina dos comprimidos W1-W3 como uma função do tempo.

[0082] A figura 7a mostra uma micrografia de varredura eletrônica (Scanning Electron Micrograph - REM) da mistura física B0.

[0083] A figura 7b mostra uma micrografia REM do granulado B1.

[0084] A figura 8 mostra a distribuição de tamanho de partícula do granulado B1.

[0085] A figura 9 mostra o comportamento de fluxo do granulado B1 (funil Ericksen modelo 321, abertura do funil de 6 mm).

[0086] A figura 10 mostra a liberação de HCl de Metformina dos comprimidos M1-M3 como uma função do tempo em HCl a 0,1 M.

[0087] A figura 11 mostra a liberação de HCl de Metformina dos comprimidos M1-M3 como uma função do tempo em tampão de acetato (pH de 4,5), USP.

[0088] A figura 12 mostra a liberação de HCl de Metformina dos comprimidos M1-M3 como uma função do tempo em tampão de fosfato a 0,05 M (pH de 6,8), USP.

EXEMPLOS

1. MÉTODOS DE MEDIÇÃO

[0089] Os tamanhos de partícula iniciais foram determinados de

acordo com a Farmacopeia Europeia usando uma peneira de agitação.

[0090] O índice de Carr é calculado pela fórmula $C = 100 [(V_B - V_T)/V_B]$, onde V_B é o volume denso e V_T é o volume compactado e é uma medida de compressibilidade.

[0091] Se não de outro modo estabelecido, a fluidez das formulações, a resistência à abrasão dos comprimidos, a dureza do comprimido, o volume denso e a densidade compactada são determinados com base na Farmacopeia Europeia (Ph Eur).

[0092] A liberação é determinada usando um aparelho II (Erweka, Alemanha DT 808 LH). Os testes ocorrem em 1000 ml de HCl a 0,01 M, tampão de fosfato a 0,05 M (pH de 6,8 [produzido de acordo com a Convenção da Farmacopeia dos Estados Unidos (United States Pharmacopoeial Convention - USP)] ou tampão de acetato (pH de 4,5) [USP] em uma velocidade de rotação de 50 rpm. A medição quantitativa da substância ativa liberada é realizada através de espectroscopia por UV.

[0093] O tamanho de partícula (distribuições) é medido com um Sympatec Helios (HI 511) na faixa de medição R50,5/4,5....875 µm usando um sistema de dispersão Sympatec Rhodos. A pressão de disperso é 50 KPa (0,5 bar). Uma unidade de vibração VIBRI (altura do funil de 2,5 mm, potência de 60%) é usada para a alimentação.

2. PREPARO DO GRANULADO

Exemplo A (Granulac 70: HMPC = 50:50)

[0094] 62,5 g de uma solução de lactose aquosa a 40% (25 g de lactose, Granulac 70, Meggle, Wasserburg) são atomizados em um granulador de leite fluido da Huttlin Mycrolab sobre 50 g de partículas de HPMC (Benecel K 4 M Pharm CR, Hercules) e 25 g de lactose (Granulac 70, Meggle, Wasserburg). As condições de granulação são mostradas na Tabela 1. A amostra de referência na qual os componentes do granulado estão presentes como uma mistura física é referida como amostra No. A0. As condições de granulação são resumidas na Tabela 1.

TABELA 1. Parâmetros de Granulação

Amostra	Fluxo de ar de entrada [m³/h]	Temperatura de entrada [°C]	Temperatura ambiente [°C]	Pressão do bocal KPa[bar]	Pressão ambiente KPa[bar]	Taxa de pulverização [g/min]
A1	17	80	48-52	40 (0,4)	11 (0,11)	1,8
A2	17	70	42-46	40 (0,4)	11 (0,11)	2,2
B1	16	80	52-54	41 (0,41)	20 (0,2)	2,4
C1	17	80	52-54	40 (0,4)	10-20 (0,1-0,2)	2,8
C2	17	80	50-53	40-50 (0,4-0,5)	11-15 (0,11-0,15)	2,2
C3	15	68	41-43	40 (0,4)	11 (0,11)	3,6
C4	17	46	33-35	40 (0,4)	11 (0,11)	1,9
D1	13,5	80	52-55	45 (0,45)	20 (0,2)	2,2

Exemplo B (Granulac 140: HPMC = 50:50)

[0095] 62,5 g de uma solução de lactose aquosa a 40% (25 g de lactose; Granulac 140, Meggle, Wasserburg) são atomizados em um granulador de leite fluido da Huttlin Mycrolab sobre 50 g de partículas de HPMC (Benecel K 4 M Pharm CR, Hercules) e 25 g de lactose (Granulac 140, Meggle, Wasserburg). As condições de granulação são mostradas na Tabela 1. A amostra de referência na qual os componentes do granulado estão presentes como uma mistura física é referida como amostra No. B0. As condições de granulação são mostradas na Tabela 1.

Exemplo C (Granulac 70: HPMC = 40:60)

[0096] 62,5 g de uma solução de lactose aquosa a 40% (25 g de lactose; Granulac 70, Meggle, Wasserburg) são atomizados em um granulador de leite fluido da Huttlin Mycrolab sobre 60 g de partículas de HPMC (Benecel K4M Pharm CR, Hercules) e 15 g de lactose (Granulac 70, Meggle, Wasserburg). As condições de granulação são mostradas na Tabela 1. A amostra de referência na qual os componentes do granulado estão presentes como uma mistura física é referida como amostra No. C0. As condições de granulação são resumidas na Tabela 1.

Exemplo D (Granulac 140: HPMC = 40:60)

[0097] 62,5 g de uma solução de lactose aquosa a 40% (25 g de lactose; Granulac 140, Meggle, Wasserburg) são atomizados em um granulador de leite fluido da Huttlin Mycrolab sobre 60 g de partículas de HPMC

(Benecel K 4 M Pharm CR, Hercules) e 15 g de lactose (Granulac 140, Meggle, Wasserburg). As condições de granulação são mostradas na Tabela 1. A amostra de referência na qual os componentes do granulado estão presentes como uma mistura física é referida como amostra No. D0. As condições de granulação são resumidas na Tabela 1.

[0098] As propriedades dos granulados obtidos e dos materiais de iniciação são listadas na Tabela 2.

TABELA 2: Propriedades do pó e granulado

Amostra	Tamanho de partícula [µm]									Densidade [g/l]		Índice de Carr	Fluidez [s/100g]		
	<63	63-100	100-150	150-180	180-250	250-355	355-500	500-630	>630	Densidade volumétrica	Densidade empacotada	[%]	d = 10 mm	d = 15 mm	d = 25 mm
Benecel K4M Pharm CR	44,16	34	18,84	1,92	0,94	0,19	0,08	0,05	0,05	345	475	25,47	∞	∞	∞
Granulac 70	8,98	26,91	30,06	15,13	17,8	1,4	0,23	0,04	0,04	699	877	20,3	∞	∞	2,3
Granulac 140	11,24	26,64	32,94	22,51	6,33	0,47	0,27	0,08	0,05	613	862	28,89	∞	∞	∞
A0	23,3	26,75	29,72	11,42	8,28	0,98	0,51	0,16	0,12	463	606	23,6	∞	7,53	n/a
A1	12,14	26,65	35,12	15,06	10,46	1,14	0,17	0,12	0,2	467	575	18,78	21,47	6,83	n/a
A2	11,63	24,07	32,81	15,24	13,37	2,05	0,56	0,3	0,88	459	568	19,19	22,2	6,93	n/a
B0	32,69	36,06	24,57	4,28	1,92	0,46	0,26	0,21	0,12	467	641	27,15	∞	∞	∞
B1	23,44	27,83	24,04	7,79	6,77	2,91	1,44	0,92	5,58	478	578	17,3	n/a	n/a	n/a
C0	26,86	27,99	28,08	9,27	6,88	0,91	0,28	0,11	0,1	439	571	23,12	∞	8,83	n/a
C1	10,5	21,23	32,18	15,7	17,17	3,7	0,38	0,04	0,1	397	469	15,35	n/a	n/a	n/a
C2	10,41	21,94	32,44	16,3	16,48	2,64	0,44	0,2	0,25	413	478	13,6	24,3	7,53	n/a
C3	13,36	21,97	27,62	14,57	17,67	4,91	0,63	0,05	0,09	422	510	17,25	24,37	7,5	n/a
C4	8,7	19,43	31,18	19,5	19,01	1,91	0,15	0,1	0,6	394	467	15,63	23,47	8,07	n/a
D0	36,69	34,86	22,68	4,11	1,82	0,46	0,11	0	0,1	435	602	27,74	∞	∞	∞
D1	27,04	29,15	22,28	6,58	6,79	4,07	1,55	0,5	3,11	457	578	20,93	n/a	n/a	n/a

n/a ...não aplicável

Exemplo E (Granulac 200: HPMC = 60:40)

[0099] 90 l de água são aquecidos em um vaso de mistura para 80°C +/- 10°C e, subsequentemente, 60 kg de lactose (por exemplo, Granulac 200) são dissolvidos no mesmo. 100 kg de Benecel (K 4 M Pharm CR, Hercules) e 90 kg de lactose (Granulac 200) são misturados durante cerca de 5 min em um granulador (por exemplo, Fielder Aeromatic) soprando em ar. Após o que, a solução de lactose é pulverizada em uma média de 90 l/h (pressão do ar de atomização de 300 KPa (3 bar)) em uma temperatura de entrada do ar de 120 +/- 10°C. Após término da etapa de granulação, o granulado é seco em uma temperatura de entrada do ar de 130 +/- 10°C. Ela é seca até que a temperatura do ar de escape atinja pelo menos 85°C.

3. PREPARO DOS COMPRIMIDOS**3.1. COMPRIMIDOS SEM UMA SUBSTÂNCIA ATIVA****3.1.1. FORMULAÇÃO COM GRANULADO**

[00100] Os granulados obtidos (exemplos A a E) são misturados em um misturador Turbula (Bachofen Co. WAB T2F) durante 5 minutos. Subsequentemente, estearato de magnésio é adicionado em uma proporção em peso de 99,5 : 0,05 e é misturado durante mais um minuto. A mistura obtida é, então, transformada em comprimido.

3.1.2. FORMULAÇÃO COM UMA MISTURA FÍSICA

[00101] Os componentes listados na Tabela 3 (exceto quanto ao estearato de magnésio) são misturados durante 5 minutos na respectiva proporção em peso em um misturador Turbula (Bachofen Company WAB T2F). Subsequentemente, estearato de magnésio é adicionado e é misturado novamente durante um minuto. A formulação obtida é subsequentemente transformada em comprimido.

TABELA 3: Composição dos comprimidos sem substância ativa (mistura física)

Substância	Formulação			
	A0	B0	C0	D0
Benecel K4M Pharm CR	49,75 %	49,75 %	59,75 %	59,75 %
Granulac 70	49,75 %		39,75 %	
Granulac 140		49,75 %		39,75 %
Estearato de magnésio	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %

3.2 COMPRIMIDOS CONTENDO A SUBSTÂNCIA ATIVA TEOFILINA

[00102] Os componentes listados na Tabela 4 (exceto quanto ao estearato de magnésio) são misturados durante 5 minutos na respectiva proporção em peso em um misturador Turbula (Bachofen Company WAB T2F). Subsequentemente, estearato de magnésio é adicionado e é novamente misturado durante um minuto. A mistura obtida é subsequentemente transformada em comprimido.

TABELA 4: Formulação de comprimido contendo a substância ativa teofilina

Substância			
	W1*	W2*	W3*
Teofilina	24,5 %	24,5 %	24,5 %
Benecel K 4 M Pharm CR	30%		
MCC			
Granulate E		75%	50%
Flowlac 90	45%		25%
Estearato de magnésio	0,5 %	0,5 %	0,5 %

* Compressão direta

[00103] As propriedades de fluxo das formulações contendo a substância ativa teofilina são resumidas na Tabela 5.

[00104] Apenas as duas formulações contendo os granulados W2 e W3 de acordo com a invenção preenchem o requisito para formulações passíveis de compressão direta com relação às propriedades de fluxo.

TABELA 5: Propriedades de fluxo das formulações contendo a substância ativa teofilina

Formulação	Quantidade de extravasamento seg/100 g em uma abertura do funil de	
	d = 10 mm	d = 15 mm
W1	-*	-*
W2	29	9
W3	24	8

-* formulação não flui através do funil

3.3 COMPRIMIDOS CONTENDO A SUBSTÂNCIA ATIVA HCL DE METFORMINA

[00105] Os componentes listados nas amostras M1 e M3 (Tabela 6) (sem estearato de magnésio) são misturados durante 5 minutos nas respectivas proporções em peso em um misturador Turbula. Estearato de magnésio é adicionado e é misturado novamente durante um minuto. A mistura obtida é subsequentemente comprimida diretamente na pressão de compressão estabelecida na Tabela 6.

[00106] Como uma comparação, a mistura física consistindo em HPMC (Benecel), Granulac 200 (material padrão para granulação a úmido) e substância ativa é submetida a uma granulação a úmido na amostra M2 antes que o granulado obtido seja misturado com estearato de magnésio e comprimido em comprimidos. As respectivas durezas dos comprimidos são estabelecidas na Tabela 6.

TABELA 6

Amostra	M1		M2		M3	
Substância	%	mg	%	mg	%	mg
HCl de Metformina	50,0	500	50,0	500,0	50,0	500
Granulado de composto de HPMC B1	49,5	495			43,5	435
HPMC (Benecel)			24,75	247.5		
Granulac 200			24,75	24.75		
Klucel EXF					5,0	50

Amostra	M1		M2		M3	
Substância	%	mg	%	mg	%	mg
Aerosil					1,0	10
Estearato de magnésio	0,5	5	0,5	5	0,5	5
total	100	1000	100	1000	100	1000
Preparo	Compressão direta		Granulação a úmido		Compressão direta	
Força de compressão (KN)	27		29		28	
Dureza da formação de comprimido (N)	45		54		87	

[00107] Conforme mostrado na Tabela 6, os comprimidos M1 diretamente comprimidos têm a mesma dureza de comprimido que os comprimidos M2 da mistura física, a qual teve de ser preparada via a etapa intermediária de granulação a úmido. Uma formação de comprimido direta da mistura física M2 não é possível.

[00108] Além disso, um aumento considerável na dureza do comprimido (e, portanto, na resistência à abrasão) comparado com M1 ou M2 pôde ser obtido mediante substituição parcial do granulado B1 pelo excipiente adicional Klucel EXF (hidroxipropil celulose) e Aerosil. A formulação M3 pode ser diretamente comprimida sem problemas.

3.4 FORMAÇÃO DE COMPRIMIDOS

[00109] A formação de comprimido ocorre sobre um Korsch EK 0, Alemanha (extrusora para comprimidos: oblongo 22 x 11 mm, peso do comprimido de 1000 mg).

3.5 RESULTADOS

[00110] A dureza dos comprimidos dos exemplos A a D é plotada nas figuras 1 e 3 versus a força de compressão. Todos os exemplos nos quais o granulado de acordo com a invenção foi usado como um excipiente para formação de comprimido direta no processo de formação de comprimido têm uma maior dureza do comprimido comparado com comprimidos os quais foram preparados sob as mesmas condições, mas usando uma mistura física dos componentes granulados.

[00111] A resistência à abrasão dos comprimidos A a D é plotada nas figuras 2 e 4 versus a força de compressão. Todos os exemplos nos quais o granulado de acordo com a invenção foi usado como um excipiente para formação de comprimido direta no processo de formação de comprimido exibe menos abrasão comparado com comprimidos os quais foram preparados sob as mesmas condições, mas usando uma mistura física dos componentes granulados.

[00112] A dureza do comprimido dos exemplos W1 a W3 é plotada na figura 5 como uma função da força de compressão. O maior rendimento de dureza é obtido com o granulado E na formulação de substância ativa. A dureza pode ser modificada mediante a adição de lactose seca por pulverização (W3).

[00113] A liberação de teofilina dos comprimidos W1 a W3 com relação ao tempo é mostrada na figura 6. Para isso, os comprimidos foram adicionados a uma solução tampão de fosfato a 0,05 molar tendo um pH de 6,8. A figura 6 mostra que o granulado resulta em uma liberação retardada da substância ativa comparado com a mistura física. O perfil de liberação pode ser modificado mediante a adição de outros excipientes tais como, por exemplo, lactose seca por pulverização (W3).

[00114] A figura 7 mostra micrografias REM da mistura física B0 (figura 7a) comparado com o granulado B1 de acordo com a invenção (figura 7b). As imagens mostram que os materiais de iniciação finamente divididos da mistura física são formados em partículas de granulado esferoide maiores através do processo de acordo com a invenção.

[00115] A distribuição de tamanho de partícula no granulado B1 é mostrada na figura 8. Isso proporciona um valor d_{50} de cerca de 200 μm .

[00116] A figura 9 mostra a propriedade de fluxo do granulado B1. A quantidade de granulado que flui do funil é plotada contra o tempo. A composição física B0 correspondente não pode ser medida porque a formulação bloqueia completamente o funil.

[00117] Os resultados dos experimentos de liberação de Metformina dos comprimidos M1 a M3 são mostrados graficamente nas figuras 10 a 12. Os experimentos de liberação foram, cada um, realizados em HCl a 0,1 M, bem como em um tampão de fosfato/acetato. Conforme mostrado nos gráficos, os comprimidos M1 a M3 exibem um perfil de liberação comparável. Diferenças no perfil de liberação entre a compressão direta (M1, M3) e a amostra M2 preparada por meio do processo de granulação a úmido não são observadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para produção de um granulado, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(i) suspensão e/ou pelo menos dissolução parcial de lactose em um líquido selecionado a partir de água ou um solvente orgânico, e

(ii) atomização da solução ou suspensão obtida em (i) em um ambiente a uma temperatura entre 30°C e 250°C sobre partículas de derivado de celulose e opcionalmente partículas de lactose, sendo o líquido pelo menos parcialmente removido.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a lactose é selecionada do grupo consistindo em monohidrato de lactose e lactose anidra, em particular monohidrato de lactose.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o derivado de celulose é selecionado do grupo consistindo em celulose, cujos grupos hidroxila são, independentemente uns dos outros, pelo menos parcialmente alquilados, hidroxialquilados, sulfonados, carboxialquilados e/ou xantogenados, em particular, hipromelose (HPMC), ftalato de hipromelose, hidroxipropil celulose (HPC), hidroxietil celulose, etil celulose (EC), carboximetil celulose (CMC), carboxietil celulose (CEC) e/ou sais de sódio e/ou sais de cálcio dos mesmos.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a solução ou suspensão é atomizada na etapa (ii) através de um bocal para formar gotículas tendo um diâmetro médio de 15 a 1250 µm.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a solução ou suspensão é atomizada em um ambiente a uma temperatura de 40°C a 170°C, em que uma pressão, em particular, de cerca de 0 a 100 KPa (0 - 1,0 bar), de preferência 0,3 – 70 KPa (0,003 - 0,7 bar) está presente no ambiente.

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que as partículas de derivado de celulose e/ou partículas de lactose têm um diâmetro médio de 1 μm a 500 μm .

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a proporção de partículas de derivado de celulose para partículas de lactose na etapa (ii) está em uma faixa de 100/0 a 5/95.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o líquido é pelo menos parcialmente removido por meio de um processo de secagem por pulverização, processo de granulação em leite fluidizado ou processo de granulação a úmido.

9. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a totalidade das partículas de derivado de celulose e opcionalmente partículas de lactose está presente em um leite fluido ou um leite fluidizado.

10. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o granulado obtido tem uma proporção de lactose/derivado de celulose de 95/5 a 1/99, de preferência de 90/10 a 5/95, e o teor de líquido livre no granulado é, em particular, < 8% em peso, baseado na massa total do granulado.

11. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o granulado tem uma morfologia esférica ou esferoide, em particular, têm uma distribuição de tamanho de partícula d_{50} de 25 a 750 μm .

12. Granulado, caracterizado pelo fato de que é obtenível por meio de um processo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

13. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um granulado, como definido na reivindicação 12, pelo menos um com-

ponente farmacologicamente ativo, e opcionalmente excipientes adicionais, em particular, lubrificantes, cargass, aglutinantes, agentes de deslizamento, agentes para regulação de fluxo, agentes antiestáticos, solubilizantes e umectantes.

14. Uso do granulado, como definido na reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que é como um excipiente para formação de comprimido ou um excipiente para formação direta de comprimido.

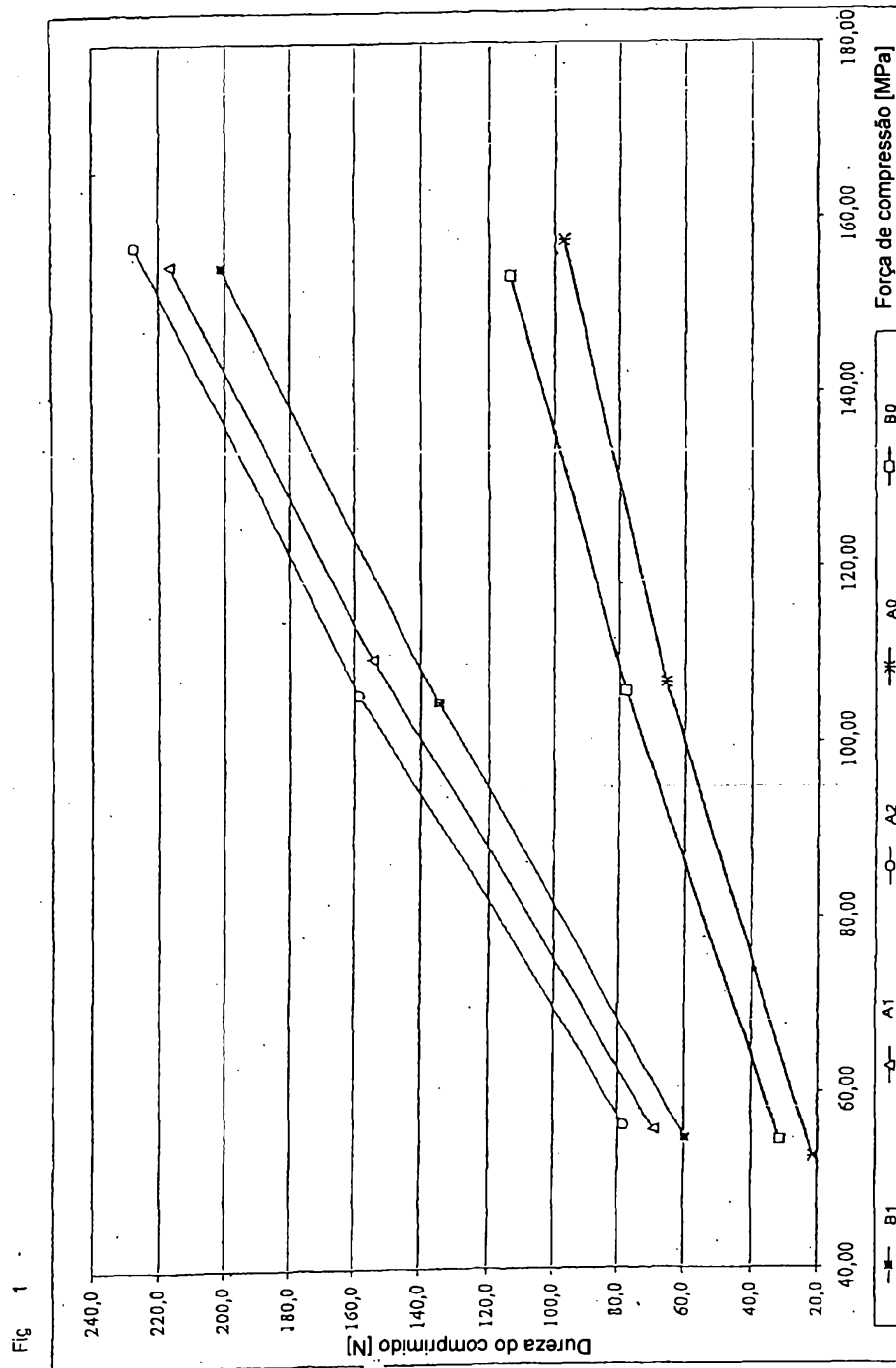


Fig 2

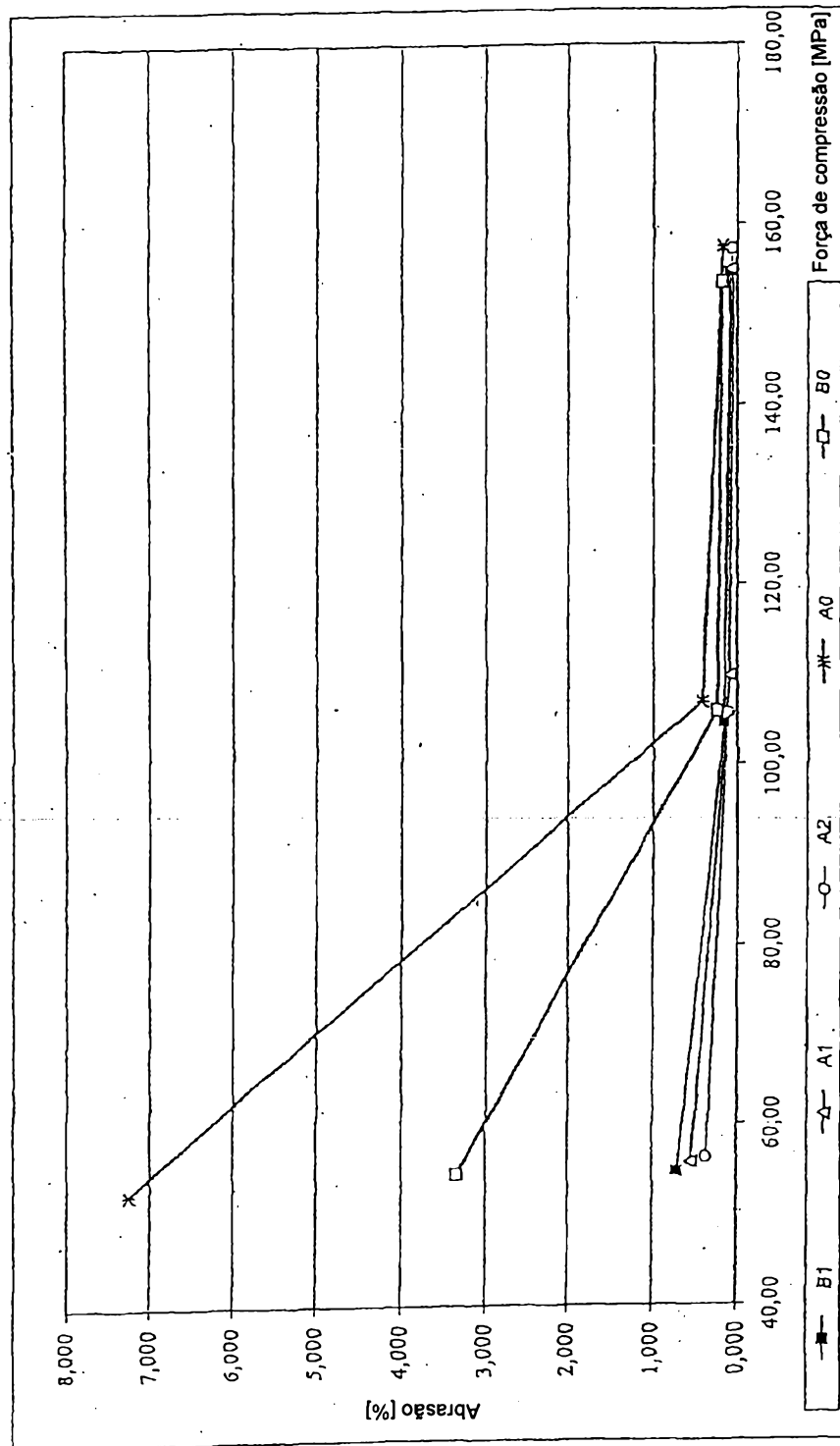


Fig 3

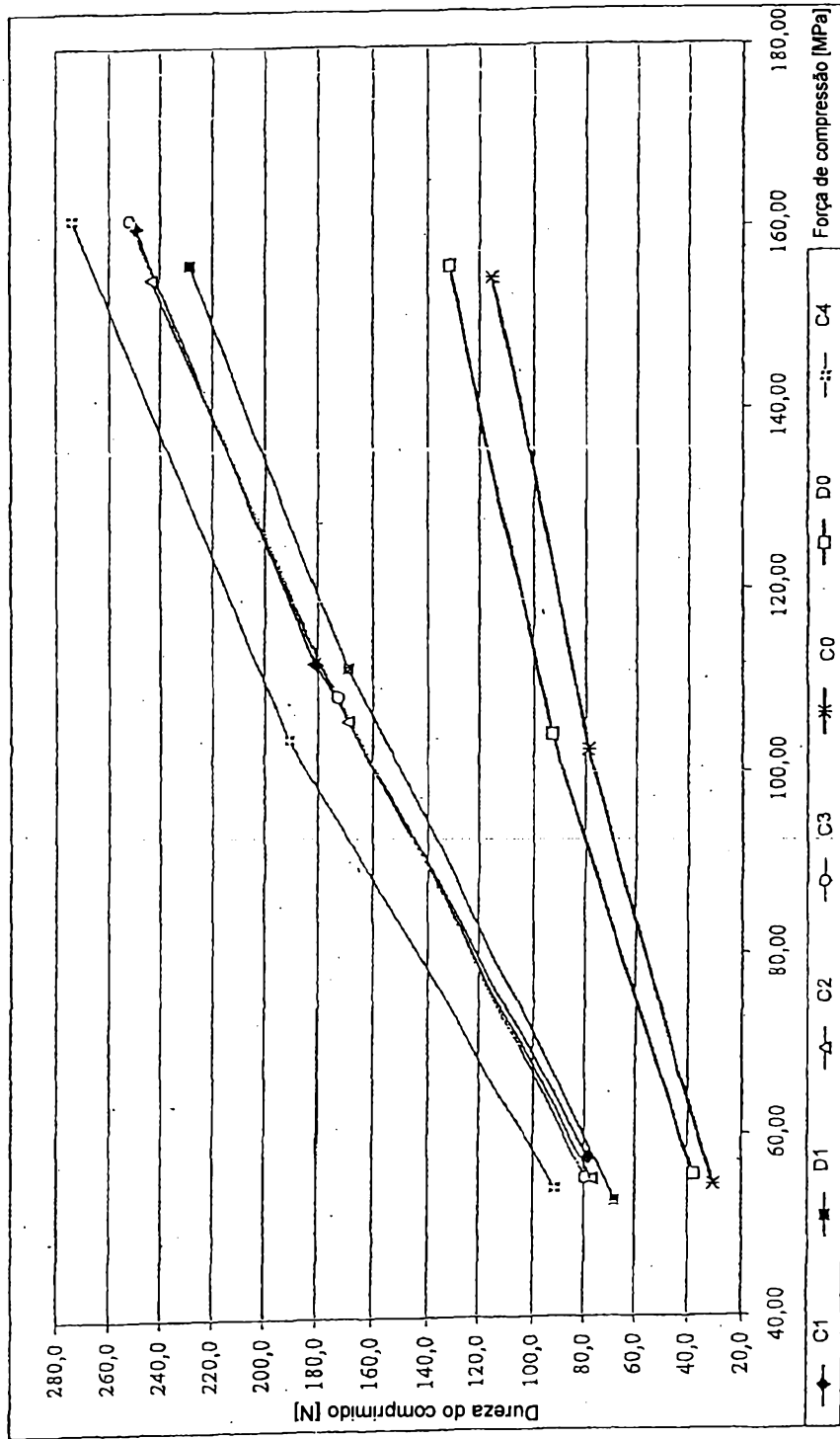


Fig. 4

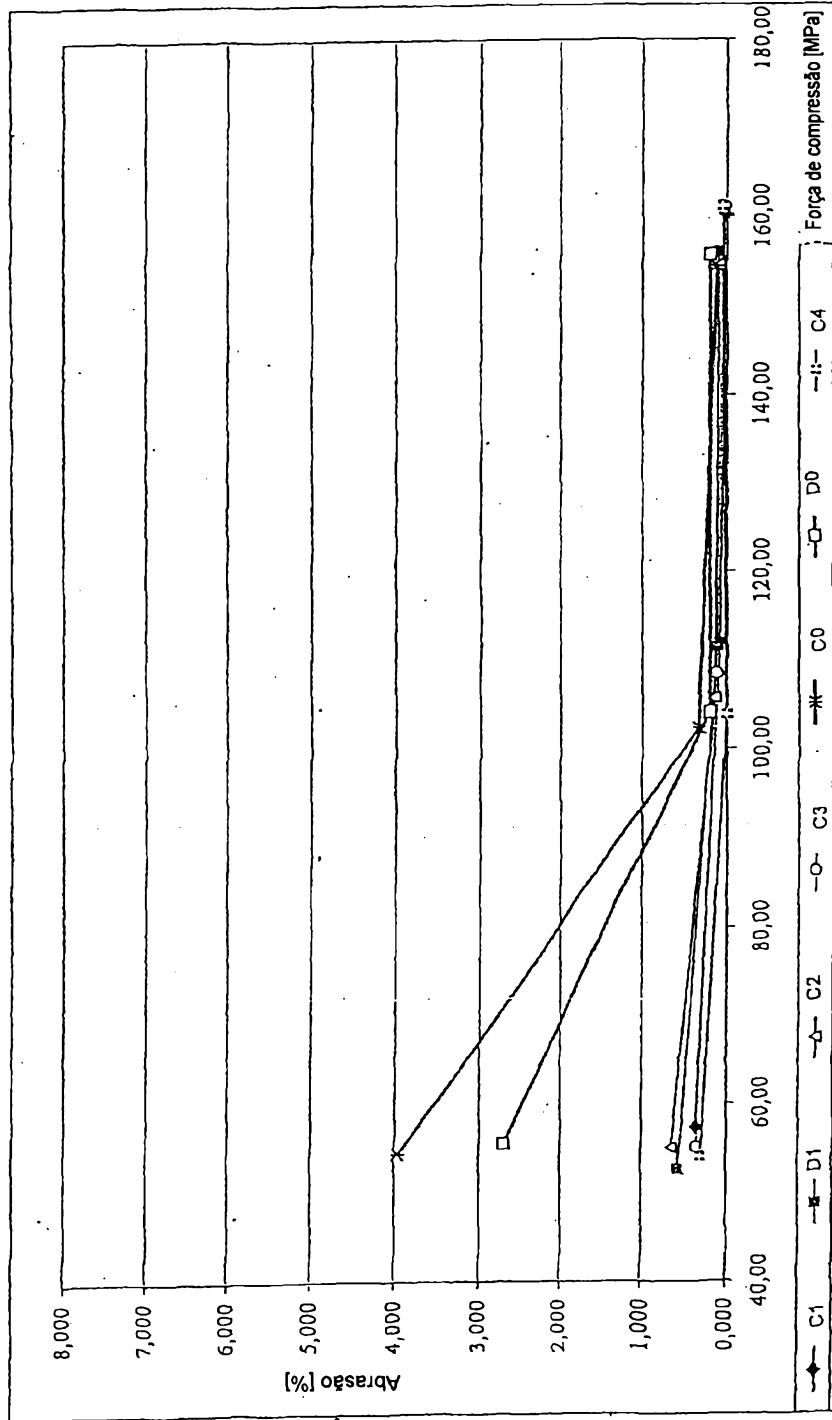


Fig. 5

Perfil de força de compressão-dureza

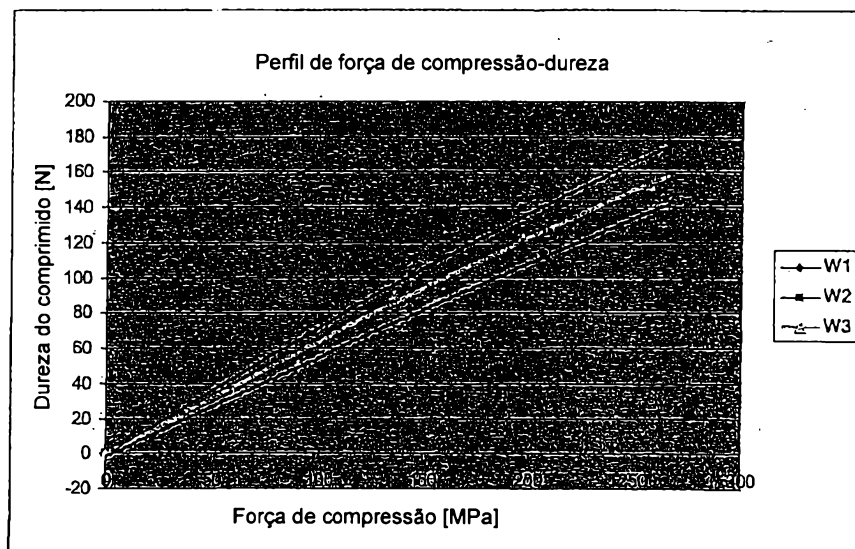


Fig. 6

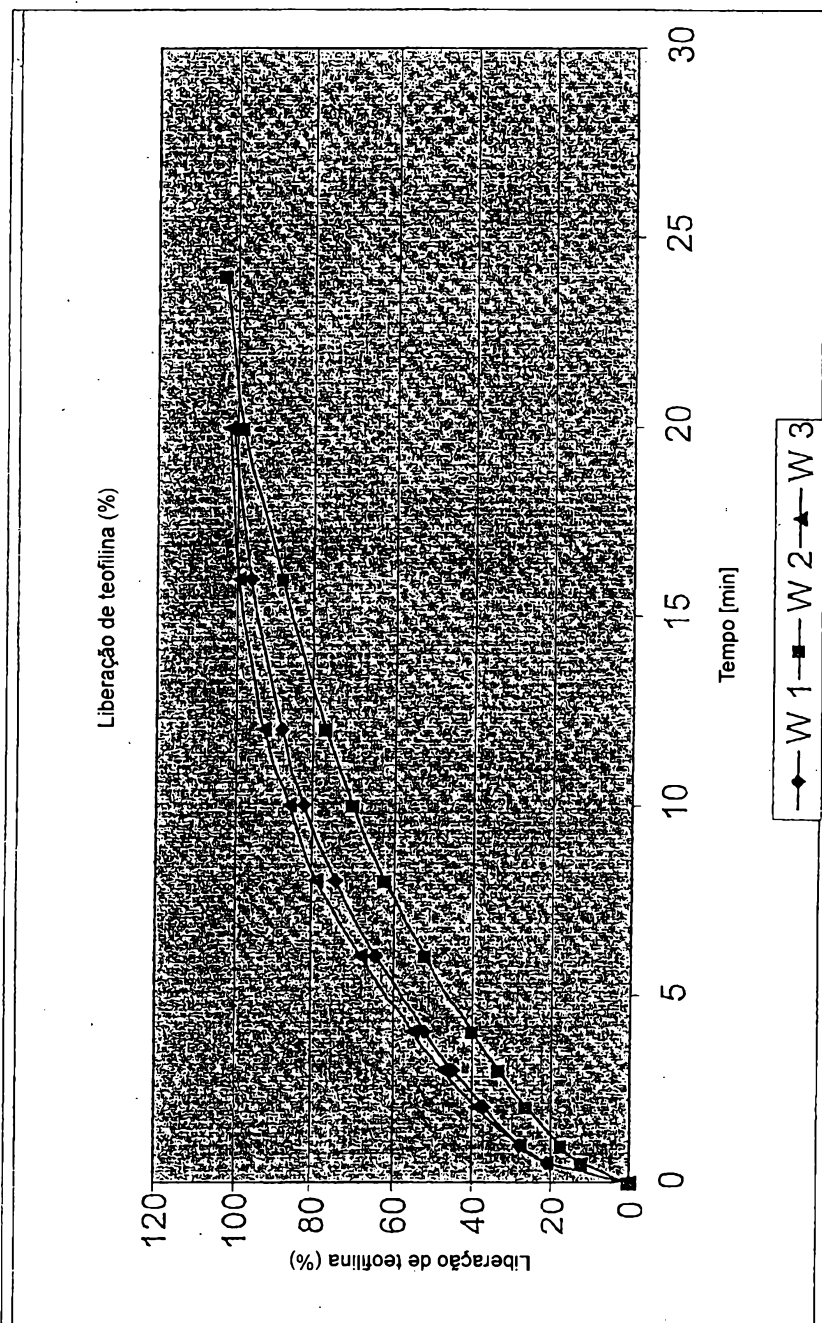


Fig. 7a



Fig. 7b



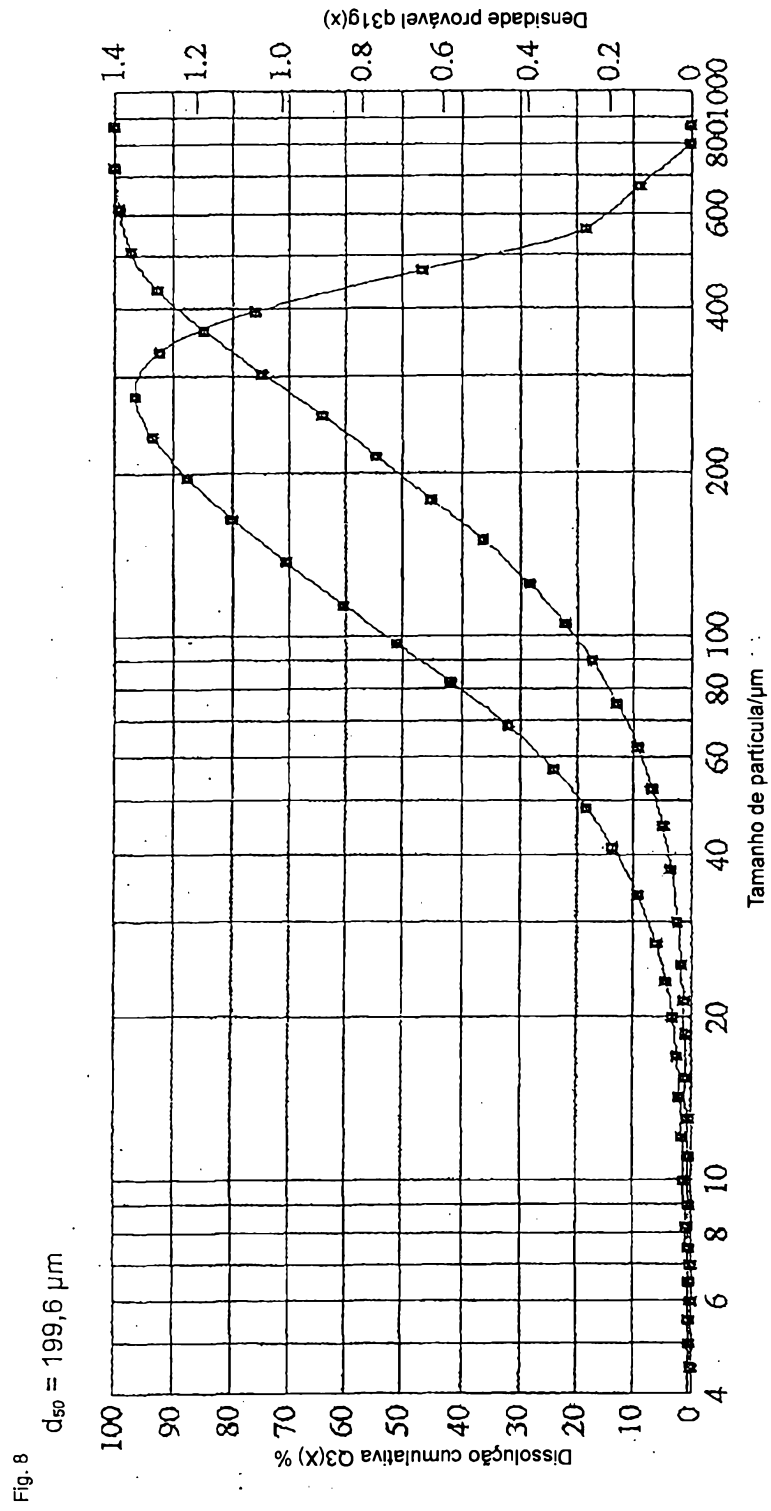


Fig. 9

