



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0306143-4 B1

(22) Data do Depósito: 08/07/2003

(45) Data de Concessão: 08/03/2016

(RPI 2357)



(54) Título: PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE GRÂNULOS OU PÓS, ADEQUADOS COMO AGENTES DE REVESTIMENTO E AGLUTINANTES PARA FORMAS FARMACÊUTICAS, ORAIS OU DÉRMICAS, PARA COSMÉTICOS OU SUPLEMENTOS ALIMENTARES

(51) Int.Cl.: A61K 9/28 ; A61K 9/50 ; A61K 9/16

(30) Prioridade Unionista: 27/08/2002 DE 102 39 999.9

(73) Titular(es): EVONIK RÖHM GMBH

(72) Inventor(es): HANS-ULRICH PETEREIT, CHRISTIAN MEIER, ERNA ROTH, ANDREAS GRYZKE

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE GRÂNULOS OU PÓS, ADEQUADOS COMO AGENTES DE REVESTIMENTO E AGLUTINANTES PARA FORMAS FARMACÊUTICAS, ORAIS OU DÉRMICAS, PARA COSMÉTICOS OU SUPLEMENTOS ALIMENTARES**".

A invenção refere-se a um pó ou grânulos para a produção de agentes de revestimento e aglutinantes para formas farmacêuticas.

Técnica Anterior

A Patente US 4 705 695 descreve um processo para o revestimento de formulações farmacêuticas com um agente de revestimento aquoso compreendendo um copolímero de (met)acrilato solúvel em água tendo grupos amino terciário, e um polímero neutro insolúvel em água como um aglutinante. A solubilidade do copolímero de (met)acrilato consistindo, por exemplo, em proporções iguais de metacrilato de metila e metacrilato de dimetilaminoetila, é efetuada por agitação do mesmo na forma de pó com tamanhos de partícula inferiores a 0,25 mm em água com adição simultânea de um ácido. O aglutinante empregado é um copolímero insolúvel, por exemplo de metacrilato de metila e acrilato de etila (70:30). A produção da solução de revestimento é relativamente complicada. Devido ao índice de acidez, o revestimento tem um sabor desagradável. Películas apropriadas dissolvem tanto em suco gástrico artificial como em água em menos de dois minutos.

O WO 00/05307 descreve um processo para a produção de um agente de revestimento e aglutinante para formas farmacêuticas orais ou dérmicas consistindo em (a) 35 - 98% em peso de um copolímero, consistindo em C₁-C₄ ésteres de ácido acrílico ou metacrílico polimerizáveis por radicais livres e, ainda, monômeros de (met)acrilato que possuem grupos funcionais amino terciários e (b) 1 - 50% em peso de um plastificante e 1 - 15% em peso de um emulsificante tendo um HLB de pelo menos 14 onde os componentes (a), (b) e (c) são misturados entre si com ou sem a adição de água e opcionalmente com a adição de um composto ativo farmacêutico e outros aditivos usuais e o agente de revestimento e aglutinante é pro-

1a

duzido por fusão, moldagem, expansão ou aspersão, o copolímero (a) sendo incorporado na forma de pó com um tamanho de partícula médio de 1 - 40 μm .

Segue-se folha 2

Um copolímero correspondendo o WO 00/05307 de metacrilato de metila, metacrilato de butila e metacrilato de dimetilaminoetila na proporção de 25:25:50 com um tamanho de partícula médio de 15 μm , está no mercado sob o nome EUDRAGIT® EPO (marca registrada da Röhm GmbH & Co. KG) e, portanto, técnica anterior.

A formulação na forma de pó definido em combinação com um plastificante e um emulsificante possibilita converter os copolímeros correspondentes em soluções ou dispersões aquosas estáveis sem a adição de ácidos. Existe a vantagem de ser possível evitar o sabor intrínseco amargo do agente de revestimento que, do contrário, ocorreria. Os agentes de revestimento e aglutinantes são ademais dificilmente solúveis em água, mas dissolvem-se rapidamente em suco gástrico artificial. Eles são portanto adequados, em particular, para isolar o sabor de formulações que se desintegram rapidamente no suco gástrico.

Um outro desenvolvimento do WO 0005307 ficou conhecido pelas publicações de Roth e outros ("Improved Moisture Protection with New Aqueous Aminomethacrylate Copolymer Formulations", CRS, Encontro Anual 2002 em Seul (Coréia) julho de 2002) e Petereit "new aspects of moisture protection and insulation of solid dosage forms with EUDRAGIT® EPO" 33° Workshop Internacional de EUDRAGIT® 2001 (Darmstadt, 27-28 de setembro de 2001).

Foi relatado que a adição de C_{12} - C_{18} ácidos graxos ou álcoois graxos cria proteção contra umidade. A adição de, por exemplo, 10% em peso de lauril sulfato de sódio e 15% em peso de ácido esteárico ao EUDRAGIT® EPO na forma dispersada é especialmente recomendada.

Objetivos e avanços

A invenção surgiu essencialmente das formulações de EUDRAGIT® EPO mencionadas no início com a adição de C_{12} - C_{18} ácidos graxos ou álcoois graxos e emulsificantes tal como, por exemplo, lauril sulfato de sódio. Os agentes de revestimento e aglutinantes produzidos a partir dos mesmos têm vantajosamente apenas uma baixa permeabilidade ao vapor d'água (ação de proteção contra umidade). As publicações de Roth e outros

e Petereit recomendam a dispersão dos componentes individuais presentes como pó sob condições de agitação. O uso dos componentes pulverulentos apresenta a desvantagem de uma formação indesejável de poeira que sempre o acompanha e que, via de regra, é indesejável no caso do usuário final.

- 5 Foi, portanto, considerado um objetivo criar um intermediário que pudesse ser processado com facilidade e com desenvolvimento de poeira acentuadamente reduzido pelo usuário final para dar um agente de revestimento e aglutinante.

10 O objetivo foi atingido por um processo para a produção de grânulos ou pó, adequados como agente de revestimento e aglutinante para formas farmacêuticas orais ou dérmicas, para cosméticos ou suplementos alimentares, consistindo essencialmente em

- 15 (a) um copolímero, consistindo em C_1 - C_4 ésteres de ácido acrílico ou metacrílico polimerizados por radicais livres e ainda monômeros de (met)acrilato que contêm grupos funcionais amino terciários,
- (b) 3 a 25% em peso, com base em (a), de um emulsificante tendo um HLB de pelo menos 14,
- 20 (c) 5 a 50% em peso, com base em (a), de um ácido C_{12} - C_{18} monocarboxílico ou de um composto C_{12} - C_{18} hidroxila,

onde os componentes (a), (b) e (c) são simultânea ou sucessivamente misturados entre si com adição de um composto ativo farmacêutico e/ou outros aditivos usuais, fundidos em um misturador aquecível, misturados e a massa fundida é esfriada e cominuída para dar grânulos ou pó.

- 25 Devido ao processo de extrusão dos componentes (a), (b) e (c), e opcionalmente dos compostos ativos farmacêuticos e/ou outros aditivos usuais adicionalmente adicionados, resulta obviamente uma matriz molecular que, após cominuição, produz substancialmente pó ou grânulos processáveis livres de poeira. O usuário final pode ainda processar facilmente os
- 30 grânulos ou pó de maneira usual. O pó ou grânulos evita a preestocagem, a pesagem e a incorporação de muitos componentes individuais, uma vez que estes já estão presentes nas quantidades especificadas. Evita-se assim o

desenvolvimento de poeira com o uso dos pós ou grânulos de acordo com a invenção. É surpreendente que até copolímeros como no componente (a), que estão presentes na forma de pó com tamanho de partícula médio superior a 40 μm e que nesta forma, via de regra, precisam de tempos de dispersão relativamente longos, por exemplo, de várias horas, podem ser desta forma convertidos em uma forma rapidamente dispersível. É ainda mais surpreendente, no entanto, que com o uso da presente invenção até grânulos, por exemplo, com tamanhos de partícula de 0,5-5 mm, podem ser convertidos em uma forma rapidamente dispersível.

10 Realização da Invenção

Componente (a)

Os copolímeros (a) consistem essencialmente ou completamente em $\text{C}_1\text{-C}_4$ ésteres de ácido acrílico ou metacrílico polymerizados por radicais livres e ainda monômeros de (met)acrilato que contêm grupos funcionais amino terciários.

Monômeros adequados tendo grupos funcionais amino terciários estão enumerados na Patente US 4 705 695, coluna 3, linha 64 até coluna 4, linha 13. Em particular, pode-se mencionar dimetilaminoacrilato de etila, acrilato de 2-dimetilaminopropila, metacrilato de dimetilaminopropila, acrilato de dimetilaminobenzila, metacrilato de dimetilaminobenzila, acrilato de (3-dimetilamino-2,2-dimetil)propila, metacrilato de (dimetilamino-2,2-dimetil)propil, acrilato de (3-dietilamino-2,2-dimetil)propila e (dietilamino-2,2-dimetil)propila metacrilato. Metacrilato de dimetilaminoetila é particularmente preferido.

O teor dos monômeros tendo grupos amino terciários no copolímero pode variar vantajosamente entre 30 e 70% em peso, de preferência entre 40 e 60% em peso. A proporção dos $\text{C}_1\text{-C}_4$ ésteres de ácido acrílico ou metacrílico é 70 - 30% em peso. Pode-se mencionar metacrilato de metila, metacrilato de etila, metacrilato de butila, macrilato de etila, acrilato de etila, acrilato de butila.

Um copolímero de (met)acrilato tendo grupos amino terciários correspondendo ao componente (a) pode ser constituído, por exemplo, de 20 - 30% em peso de metacrilato de metila, 20 - 30% em peso de metacri-

lato de butila e 60 - 40% em peso de metacrilato de dimetilaminoetila. A proporção de componente (a) na formulação é de preferência 50 - 90% em peso.

Os copolímeros (a) são obtidos de maneira conhecida "per se" por polimerização de substância com radicais livres, solução, pérolas ou suspensão. Eles são produzidos em uma forma que seja miscível a seco ou na massa fundida com os componentes (b) e (c) antes de serem processados por meios de trituração, secagem ou aspersão adequados. Em particular, a forma de grânulo ou pó é adequada para processamento posterior. Equipamentos adequados para tal são conhecidos pelo versado na técnica, por exemplo peletizadores de matriz de faces, peletizadores de fios, moinhos de jato de ar, moinhos de discos com pontas, moinhos de hélices. Opционаlmente, podem ser incluídas etapas de peneiração apropriadas. Um moinho adequado para grandes quantidades industriais para a produção de pós é, por exemplo, um moinho de jato oposto (Multi N° 4200), que é operado a uma sobrepressão de cerca de 6 bar. Pós adequados podem ter, por exemplo, tamanhos de partícula médios de 1 - 40 μm (tipo EUDRAGIT® EPO) ou entre 40 μm e 500 μm . Os grânulos podem, por exemplo, ser redondos, lenticulares ou cilíndricos com tamanhos de partícula de 0,5 a 50 mm, de preferência 1 a 5 mm (tipo EUDRAGIT® E).

Componente (b)

Emulsificantes ou tensoativos são substâncias tensoativas com caráter liobipolar, isto é, centros lipofílicos não-polares e centros hidrofílicos polares devem estar presentes em sua molécula (P. H. List, Arzneiformenlehre [Teoria das formas farmacêuticas], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1982, cap. 6.2). Dependendo da estrutura molecular, faz-se uma distinção entre emulsificantes iônicos e não-iônicos.

O HLB é uma medida da hidrofiliabilidade ou lipofiliabilidade de tensoativos não-iônicos introduzida em 1950 por Griffin. Ele pode ser determinado experimentalmente pelo método de titulação de fenol segundo Marszall; cf. "Parfümerie, Kosmetik" [Perfumaria, Cosméticos], volume 60, 1979, págs. 444-448; outras referências em Römpf, Chemie-Lexikon [En-

ciclopédia Química], 8ª ed., 1983, pág. 1750. Vide ainda, por exemplo, a Patente US 4 795 643 (Seth).

Um HLB (equilíbrio hidrófilo/lipófilo) só pode ser determinado com exatidão com emulsificantes não-iônicos. Com emulsificantes aniônicos, este valor pode ser determinado aritmeticamente, mas está virtualmente sempre acima ou muito acima de 14.

Emulsificantes (b) tendo um HLB acima de 14 são entedidos de acordo com a invenção como significando emulsificantes não-iônicos hidrofílicos tendo um limite de HLB de pelo menos 14 e também emulsificantes aniônicos hidrofílicos e seus sais que têm um HLB aritmético acima de 14. Emulsificantes com HLBs inferiores a 14, tal como, por exemplo, monoestearato de glicerol, também podem estar adicionalmente presentes, mas não substituem os emulsificantes (b) com HLBs de pelo menos 14.

Emulsificantes (b) adequados são, por exemplo, lauril sulfato de sódio e sulfato de cetilestearil de sódio, estearato de sacarose e polissorbato 80. Os emulsificantes (b) estão presentes em quantidades de 1 - 25, de preferência 5 - 10, % em peso com base no componente (a). Naturalmente, também é possível o uso de misturas de emulsificantes.

A adição dos emulsificantes (b) à formulação pode ser feita de maneira conhecida, diretamente, em solução aquosa ou após pré-tratamento térmico da mistura.

Dependendo do tipo (lipofílico ou hidrofílico) e da quantidade adicionada, os emulsificantes podem ter influência sobre a funcionalidade da camada de polímero.

25 Componente (c)

Componente (c): 5 a 50, de preferência 10 a 20, % em peso (com base no componente (a)) de um ácido C_{12} - C_{18} monocarboxílico ou de um composto C_{12} - C_{18} hidroxila. O componente (c) é crucial para a permeabilidade ao vapor d'água surpreendentemente baixa das formulações. Ácidos C_{12} - C_{18} monocarboxílicos não-ramificados ou compostos C_{12} - C_{18} hidroxila são preferidos. Se apropriado, derivados ramificados das substâncias mencionadas também podem ser adequados.

Ácidos C_{12} - C_{18} monocarboxílicos são, por exemplo, em particular, ácido láurico e ácido mirístico. Ácido palmítico e ácido esteárico são preferidos.

5 Compostos C_{12} - C_{18} hidroxila, em particular alcanóis tendo um grupo hidroxila terminal tal como, por exemplo, álcool laurílico ou álcool esteárico.

Outros aditivos

Aditivos usuais são de preferência adicionados à formulação de acordo com a invenção durante a produção dos grânulos ou pós. Os aditivos
10 também podem ser adicionalmente adicionados ao agente de revestimento e aglutinante durante o processamento. Em princípio, naturalmente, todas as substâncias empregadas deve ser toxicologicamente inofensivas e em particular devem poder ser usadas em medicamentos sem risco para os pacientes.

15 As quantidades empregadas e o uso dos aditivos usuais em revestimentos ou coberturas farmacêuticas são familiares para o versado na técnica. Aditivos usuais podem ser, por exemplo, agentes de liberação do molde, pigmentos, estabilizantes, antioxidantes, agentes formadores de poros, promotores de penetração, agentes de lustre, substâncias aromáticas
20 ou aromatizantes. Eles são usados como adjuvantes de processamento e devem garantir um processo de produção seguro e reproduzível e boa estabilidade ao armazenamento prolongado ou eles alcançam propriedades vantajosas adicionais na forma farmacêutica. Eles são adicionados às preparações poliméricas antes do processamento e podem ter influência sobre
25 a permeabilidade dos revestimentos, os quais podem ser opcionalmente utilizados como parâmetro de controle adicional.

- Agentes de liberação do molde:

Os agentes de liberação do molde, via de regra têm propriedades lipofílicas e via de regra, são adicionados às suspensões para pulveri-
30 zação. Eles impedem a aglomeração dos núcleos durante a transformação em película. De preferência são empregados talco, estearato de Mg ou estearato de Ca, ácido silícico triturado, caulim ou emulsificantes não-iônicos

com um HLB entre 3 e 8. As quantidades usuais empregadas para agentes de liberação do molde nos agentes de revestimento e aglutinantes de acordo com a invenção variam entre 0,5 e 100% em peso com base no copolímero (a).

5 • Pigmentos

Pigmentos incompatíveis com o agente de revestimento são em particular os pigmentos que, quando adicionados diretamente à dispersão de copolímero de (met)acrilato, por exemplo, por agitação, nas quantidades de uso usuais de, por exemplo, 20 a 400% em peso com base no peso seco do copolímero de (met)acrilato, levam à desestabilização da dispersão, coagulação, fenômenos de separação da mistura ou efeitos igualmente indesejáveis. Além disso, os pigmentos a serem usados são, naturalmente, atóxicos e adequados para fins farmacêuticos. Para isto, vide também, por exemplo: Deutsche Forschungsgemeinschaft [Associação Alemã de Pesquisa], Farbstoffe für Lebensmittel [Corantes para Produtos Alimentícios], Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, N° 4, pág. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung [Ordem de Corantes Farmacêuticos] AmFarbV de 25.08.1980.

Pigmentos incompatíveis com o agente de revestimento podem ser, por exemplo, pigmentos de óxido de alumínio. Pigmentos incompatíveis são, por exemplo, Amarelo Alaranjado, laca Vermelho de Cochonilha, pigmentos de cor à base de óxido de alumínio ou corantes azóicos, corantes de ácido sulfônico, Amarelo Alaranjado S (E110, C.I. 15985, Amarelo 6 FD&C), carmim de índigo (E132, C.I. 73015, Azul 2 FD&C), tartrazina (E 102, C.I. 19140, Amarelo 5 FD&C), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, Vermelho de Cochonilha A FD&C), Amarelo de Quinolina (E 104, C.I. 47005, Amarelo 10 FD&C), eritrosina (E 127, C.I. 45430, Vermelho 3 FD&C), azorubina (E 122, C.I. 14720, carmoisina FD&C), amaranto (E 123, C.I. 16185, Vermelho 2 FD&C), Verde de Ácido Brilhante (E 142, C.I. 44090, Verde S FD&C).

Os números E dos pigmentos indicados referem-se à numeração EU. Para isto, vide também, "Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmit-

telrundschau 74, N° 4, pág. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung [Ordem de Corantes Farmacêuticos] AmFarbV de 25.08.1980". Os números FD&C referem-se ao registro no Food, Drugs and Cosmetics através da U.S. Food and Drug Administration (FDA) descrito em "U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors: Code of Federal Regulations - Title 21 Color Additive Regulations Part 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications (CFR 21 Part 82)".

- Plastificantes

Outros aditivos também podem ser plastificantes. As quantidades usuais variam entre 0 e 50, de preferência 0 e 20, em particular 0 e 10, % em peso. Particularmente de preferência, no entanto, estão contidos no máximo 5% em peso ou nenhum plastificante, uma vez que as formulações geralmente já são bastante elásticas devido à presença dos componentes (C) e um plastificante adicional pode levar à pegajosidade indesejada.

Dependendo do tipo (lipofílico ou hidrofílico) e da quantidade adicionada, os plastificantes podem ter influência sobre a funcionalidade da camada de polímero. Por meio de interação física com o polímero, os plastificantes conseguem reduzir a temperatura de transição vítrea e promover, dependendo da quantidade adicionada, a transformação em película. Substâncias adequadas, via de regra, têm um peso molecular entre 100 e 20.000 e contêm um ou mais grupos hidrofílicos na molécula, por exemplo grupos hidroxila, éster ou amino.

Exemplos de plastificantes adequados são citratos de alquila, ésteres de glicerol, ftalatos de alquila, sebacatos de alquila, ésteres de sacarose, ésteres de sorbitan, sebacato de dietila, sebacato de dibutila e polietileno glicóis 200 a 12.000. Plastificantes preferidos são citrato de trietila (TEC), citrato de acetil-trietila (ATEC) e sebacato de dibutila (DBS). Ésteres que, via de regra, são líquidos à temperatura ambiente, tais como citratos, ftalatos, sebacatos ou óleo de rícino, também devem ser mencionados. De preferência, ésteres de ácido cítrico e ésteres de ácido sebácico são usados.

A adição do plastificante à formulação pode ser feita de maneira conhecida, diretamente, em solução aquosa ou após pré-tratamento térmico da mistura. Misturas de plastificantes também podem ser empregadas.

Processamento para prover grânulos ou pós

5 Os componentes (a), (b) e (c) são opcionalmente misturados entre si simultaneamente ou sucessivamente com adição de um composto ativo farmacêutico e/ou outros aditivos usuais. Os componentes são então fundidos em um misturador aquecível, misturados e a massa fundida é esfriada e cominuída para prover grânulos ou pós.

10 É possível, por exemplo, secar os componentes (a), (b) e (c) e o composto ativo farmacêutico e/ou outros aditivos usuais opcionalmente presentes, por exemplo para misturá-los em um misturador gravitacional ou em um misturador mecânico. Também é possível, no entanto, introduzir os componentes (a), (b) e (c) e o composto ativo farmacêutico e/ou outros aditivos usuais opcionalmente presentes, como tais ou como uma mistura de
15 componentes, diretamente em um misturador aquecível, por exemplo um extrusor, por alimentadores automáticos de operação contínua. Também é possível introduzir os componentes (b) e (c) e o composto ativo farmacêutico e/ou outros aditivos usuais opcionalmente presentes na massa fundida do
20 componente (a) como tais ou como uma mistura seca de componentes ou, se apropriado, no estado fundido.

A mistura é de preferência fundida em um extrusor e extrusada por meio de um extrusor, por exemplo extrusada a temperaturas na faixa de 80 a 160, de preferência 100 a 150°C. Pode ser um extrusor de parafuso
25 único ou um extrusor de parafuso duplo, em cuja extremidade sai o extrusado, por exemplo, como um fio de massa fundida. O extrusado obtido é cominuído para dar grânulos ou pó. Isto pode ser feito, por exemplo, por meio de um granulador de lascas quentes, um granulador de extrusado e/ou trituração em um moinho, por exemplo um moinho de discos com pontas. O extrusado pode, por exemplo, ser retirado por uma correia extratora e introduzido em um granulador de extrusado, que corta o fio em pedaços de 1 a 5 mm de comprimento. No caso de grânulos, o tamanho de grão médio pode vari-
30

ar, por exemplo, na faixa de 0,5 a 5 mm, de preferência 1 a 3 mm. Tamanhos de pó adequados podem variar na faixa de 1 a 500 μm , de preferência 100 a 500 μm .

Processamento posterior do pó ou grânulos de acordo com a invenção

5 A invenção refere-se por conseguinte a grânulos ou pós que podem ser produzidos por meio de extrusão e subsequente cominuição do extrusado e que são adequados como um precursor que é facilmente dispersível em água ou fundível ou como um intermediário, para um agente de revestimento e aglutinante para formas farmacêuticas orais ou dérmicas.

10 Os grânulos ou pós podem ser ainda processados à temperatura ambiente ou a uma temperatura elevada com ou sem a adição de água e opcionalmente com a adição de compostos ativos farmacêuticos e/ou outros aditivos usuais que ainda não estão incluídos de maneira conhecida per se por fusão, modelagem, expansão, aspersão ou granulação para prover
15 agentes de revestimento e aglutinantes. Neste processo, a formação de uma película do agente de revestimento e aglutinante é um pré-requisito para o efeito funcional nas formas farmacêuticas resultantes.

 A conversão dos grânulos ou pós em uma dispersão por introdução em água e agitação à temperatura ambiente é preferida. Alternativa-
20 mente, podem ser usadas forças de cisalhamento mais altas ou temperaturas elevadas, por exemplo 50 a 70°C. Nessas condições, o tempo de dispersão pode ser, por exemplo, 45 a 120 min.

 O teor de sólidos da dispersão resultante está entre 5 e 30% em peso, de preferência entre 10 e 20% em peso. A viscosidade da dispersão
25 depende da concentração do sólido. Via de regra, ela está abaixo de 1 Pa*s.

 Dois ou mais tipos de grânulos ou pós, que em cada caso contêm vários pigmentos de cor, podem ser processados por misturação para dar um agente de revestimento e aglutinante. Isto tem a vantagem de poder produzir misturas coloridas. Desta maneira, pode-se gerar tonalidades de
30 cor que não podem ser produzidas usando pigmentos de cor individuais.

 A formação de uma película ocorre, independentemente do processo de aplicação, por suprimento de energia. Isto pode ocorrer por meio

de convecção (calor), radiação (infravermelha ou microondas) ou condução. A água empregada para aplicação como agente de suspensão evapora, se apropriado também é possível aplicar um vácuo para acelerar a evaporação. A temperatura necessária para a formação de uma película depende da combinação dos componentes empregados.

Processamento posterior dos pós ou grânulos de acordo com a invenção para a produção de aglutinantes:

O uso como aglutinantes é realizado, por exemplo, por aspersão da suspensão de polímero aquosa sobre núcleos livres de composto ativo não-emparelhados) com adição simultânea de compostos ativos em pó ou suas misturas. Uma outra modalidade é a aspersão da suspensão de polímero aquosa junto com compostos ativos dissolvidos ou suspensos na mesma.

Os grânulos ou pós também podem ser ainda processados como aglutinantes por processamento por meio de granulação por via úmida ou granulação por fusão.

Processamento posterior da formulação de acordo com a invenção para a produção de agentes de revestimento:

Os grânulos ou pós podem ser usados como agentes de revestimento isolantes de umidade e/ou isolantes de sabor.

Suportes preformados para os revestimentos são capsulas, comprimidos, grânulos, péletes, cristais de formato regular ou irregular. O tamanho dos grânulos, péletes ou cristais está entre 0,01 e 2,5 mm, o tamanho dos comprimidos está entre 2,5 e 30,0 mm. As cápsulas consistem em gelatina, amido ou derivados de celulose.

Os pós e cristais via de regra contêm 100% da substância biologicamente ativa. Veículos preformados contêm aproximadamente até 0,1 a 99% da substância biologicamente ativa ou do composto ativo farmacêutico e de 1 a 99,9% em peso de outros excipientes farmacêuticos.

Processos de produção usuais são compressão direta, compressão de grânulos secos, úmidos ou sinterizados, extrusão e subsequente boleamento, granulação por via úmida ou seca ou peletização direta (por

exemplo em placas) ou aglutinação de pó (camada de pó) para formar esferas livres de composto ativo (não-emparelhado) ou partículas contendo composto ativo.

Além do composto ativo, elas podem conter outros excipientes farmacêuticos: aglutinantes, tais como celulose e seus derivados, polivinilpirrolidona (PVP), umectantes, promotores de desintegração, lubrificantes, desintegradores, (met)acrilatos, amido e seus derivados, solubilizantes de açúcar ou outros.

De particular importância é o tempo de desintegração dos núcleos, que influencia a liberação do composto ativo. Atualmente, busca-se tempos de desintegração mais curtos inferiores a 5 ou inferiores a 10 minutos porque no teste de desintegração de acordo com Ph. Eur., tempos de desintegração mais longos são problemáticos porque revestimentos adicionais atrasam ainda mais a liberação do composto ativo e podem prejudicar o efeito terapêutico. Atualmente, um tempo de desintegração de 30 min é considerado um valor limite. O teste é realizado em água e suco gástrico artificial (HCl 0,1 N). Os núcleos empregados são homogêneos ou têm uma estrutura laminada. Se estampas forem embutidas nas superfícies, estas devem ser cobertas por revestimentos se possível porém apenas ligeiramente preenchidas. A espessura de camada do pó de polímero empregado de acordo com a invenção varia bastante e depende do procedimento de processamento ou da quantidade de aditivos. Ela varia entre 1 e 100 μm , de preferência entre 10 e 50 μm . Em comprimidos tradicionais, uma aplicação de polímero corresponde de 0,5 a 5% em peso.

As micropartículas revestidas podem ser comprimidas para dar comprimidos desintegradores de acordo com K. Lehmann et al., *Drugs made in Germany* 37, 2, 53-60 (1994) e T. E. Beckert et al., *International Journal of Pharmaceutics* 143, (1996), 13-23, sem influência significativa sobre a função do polímero.

A função da camada de polímero transformada em película na forma farmacêutica final pode ser variada:

- proteção contra influências ambientais prejudiciais devido à

umidade, gases, luz etc.

- isolamento de cheiro ou sabor,
- marcação por cor
- estabilização mecânica
- isolamento de ingredientes incompatíveis
- evitar aderência às membranas mucosas.
- liberação temporariamente retardada do composto ativo
- liberação de pH controlado do composto ativo
- isolamento dos núcleos de outros revestimentos

5

10

A baixa viscosidade da mistura de polímero em dispersões aquosas é vantajosa mesmo a teores de sólidos elevados de até 30%, uma vez que as estampas na superfície dos comprimidos são reproduzidas em detalhes.

15

20

25

A boa ação protetora e isolante da mistura de polímero de acordo com a invenção com, ao mesmo tempo, uma pequena influência sobre a desintegração do comprimido, é particularmente vantajosa. Mesmo em aplicações com baixo teor de polímero de 1% em peso, obtém-se um isolamento de sabor de mais de 30 segundos. Revestimentos mais grossos com um copolímero de metacrilato de metila, metacrilato de butila e metacrilato de dimetilaminoetila, na proporção de 25:25:50 (EUDRAGIT® E ou EUDRAGIT® EPO) melhoram a ocultação do sabor, porém sem prolongar o tempo de desintegração em HCl 0,1 N. A cobertura segura de núcleos coloridos por revestimentos tendo alto teor de pigmento é igualmente vantajosa. Uma modalidade particular é a colocação de um segundo composto ativo no revestimento sobre um núcleo contendo um composto ativo.

Aplicação à formulação de acordo com a invenção para produção sobre suportes

30

A formulação de acordo com a invenção pode ser aplicada na forma de pó, como uma massa fundida, ou em suspensão aquosa por meio de granulação, modelagem, expansão, ou por meio de aspersão. Água é aqui usada principalmente como veículo para aplicar uniformemente revestimentos finos a núcleos esféricos, por exemplo, por aspersão. Processos de

expansão também são empregados para revestimentos. O processo empregado depende principalmente do veículo escolhido. Pós secos são aplicados por expansão ou polvilhamento, se apropriado usando também forças eletrostáticas. A formação de película pode ser feita pela ação de calor. Para tal, é crucial que resultem camadas contínuas e uniformes.

Para processos de aplicação de acordo com a técnica anterior vide, por exemplo, Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Überzogene Arzneiformen" [Formas farmacêuticas revestidas] Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, cap. 7, págs. 165-196.

Propriedades importantes para aplicação, testes necessários e especificações estão enumerados na farmacopéia.

Detalhes podem ser encontrados nos livros de referência tradicionais, por exemplo:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Livro de Tecnologia Farmacêutica]; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Flórida - Basle.

- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie [Tecnologia Farmacêutica]; Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), em particular capítulos 15 e 16, págs. 626-642.

- Gennaro, A. R. (editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), capítulo 88, págs. 1567-1573.

- List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre [Teoria das Formas Farmacêuticas], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Permeabilidade ao vapor d'água

Embora os agentes de revestimento e aglutinantes de acordo com o WO 00/05307 tenham permeabilidades ao vapor d'água medidas de acordo com o método DIN 53 122 na faixa de 400 (g/m²/d) ou mais, as permeabilidades ao vapor d'água dos agentes de revestimento e aglutinantes produzidos dos pós ou grânulos de acordo com a invenção são no máximo 350 (g/m²/d), de preferência no máximo 300 (g/m²/d), particularmente de preferência no máximo 200 (g/m²/d). Em particular, os pós ou grânulos de

acordo com a invenção também podem, em muitos casos, ser ainda processados com ampla ou total ausência dos plastificantes usuais. Isto é vantajoso porque sempre se tenta manter baixo o número de componentes nas formulações farmacêuticas.

5 Substâncias biologicamente ativas

Os fármacos empregados no sentido da invenção destinam-se para uso no corpo humano ou animal para

1. curar, aliviar, prevenir ou identificar doenças, enfermidades, defeitos no corpo ou sintomas patológicos.
- 10 2. permitir que sejam reconhecidas a condição, o estado ou funções do corpo ou estados mentais.
3. substituir compostos ativos ou líquidos corporais produzidos pelo corpo humano ou animal.
4. evitar, eliminar ou tornar inofensíveis patógenos, parasitas
- 15 ou substâncias exógenas ou
5. influenciar a condição, o estado ou as funções do corpo ou estados mentais.

Fármacos usuais podem ser encontrados nas obras de referência como, por exemplo, a Rote List ou o Merck index.

- 20 A formulação de acordo com a invenção é adequada para a administração de fundamentalmente quaisquer compostos ativos farmacêuticos desejados, que podem ser de preferência administrados de forma isolada ou protegida, tais como antidepressivos, bloqueadores de beta-receptores, antidiabéticos, analgésicos, antiinflamatórios, anti-reumáticos,
- 25 anti-hipotensivos, anti-hipertensivos, psicofármacos, tranqüilizantes, antieméticos, relaxantes musculares, glicocorticóides, agentes para o tratamento de colite ulcerativa ou doença de Crohn, antialérgicos, antibióticos, antiepilépticos, anticoagulantes, antimicóticos, antitussígenos, agentes contra arteriosclerose, diuréticos, enzimas, inibidores de enzimas, agentes contra gota,
- 30 hormônios e seus inibidores, glicosídeos cardíacos, imunoterapêuticos e citocinas, laxantes, hipolipidêmicos, terapêuticos gastrointestinais, agentes contra enxaqueca, preparações minerais, otológicos, agentes contra Parkin-

son, terapêuticos da tireóide, espasmolíticos, inibidores da agregação plaquetária, vitaminas, citostáticos e inibidores da metástase, fitofármacos, quimioterápicos e aminoácidos.

Exemplos de compostos ativos adequados são acarbose, anti-
 5 reumáticos não-esteróides, glicosídeos cardíacos, ácido acetilsalicílico, vi-
 rustáticos, aclarubicina, aciclovir, cisplatina, actinomicina, alfa- e beta-
 simpatomiméticos, alopurinol, alosetrona, alprostadil, prostaglandinas, ama-
 tadina, ambroxol, amlodipina, metotrexato, ácido S-aminossalicílico, amitrip-
 tilina, amlodipina, amoxicilina, anastrozol, atenolol, atorvastatina, azatiopri-
 10 na, balsalazida, beclometasona, betahistina, bezafibrato, bicalutamida, dia-
 zepam e derivados de diazepam, budenosida, bufexamac, buprenorfina,
 metadona, sais de cálcio, sais de potássio, sais de magnésio, candesartan,
 carbamazepina, captopril, cefalosporinas, celecoxib, cetirizina, ácido queno-
 desoxicólico, ácido ursodesoxicólico, teofilina e derivados de teofilina, tripsi-
 15 nas, cimetidina, claritromicina, ácido clavulânico, clindamicina, clobutinol,
 clonidina, cotrimoxazol, codeína, cafeína, vitamina D e derivados de vitami-
 na D, colestiramina, ácido cromoglicólico, cumarina e derivados de cumarina,
 cisteína, citarabina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproterona, citarabina, da-
 piprazol, desogestrel, desonida, dihidralazina, diltiazem, alcalóides de espo-
 20 rão do centeio, dimenidrinato, dimetil sulfóxido, dimeticona, dipiridamol,
 domperidona e derivados de domperidona, donepezil, dopamina, doxazosina,
 doxorrubizina, doxilamina, dapiprazol, benzodiazepinas, diclofenac, antibióti-
 cos glicosídicos, desipramina, econazol, inibidores de ACE, enalapril, efedri-
 na, epinefrina, epoetina e derivados de epoetina, morfina, antagonistas
 25 de cálcio, irinotecano, modafinil, orlistato, antibióticos peptídicos, fenitoína,
 riluzóis, risedronato, sildenafil, topiramato, antibióticos macrolídeos, esome-
 prazol, estrogênio e derivados de estrogênio, gestágeno e derivados de
 gestágeno, testosterona e derivados de testosterona, andrógeno e deriva-
 dos de andrógeno, etenzamida, etofenamato, etofibrato, fenofibrato, etofili-
 30 na, etoposida, famciclovir, famotidina, felodipina, fenofibrato, fentanil, fenti-
 conazol, inibidores de girase, fluconazol, fludarabina, flunarizina, fluoruracila,
 fluoxetina, flurbiprofeno, ibuprofeno, flutamida, fluvastatina, folitropina, for-

moterol, fosfomicina, furosemida, ácido fusídico, galantamina, galopamil,
 ganciclovir, genfibrozil, gentamicina, ginkgo, erva-de-são-joão, glibenclami-
 da, derivados de uréia como antidiabéticos orais, glucagon, glicosamina e
 derivados de glicosamina, glutatona, glicerol e derivados de glicerol, hor-
 5 mônios do hipotálamo, goserelina, inibidores da girase, guanetdina, halo-
 fantrina, haloperidol, heparina e derivados de heparina, ácido hialurônico,
 hidralazina, hidroclorotiazida e derivados de hidroclorotiazida, salicilatos,
 hidroxizina, idarrubicina, ifosfamida, imipramina, indometacina, indoramina,
 insulina, interferon, iodo e derivados de iodo, isoconazol, isoprenalina, glu-
 10 citol e derivados de glucitol, itraconazol, cetoconazol, cetoprofeno, cetoti-
 feno, lacidipina, lansoprazol, levodopa, levometadona, hormônios da tireói-
 de, ácido lipóico e derivados de ácido lipóico, lisinopril, lisurida, lofepramina,
 lomustina, loperamida, loratadina, maprotilina, mebendazol, mebeverina,
 meclozina, ácido mefenâmico, mefloquin, meloxicam, mepindolol, mepro-
 15 bamato, meropenem, mesalazina, mesuximida, metamizol, metformina,
 metotrexato, metilfenidato, metilprednisolona, metixeno, metoclopramida,
 metoprolol, metronidazol, mianserina, miconazol, minociclina, minoxidil, mi-
 soprostol, mitomicina, mizolastina, moexipril, morfina e derivados de morfina,
 enotera, nalbufina, naloxona, tilidina, naproxeno, narcotina, natamicina, ne-
 20 ostigmina, nicergolina, nicetamida, nifedipina, ácido niflúmico, nimodipina,
 nimorazol, nimustina, nisoldipina, adrenalina e derivados de adrenalina, nor-
 floxacina, novamina sulfona, noscapina, nistatina, ofloxacina, olanzapina, ol-
 salazina, omeprazol, omoconazol, ondansetrona, orlistato, oseltamivir, oxa-
 ceprol, oxacilina, oxiconazol, oximetazolina, pantoprazol, paracetamol, paro-
 25 xetina, penciclovir, penicilinas orais, pentazocina, pentifilina, pentoxifilina,
 perfenazina, petidina, extratos vegetais, fenazona, feniramina, derivados de
 ácido barbitúrico, fenilbutazona, fenitoína, pimizida, pindolol, piperazina,
 piracetam, pirenzepina, piribedil, piroxicam, pramipexol, pravastatina, prazo-
 sina, procaína, promazina, propiverina, propranolol, propifenazona, prosta-
 30 glandinas, protionamida, proxifilina, quetiapina, quinapril, quinaprilato, rami-
 pril, ranitidina, reproterol, reserpina, ribavirina, rifampicina, risperidona, rito-
 navir, ropinirol, rosiglitazona, roxatidina, roxitromicina, ruscogenina, rutosídio

e derivados de rutosídeo, sabadila, salbutamol, salmeterol, escopolamina, selegilina, sertaconazol, sertindol, sertralina, sildenafil, silicatos, sinvastatina, sitosterol, sotalol, ácido espaglumico, esparfloxacina, espectinomicina, espi-ramicina, espirapril, espironolactona, estavudina, estreptomicina, sucralfato, 5 sufentanila, sulbactam, sulfonamidas, sulfassalazina, sulpirida, sultamicilina, sultiam, sumatriptano, cloreto de suxametônio, tacrina, tacrolimus, tadalafil, taliolol, tamoxifeno, taurolidina, tazaroteno, tegaserod, temazepam, teniposi-da, tenoxicam, terazosina, terbinafina, terbutalina, terfenadina, terlipressina, tertatolol, tetraciclina, tetrizolina, teobromina, teofilina, butizina, tiamazol, 10 fenotiazinas, tiotepa, tiagabina, tiaprida, derivados de ácido propiônico, ticlo-pidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tioguanina, tioxolona, tiropramida, tizani-dina, tolazolina, tolbutamida, tolcapona, tolnaftato, tolperisona, toptecan, torasemida, antiestrogênios, tramadol, tramazolina, trandolapril, tranilcipro-mina, trapidil, trazodona, triancinolona e derivados de triancinolona, triante-15 reno, trifluperidol, trifluridina, trimetoprim, trimipramina, tripelenamina, tripro-lidina, trifosfamida, tromantadina, trometamol, tropalmina, troxerrutina, tulo-butanol, tiramina, tirotricina, urapidil, ácido ursodesoxicólico, ácido quenode-soxicólico, valaciclovir, valdecoxib, ácido valproico, vancomicina, vardenafil, cloreto de vecurônio, venlafaxina, verapamil, vidarabina, vigabatrina, viloxa-20 zina, vimblastina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vimpocetina, viquidil, warfarina, nicotinato de xantanol, xipamida, zafirlukast, zalcitabina, zanamivir, zidovudina, zolmitriptan, zolpidem, zoplicon, zotepina e outros.

Os compostos ativos também podem, se desejado, ser usados na forma de seus sais ou derivados farmacêuticamente aceitáveis e, no 25 caso de compostos ativos quirais, tanto isômeros opticamente ativos como racematos ou misturas diastereoisoméricas podem ser empregados. Se de-sejado, as composições de acordo com a invenção também podem conter dois ou mais compostos ativos farmacêuticos.

Exemplos de compostos ativos particularmente preferidos são 30 ácido acetilsalicílico, carbenoxolona, cefalotina, epinefrina, imipramina, io-deto de potássio, cetoprofeno, levodopa, nitrazepam, nitroprussida, HCl de oxitetraciclina, prometazina, omeprazol ou outros derivados de benzimidazol

e estreptomicina.

Particularmente preferidos são compostos ativos farmacêuticos sensíveis à umidade das classes de compostos ativos dos analgésicos, anti-reumáticos, compostos ativos para o tratamento de úlceras gástricas, antibi-
 5 óticos, anti-hipotensivos, antidepressivos, terapêuticos da tireóide, compos-
 tos ativos antiparkinsonismo, ansiolíticos, peptídios, inibidores da fosforodi-
 esterase, proteínas, agentes cardiovasculares ou neurolépticos ou seus
 sais.

Compostos ativos farmacêuticos sensíveis à umidade são, por
 10 exemplo, ácido acetilsalicílico, carbenoxolona, cefalotina, epinefrina, imipra-
 mina, iodeto de potássio, cetoprofeno, levodopa, nitrazepam, nitroprussida,
 HCl de oxitetraciclina, prometazina, omeprazol ou outros derivados de ben-
 zimidazol, ranitidina ou estreptomicina ou seus sais.

Formas de administração

15 Em princípio, as formas farmacêuticas descritas podem ser usa-
 das diretamente por meio de administração oral. Os grânulos, péletes ou
 partículas produzidas de acordo com a invenção podem ser introduzidos em
 cápsulas de gelatina, sachês ou em recipientes multidoses adequados tendo
 um dispositivo dosador. Eles são tomadas em forma sólida ou suspensos
 20 em líquidos. Por meio de compressão, opcionalmente após a mistura dos
 outros excipientes, são obtidos comprimidos que desintegram depois de in-
 geridos e que geralmente liberam subunidades. Igualmente possível é o en-
 volvimento de aglomerados em polietileno glicol ou lipídios para a produção
 de supositórios ou formas farmacêuticas vaginais. Os comprimidos revesti-
 25 dos são acondicionados em envólucros ou recipientes multidoses e removi-
 dos pelo paciente imediatamente antes de ser tomado.

Classes de compostos ativos e substâncias que geralmente po-
 dem produzir um sabor amargo e podem ser vantajosamente formulados
 usando os agentes de revestimento e aglutinantes de acordo com a inven-
 30 ção são, por exemplo:

Analgésicos e anti-reumáticos:

paracetamol, diclofenac, aceclofenac, ibuprofeno, cetoprofeno,

flubiprofeno, levacetilmetadol, oxicodona

Psicofármacos:

prometazina, donepezil, modafinil, nefazodona, reboxetin, sertindol, setralina

5 Antibióticos:

eritromicina, roxitromicina, claritromicina, grepafloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, esparfloxacin, trovafloxacin, nevirapina

Beta-bloqueadores:

propanolol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol

10 Antidiabéticos:

metformina, miglitol, repaglinida

Anti-histamínicos H1:

difenidramina, fexofenadina, mizolastina

Anti-histamínicos H2:

15 cimetidina, nizatidina, ticlopidina, cetridina, ranitidina

Vitaminas:

nitrato de tiamina

outros

20 sulfato de quinidina, HCl de amiloprilose, HCl de pseudoefedrina, sildenafil, topiramato, granisetrona, rebamipidas, HCl de quinino.

Exemplos

EUDRAGIT® E 100: copolímero de metacrilato de metila, metacrilato de butila e metacrilato de dimetilaminoetila na proporção de 25:25:50

P = partes em peso = % em peso

25 Exemplo 1

Produção de grânulos incolores que podem ser rapidamente dispersos

30 15 partes (P) de ácido esteárico são misturados com 7 P de lauril sulfato de sódio em um misturador adequado e a mistura é subsequentemente extrusada com 100 P de EUDRAGIT® E 100 em um extrusor de parafuso duplo 18 mm síncrono, cujos parafusos são dotados de elementos de mistura, a temperaturas entre 105 e 140°C com um rendimento de cerca de

1,6 kg/h. O extrusado é removido por uma correia extratora e introduzido em um granulador de extrusado, que cominui o extrusado em pedaços de cerca de 3,05 mm (0,12 polegada) de comprimento. O diâmetro médio do grãos obtidos é 2 mm e depende da taxa de extração do extrusado.

- 5 15 P dos grânulos assim obtidos podem ser dispersados em 100 P de água purificada por 60 min a 63°C por meio de um agitador magnético. A película moldada desta dispersão é homogênea.

Exemplo 2

- 10 Produção de grânulos amarelos que podem ser rapidamente dispersos

15 15 P de ácido esteárico são misturados com 10 P de lauril sulfato de sódio e 15 P de Amarelo 10 (E 172) SICOVIT em um misturador adequado e a mistura é subsequêntemente extrusada com 100 P de EUDRAGIT® E 100 em um extrusor de parafuso duplo 18 mm síncrono, cujos parafusos são dotados de elementos de mistura, a temperaturas entre 105 e 140°C, com um rendimento de cerca de 1,6 kg/h. O extrusado é removido por uma correia extratora e introduzido em um granulador de extrusado, que cominui o extrusado em pedaços de cerca de 3,05 mm (0,12 polegada) de comprimento. O diâmetro médio do grãos obtidos é 2 mm e depende da taxa de extração do extrusado.

20 15 P dos grânulos assim obtidos podem ser dispersados em 100 P de água purificada por 60 min a 63°C por meio de um agitador magnético. A película moldada desta dispersão é homogênea.

Exemplo 3

- 25 Produção de grânulos azuis que podem ser rapidamente dispersos

30 15 P de ácido esteárico são misturados com 10 P de lauril sulfato de sódio e 15 P de laca de indigotina (E 132) SICOPHARM em um misturador adequado e a mistura é subsequêntemente extrusada com 100 P de EUDRAGIT® E 100 em um extrusor de parafuso duplo 18 mm síncrono, cujos parafusos são dotados de elementos de mistura, a temperaturas entre 105 e 140°C com um rendimento de cerca de 1,6 kg/h. O extrusado é remo-

vido por uma correia extratora e introduzido em um granulador de extrusado, que cominui o extrusado em pedaços de cerca de 3,05 mm (0,12 polegada) de comprimento. O diâmetro médio do grãos obtidos é 2 mm e depende da taxa de extração do extrusado.

- 5 15 P dos grânulos assim obtidos podem ser dispersos em 100 P de água purificada por 60 min a 63°C por meio de um agitador magnético. A película moldada desta dispersão é homogênea.

Exemplo 4

- 10 Produção de comprimidos de sulfato de quinidina de sabor isolado

- 15 Para a produção da dispersão para pulverização, são introduzidos 532 g de água completamente desmineralizada aquecida até 63°C. 111,72 g dos grânulos descritos no exemplo 2 são adicionados à água e dispersos com agitação, por cerca de 60 min. 11,17 g de talco são adicionados à dispersão como agente de liberação do molde. Usando a dispersão para pulverização obtida, 3000 g de núcleos de sulfato de quinidina ($\varnothing$ 10 mm) são pulverizados com um suprimento de ar quente. A temperatura do produto varia entre 25 e 33°C. Os núcleos revestidos são subseqüentemente secos em prateleiras a 40°C por duas horas. O revestimento de película obtido é uniforme (e) de boa capacidade de cobertura e mostra sua impermeabilidade por um isolamento de sabor superior a 30 min.

Exemplo 5

- 25 Produção de uma dispersão a partir de dois grânulos de cores diferentes
- 7,5 P dos grânulos descritos no exemplo 2 e 3 descritos no exemplo 3 são dispersos em 100 P de água purificada a 63°C por cerca de 60 min. A dispersão assim obtida tem uma cor verde homogênea. A película moldada desta dispersão, após secagem, é igualmente satisfatória com uma tonalidade de cor homogênea.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para produção de grânulos ou pós, adequados como agentes de revestimento e aglutinantes para formas farmacêuticas, orais ou dérmicas, para cosméticos ou suplementos alimentares, caracterizado pelo fato de que consiste essencialmente em:

- (a) 50% a 90% em peso, de um copolímero, consistindo em C₁-C₄ ésteres de ácido acrílico ou metacrílico, polimerizados por radicais livres, e ainda monômeros de (met)acrilato, que contêm grupos funcionais amino terciário,
- 10 (b) 3 a 25% em peso, com base em (a), de um emulsificante não-iônico hidrofílico ou aniônico hidrofílico apresentando um HLB acima de 14,
- (c) 5 a 50% em peso, com base em (a), de um ácido C₁₂-C₁₈ monocarboxílico ou de um composto C₁₂-C₁₈ hidroxila, que
15 é um alanol apresentando um grupo hidroxila terminal,

sendo que os componentes (a), (b) e (c) são simultânea ou sucessivamente combinados ou misturados entre si, opcionalmente com adição de um composto ativo farmacêutico e/ou outros aditivos usuais, fundidos em um misturador aquecível, misturados, e a massa fundida é esfriada e cominuída para dar grânulos ou pós, sendo que os agentes de revestimento e aglutinantes tem uma permeabilidade ao vapor d'água no máximo de 350 (g/m²/d), medida de acordo com o método DIN 53 122;

sendo que o componente (a) é utilizado na forma de pó com um tamanho médio de partícula superior a 40 µm até grânulos com um tamanho
25 médio de partícula de 0,5 mm a 5 mm; e

sendo que a extrusão é realizada a temperaturas na faixa de 80°C a 160°C.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o misturador aquecível empregado é uma extrusora.

30 3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que é empregado uma extrusora de rosca dupla.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE GRÂNULOS OU PÓS, ADEQUADOS COMO AGENTES DE REVESTIMENTO E AGLUTINANTES PARA FORMAS FARMACÊUTICAS, ORAIS OU DÉRMICAS, PARA COSMÉTICOS OU SUPLEMENTOS ALIMENTARES"**.

A invenção refere-se a um processo para a produção de grânulos ou pós, adequados como agentes de revestimento e aglutinantes para formas farmacêuticas orais ou dérmicas, para cosméticos ou suplementos alimentares, consistindo essencialmente em (a) um copolímero, consistindo em C₁-C₄ ésteres de ácido acrílico ou metacrílico polimerizados por radicais livres e ainda monômeros de (met)acrilato que contêm grupos funcionais amino terciário, (b) 3 a 25% em peso, com base em (a), de um emulsificante tendo um HLB de pelo menos 14, (c) 5 a 50% em peso, com base em (a), de um ácido C₁₂-C₁₈ monocarboxílico ou de um composto C₁₂-C₁₈ hidroxila, onde os componentes (a), (b) e (c) são simultânea ou sucessivamente misturados entre si, opcionalmente com adição de um composto ativo farmacêutico e/ou outros aditivos usuais, fundidos em um misturador aquecível, misturados, e a massa fundida é esfriada e cominuída para dar grânulos ou pós.