



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

(11) PI 0919249-2 B1

(22) Data do Depósito: 24/09/2009

(45) Data de Concessão: 19/12/2017



(54) Título: COMPOSIÇÃO DE REVESTIMENTO, MÉTODO PARA REVESTIMENTO DE SUBSTÂNCIAS SÓLIDAS E PRODUTO REVESTIDO

(51) Int.Cl.: A61K 9/28

(52) CPC: A61K 9/2866,A61K 9/284,A61K 9/2826,A61K 9/282

(30) Prioridade Unionista: 25/09/2008 US 61/100,036

(73) Titular(es): ISP INVESTMENTS INC.

(72) Inventor(es): LANA L. TERZIAN; STUART C. PORTER

COMPOSIÇÃO DE REVESTIMENTO, MÉTODO PARA REVESTIMENTO DE SUBSTÂNCIAS SÓLIDAS E PRODUTO REVESTIDO

CAMPO DA INVENÇÃO

[001]A presente invenção se refere às composições para revestimento e aos métodos de revestimento de substâncias sólidas, por exemplo, comprimidos, grânulos, pastilhas, doces, sementes e semelhantes, com estas composições para revestimento e aos produtos assim produzidos.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA ANTERIOR

[002]Os revestimentos desempenham papel importante em muitos segmentos da indústria, incluindo (em ordem alfabética): agrícola, automotora, bioquímica, química, computação, artigos de consumo, alimentos, eletrônicos, cuidado com a saúde, materiais, nutricional, farmacêutica e veterinária. A ubiquidade dos revestimentos através de muitas técnicas de aplicação se deve à ampla faixa de funcionalidade que eles fornecem, tais como: (por exemplo, a partir da absorção da água, lesão por ultravioleta), separação (por exemplo, incompatibilidades químicas), liberação alterada de ingredientes ativos (por exemplo, liberação imediata, estendida, retardada, controlada) e modificação da percepção sensora (por exemplo, lisura/aspereza, sabor, cor).

[003]Um revestimento pode ser definido como uma camada que reveste uma superfície, especialmente uma superfície sólida. Esta camada pode ser homogênea ou heterogênea e varia em uniformidade e continuidade. Na realidade, revestimentos adicionais ou materiais podem ser colocados na parte superior de um revestimento. Devido à grande variedade das aplicações dos revestimentos, vários métodos foram desenvolvidos para aplicação de revestimentos à superfície do recipiente.

Exemplos destes métodos são bem conhecidos de um versado na técnica e incluem (em ordem alfabética): medição com lâmina, revestimento por escovamento, revestimento por imersão, eletrodeposição, revestimento com película, revestimento com rolete e revestimento por aspersão.

[004]A presente invenção descreve composições para revestimento e os produtos revestidos que são especificamente bem apropriados as indústrias agrícola, nutricional, farmacêutica e veterinária devido a sua toxicidade excessivamente baixa e métodos usados para produzir os mesmos. Nas concretizações preferidas estes revestimentos podem ser utilizados nas formas de dosagem oral (por exemplo, bucal, sublingual, ingerida), retal e vaginal. Tais revestimentos podem servir para uma finalidade estética, significando que eles aperfeiçoam a aparência do produto revestido (por exemplo, cor, brilho e lisura) e/ou fornecem uma liberação imediata para o ingrediente ativo, significando que os revestimentos substancialmente não controlam, retardam, estendem ou modificam a liberação do ativo em comparação a um produto equivalente, não revestido.

[005]A novidade da presente invenção é mais bem entendida pela descrição dos aspectos de desempenho demandados de um revestimento ideal. Tal revestimento provê desempenho superior da preparação de revestimento, através do processo de aplicação do revestimento e de desempenho do produto final. Cada uma destas áreas apresenta desafios para a formulação científica.

[006]Primeiro, os sistemas de revestimento prontos para uso são altamente preferidos dentro da indústria, evitando a customização das formulações de revestimento pelo usuário

final que pode conduzir a complicações de aquisição e variabilidade na qualidade do produto. O sistema de revestimento pronto para uso seria provido como um pó seco que pode ser armazenado sob temperaturas ambientes e umidades relativas. Tal revestimento deve ser fácil de ser preparação em um sistema de solvente simples que preferivelmente se baseia em água, ou mesmo mais preferivelmente, utiliza água como o único solvente. Os sistemas de revestimento que requerem solventes não aquosos ou etapas de processamento de pré-mistura especiais devem ser evitados. O pó seco se dispersará e dissolverá prontamente, sem produção de grumos, bolhas ou espuma e não deixará resíduos que possam obstruir o filtro ou bloquear o bocal de aspersão.

[007]A etapa de revestimento, tipicamente realizada no revestimento por aspersão, representa o próximo teste de qualidade do revestimento. O líquido de revestimento deve possuir viscosidade suficientemente baixa para permitir bombeamento sem problemas e atomização pelos bocais de revestimento (também denominados pistolas). Os líquidos de revestimento que são muito viscosos, o que pode ser causado por escolha inadequada de ingredientes ou teor de sólidos muito alto, podem conduzir ao acúmulo do bocal e entupimento, o que pode demandar tempo para ser resolvido e causar problemas com a atomização efetiva do líquido de revestimento. Um líquido de revestimento ideal atomiza de forma limpa e permanece suficientemente fluido após contato com o substrato (isto é, comprimidos) dispersando e provendo mesmo a distribuição e aglutinação em uma película não unificada. O resultado é a uniformidade na cobertura da camada de revestimento, espessura e homogeneidade da composição. Se

o líquido de revestimento contiver um nível insuficientemente baixo de sólidos, então, isto pode resultar em uma fase de secagem pró-tratada. Consequentemente, o tempo de processo pode ser desfavoravelmente longo, com uma probabilidade aumentada de aglomeração do substrato revestido. Além disto, um revestimento ideal facilita o emprego de temperaturas de secagem elevadas para reduzir o tempo do processo.

[008]Acima de qualquer coisa, o revestimento ideal fornece desempenho superior ao produto. Várias propriedades caracterizam o revestimento final, incluindo boa adesão e brilho, baixa aspereza da superfície, boa uniformidade visual, boa intensidade de cor e uniformidade da cor, boa estabilidade do revestimento e excelente relevo do logo (isto é, entalhes). Embora o substrato ao qual o revestimento é aplicado possa influenciar estas propriedades, um revestimento ideal fornece robustez suficiente para permitir seu uso extensivo em uma variedade de substratos. Adicionalmente, o produto revestido não exhibe migração de umidade entre o núcleo e a(s) camada(s) de revestimento o que pode alterar a estabilidade do produto e perfis de liberação.

[009]As revelações de revestimentos farmacêuticamente aceitáveis foram fornecidas na técnica anterior e incluem: Patentes US números 4.576.604; 4.717.569; 5.273.760; 5.286.493; 5.407.686; 5.470.581; 5.630.871; 5.743.947; 5.998.478; 6.468.561 e 6.723.348. Apesar de tudo, as composições e atributos destes revestimentos não alcançam as qualidades da presente invenção.

[010]Por exemplo, uma revista de comércio da International Specialty Products introduz revestimentos de hidroxipropilmetil celulose (HPMC) e poli(acetato de

vinilpirrolidona-co-vinila) (PVP/VA) como um aperfeiçoamento em relação aos revestimentos contendo apenas éteres de celulose, como HPMC. Os revestimentos de HPMC-PVP/PVA exibem viscosidade baixa e assim facilitam o rendimento da produção de revestimento superior. Em um nível de sólidos total de 25%, a viscosidade de um revestimento contendo PVP/VA a 90% e HPMC a 10% (peso/peso) é de cerca de 9.500 cP inferior a um revestimento de HPMC a 100%. Nesta revista, os exemplos de revestimento de HPMC-PVP/VA não apresentam plastificante, a adição do mesmo sendo necessária para flexibilidade do revestimento ("robustez"). Quando adicionado a um revestimento, PVP/VA e plastificantes podem impactar negativamente na estabilidade da cor dos corantes adicionados, uma séria desvantagem para produtos comerciais. A presente invenção supera esta limitação da estabilidade da cor e adicionalmente obtém comprimidos mais lisos que os obtidos de outra forma.

[011] Também são conhecidos na técnica anterior os revestimentos com base em polidextrose, incluindo os revestimentos ensinados na Patente US 6.468.561. A adição de polidextrose resolve o problema da estabilidade da cor observado acima para revestimentos contendo apenas HPMC e PVP/VA. Entretanto, os revestimentos de HPMC-polidextrose sofrem uma limitação de processabilidade devido a sua viscosidade quando aspergidos nos níveis de teor de sólidos expressos na presente invenção. As composições da patente '561 apresentam uma viscosidade alta, especialmente para revestimentos contendo 20% de sólidos ou mais para os quais as viscosidades de 600 cP ou mais foram reportadas. Viscosidade alta é uma questão principal em razão do

bombeamento inapropriado e atomização do revestimento. Portanto, aplicações comerciais de alto rendimento são limitadas aos revestimentos ensinados pela patente '561. A patente '561 também falha em revelar processos combinados e vantagens de qualidade obtidas pela presente invenção, tais como, lisura do comprimido, relevo do logo e uniformidade do revestimento.

[012]Um subrevestimento de barreira de PVP/VA foi reportado por Gil e outros (Eur. J. Pharm. Biopharm. 69, 1, 303-331, 2008) para servir como "uma barreira à penetração de água" em uma formulação de liberação controlada de cloridrato de propranolol. O artigo reporta que os comprimidos protótipos revestidos com revestimento de base PVP/VA forneceram uma liberação prolongada do ativo, que é inerentemente diferente do revestimento de liberação imediata da presente invenção. Também, os atributos de qualidade da superfície, tais como, lisura e brilho, que são melhorados pelas composições da presente invenção, são de pouca ou nenhuma importância para uma camada de subrevestimento de barreira descrita por Gil e outros.

[013]A Patente 6.723.348 ensina um revestimento para mascarar o sabor, que pode compreender PVP/VA, especificamente para a preparação de cloridrato de fexofenandina na forma de um comprimido de dispersão oral. A revelação não inclui informações sobre brilho, lisura, estabilidade da cor ou atributos de processamento e não revela um revestimento de película, como contínuo, aplicado completamente através da superfície da forma de dosagem acabada.

[014]Outros exemplos da técnica anterior ensinam

revestimentos com base em PVP/VA, porém dentro de um escopo mais estreito. Por exemplo, revestimentos de HPMC-PVP/VA são ensinados no Pedido de Patente US número 2005/0112195 que compreende uma carga de medicamento alta (85%-97%). Os polímeros de tal revestimento são conhecidos no Pedido de Patente para ajudar a solubilizar o alto nível do medicamento. O pedido não revela outros atributos do produto como lisura, brilho e adesão. Além disto, o teor polimérico do revestimento revelado no Pedido de carga de medicamento alta é muito baixo, indicando que a pretensão verdadeira do polímero é atuar como um agente ligante/de suspensão e não como o formador de película primário que permitiria que um revestimento de película elegante fosse disposto sobre a superfície de uma forma de dosagem acabada.

[015]Adicionalmente, as composições para revestimento são descritas em outro trabalho, porém não fazem referência ao PVP/VA incluindo: revestimentos com base em maltodextrina aquosa da Patente US 5.470.581; e revestimento de lactose polímero celulósico ensinado nas Patentes US 5.630.871 e 5.743.947. Eles não revelam o uso ou benefícios do copolímero de PVP/VA.

[016]Em resumo, a técnica anterior provê uma descrição de revestimentos à base de água correlatos, porém nenhum com a funcionalidade combinada daqueles revelados no presente documento. Apesar dos avanços nos materiais de revestimento e métodos, ainda existe a necessidade de revestimentos que ofereçam excelente processabilidade (conforme descrito pela viscosidade do revestimento e teor de sólidos alto), boa adesão de revestimento, estabilidade de cor aperfeiçoada e fornece uma superfície lisa, revestida

e uniforme sem afetar negativamente a liberação do medicamento da forma de dosagem). O objetivo da presente invenção é revelar uma nova composição para revestimento que abrange cada uma destas necessidades.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[017] Revestimentos à base de água foram descobertos os quais resolvem deficiências observadas na técnica anterior. Estes revestimentos compreendem poli(*N*-vinil-2-pirrolidona-co-acetato de vinila) copolímero, um éter celular solúvel em água, um agente de formação de película com base na química da D-glicose e um plastificador. Tais composições não eram previamente conhecidas e fornecem aperfeiçoamentos conhecidos em todas as categorias na adesão do revestimento, lisura e estabilidade da cor, bem como, processabilidade. Tais composições são direcionadas ao uso no revestimento de sólidos ou substratos semelhantes a sólido, especialmente aqueles substratos na técnica agrícola, nutricional, farmacêutica e veterinária.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[018] A figura 1 é um gráfico da viscosidade como uma função do revestimento de sólidos para os revestimentos produzido de acordo com o Exemplo Comparativo 2.

[019] As figuras 2A-D são gráficos de volume cumulativo e fração em peso como uma função do diâmetro da gotícula para o revestimento produzidos de acordo com o Exemplo Comparativo 2.

[020] As figuras 3A-D são gráficos de volume cumulativo e fração em peso como uma função do diâmetro da gotícula para o revestimento produzidos de acordo com o Exemplo Comparativo 2.

[021]As figuras 4A-B são fotografias de comprimidos revestidos produzidas de acordo com o Exemplo Comparativo 3.

[022]As figuras 5A-B são fotografias de comprimidos revestidos produzidas de acordo com o Exemplo Comparativo 3.

[023]A figura 6 é um gráfico de aspereza de superfície como uma função da taxa de aspersão e revestimento de sólidos produzido de acordo com o Exemplo Comparativo 3.

[024]A figura 7 é um gráfico da aspereza da superfície como uma função da taxa de aspersão e revestimento de sólidos produzido de acordo com o Exemplo Comparativo 3.

[025]A figura 8 é uma fotografia de um comprimido revestido produzido de acordo com o Exemplo 2.

[026]As figuras 9A-B são micrografias de seções transversais de comprimido revestidas produzidas de acordo com o Exemplo 4.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[027]O termo "compreendendo" engloba os termos mais restritos "consistindo essencialmente em" e "consistindo em".

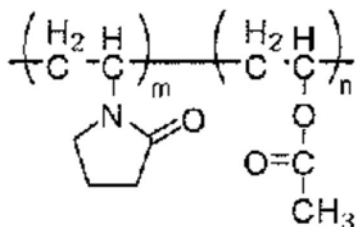
[028]Todas as porcentagens, razão e proporções empregadas no presente documento se baseiam no peso a menos que de outra forma especificado.

[029]A presente invenção descreve revestimentos à base de água e seus produtos revestidos que fornecem uma combinação excepcional de propriedades não encontradas na técnica anterior. Os revestimentos se baseiam em combinações compreendendo copolímero poli(N-vinil-2-pirrolidona-co-acetato de vinila), um éter de celulose solúvel em água, um formador de película com base em D-glicose e um plastificante; o revestimento podendo conter opcionalmente ingredientes que podem apresentar papel de corantes, tais como, corantes,

pigmentos e tintas roxa ou vermelha. Estes revestimentos fornecem atributos que englobam adesão de revestimento aperfeiçoada, comprimidos mais lisos, estabilidade de cor aperfeiçoada e melhor capacidade de processamento que as composições para revestimento conhecidas.

Copolímero de poli(*N*-vinil-2-pirrolidona-co-acetato de vinila)

[030]O copolímero de poli(*N*-vinil-2-pirrolidona-co-acetato de vinila (PVP/VA) possui a estrutura geral mostrada na fórmula:



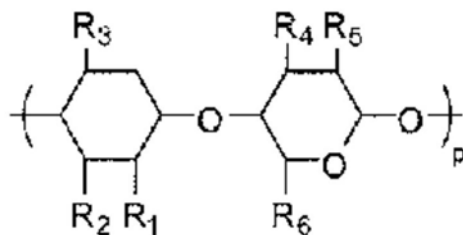
onde **m** e **n** presumem qualquer inteiro igual ou superior a 1 e o copolímero de PVP/VA é uma copolimerização linear, aleatória dos dois monômeros, *N*-vinil-2-pirrolidona e acetato de vinila. O copolímero contendo a razão específica de 60% de *N*-vinil-2-pirrolidona e 40% de acetato de vinila é também conhecida como copovidona. Copolímero de PVP/VA fabricado comercialmente inclui Plasdone® S-630 da International Specialty Products e Kollidon® VA64 da BASF, ambos contendo a razão de 60% de *N*-vinil-2-pirrolidona: 40% de acetato de vinila. Um método preferido para medir a distribuição de peso molecular do copolímero de PVP/VA é a cromatografia de permeação de gel empregando detecção de difusão de luz por múltiplos ângulos. O peso molecular médio em peso (M_w) do copolímero de PVP/VA conforme medido por este processo é de cerca de 35.000-65.000 unidades de massa atômica (amu).

[031]O aumento no teor do monômero de acetato de vinila

(aumento dos valores de n) resulta na diminuição da temperatura de transição vítrea e a solubilidade em água do copolímero de PVP/VA. Para fornecer solubilidade em água, os copolímeros de PVP/VA contendo mais de cerca de 50% de *N*-vinil-2-pirrolidona são preferidos para uso nesta invenção. Sem restrição, as razões de monômero típicas variam de cerca de 55% de *N*-vinil-2-pirrolidona:45% de acetato de vinila a cerca de 99% de *N*-vinil-2-pirrolidona: 1% de acetato de vinila e mais preferivelmente variam de cerca de 55% de *N*-vinil-2-pirrolidona:45% de acetato de vinila a cerca de 75% de *N*-vinil-2-pirrolidona:25% de acetato de vinila. Em uma concretização especialmente preferida, o copolímero contém uma razão de cerca de 60% de *N*-vinil-2-pirrolidona:40% de acetato de vinila.

Éteres de celulose

[032] Além do polímero de poli(*N*-vinil-2-pirrolidona-co-acetato de vinila), os revestimentos da invenção também compreendem pelo menos um éter de celulose. Os éteres de celulose são derivados semissintéticos de celulose que são produzidos por reações de substituição dos grupos 2-, 3- e/ou 5-hidroxila do anel de D-glicose. Como tal, uma estrutura geral dos éteres de celulose solúveis em água que encontra aplicação nestas composições para revestimento descritas no presente documento é:



onde cada um de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 é independentemente

selecionado. Exemplos de éteres de celulose que fornecem funcionalidade de formação de película incluem: carboximetilcelulose de sódio (CMC Na), hidroxietil celulose (HEC), hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropilmetil celulose (HPMC) e metilcelulose (MC). Estes éteres de celulose diferem em termos dos vários grupos R funcionais, dos graus de substituição do grupo hidroxila e peso molecular.

[033] Carboximetilcelulose de sódio é um sal de sódio de um éter policarboximetila de celulose, onde R_1 , R_2 , R_4 e R_5 são OH; e R_3 e R_6 são $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COONa}$. CMC Na é provido pelo fabricante que se segue sob as marcas registradas: Hercules Inc. (Aqualon® e Blanose®).

[034] Hidroxietil celulose é um éter poli(hidroxietil) de celulose parcialmente substituído, onde R_1 , R_2 , R_4 e R_5 são OH e/ou $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{H}$; e R_3 e R_6 são CH_2OH ou $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{H}$, onde o subscrito x representa o número de unidades monoméricas de hidroxietila. HEC é fabricado pela: Hercules Inc. (Natrosol® G, HX, HHX, G e M).

[035] Hidroxipropil celulose é um éter poli(hidroxipropil)celulose parcialmente substituído, onde R_1 , R_2 , R_4 e R_5 são OH e/ou $\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}]_y\text{H}$; e R_3 e R_6 são CH_2OH e/ou $\text{CH}_2\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}]_y\text{H}$, onde o subscrito y representa o número de unidades monoméricas de hidroxipropila. As classificações de HPC produzidas pela Hercules Inc. incluem: Klucel® EF, GF, HF, (Natrosol® G, HX, HHX, G e M).

[036] Hidroxipropilmetil celulose, também conhecido por seu acrônimo *HPMC* e classificações farmacêuticas são também conhecidos por sua denominação química genérica de *hipromelose*. HPMC é uma celulose parcialmente metilada em O e O-(2-hidroxipropilada), onde R_1 , R_2 , R_4 e R_5 são OH, OCH_3

e/ou $O[CH_3CH(OH)CH_2]_y$; e R_3 e R_6 são CH_2OH , CH_2OCH_3 e/ou $CH_2O[CH_3CH(OH)CH_2]_y$ onde o subscrito y representa o número de unidades monoméricas de hidroxipropila. As empresas que se seguem fabricam HPMC: Dow Chemical (Methocel™ classificações E3, E5, E6, E15, E50, E4M, F50, K3, K100, K4M, K15M, K100M). Shin-Etsu Chemical Company (Classificações de revestimentos farmacêuticos 603, 606, 615, 904) e Hercules Inc. (Benecel® MP 843, 814 e 844).

[037] Metilcelulose é o éter de celulose substituído mais simples, onde R_1 , R_2 , R_4 e R_5 são OH e/ou OCH_3 e R_3 e R_6 são OH e/ou CH_2OCH_3 . Metilcelulose é fabricada comercialmente pelas seguintes empresas: Dow Chemical Company (Methocel™ A4C, A4M, A15 e A15C); e Shin Etsu Chemical Company (Metolose SM).

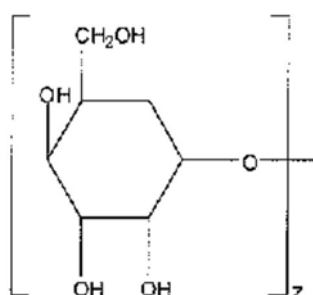
Plastificador

[038] O plastificador especificado na invenção descrita se constitui em qualquer uma das composições conhecidas que melhoram as propriedades plásticas da composição polimérica, por exemplo, aumentam a flexibilidade e/ou durabilidade diminuindo a temperatura de transição vítrea (T_g) da composição. Preferivelmente, o plastificante é aprovado para uso humano. Exemplos de tais plastificantes incluem (em ordem alfabética): citratos (por exemplo, citratos de acetiltributíla, acetiltrietíla, tributíla e trietíla), glicóis (por exemplo, polietileno glicol e propileno glicol, glicerina), triglicerídeos de cadeia média (por exemplo, misturas de ácido caprílico e ácido cáprico), ftalatos (por exemplo, ftalatos de dibutíla, dietíla e dimetíla), estearatos (por exemplo, monoestearato de gliceríla) e triacetina. O nível de adição de plastificador necessário depende das classificações de HPMC e copovidona e assim o

grau de plastificação necessária.

Agente de formação de película de D-glicose

[039] Os revestimentos inventados também compreendem um agente de formação de película com base na química da D-glicose selecionada do grupo consistindo em lactose, maltodextrina, maltose, polidextrose, amido e trihalose. Todos estes materiais compartilham uma química comum conforme sugerido pela fórmula:



onde z representa o número de unidades de D-glicose. Os agentes de formação de película da D-glicose especialmente preferidos incluem maltodextrina e polidextrose.

[040] A maltodextrina é um polissacarídeo solúvel em água com uma fórmula empírica de $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_z \cdot \text{H}_2\text{O}$. Ela é composta de 1-4 e 1-6 ligações glicosídicas da unidade de D-glicose. Exemplos de maltodextrina disponível comercialmente incluem Maltrin®, produtos M040, M100, M150, M180, M510, M520 e M700 da Grain Processing Corporation.

[041] Polidextrose, também conhecida como poli-D-glicose, é um polímero altamente reticulado de glicose, solúvel em água com quantidades menores de sorbitol e ácido cítrico. Polidextrose possui uma fórmula empírica de $(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6)_z$. As ligações 1,4-glicosídicas predominam na polidextrose, porém outras ligações ocorrem naturalmente. Em relação aos outros polímeros, a polidextrose pode ser

considerada um polímero de peso molecular baixo, uma vez que a faixa no peso molecular é de cerca de 500 amu-20.000 amu. As descrições da polidextrose são providas nas monografias de *US Pharmacopoeia 31/National Formulary 26* (US Pharmacopoeia, Rockville, MD, 2007) e na *Food Chemical Codex*, Sexta Edição (US Pharmacopoeia, Rockville, MD, 2008), ambas sendo incorporadas aqui em sua totalidade como referência. A polidextrose disponível comercialmente está disponível de vários fabricantes e marcas registradas incluindo: Danisco Sweeteners Ltd. (Litesse®, Litesse® Two, e Litesse® Ultra).

[042] Copovidona, HPMC, os agentes de formação de película exemplificados com base em D-glicose e os plastificantes exemplificados são descritos em *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* de R.C. Rowe, P.J. Sheskey e S.C. Owen (Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 2003) que é incorporado em sua totalidade como referência.

Níveis da Composição

[043] Os níveis de adição para estes quatro ingredientes são limitados apenas na medida em que garantem a preparação adequada do revestimento, aplicação do processo e propriedades finais. Por exemplo, os níveis de adição do copolímero de PVP/VA dependem da razão de N-vinil-2-pirrolidona : acetato de vinila. Se o copolímero de PVP/VA que contém 60% de N-vinil-2-pirrolidona: 40% de acetato de vinila for empregado, então o revestimento não conteria mais de que 45% PVP/VA de copolímero a fim de evitar revestimentos que sejam muito aglutinantes ao serem manuseados. Da mesma forma, um nível mínimo de éter de celulose é necessário de modo a criar películas robustas, enquanto o nível de adição

superior é contido apenas à medida que os revestimentos com alto teor de sólidos (mais de 20%) permanecem processáveis (isto é, sem defeitos de bombeamento ou atomização). Finalmente, o teor do plastificante no revestimento seria suficiente para plastificar a película seca (significando que é flexível o suficiente para evitar formação de lascas e craqueamento durante o revestimento, secagem e processo de manuseio) ainda produzindo um pó de fluxo livre, seco que não se aglutina.

[044] Os revestimentos da presente invenção exibem as propriedades desejadas quando eles compreendem:

- cerca de 25% a 66% de éter de celulose solúvel em água,
- cerca de 0,5% a 60% de copolímero de PVP/VA;
- cerca de 0,1% a 45% do agente de formação de película com base em D-glicose, e
- cerca de 6% a 22% de plastificador.

Mais preferivelmente, as composições para revestimento não pigmentadas compreendem:

- cerca de 30% a 50% de éter de celulose solúvel em água,
- cerca de 25% a 45% de copolímero de PVP/VA,
- cerca de 6% a 37% do agente de formação de película com base em D-glicose, e
- cerca de 8% a 22% de plastificador.

[045] Nas concretizações de não pigmentados, especialmente preferidas, as composições para revestimento compreendem:

- cerca de 30% a 35% de éter de celulose solúvel em água,

- cerca de 30% a 35% de copolímero de PVP/VA,
- cerca de 20% a 25% do agente de formação de película com base em D-glicose, e
- cerca de 15% a 20% de plastificador.

[046] Quando um ingrediente que pode servir ao papel de corante (que inclui, porém não está limitado aos pigmentos, tinta vermelha ou roxa e corantes) é incorporado ao revestimento, os níveis definidos acima se alteram. Consequentemente, os revestimentos contendo corante da presente invenção exibem propriedades desejadas quando eles compreendem:

- cerca de 20% a 45% de éter de celulose solúvel em água,
- cerca de 0,5% a 40% de copolímero de PVP/VA,
- cerca de 0,1% a 30% do agente de formação de película com base em D-glicose, e
- cerca de 5% a 15% de plastificador, e
- até cerca de 30% de corante.

[047] Mais preferivelmente, as composições para revestimento contendo corante compreendem:

- cerca de 25% a 35% de éter de celulose solúvel em água,
- cerca de 20% a 30% de copolímero de PVP/VA,
- cerca de 5% a 25% do agente de formação de película com base em D-glicose, e
- cerca de 7% a 15% de plastificador, e
- até cerca de 30% de corante.

[048] Nas concretizações especialmente preferidas, as composições para revestimento contendo corante compreendem:

- cerca de 25% a 30% de éter de celulose solúvel em

água,

- cerca de 20% a 25% de copolímero de PVP/VA,
- cerca de 10% a 20% do agente de formação de película com base em D-glicose, e
- cerca de 7% a 13% de plastificador, e
- até cerca de 30% de corante.

[049] Os métodos para fabricação destes sistemas de revestimento como pós secos são conhecidos de um versado na técnica e incluem ingredientes de combinação a seco empregando misturadores de classificação comercial incluindo misturadores de cisalhamento alto do projeto fabricado fabricados pela Littleford Day, Inc. Se for vantajoso empregar ingredientes líquidos, tais como, citrato de etila como plastificador, então eles podem ser aspergidos em e durante a combinação seca dos materiais em pó.

[050] Os métodos para aplicação do revestimento de película com base em água são geralmente aqueles conhecidos de um versado na técnica e incluem a aplicação do revestimento líquido, usando uma técnica de atomização por aspersão, em cada revestidor de leito fluido (aspersão superior, aspersão inferior ou aspersão tangencial) ou um revestidor de recipiente (paredes sólidas e parcialmente perfuradas ou recipientes de revestimento ventilados pela lateral completamente perfurados); o revestimento de película é uma concretização comum de cada e todas estas técnicas. Exemplos de fabricantes comerciais de equipamento de revestimento apropriado e seus modelos incluem: O'Hara Technologies (Labcoat MIMX Tablet Coating System; Labcoat I, II-X, e III; e Fastcoat), Manesty (Premier 200), GEA Process Engineering Inc. (Precision Coater™, Top Spray Coater™, Niro Pharma Spray

Dryer™), e Cronimo Group (Multi Cota).

[051] Foi descoberto que as composições para revestimento mencionadas anteriormente produzem revestimentos surpreendentemente robustos que podem ser processados muito mais agressivamente do que normalmente seria esperado pelos versados na técnica comum, especialmente quando comparado a outros tipos de revestimentos. Os benefícios destas composições para revestimento são providos nos exemplos (conforme indicado nas figuras 1, 2 e 3).

EXEMPLOS

Exemplo 1

[052] Uma fórmula para revestimento desta invenção foi desenvolvida e continha os ingredientes mostrados na Tabela 1. Este revestimento foi fabricado com até 25% de sólidos totais e continha HPMC, copovidona, polidextrose, polietileno glicol e triglicerídeo de cadeia média, que é vendido sob a marca registrada Miglyol®. Neste caso, o Miglyol® e polietileno glicol funcionam como plastificadores, com a finalidade primária de aumentar a flexibilidade da película.

[053] Este revestimento foi aplicado em 2 kg de comprimidos não revestidos usando um revestidor em escala laboratorial, O'Hara Labcoat II-X, equipado com um recipiente de 38,1 cm. As condições operacionais empregadas para produzir os comprimidos revestidos de referência são resumidas na Tabela 2.

[054] A robustez deste revestimento permitiu o escalonamento do processo a partir do laboratório para equipamento de escala piloto e finalmente para equipamento de produção em escala (Tabela 2).

Tabela 1: Fórmula do Exemplo 1 para revestimento

Ingrediente		Nível de Adição em Base seca (peso/peso)
HPMC	tipo 2910, 6 cP	25,0%
Copovidona	Plasdone® S-630	22,5%
Polietileno glicol	tipo 3350	9,5%
Polidextrose	Litesse® Two	15,0%
Triglicerídeos de cadeia média	Miglyol® 810	3,0%
Pigmento		25,0%
Total		100,0%

Tabela 2: Condições de processo para criar comprimidos revestidos de acordo com o Exemplo 1

Parâmetro do processo	Escala laboratorial	Ajustes de parâmetro - escala piloto	Escala de produção
Características do equipamento			
Tipo de recipiente	O'Hara LabCoat II-X ajustado com recipiente de 38,1 cm	O'Hara LabCoat II-X ajustado com recipiente de 76,2 cm	Manesty Premier 200
Tipo de pistola de aspersão	Schlick ajustada com bocal ABC	Schlick ajustada com bocal ABC	Manesty Opticoat
Número de pistolas de aspersão empregadas	1	2	3
Condições de Processo Específicas Empregadas			
Carga do	2	40	170

recipiente (Kg)			
Distância da pistola até o leito (cm)	16	19	25-28
Velocidade do recipiente (rpm)	15-20	7-10	6-8
Volume de ar do processo (m ³ /h)	250	600-700	2.300-2.500
Ponto de orvalho do ar de entrada (°C)	10-13	10-13	10-13
Temperatura do ar de entrada (°C)	55-60	55-60	60-65
Temperatura do leito do comprimido	42-48	38-44	38-42
Temperatura do ar de escape (°C)	45-48	35-40	45-50
Pressão do ar de atomização (kPa)	100-150	100-200	150-300
Pressão padrão do ar (kPa)	200-300	200-300	200-350
Teor de sólidos de	20-25	20-25	20-25

revestimento (% peso/peso em água)			
Taxa de aspersão (g/min)	15-15,5	95-100	380-420

Exemplo Comparativo 1

[055] Um revestimento comparativo foi fabricado para 19% dos sólidos totais por dissolução de HPMC, um formador de película forte, com copovidona, que consideravelmente enfraquece a resistência da película (tabela 3). Como este revestimento comparativo não contém povidona e possui um nível total mais alto de HPMC, ele deve ser considerado por um versado na técnica comum como sendo mais robusto que a formulação do Exemplo 1 (mostrada na Tabela 1).

[056] Este revestimento foi aplicado a 2 kg do mesmo lote de comprimidos não revestidos do Exemplo 1. O mesmo equipamento de processo do Exemplo 1 foi empregado e as condições são resumidas na Tabela 4.

[057] A fim de obter os comprimidos revestidos aceitáveis, uma condição de processo de revestimento muito branda foi necessária para este revestimento. A velocidade rotacional do recipiente de revestimento foi de 12 revoluções por minuto (rpm), ao invés da mais típica de 18 rpm-20 rpm para o recipiente específico usado. Tentativas de aumentar a velocidade rotacional do recipiente resultaram em bordas de comprimido gastas. Adicionalmente, um aumento no nível dos sólidos de revestimento não pode ser obtido sem afetar adversamente a qualidade do comprimido revestido. Como resultado, o revestimento deste exemplo comparativo foi

julgado como inapropriado e não foi selecionado para ampliação em equipamento de tamanho maior.

Tabela 3: Fórmula para revestimento do exemplo comparativo 1

Ingrediente	Nível de Adição em Base Seca (peso/peso)
HPMC (classificação 2910, 6 cP)	47,0%
Copovidona (razão de 60% VP/40% VA)	15,5%
Polietileno glicol 3350	12,5%
Pigmento	25,0%
Total	100,0%
Teor de sólidos de revestimento em água	19,0%

Tabela 4: Condições de processo para criar os comprimidos revestidos do exemplo comparativo 1

Parâmetros do Processo	Ajuste
Tipo de recipiente	O'Hara LabCoat II-X ajustado com recipiente de 38,1 cm
Tipo de pistola de aspersão	Schlick ajustada com bocal ABC
Número de pistolas de aspersão empregadas	1
Carga do recipiente (kg)	2
Distância da pistola para leito (cm)	8
Velocidade do recipiente (rpm)	12
Volume do ar de processo (m ³ /h)	250
Ponto de orvalho do ar de entrada (°C)	10-13
Temperatura do ar de entrada (°C)	55-60
Temperatura do leito do comprimido (°C)	42-48

Temperatura do ar de escape (°C)	45-48
Pressão do ar de atomização (kPa)	100-150
Pressão do ar padrão (kPa)	200-300
Teor de sólidos de revestimento (% peso/peso)	20-25
Taxa de aspersão (g/min)	15-15,5

Exemplo Comparativo 2

[058]O revestimento do Exemplo 1 foi comparado a um revestimento à base de poli(álcool vinílico) (PVA) disponível comercialmente (Opadry® II, BPSI Holdings). As suspensões de cada revestimento foram preparadas nos sólidos totais que se seguem em água: 15%, 17,5%, 20%, 22,5%, 25%, 27,5% e 30%.

[059]As viscosidades destas suspensões foram medidas usando um Reômetro ARG2 da TA Instruments equipado com placas paralelas de aço inoxidável de 60 mm. As viscosidades foram medidas a temperatura ambiente (22°C).

[060]O revestimento do Exemplo 1 produziu consistentemente viscosidades maiores que o revestimento do Exemplo Comparativo 1 (figura 1).

[061]As características de atomização do revestimento do Exemplo 1 e do revestimento do Exemplo Comparativo 2 foram examinadas usando um bocal de aspersão ABC Schlick e tamanhos de gotícula e distribuições de tamanho foram medidas usando um Analisador de Tamanho de Gotícula a Laser Malvern. As suspensões preparadas com 20% e 25% de sólidos em água para o revestimento do Exemplo 1 e do revestimento do Exemplo Comparativo 2 foram analisadas. O tamanho da gotícula foi examinado a 2 cm da ponta do bocal, e 12 cm da ponta do bocal, a última distância sendo representativa da distância da pistola-para-leito típica dos recipientes para revestimento

em escala laboratorial. A taxa de aspersão usada foi de 24 g/min, a pressão do ar de atomização foi de 100 kPa e a pressão padrão do ar foi de 150 kPa.

[062]A tabela 5 resume os sistemas de revestimento e dados de atomização de suspensão medidos apresentados nas figuras 2A-D e 3A-D. Surpreendentemente, a despeito da exibição das viscosidades de suspensão superiores, o revestimento do Exemplo 1 produz gotículas notavelmente mais finas na atomização, independente do líquido de revestimento ser aspergido a 20% ou 25% de sólidos. Ambos os sistemas de revestimento produzem distribuições de tamanho de gotícula bimodais. Contudo, no caso do revestimento do Exemplo 1, existe uma contribuição maior de distribuição de gotículas mais finas, enquanto no caso do revestimento do Exemplo Comparativo 2, a contribuição da distribuição de gotícula mais fina é mais evidente.

Tabela 5: Sumário dos sistemas de revestimento e dados de atomização em suspensão medidos da Figura 2A-D e figura 3A-D.

Figura	ID	Revesti- mento	Distribuição de tamanho			
		Teor de sólidos totais	Distância da pistola- para-leito (cm)	D _v 10	D _v 50	D _v 90
2A	Exemplo Comparativo 2	20%	2	9,98	34,89	107,60
2B	Exemplo Comparativo 2	20%	12	10,19	32,68	75,98
2C	Exemplo Comparativo 2	25%	2	11,36	37,81	110,16
2D	Exemplo Comparativo 2	25%	12	14,02	43,62	126,28
3A	Exemplo 1	20%	2	9,27	23,75	74,02
3B	Exemplo 1	20%	12	9,18	23,60	53,94

3C	Exemplo 1	25%	2	8,39	23,72	88,97
3D	Exemplo 1	25%	12	8,86	21,70	55,58

Exemplo Comparativo 3

[063]O revestimento do Exemplo 1 e o revestimento do Exemplo Comparativo 2 foram aplicados às bateladas de 2 kg de comprimidos de placebo redondos, convexos, não revestidos em um revestidor Vector LDCS equipado com um recipiente completamente perfurado de 2,5 L usando condições de processo ressaltadas na Tabela 6.

Tabela 6: Condições de processo de revestimento usadas para criar comprimidos revestidos de acordo com o Exemplo Comparativo 2

parâmetro	valor
ajustes fixos	
Diâmetro do bocal de aspersão (mm)	1,0
Carga do recipiente (kg)	2,0
Fluxo do ar de processo (m ³ /h)	102
Temperatura de entrada (°C)	60
Pressão do ar padrão (kPa)	100
Velocidade do recipiente (rpm)	22
ajustes variáveis	
Teor de sólidos de revestimento (% peso/peso)	15-25
Taxa de aspersão (g/minuto)	9-16
Pressão do ar de atomização (kPa)	70-140

[064]As figuras 4A e 4B mostram comprimidos revestidos com o revestimento do Exemplo 1 e o revestimento do Exemplo Comparativo 2, respectivamente, cada um sendo aplicado com teor de sólidos a 15% com uma taxa de aspersão de 9 g/min e

pressão do ar de atomização de 140 kPa. As figuras 5A-B mostram comprimidos revestidos com o revestimento do Exemplo 1 e o revestimento do Exemplo Comparativo 2, respectivamente, cada um aplicado com teor de sólidos a 20% com uma taxa de aspersão de 12,5 g/min e pressão do ar de atomização de 100 kPa. Apesar de sua viscosidade maior, um revestimento com alto teor de sólidos desta invenção (Exemplo 1) produziu comprimidos revestidos mais lisos e uniformes que o revestimento do Exemplo Comparativo 2, conforme indicado nas figuras 4A-B e figuras 5A-B por microscopia digital de Hirox.

[065]Ao mesmo tempo, os comprimidos revestidos com a fórmula do Exemplo 1 exibiram entalhes mais pronunciados e mais bem definidos que aqueles do revestimento do Exemplo Comparativo 2.

[066]Os comprimidos revestidos deste exemplo também foram avaliados quanto à aspereza da superfície revestida, conforme medida por profilometria de varredura de luz (Nanovea CHR 150, Microphotronics Inc.). A figura 6 é o gráfico de superfície de resposta para aspereza da superfície para comprimidos revestidos do Exemplo Comparativo 1. A figura 7 é o gráfico de superfície de resposta para aspereza de superfície para comprimidos revestidos do Exemplo Comparativo 2. Os valores de aspereza da superfície, S_q , para os comprimidos revestidos com o revestimento do Exemplo 1 foram consistentemente mais baixos que os valores medidos para o Exemplo Comparativo 2. Estes dados indicam que a natureza do sistema de revestimento empregado apresentou o impacto mais alto nos valores de aspereza obtidos, seguido por taxa de aspersão.

[067]Os resultados deste exemplo são contra-intuitivos.

A monografia de M.E. Aulton e A.M. Twitchell intitulada "Film Coat Quality", capítulo 13 no livro *Pharmaceutical Coating Technology* (G.Cole, e outros, Informa Healthcare, 2007), que é incorporada ao presente documento como referência, demonstrou que a aspereza da superfície aumenta conforme o teor de sólidos de revestimento e viscosidade da solução aumentam. Em 20% de sólidos totais o revestimento do Exemplo 1 apresentou uma viscosidade maior, ainda fornecendo comprimidos mais visualmente uniformes e lisos que o revestimento do Exemplo Comparativo 2 fabricado com 15% a 20% de teor de sólidos, ambos possuindo uma viscosidade mais baixa.

Tabela 7: Aspereza da superfície como uma função do teor dos sólidos de revestimento e viscosidade da solução (Dados de Aulton e Twitchell, *ibid.*)

Teor de Sólidos de revestimento	Viscosidade da solução (cP)	Aspereza da superfície (µm)
6% peso/peso	45	1,83
9% peso/peso	166	2,53
12% peso/peso	520	3,51

Exemplo 2

[068] Uma fórmula desta invenção para revestimento foi desenvolvida e continha a composição mostrada na Tabela 8. Uma suspensão deste revestimento foi fabricada a 22,5% de teor de sólidos em água.

Tabela 8: Fórmula de revestimento do Exemplo 2.

Ingrediente	Nível de adição em base seca (peso/peso)
HPMC Tipo 2910, 6 cP	25,00%

Copovidona	Plasdone® S-630	22,50%
Polietileno glicol	Tipo 3350	9,50%
Polidextrose	Litesse® Two	15,00%
Triglicerídeos de Miglyol® 810 cadeia média		3,00%
Dióxido de titânio		24,41%
FD&C Azul Número 2 Lake (13%)		0,25%
FD&C Vermelho Número 40 Lake (15%)		0,12%
FD&C Amarelo número 6 Lake (18%)		0,22%
Total		100,00%

[069]O revestimento do Exemplo 2 foi aplicado a 2 kg de comprimidos de ibuprofeno usando um revestidor Vector LDSCS equipado com um recipiente completamente perfurado de 2,5 L. As condições do processo de revestimento usadas são mostradas na Tabela 9.

Tabela 9: Condições de processo usadas para a aplicação do revestimento do Exemplo 2.

Parâmetro	Valor
Temperatura de entrada (°C)	60
Temperatura de escape (°C)	38
Taxa de aspersão (g/min)	15
Pressão do ar de atomização (kPa)	200
Pressão do ar padrão (kPa)	230
Diâmetro do bocal de aspersão (mm)	1,0
Fluxo do ar do processo (m³/h)	102
Velocidade do recipiente (rpm)	20

Teor de sólidos de revestimento (% peso/peso)	22,5
---	------

[070] Os comprimidos revestidos apresentaram coloração uniforme, lisura e excelente definição de logo. A figura 8 é uma fotomicrografia de um dos comprimidos revestidos deste Exemplo.

Exemplo 3

[071] Uma fórmula de revestimento desta invenção foi desenvolvida e continha a composição mostrada na Tabela 10. Uma suspensão deste revestimento foi fabricada em teor total de sólidos de 20% em água.

Tabela 10: Fórmula de revestimento do Exemplo 3

Ingrediente	Nível de adição em base seca (peso/peso)
HPMC Tipo 2910, 6 cP	25,0%
Copovidona Plasdone® S-630	22,5%
Polietileno glicol Tipo 3350	9,5%
Polidextrose Litesse® Two	15,0%
Triglicerídeos de Miglyol® 810 cadeia média	3,0%
Dióxido de titânio	25,0%
Total	100,0%

[072] O revestimento do Exemplo 3 foi aplicado a 0,45 kg de comprimidos multivitamínicos usando um revestidor Vector LDCS equipado com um recipiente completamente perfurado de 0,5 L. As condições do processo de revestimento usadas são mostradas na Tabela 11.

Tabela 11: Condições de processo empregadas para a aplicação de revestimento do Exemplo 3

Parâmetro	Valor
Temperatura de entrada (°C)	60
Temperatura de escape (°C)	45
Taxa de aspersão (g/min)	4
Pressão do ar de atomização (kPa)	200
Diâmetro do bocal de aspersão (mm)	0,7
Fluxo do ar do processo (m³/h)	76
Velocidade do recipiente (rpm)	35
Teor de sólidos de revestimento (% peso/peso)	20

[073] Os comprimidos multivitamínicos deste exemplo continham um nível alto de fitoesteróis, um componente graxo, em sua composição, tornando os mesmos um substrato desafiante ao revestimento e obtenção de adesão de película. Os comprimidos revestidos resultantes foram coloridos uniformemente e apresentavam excelente clareza do logo.

Exemplo 4

[074] O revestimento do Exemplo 2 foi preparado com 22,5% de teor de sólidos em água. Esta suspensão de revestimento foi empregada para revestir comprimidos multivitamínicos em um revestidor Vector LDCS equipado com um recipiente completamente perfurado de 2,5 L de acordo com as condições de processo mostradas na Tabela 12.

Tabela 12: Condições de processo empregadas para a aplicação do revestimento do Exemplo 4

Parâmetro	Valor
Temperatura de entrada (°C)	60
Temperatura de escape (°C)	42
Taxa de aspersão (g/min)	11
Pressão do ar de atomização (kPa)	180

Pressão do ar padrão (kPa)	200
Diâmetro do bocal de aspersão (mm)	1,0
Fluxo do ar do processo (m ³ /h)	102
Velocidade do recipiente (rpm)	23
Teor de sólidos de revestimento (% peso/peso)	22,5

[075] Os comprimidos multivitamínicos não revestidos apresentavam uma aparência manchada (figura 9A). O revestimento deste Exemplo mascarou completamente a cor subjacente do comprimido multivitamínico e produziu um comprimido revestido de coloração uniforme (figura 9B).

[076] Uma fórmula de revestimento desta invenção foi desenvolvida e continha a composição mostrada na Tabela 13. Uma suspensão deste revestimento foi fabricada com 18% de teor de sólidos totais em água.

Tabela 13: Fórmula de revestimento do Exemplo 5

Ingrediente	Nível de adição em base seca (peso/peso)
HPMC Tipo 2910, 6 cP	27,5%
Copovidona Plasdone® S-630	21,0%
Polietileno glicol Tipo 3350	9,5%
Polidextrose Litesse® Two	14,0%
Triglicerídeos de Miglyol® 810 cadeia média	3,0%
Dióxido de titânio	21,0%
FD&C Azul Número 2 Lake (13%)	0,8%
FD&C Azul Número 1 Lake (12%)	3,2%

Total	100,00%
-------	---------

[077] O revestimento do Exemplo 5 foi aplicado aos 14,7 kg de comprimidos conformados em pílula contendo 500 mg de paracetamol com 25 mg de HCl de difenilidramina. O revestimento foi aplicado usando um Revestidor CompuLab (Thomas Engineering) equipado com um recipiente completamente perfurado de 60,96 cm e 2 bocais de aspersão 1/4JAU (Spraying Systems). As condições usadas no processo de revestimento são mostradas na Tabela 14.

Tabela 14: Condições de processo usadas para aplicação do revestimento do Exemplo 5

Parâmetro	Valor
Temperatura de entrada (°C)	77
Temperatura de escape (°C)	52
Taxa de aspersão (g/min)	58
Pressão do ar de atomização (kPa)	340
Fluxo do ar do processo (m ³ /h)	680
Velocidade do recipiente (rpm)	10-12
Teor de sólidos de revestimento (% peso/peso)	18

[078] Os comprimidos revestidos resultantes eram lisos, de cor uniforme e isentos de defeitos.

[079] Os versados na técnica podem realizar alterações nas composições e/ou nas etapas ou sequencia de etapas do processo de fabricação descrito no presente documento, sem com isto se afastarem do espírito e escopo da invenção conforme definida pelas reivindicações que se seguem.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de revestimento, caracterizada pelo fato de que compreende:

(i) de 25% a 66% de um éter de celulose solúvel em água selecionado do grupo consistindo em carboximetilcelulose sódio (CMC Na), hidroxietil celulose (HEC), hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropilmetil celulose (HPMC) e metil celulose (MC);

(ii) de 0,5% a 60% de um copolímero de poli(*N*-vinil-2-pirrolidona-co-acetato de vinila) (PVP/VA) contendo monômeros em uma razão de 55 a 99 de *N*-vinil-2-pirrolidona : de 45 a 1 de acetato de vinila;

(iii) de 0,1% a 45% de um agente de formação de película com base em D-glicose selecionado do grupo consistindo em lactose, maltodextrina, maltose, polidextrose, amido e trealose; e

(iv) de 6% a 22% de um plastificador selecionado do grupo consistindo em citratos, triglicerídeos de cadeia média, ftalatos, glicóis, estearatos e triacetina.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição possui um teor de sólidos totais na faixa de 18% a 25% (p/p).

3. Método para revestimento de substâncias sólidas, caracterizado pelo fato de compreender as etapas de:

(a) criação de uma suspensão de revestimento compreendendo qualquer uma das composições definidas na reivindicação 1 ou 2,

(b) formação de uma camada sobre a dita substância sólida por aplicação da dita suspensão de revestimento e

(c) secagem da dita camada sobre a dita substância

sólida.

4. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a suspensão de revestimento possui um teor de sólidos totais na água na faixa de 18% a 25% (p/p).

5. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a substância sólida é um sólido agrícola, um sólido nutricional ou um sólido farmacêutico.

6. Produto revestido caracterizado pelo fato de ser produzido por um método compreendendo as etapas de:

(a) criação de uma suspensão de revestimento compreendendo qualquer composição como definida na reivindicação 1 ou 2,

(b) formação de uma camada sobre a dita substância sólida por aplicação da dita suspensão de revestimento e

(c) secagem da dita camada sobre a dita substância sólida.

7. Produto revestido, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a suspensão de revestimento possui um teor de sólidos totais na água que está na faixa de 18% a 25% (p/p).

8. Produto revestido, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de ser um produto agrícola revestido, nutricional revestido ou farmacêutico revestido.

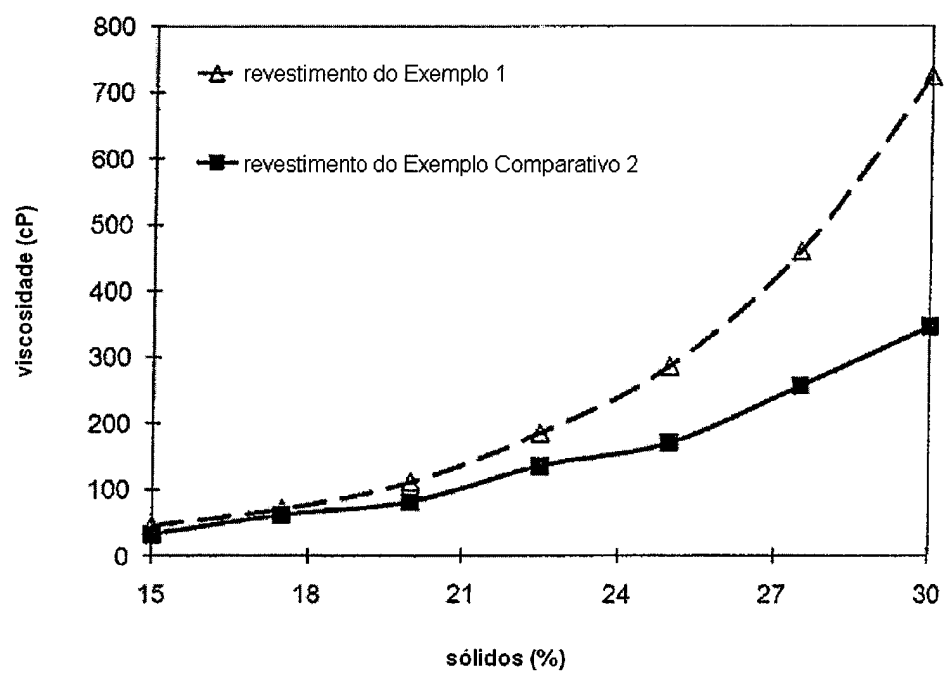


Fig. 1

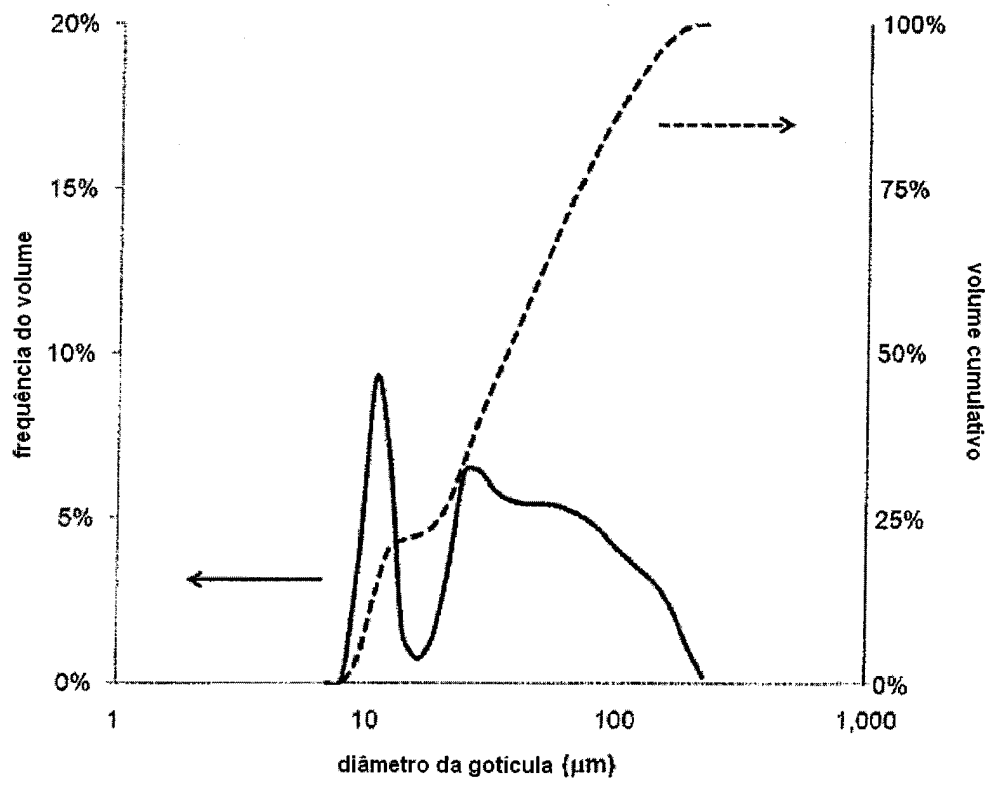


Fig. 2A

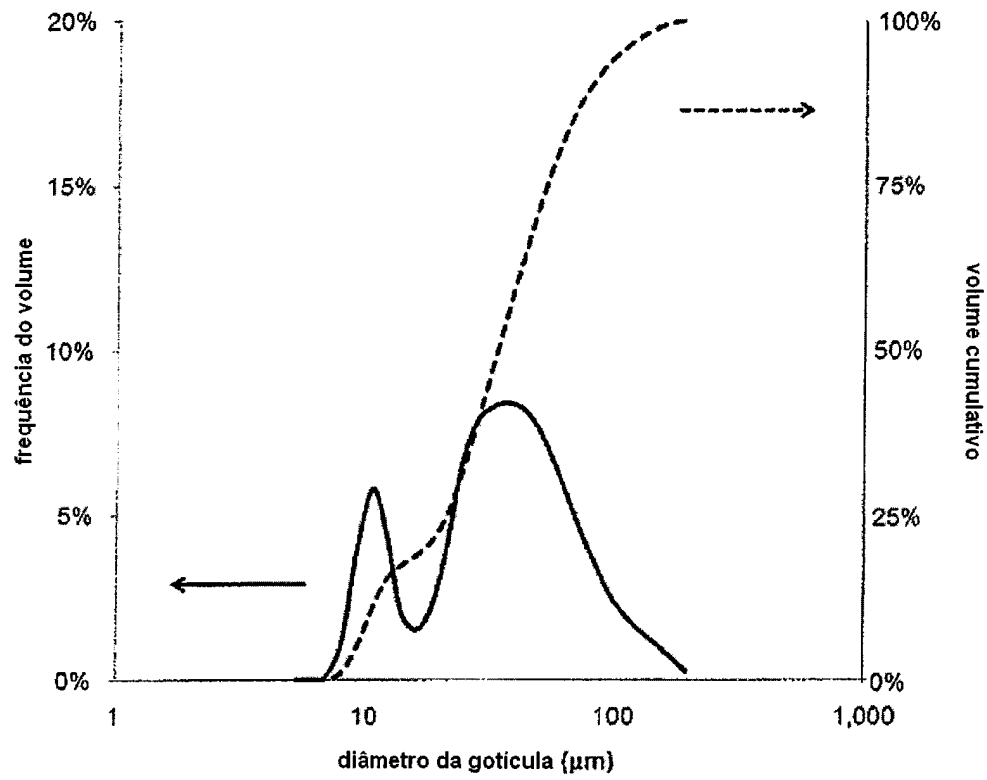


Fig. 2B

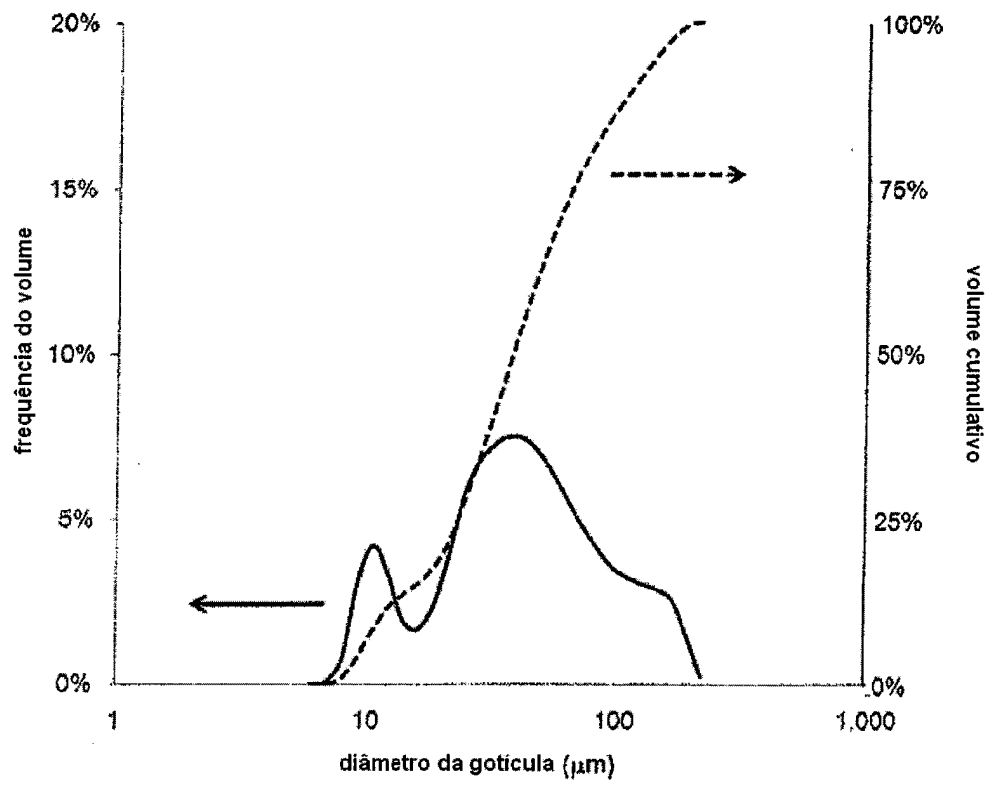


Fig. 2C

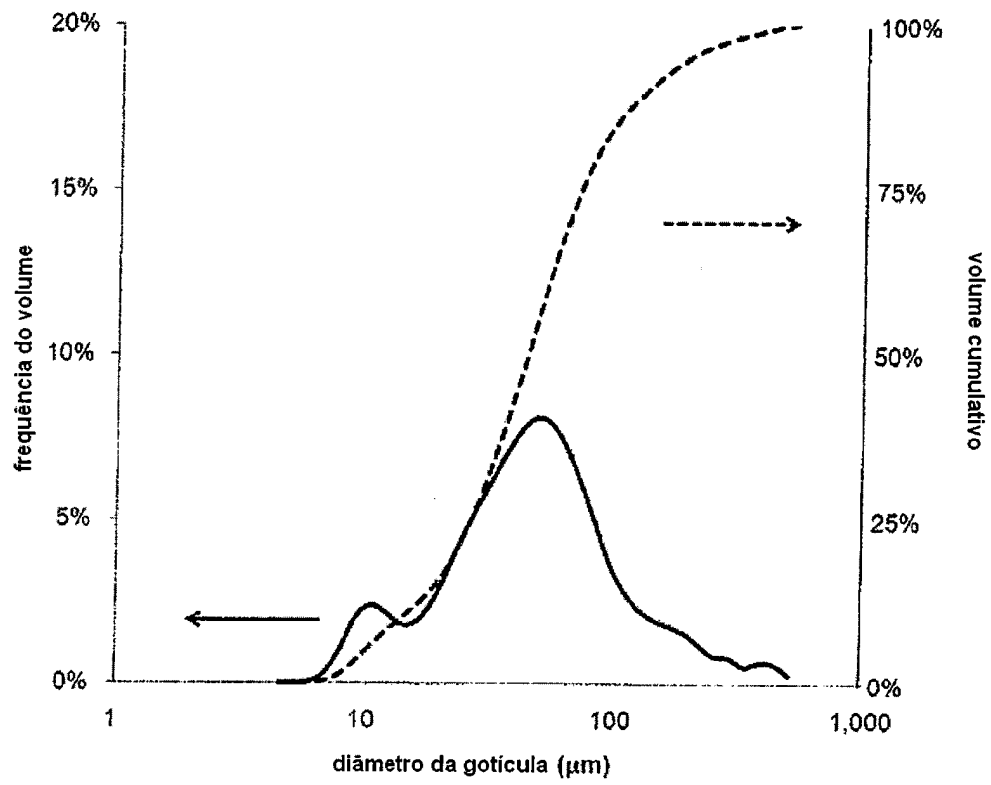


Fig. 2D

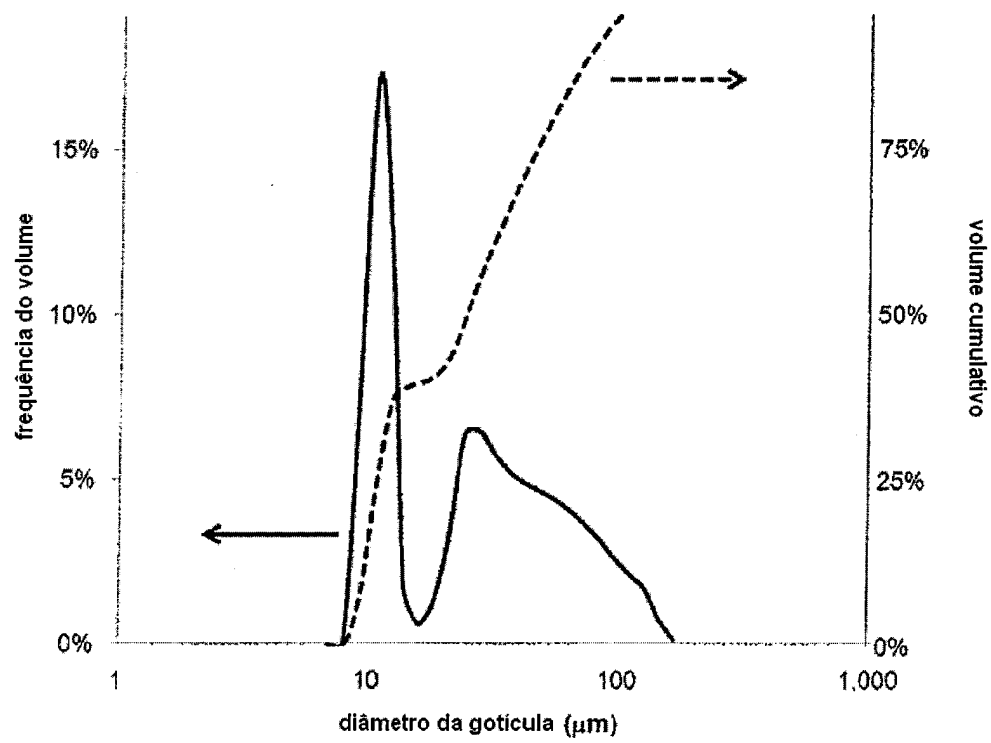


Fig. 3A

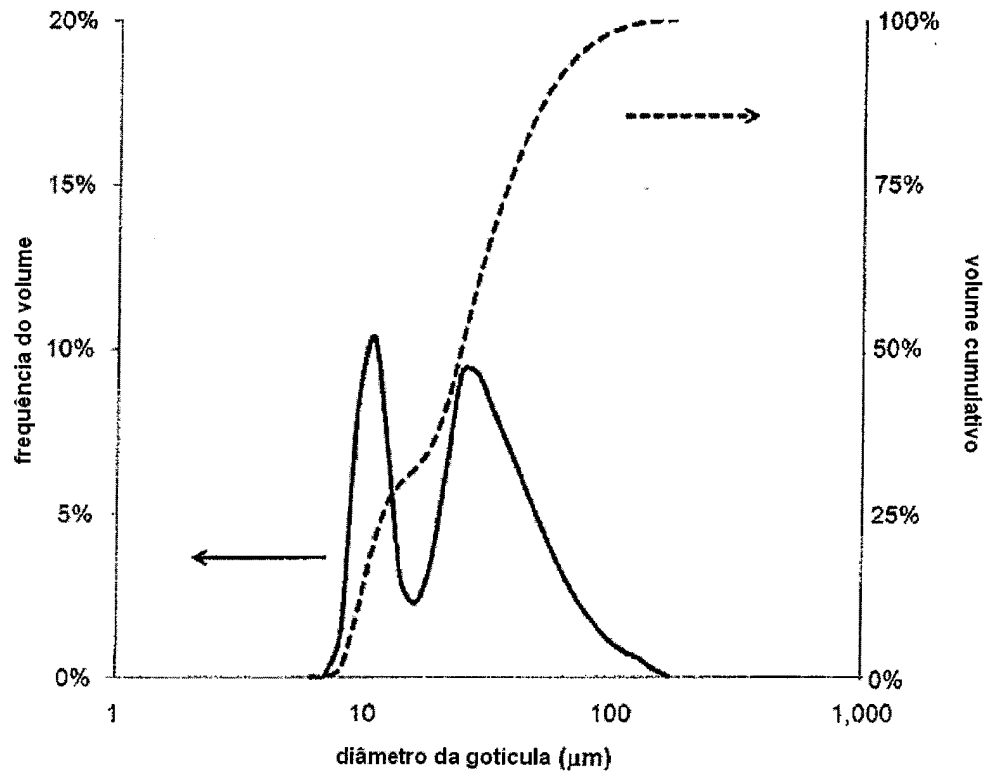


Fig. 3B

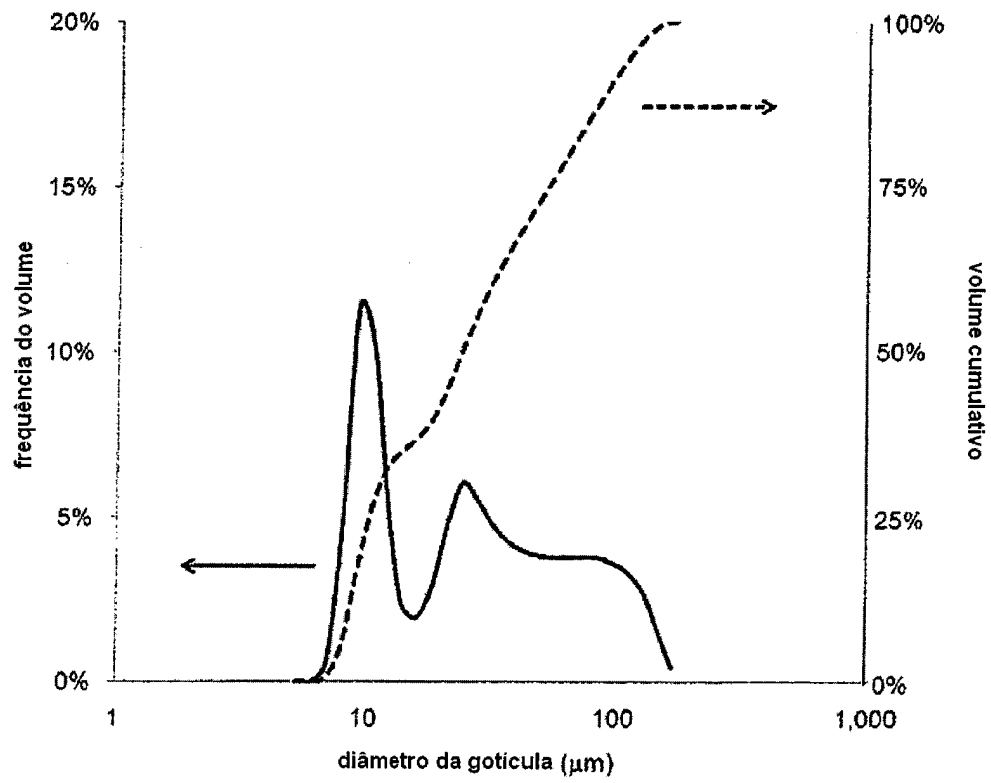


Fig. 3C

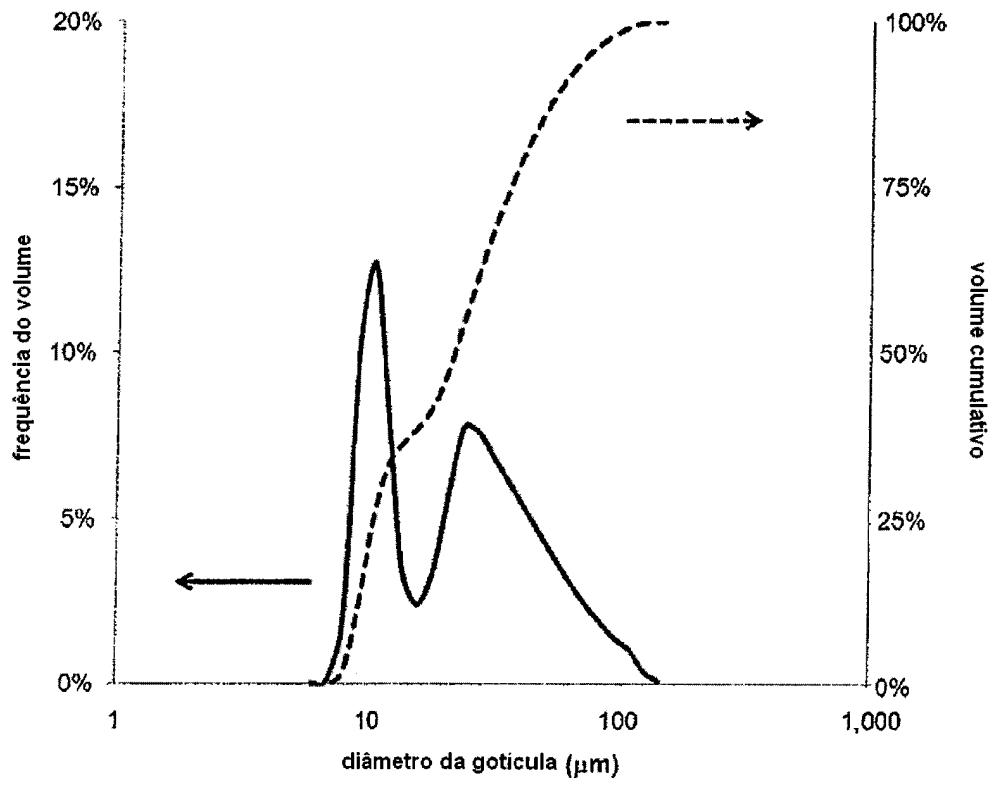


Fig. 3D



Fig. 4A



Fig. 4B



Fig. 5A

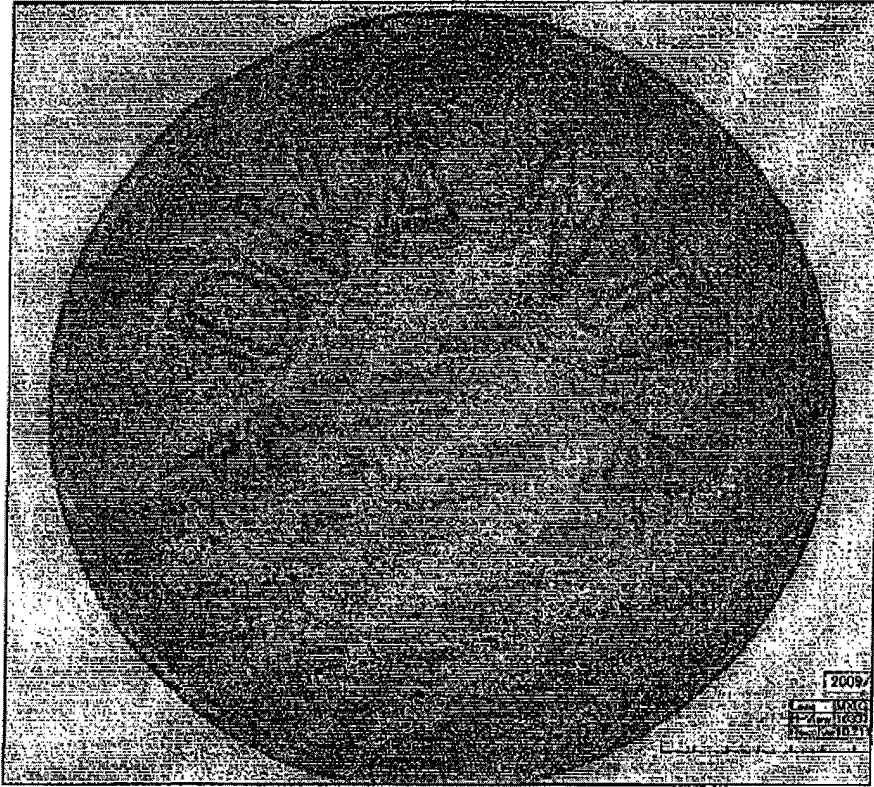


Fig. 5B

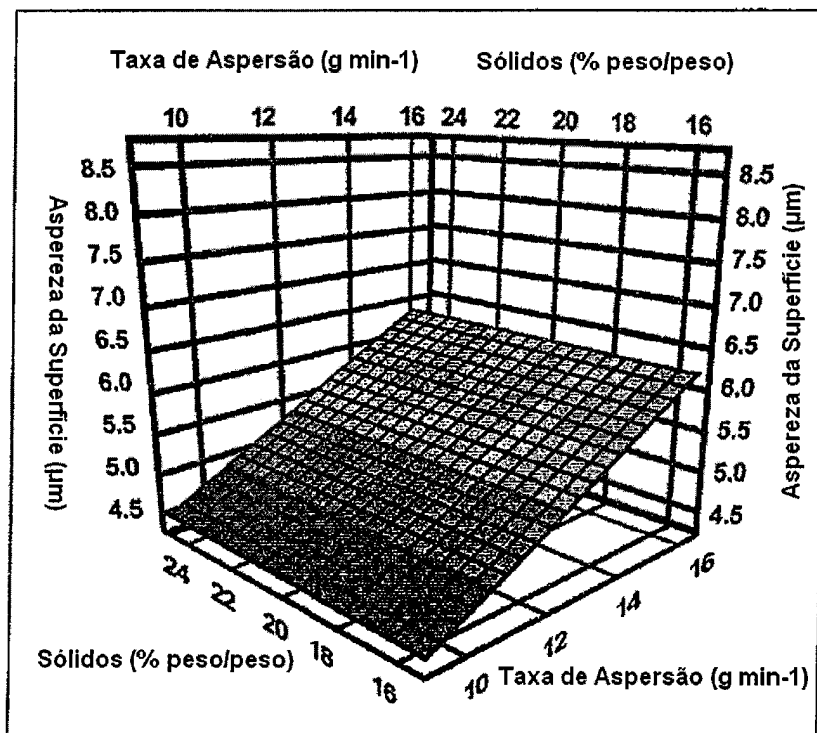


Fig. 6

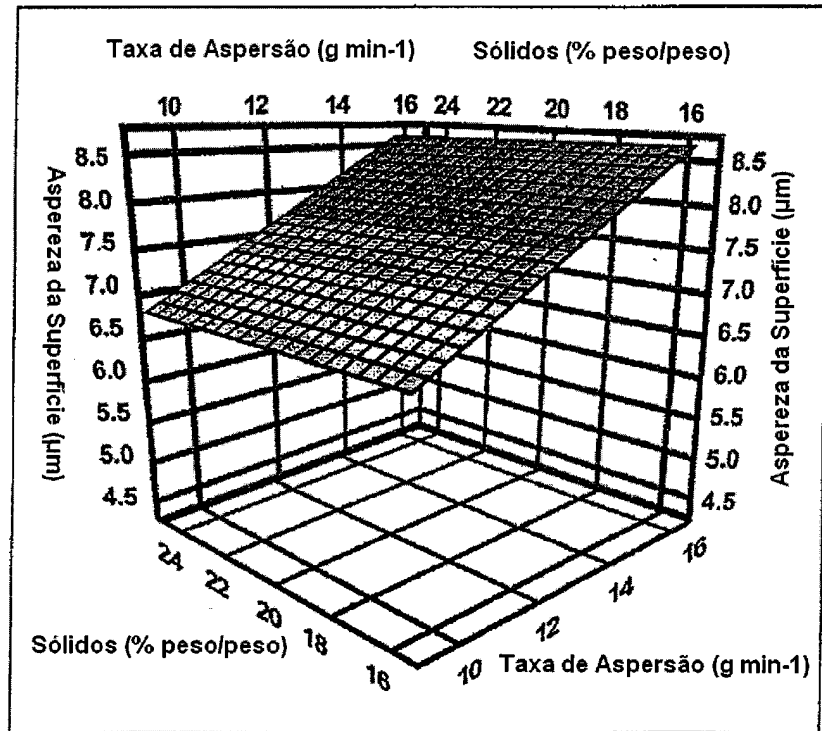


Fig. 7

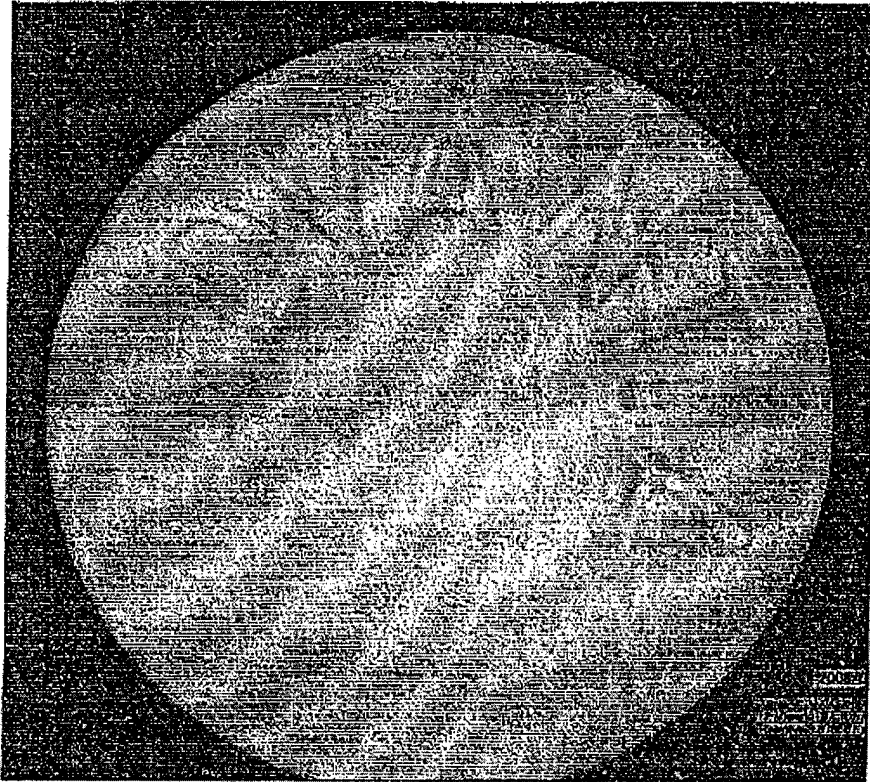


Fig. 8

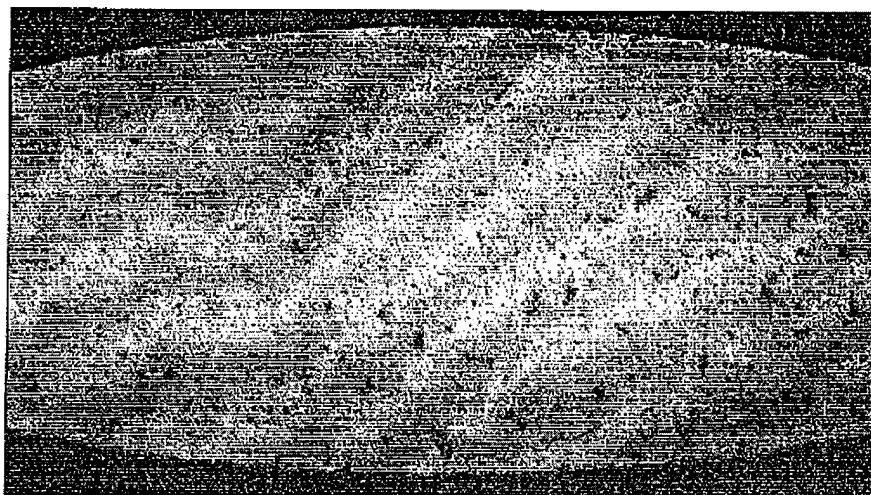


Fig. 9A

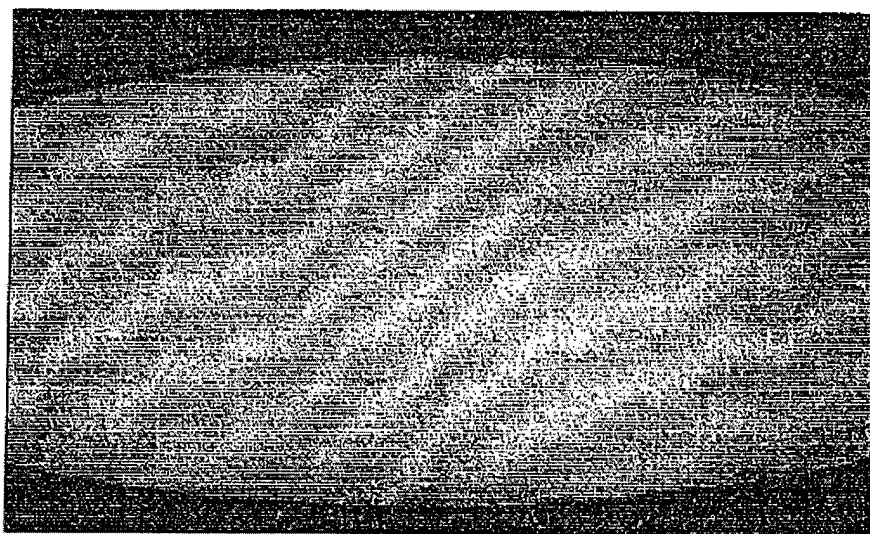


Fig. 9B