

(11) *Número de Publicação:* **PT 87879 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

B01J002/30 A

B01J002/14 B

A61K009/50 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) *Data de depósito:* 1988.06.30

(30) *Prioridade:* 1987.07.01 DE 3721721

(43) *Data de publicação do pedido:*
1989.06.30

(45) *Data e BPI da concessão:*
03/93 1993.03.09

(73) *Titular(es):*

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
BRUNINGSTRASSE, 64 D-6230 FRANKFURT/MAIN 80
DE

(72) *Inventor(es):*

GERHARD AHRENS DE

(74) *Mandatário(s):*

JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA
RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA O REVESTIMENTO DE GRANULADOS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 87 879

REQUERENTE: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA O REVESTIMENTO DE GRANULADOS ".

INVENTORES: Dr. Gerhard Ahrens.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. República Federal Alemã em 1 de Julho de 1987, sob o nº P 37 21 721.6.

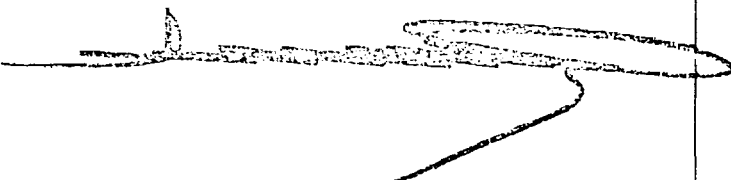
Descrição referente à patente de invenção de HOECHST AKTIENGESellschaft, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã, (inventor: Dr. Gerhard Ahrens, residente na Alemanha Ocidental), para "PROCESSO PARA O REVESTIMENTO DE GRANULADOS"

Descrição

A invenção refere-se a um processo para o revestimento de granulados com substâncias exclusivamente pulverulentas bem como aos granulados revestidos preparados por este processo. Estes granulados encontram aplicação principalmente no sector dos medicamentos.

O revestimento de granulados esferiformes, que se utilizam normalmente com a finalidade de regular a libertação de ingredientes activos ou para evitar um sabor desagradável ou para aumentar a resistência aos fluidos digestivos ou para obter a estabilização em face do meio exterior, efectua-se na maior parte dos casos por aspersão ou pulverização de soluções, suspensões, emulsões ou fusões das substâncias de revestimento.

Num processo de granulação a partir de um núcleo inicial que também pode ser encarado como um revestimento de granulados, efectua-se a adição do material destinado à granulação em forma de pó sendo contudo também in-


dispensável um meio líquido como agente de ligação ou suporte para um meio de ligação.

A aplicação de meios líquidos no revestimento de granulados efectua-se por rega ou pulverização são necessários agregados pelo menos no caso de substâncias fundidas. No caso da aplicação de soluções, suspensões ou emulsões tem de proceder-se à remoção dos adjuvantes líquidos utilizados e em muitos casos à sua destruição devido às propriedades solventes dos materiais utilizados, o que é extramamente dispendioso. Deste modo, em particular no caso de ingredientes activos muito solúveis em água, são necessários grandes quantidades de solventes orgânicos para a aplicação da membrana exterior. A aplicação das substâncias de revestimento a granulados exclusivamente pulverulentos sem utilizar adjuvantes líquidos, que permite evitar as desvantagens acima mencionadas, não se encontra descrita até ao momento. O revestimento electroestático de pós é, desde há muito conhecido, mas a sua conversão num processo prático de revestimento de granulados não se utiliza ainda.

É já largamente conhecida a utilização de aparelhos designados como granuladores rotativos (K.M. Bauer, Pharm. Ind. 41, 973 (1979)) ou granuladores centrífugos (Y. Funakoshi, Powder Technol. 27, 13, (1980)) para o revestimento de granulados. Os aparelhos mencionados consistem essencialmente num recipiente redondo colocado na vertical, no qual se encontra uma lâmina horizontal que provoca a rotação do granulado enquanto o recipiente se mantém imóvel. A estreita fenda entre a lâmina rotativa e a parede do recipiente é varrida por uma corrente de ar que impede a sedimentação do material por um lado e por outro serve de suporte à corrente de solvente pulverizado. Os esferonizadores como por exemplo ^QMarumerizer (Reynolds A.D. Manufacturing Chemist. 41, 40, (1970)), precursores dos granuladores rotativos, não têm possibilidade de permitir a entrada e saída de grandes quantidades de ar de secagem. Foram desenvolvidos

para a esferificação de partículas de massas plásticas.

É também conhecida desde há muito a utilização de substâncias cerosas para o revestimento de granulados (vide por exemplo o registo de patente japonês no. 53062821, depósito alemão N^o. 26 51 176 (= patente britânica-GB-N. 1560841), patente US N^o. 3119742 e Patente britânica N^o. 1 044 572) em que contudo, não se pôde prescindir de uma preparação em meios líquido das substâncias de revestimento.

Descobriu-se então surpreendentemente que se podiam revestir granulados utilizando exclusivamente substâncias em pó.

Uma condição necessária para a aplicação de substâncias em pó sobre as formulações é que se garanta uma aderência suficiente à superfície a cobrir. No processo de granulação, utiliza-se para tal como mencionado, uma composição de um agente de ligação líquida. Através da presente invenção resolve-se o problema de uma maneira muito elegante, incorporando no granulado a revestir uma substância cerosa e movimentando o granulado sobre a lâmina rotativa com fornecimento de calor. Por meio de amolecimento do adjuvante ceroso no granulado a revestir a respectiva superfície torna-se pegajosa ficando assim pronta a receber a substância de revestimento em pó sem a necessidade de adição de líquidos e sem ocorrer a colagem das partículas umas às outras.

A invenção refere-se por isso a um processo para o revestimento de granulados esféricos ou não esféricos, preparados por processos tradicionais, com um determinado teor em substâncias cerosas, num aparelho com uma lâmina horizontal de rotação rápida contida num recipiente vertical, com uma ou mais substâncias cerosas ou com uma mistura de uma ou mais substâncias cerosas, caracterizado por se



distribuirem sobre os granulados, que se aqueceram previamente até ao amolecimento das substâncias cerosas, as substâncias cerosas em forma de pó. As substâncias cerosas podem também, conforme o caso, aplicar-se em mistura com um ou mais ingredientes activos e, conforme o caso, com um ou mais aditivos não cerosos, mantendo a lâmina em rotação.

O processo desenrola-se de preferência num esferonizador (por exemplo "Marumerizer"), num granulador rotativo ou centrífugo. Para o aquecimento utiliza-se por exemplo uma corrente de ar quente ou uma fonte de radiação infravermelha.

No que se referiu anteriormente e no que se segue entendem-se por substâncias cerosas ceras naturais, semi-sintéticas ou sintéticas. Possuem propriedades hidrófobas ou hidrófilas. A libertação de ingrediente activo é influenciada pelo teor em substâncias cerosas no granulado ou no revestimento; pode ser retardada por meio de substâncias apropriadas. Como substâncias cerosas de revestimento referem-se em especial álcoois gordos e os seus derivados, ácidos gordos e os seus derivados hidrocarbonetos, ceras e polietilenoglicóis e os seus derivados com um ponto de fusão superior a 20°C.

O granulado preparado por processos tradicionais é por exemplo um granulado de fusão, um granulado seco, um granulado húmido ou trata-se de partículas obtidas por extrusão.

O granulado a revestir contém para além do aditivo ceroso ainda o ingrediente ou ingredientes activos. O material de revestimento ceroso em pó pode também conter um ou mais ingredientes activos. O revestimento e o granulado podem conter ingredientes activos iguais ou diferentes. O processo de acordo com a invenção é particularmente adequado para o revestimento de granulados com ingre-

dientes activos facilmente solúveis em água.

Tanto o granulado como o material de revestimento podem conter em geral outros aditivos habituais não cerosos, solúveis ou insolúveis em água. Podem também ser materiais hidrófilos.

Na execução do processo é conveniente dar uma forma esférica por tratamento plástico, às partículas de granulado a revestir antes do passo de revestimento por meio de uma rotação prolongada com aquecimento. Isto é particularmente importante quando se pretende uma camada de revestimento com espessura regular.

Uma outra exigência para o sucesso da aplicação do pó é a rápida distribuição das substâncias de revestimento sobre a superfície total a cobrir, o que se consegue no presente processo pela utilização da lâmina rotativa. Deste modo não ocorre a autoaglomeração do pó distribuído, ao contrário do que acontece numa caldeira de rotação lenta.

A camada de pó levemente aplicada sobre o granulado, deve ser transformada numa camada espessa coesa, particularmente quando se trata de desempenhar a função de membrana. Além disso a camada de pó subsequente deve ser facilmente aderente.

Ambos os problemas se resolvem pela incorporação de substâncias cerosas na mistura das substâncias de revestimento. O fornecimento de calor conduz ao amolecimento da componente cerosa que sinteriza sob rotação obtendo-se um revestimento denso fornecendo também a aderência necessária à camada seguinte.

Quando o revestimento a aplicar segundo o processo de acordo com a invenção se destina à regula-

ção da libertação do ingrediente activo a partir do granulado ou a evitar um sabor desagradável ou à obtenção de resistência contra os fluidos digestivos ou à estabilização em face da influência do meio exterior, é muitas vezes desejável que o núcleo de granulado não revestido possua uma libertação de ingrediente activo não retardada. A substância cerosa no interior do núcleo de granulado necessária à execução do processo deve por isso, nesses casos, não ter uma acção de libertação retardada. Os polietilenoglicóis que poderiam ser utilizados para este fim, não são só por si adequados, uma vez que os granulados com eles preparados não se podem arredondar por formulação plástica sobre a lâmina rotativa com aquecimento sem se cloarem uns aos outros. Além disso, a mistura das substâncias de revestimento que contém substâncias cerosas hidrófobas para atingir os objectivos acima mencionados, não adere à superfície desses granulados. Descobriu-se então que se obtêm granulados que por um lado são bem adequados ao processo e por outro não apresentam qualquer libertação retardada de ingrediente activo, quando se incorporam no granulado tanto polietilenoglicóis como substâncias cerosas hidrófilas, como substâncias cerosas hidrófobas, tal como estão contidas na mistura de substâncias de revestimento.

Em pormenor, o decurso do processo consiste em, por exemplo, fazer rodar o granulado a revestir, preparado de modo tradicional, num aparelho do tipo de um esferonizador e aquecê-lo por meio de uma corrente de ar quente ou por irradiação com uma lâmpada de infravermelho até se iniciar o amolecimento. Esta fase do processo reconhece-se em geral por uma modificação de forma da massa em rotação. Toma em geral a forma de um tubo de borracha. O aquecimento subsequente efectua-se com muito cuidado de modo a evitar a colagem das partículas umas às outras. Caso seja necessário continua-se a rotação com aquecimento controlado até se atingir o grau de arredondamento desejado.

Sobre o granulado não arredondado ou arredondado como descrito anteriormente, que se aqueceu até ao início do amolecimento, aplica-se um pó constituído por uma substância cerosa pura, ou por substâncias cerosas puras, ou uma mistura de pós constituídos por ingredientes activos e substâncias cerosas ou uma mistura de pós constituída por substâncias cerosas e aditivos não cerosos e, conforme o caso, ingredientes activos. Por meio de pulverização e aquecimento alternados ou por pulverização e aquecimento simultâneos com posicionamento separado de fornecimento de calor e de pó, podem construir-se as camadas de revestimento com as espessuras desejadas.

Exemplo 1

Preparou-se um granulado fundido (fracção 0,75 - 1,25 mm) de

100 g de furosemida

100 g de parafina dura (cera especial 4900) e

100 g de carboximetilcelulose de sódio (Methocel K15M)

por rotação a cerca de 250 Upm num esferonizador com uma lâmina de cerca de 22 cm de diâmetro e aqueceu-se com uma pistola de ar quente comercial até ao início do amolecimento do material, identificável pela alteração da mobilidade da massa. Em seguida aumentou-se a velocidade de rotação para cerca de 800 Upm e pulverizou-se com uma quantidade parcial de uma mistura de pós de

200 g de furosemida

200 g de parafina dura (cera especial 4900)

200 g de carboximetilcelulose de sódio (Methocel K15M) e

30 g dihidrogenofosfato de sódio,

até não se verificar uma ligeira colagem dos núcleos de granulado, identificável pela mobilidade extraordinária da massa. Em seguida, aqueceu-se de novo até as partículas começarem a colar e adicionou-se outra vez a mistura de pós. Prosseguiu-se o processo até à aplicação total da quantidade de pó.

Testou-se a fracção peneirada entre 1,0 e 1,25 mm, num aparelho com agitação, de acordo com o método USP XXI em relação à libertação de ingrediente activo:

Quantidade: 184,5 mg de granulado esférico

Velocidade de agitação: 50 Upm

Meio solvente: tampão de fosfato, pH 5,8.

Libertaram-se as seguintes quantidades cumulativas de furosemida:

1^a hora: 7,0%

2^a hora: 20,9%

3^a hora: 36,0%

4^a hora: 48,6%

5^a hora: 61,6%

6^a hora: 71,9%.

Exemplo 2

Preparou-se um granulado fundido (fracção 0,75 - 1,25 mm) de

225 g de metamisole

39,6 g de parafina dura (cera especial 4900) e

35,4 g de polietilenoglicol 6000

por rotação e aquecimento nas condições descritas no exemplo 1, e aplicou-se uma primeira mistura de pós de



45 g de metamizole
7,05 g de parafina dura (cera especial
4900) e
7,95 g de polietilenoglicol 6000.

Em seguida, nas mesmas condições, aplicou-se de novo uma segunda mistura de pós de

75 g de parafina dura (cera especial
4900)
24 g de lactose micronizada e
1 g de óxido ferroso.

Tratou-se a fracção peneirada entre 1,0 e 1,25 mm, num aparelho de gaiola, segundo o método USP XXI em relação à libertação de ingrediente activo:

Quantidade: 127,77 mg de granulado esférico
Velocidade de agitação: 100 Upm
Meio de solução: suco gástrico artificial,
pH 1,2.

Libertaram-se cumulativamente as seguintes quantidades de metamizole:

1 ^a hora:	8,0%
2 ^a hora:	17,2%
3 ^a hora:	28,8%
4 ^a hora:	40,9%
5 ^a hora:	52,1%
6 ^a hora:	61,3%.

Exemplo 3

Procedeu-se como no exemplo 2 até à aplicação (inclusivé) da primeira mistura de pós e aplicou-

-se em seguida, nas mesmas condições do exemplo 2, uma segunda mistura de pós de

50 g de parafina dura (cera especial 4900)

16 g de lactose micronizada e

0,66 g de óxido ferroso.

Determinou-se a libertação do ingrediente activo nas mesmas condições do exemplo 2:

Quantidade: 118,52 g de granulado esférico

1^a hora: 17,7%

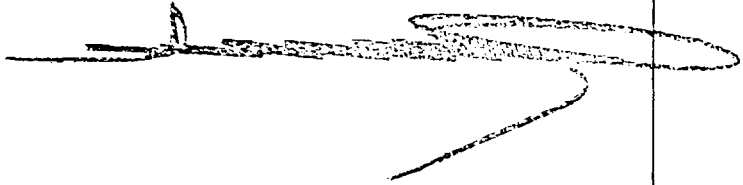
2^a hora: 34,6 %

3^a hora: 49,3%

4^a hora: 64,0%

5^a hora: 74,1%

6^a hora: 79,0%.



REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para o revestimento de granulados esféricos ou não esféricos, preparados por processos usuais, apresentando um teor em substâncias cerosas, num aparelho com um disco colocado horizontalmente redondo rapidamente numa câmara de posição vertical, com uma ou várias substâncias cerosas ou com uma mistura de uma ou várias substâncias cerosas, caracterizado por se pulverizarem as substâncias cerosas sobre os granulados pré-aquecidos até ao amolecimento da substância cerosa.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se pulverizarem as substâncias cerosas misturadas com um ou mais ingredientes activos e, conforme o caso, com um ou mais aditivos não cerosos.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por, antes de se proceder ao revestimento se dar aos granulados uma forma esférica por meio de rotação prolongada e aquecimento em condições de acondicionamento plástico.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por os granulados a revestir conterem uma substância cerosa hidrófilas e hidrófobas.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizarem como substâncias cerosas

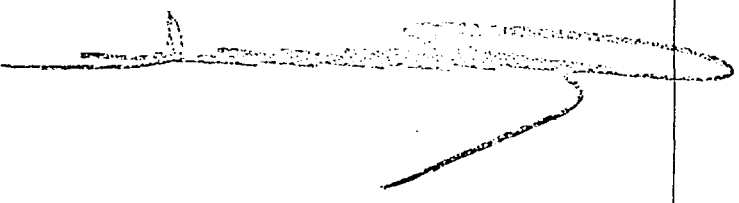
álcoois gordos ou seus derivados, ácidos gordos e seus derivados, hidrocarbonetos, ceras ou polietilenoglicóis e seus derivados com um ponto de fusão superior a 20°C.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na República Federal Alemã em 1 de Julho de 1987, sob o nº. P 37 21 721.6.

Lisboa, 30 de Junho de 1988

• AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.



R E S U M O

"PROCESSO PARA O REVESTIMENTO DE GRANULADOS"

A invenção refere-se a um processo para o revestimento de granulados esféricos ou não esféricos, preparados por processos usuais, apresentando um teor em substâncias cerosas, num aparelho com um disco colocado horizontalmente rodando rapidamente numa câmara de posição vertical, com uma ou várias substâncias cerosas ou com uma mistura de uma ou várias substâncias cerosas, que compreende pulverizarem-se as substâncias cerosas sobre os granulados pré-aquecidos até ao amolecimento da substância cerosa.