64 203
Ref.: PL/EN. 10125773

81-251

"Processo de preparação de manitol granular directamente compressível"

para que

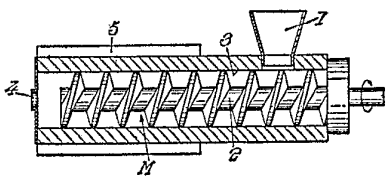
ROQUETTE FRERES, SOCIETE ANONYME, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O invento tem por objecto um processo de preparação de manitol granular directamente compressível, caracterizado pelo facto de uma matéria prima essencialmente constituída por manitol em pó ser submetida a um tratamento de extrusão no interior de uma instalação compreendendo uma zona de aquecimento e um molde de extrusão, sendo o débito de alimentação da instalação de matéria prima bem como os parâmetros do tratamento de extrusão, a saber, a temperatura no interior da zona de aquecimento, o diâmetro do molde de extrusão e a velocidade de accionamento da matéria prima no interior da zona de aquecimento, seleccionadas de modo a que na saída do molde e antes da saída do manitol deste último, o dito manitol esteja parcialmente fundido.

O manitol granular preparado de acordo com o presente invento é utilizado como excipiente farmacêutico.

Fig.1.





DESCRIÇÃO DO INVENTO

O invento tem por objecto um processo de preparação de manitol granular directamente compressível.

O manitol, pelas suas propriedades, nomeadamente pelo seu sabor e pela sua fraca higroscopicidade constitui um excipiente farmacêutico ideal desde que se o torne directamente compressível; ora ele não apresenta esta propriedade naturalmente, particularmente por ser obtido por cristalização em água.

Encontra-se já no comércio manitol directamente compressível sob forma granular, com ou sem ligante de granulação.

Quando não há ligante, a compressibilidade do produto não é muito satisfatória e a friabilidade é, por outro lado, demasiado elevada.

Por outro lado, a presença de um ligante-que combata a friabilidade e aumente a compressibilidade - não é muito desejada pelo utilizador.

Existia, por consequência, uma necessidade de manitol granular directamente compressível não contendo ligante e com propriedades de compressibilidade e friabilidade melhoradas, em relação àquelas dos produtos já existentes.

Foi esta necessidade que o requerente se esforçou por satisfazer.

Teve o mérito de verificar que era possível preparar um tal manitol granular directamente compressível, isento de ligante e com propriedades de friabilidade e compressibilidade melhoradas, submetendo manitol em pó a um tratamento de extrusão cujos parâmetros de temperatura, duração e pressão são escolhidos de tal forma que à saída da zona de extrusão o manitol assim tratado se encontre no estado parcialmente fundido.

Consequentemente, o processo de fabrico do manitol granular directamente compressível de acordo com o invento é caracterizado pelo facto de uma matéria prima essencialmente constituída por manitol em pó ser submetida a um tratamento de extru-

são no interior de uma instalação compreendendo uma zona de aquecimento, e um molde de extrusão, sendo o débito de alimentação da instalação de matéria prima bem como os parâmetros do tratamento de extrusão, a saber a temperatura no interior da zona de aquecimento, o diâmetro do molde de extrusão e a velocidade de condução da matéria prima para o interior da zona de aquecimento, seleccionados de tal forma que à saída do molde e antes da saída do manitol deste último, o dito manitol esteja parcialmente fundido.

Segundo um modo de realização vantajoso do processo acima mencionado, trata-se a matéria prima no interior duma instalação de extrusão do tipo de parafuso duplo compreendendo um molde de extrusão, e seleccionam-se os parâmetros do tratamento de extrusão de tal forma que a matéria prima se encontre a uma temperatura de 160 a 170ºC e, de preferência, de 165 a 168ºC no interior do molde e antes da saída do manitol deste último.

Nestas condições, calcula-se que a proporção de manitol fundido é de 30 a 90% e mais geralmente de 50 a 80%.

O tempo de passagem do manitol através da instalação de extrusão situa-se vantajosamente numa faixa de 0,5 a 10 minutos, de preferência de 1 a 4 minutos.

O invento visa ainda outras disposições que se utilizam de preferência ao mesmo tempo e portanto serão mais explicitamente expostas adiante, e poderão, de qualquer forma, ser bem compreendidas com o auxílio do complemento da descrição que se segue bem como do desenho anexo e do exemplo, sendo os ditos complemento da descrição e exemplo relativos a modos de realização vantajosos.

A figura 1 do desenho representa, em corte esquemático, uma instalação de extrusão do tipo das que podem ser utilizadas no quadro do processo de acordo com o invento.

A figura 2 é um corte diametral lateral dum comprimido preparado a partir de manitol compressível, servindo este comprimido para efectuar certas medidas caracterizando a compressibilidade do manitol obtido de acordo com o invento, bem como

aquelas de manitóis compressíveis da arte anterior.

Propondo-se, por consequência, a fabricar, de acordo com o invento, manitol granular directamente compressível sem intervenção de um ligante, e apresentando uma friabilidade diminuída em relação àquela do manitol directamente compressível da arte anterior, faz-se da forma como se segue ou de modo equivalente.

A matéria prima que é submetida ao tratamento de extrusão é constituída por manitol em pó essencialmente sob a forma de manitol cristalizado.

Na prática, utilizam-se cristais nativos de manitol, isto é cristais obtidos de forma convencional por cristalização na água; na prática, igualmente, junta-se a estes cristais nativos, por reciclagem, a parte do manitol obtido no fim do processo, que não é comercialmente utilizável, por exemplo por ter uma granulometria demasiado fraca.

Os cristais de manitol são introduzidos numa instalação de extrusão sob a forma de pó, eventualmente em presença de uma fraca quantidade de água, inferior a 4%, e de preferência, inferior a 2%.

A temperatura destes cristais está geralmente compreendida, à entrada da instalação de extrusão, entre 15 e 80ºC, sem que isso constitua um factor limitativo do invento.

A instalação da extrusão é constituída vantajosamente por uma instalação, ou extrusor do tipo de parafuso duplo compreendendo como se mostra na figura 1:

- um sistema de alimentação, nomeadamente uma tremonha doseadora e misturadora 1,

- uma zona de malaxação M compreendendo um sistema de dois parafusos sem fim 2 dispostos no interior duma caixa 3, nomeadamente em aço com nitreto e colocados em rotação por um mecanismo que não é mostrado,

- uma saída compreendendo um ou vários moldes 4 de diferentes formas,

- meios de aquecimento 5 permitindo controlar a temperatura da zona de malaxação, sendo estes meios de aquecimento 5 constituídos por exemplo por resistências eléctricas, por um sistema de aquecimento por indução ou a vapor, e por meios de arrefecimento não mostrados dispostos no exterior ou no interior da caixa e apresentando-se por exemplo sob a forma de serpentinas alojadas na caixa, de um circuito de fluido de arrefecimento alojado no interior do parafuso e outros.

A matéria prima entrando pelo órgão de alimentação na zona de malaxação é submetida, graças à compressão efectuada nas espiras do parafuso, a um corte e a um raspar mecânicos intensos simultaneamente ao aquecimento induzido pelo elemento aquecedor.

A extrusão constitui, por consequência, um tratamento termo-mecânico.

Para precisar assinale-se que se obtiveram bons resultados com um extrusor do tipo duplo-parafuso colocado no mercado sob a denominação "BC 82" pela Sociedade CREUSOT-LOIRE. Os dois parafusos co-penetram-se e rodam no mesmo sentido. A zona de malaxação é aquecida por indução e a temperatura pode então ser facilmente regulada.

A vantagem essencial deste modo de aquecimento é a sua flexibilidade de utilização e o seu controlo fácil através de um anel de regulação simples (Binário térmico/dispositivo de comando de alimentação eléctrica dos meios de aquecimento por indução).

É possível que a existência de um campo electromagnético intenso exerce uma influência sobre as propriedades do produto.

No caso da instalação utilizada no quadro do exemplo descrito mais adiante, o molde utilizado era de forma cilíndrica e tinha um diâmetro de 3 mm.

A temperatura da zona de aquecimento é obtida impondo ao sistema de aquecimento um valor pré-determinado. No caso da



instalação de extrusão que acaba de se tratar, este valor está compreendido entre 230 e 300ºC, de preferência entre 260 e 300º C, e mais preferencialmente ainda, perto de 280ºC.

As características mecânicas dos parafusos e a sua velocidade de rotação são escolhidas de tal forma que a duração da permanência da matéria prima no interior da zona de aquecimento seja de cerca de 2 minutos.

Graças à escolha do conjunto destes parâmetros, a temperatura da matéria prima a ser submetida ao tratamento, é de 165 a 168ºC no interior do molde e antes da sua saída deste último.

O manitol obtido à saída da instalação de extrusão é sucessivamente submetido:

- a um arrefecimento,
- a um esmagamento,
- a uma peneiração e
- a uma reciclagem das poalhas (partículas de corte demasiado fraco para serem retidas pela peneira mais pequena da instalação) ao nível da alimentação do extrusor.

Antes de testar as realizações em compressão do manitol assim obtido, é-lhe englobado um agente lubrificante, neste caso por exemplo estearato de magnésio.

É dado de seguida um exemplo ilustrando o processo.

EXEMPLO

Manitol cristalizado com uma pureza química superior a 98% e com um conteúdo em água de 0,07%, é utilizado para alimentar um extrusor "BC 82" da Sociedade CREUSOT-LOIRE do tipo acima descrito.

A velocidade dos parafusos é regulada de forma que o débito da instalação seja de 250 kg/hora e que o tempo de contacto seja de 2 minutos.

A temperatura de comando do sistema de aquecimento é programada para 270ºC, o que permite obter à saída do extrusor

manitol a uma temperatura de 166ºC.

Este manitol apresenta-se sob a forma de pequenas barras que são moídas com a ajuda de um moínho do tipo de martelos.

Por peneiração, separam-se as poalhas que são recicladas ao nível da alimentação do extrusor.

***

Para mostrar a vantagem que há em utilizar, no fabrico de manitol directamente compressível, o processo de acordo com o invento, procederam-se a medidas e ensaios comparativos que vão ser descritos.

Estes ensaios incidem:

- sobre o manitol granular directamente compressível segundo o exemplo e, a título de comparação,
- sobre um primeiro manitol granular directamente compressível do comércio sem ligante, bem como
- sobre um segundo manitol granular directamente compressível compreendendo 1,5% em peso de um ligante constituído por gelatina.

Determina-se então a repartição granulométrica e a granulometria média (correspondente a 50% da distribuição em massa) dos diferentes pós de manitol submetidos aos ensaios comparativos e nomeadamente ao teste de compressão.

Mede-se igualmente o índice de escoamento destes pós recorrendo ao método de CARR tal como descrito por CARR R.L. em Chem. Eng. 72, Nº. 1, 163, 168 (1965) e Chem. Eng. 72, Nº. 2, 69-73 (1965); utiliza-se para este efeito, um aparelho conhecido com a marca "HOSOKAWA POWDER TESTER" e fabricado por MICROMERITICS, Osaka (Japão).

Determina-se igualmente a friabilidade destes pós. Esta propriedade é caracterizada como estando representada pela percentagem de partículas que não resistiram a uma trituração num aparelho denominado friabilímetro. Neste caso, utilizou-se o de marca "ERWEKA TA". Este aparelho contém 5 bolas de aço idên

ticas com 1,7 cm de diâmetro e com 18,87 g cada uma.

Introduzem-se nele 15 g duma fracção granulométrica de 400 a 500 microns do pó testado e coloca-se o aparelho em rotação a 25 rotações/minuto durante 15 minutos.

Determina-se por pesagem, no final da trituração, a proporção, expressa em %, que representa o resíduo retido por uma peneira com largura de malha de 351 microns; o valor da friabilidade corresponde ao complemento para 100 deste último valor. Quanto maior o valor assim obtido, maior a friabilidade; recorde-se que se procuram os pós de fraca friabilidade.

Enfim, determina-se a compressibilidade destes diferentes pós; esta compressibilidade é traduzida em termos de "resistência à ruptura" expressa em newton e medida sobre os comprimidos preparados com o auxílio de diversos pós de manitol.

Os comprimidos são fabricados sob uma pressão de 196,133 MPa numa prensa rotativa de alto rendimento do tipo P 1000 fabricada pela Sociedade WILHELM FETTE GmbH (2503 Schwarzenbeck R.F.A.) e equipada com indicadores de medida das forças de compressão e de ejecção.

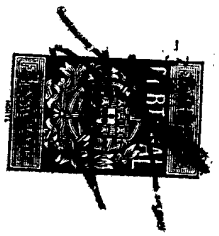
Estes comprimidos são redondos, bicôncavos e apresentam-se sob a forma e com as dimensões resultantes da figura 2.

A compressibilidade é expressa, como indicado acima, pelo valor em newton da resistência à ruptura, medida sobre os comprimidos com o auxílio de um durómetro ERWEKA TB 24, equipado com um cavalete de suporte com prateleiras possuindo uma distância entre apoios de 10,55 mm (este aparelho é construído por ERWEKA APPARATEBAU GmbH - 6056 Heusenstamm - R.F.A.).

Os resultados destas medidas bem como a repartição granulométrica, a granulometria média, o conteúdo em lubrificante constituído por estearato de magnésio, os índices de escoamento e a friabilidade dos diversos pós, estão reunidos no quadro a seguir:

QUADRO

	Manitol de acordo com o invento (exemplo)	Manitol directamente compressível do comércio sem ligante	Manitol directamente compressível com ligante (1,5% de gelatina)
Repartição granulométrica em % acumulada em massa) > 1000 µm	3	8,1	3
) > 500 µm	77	95	77
) > 250 µm	99	99	99
Granulometria média (em µm)	620	860	650
Conteúdo de estearato de magnésio em %	0,5	0,8	1
Resistência à ruptura (em newton)	114,7	59,8	130,4
Friabilidade (em %)	75	81	70
Escoamento (índice de Carr)	85	82	85



Resulta deste quadro que o manitol segundo o invento apresenta uma friabilidade intermediária entre a do manitol comercial (sem ligante) e a do manitol (com ligante) e que ele apresenta uma compressibilidade muito próxima da do manitol com ligante e muito superior à do manitol comercial sem ligante.

Apresenta por outro lado um índice de escoamento livre suficientemente elevado - mais precisamente igual ao do manitol possuindo um ligante - para ser explorado comercialmente como um excipiente de compressão directa.

Enfim, todos estes valores são atingidos para uma granulometria média mais baixa que a do manitol conhecido sem ligante e mesmo mais fraca que a do manitol com ligante, o que é preciso para o fabrico de comprimidos farmacêuticos fracamente doseados em princípios activos.

O manitol obtido pela utilização do processo de acordo com o invento será portanto vantajosamente utilizado em substituição dos manitóis directamente compressíveis actualmente no mercado que, quando não compreendem ligante, apresentam uma compressibilidade muito fraca e uma friabilidade muito grande.

Como é evidente e resulta aliás do que já foi dito, o invento não se limita de nenhum modo aos seus modos de aplicação e de realização que foram mais especialmente considerados; ele abrange pelo contrário todas as variantes.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo de preparação de manitol granular directamente compressível caracterizado pelo facto de uma matéria prima essencialmente constituída por manitol em pó, ser submetida a um tratamento de extrusão no interior de uma instalação compreendendo uma zona de aquecimento e um molde de extrusão, sendo o débito de alimentação da instalação em matéria prima bem como os parâmetros do tratamento de extrusão, a saber, a temperatura no interior da zona de aquecimento, o diâmetro do molde

de extrusão e a velocidade de accionamento de matéria prima no interior da zona de aquecimento, seleccionados de modo a que na saída do molde e antes da saída do manitol deste último, o dito manitol esteja parcialmente fundido.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se tratar a matéria prima no interior de uma instalação de extrusão, de preferência do tipo parafuso duplo compreendendo um molde de extrusão e de se seleccionarem os parâmetros do tratamento de extrusão de tal forma que o manitol se encontre a uma temperatura de 160 a 170ºC, de preferência de 165 a 168ºC, no interior do molde e antes da saída deste.

3 - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de que à saída do molde, a proporção de manitol fundido seja de 30 a 90% e, mais geralmente, de 50 a 80%.

4 - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto da temperatura da zona de aquecimento ser obtida pela imposição ao sistema de aquecimento compreendido pela instalação de extrusão, de uma temperatura compreendida entre 230 e 300ºC, de preferência entre 260 e 300ºC.

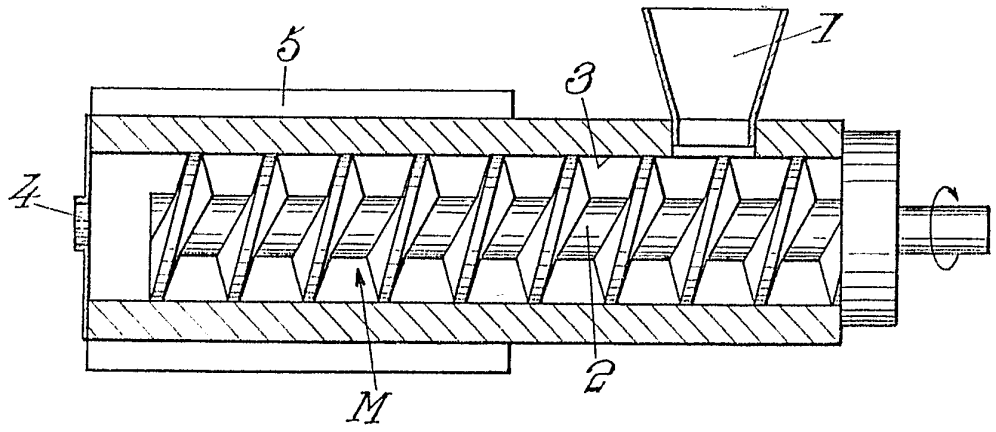
Lisboa, -3 OUT. 1985

Pela ROQUETTE FRERES, SOCIETE ANONYME
- O AGENTE OFICIAL -



60$00
SESSENTA ESCUDOS

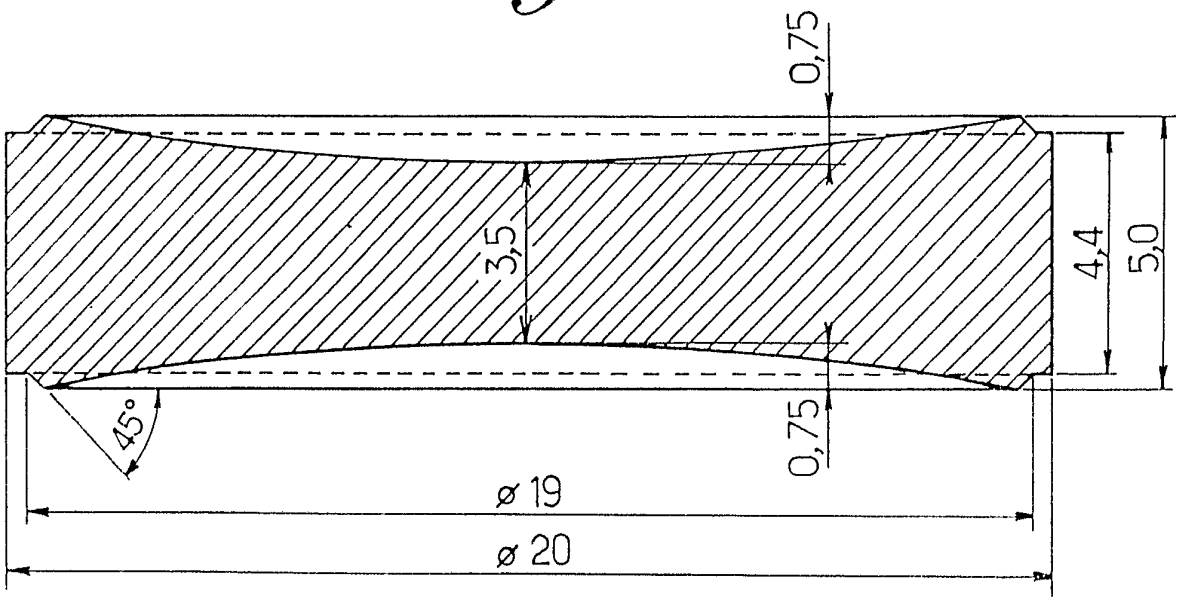
Fig. 1.



oquette Freres, Société Anonyme

60$00 PORTUGAL SESSENTA ESCUDOS

Fig. 2.



Roquette Freres, Société Anonyme