



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1558094 E**

(51) Classificação Internacional:

A23L 1/00 (2006.01) **A23L 1/09** (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.10.24**

(30) Prioridade(s): **2002.11.06 FR 0213868**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.08.03**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.01.03**
004/2007

(73) Titular(es):

ROQUETTE FRÈRES
F-62136 LESTREM

FR

(72) Inventor(es):

MICHEL SERPELLONI

FR

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1350-232 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE MALTODEXTRINAS RAMIFICADAS COMO LIGANTES DE GRANULAÇÃO**

(57) Resumo:

RESUMO

"UTILIZAÇÃO DE MALTODEXTRINAS RAMIFICADAS COMO LIGANTES DE GRANULAÇÃO"

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de grânulos de substâncias activas contendo fibras alimentares, que consiste em granular as referidas substâncias activas em mistura com maltodextrinas ramificadas apresentando entre 15 e 35% de ligações glucosídicas 1-6, um teor em açúcares redutores inferior a 20%, um índice de polimolecularidade inferior a 5 e uma massa molecular média em número M_n , pelo menos, igual a 4500 g/mole, constituindo as referidas maltodextrinas ramificadas entre 3 e 13% em peso da mistura a granular.

DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DE MALTODEXTRINAS RAMIFICADAS COMO LIGANTES DE GRANULAÇÃO"

A presente invenção refere-se à preparação de grânulos de substâncias activas contendo fibras alimentares.

Mais particularmente, a invenção refere-se a um processo de preparação de grânulos de substâncias activas contendo fibras alimentares, que consiste em granular uma mistura das referidas substâncias activas com maltodextrinas ramificadas, representando as referidas maltodextrinas ramificadas entre 3 e 13% em peso da mistura a granular. A invenção refere-se, também, à utilização dessas maltodextrinas ramificadas como ligantes de granulação de substâncias activas.

Por "maltodextrinas ramificadas" deverá entender-se no âmbito da presente invenção, as maltodextrinas descritas no pedido de patente EP 1006128 de que a sociedade Requerente é titular.

Essas maltodextrinas ramificadas apresentam entre 15 e 35% de ligações glucosídicas 1-6, um teor em açúcares redutores inferior a 20%, um índice de polimolecularidade inferior a 5 e uma massa molecular média em número Mm, pelo menos, igual a 4500 g/mole.

Na presente invenção deverá entender-se por "substâncias

activas" os compostos que apresentam interesses alimentares e/ou farmacêuticos, tais como, por exemplo, os compostos do tipo amido, derivados de amido (tais como os produtos de hidrólise ácida ou enzimática do amido ou os produtos de hidrogenação dos referidos hidrolisados de amido), os açúcares, mas igualmente, os compostos do tipo edulcorantes intensos, as enzimas, as vitaminas ou os princípios activos farmacêuticos, tomados só ou em combinação, que não apresentem pouca ou nenhuma aptidão particular para a granulação.

As substâncias, tais como as proteínas, nomeadamente as proteínas de soja, não são visadas na presente invenção porque elas apresentam, naturalmente, propriedades de coagulação classicamente vantajosas para a sua granulação.

No domínio alimentar, essas substâncias activas podem ser mais particularmente os polissacáridos ou os oligossacáridos do tipo dextrinas, maltodextrinas, polidextrose ou fruto-oligossacáridos, mas também os polióis, tais como por exemplo o sorbitol, o xilitol, o manitol, o lactilol, o maltitol, o eritritol e o isomalte.

Conhece-se a utilização dessas substâncias activas enquanto tais, mas igualmente como agente de espessamento para outras substâncias activas, tais como os edulcorantes intensos, preparados por síntese química do tipo sacarina, aspartame, acessulfame K, ciclamato, esteviósido, sucralose, neotame ou alitame.

No domínio farmacêutico pode ser desejado utilizar esses agentes de espessamento em associação com, por exemplo, princípios activos farmacêuticos, tais como os analgésicos

antipiréticos, como a aspirina e os seus derivados, os derivados do paraminofenol (tais como o paracetamol) ou os derivados da pirazolona.

As operações de granulação são habitualmente postas em prática para valorizar a forma de pó dessas substâncias activas ou essas misturas de substâncias activas dado que, por razões técnicas e económicas, procura-se regularmente aumentar a sua granulometria.

São atribuídas duas razões principais para essa nova formulação:

- a primeira é essencialmente comercial, na medida em que o grânulo possui uma melhor apresentação ou é mais fácil de manipular pelo utilizador,
- a segunda razão é estritamente técnica, porque um grânulo entra mais facilmente num processo de fabrico racional, em termos de facilidade de transporte, de melhor escoamento, de ausência de formação de poeiras, de melhor homogeneidade em mistura com outras substâncias...

No entanto, é extremamente raro poder-se tentar comprimir directamente uma substância activa ou uma mistura de substâncias activas, sobretudo se estas se referirem a doses muito baixas.

É, por conseguinte, necessário formular esses compostos, e recorrer, para constituir o excipiente, a ajudantes (também denominados ligantes de granulação) de modo a conferir ao comprimido final um certo número de qualidades, mais de índole mecânica do que funcional.

São habitualmente postas em práticas duas técnicas para se obter um grânulo: a técnica de granulação por via húmida e técnica de granulação por via seca.

No caso da técnica de granulação por via húmida, o produto a granular, quer naturalmente húmido pelo seu processo de fabrico a montante, quer artificialmente húmido por um solvente (água ou solvente orgânico), apresenta-se sob a forma pastosa no momento da granulação.

São classicamente realizados dois processos para granular em via húmida: os processos mecânicos e os processos físicos.

Os processos mecânicos consistem em processos, bem conhecidos do especialista na técnica de raspagem, de granulação sobre rotor ou extrusão.

São preferidos, no entanto, os processos de granulação física que utilizam uma tecnologia de granulação mais natural do produto (e portanto menos agressiva), quer por granulação do produto sobre ele próprio, quer sobre uma amostra.

Os geradores da granulação propriamente dita são a força centrífuga, a força centrípeta ou a gravidade universal, associada a um ligante de granulação, classicamente constituído por água, solução do produto a granular, álcoois ou verniz...

O produto a granular é, assim, posto em movimento numa cuba, por exemplo graças a um fluxo de ar pulverizado, ou sobre um disco esférico ou com um rotor de lâminas (de acordo com o produto e o efeito a obter).

O produto a granular recebe em permanência uma pulverização de ligantes de granulação sob a forma líquida que asseguram a aglomeração.

Este processo permite, assim, realizar uma mistura homogénea por contacto directo entre o produto a granular e o ligante de granulação. A mistura íntima dos dois componentes é assim facilitada.

Uma espátula rotativa horizontal pode efectuar em seguida a esterroada dos aglomerados grossos.

Nesse processo, de longe o mais apreciado pelo especialista na técnica, é no entanto necessário que o ligante de granulação, uma vez posto em solução, apresente uma viscosidade adequada, *i. e.:*

- uma viscosidade suficientemente baixa para permitir o bombeamento fácil da solução contendo o ligante de granulação, para evitar os problemas de obturação à saída dos tubos de injeção, para favorecer a formação de gotículas finas e assegurar uma repartição homogénea na cuba de granulação,
- uma viscosidade suficientemente elevada para permitir que o composto faça o seu papel de ligante de granulação.

Quanto à técnica de granulação por via seca, esta consiste numa operação dita de compactagem do pó a granular, podendo esta operação ser efectuada em turbinas simples, compactadores ou em reactores sob vácuo.

Recomendam-se processos do tipo «fritura» que conduzem à fusão superficial das partículas em contacto, o que conduz a uma granulação por aglomeração.

Recomendam-se igualmente técnicas ditas «de aglomeração por hibridação» que consistem em associar estritamente de forma mecânica duas partículas distintas de tamanho diferente, em geral numa relação de 1 a 10, de forma a que as pequenas partículas se venham a incrustar em descontinuo à superfície da maior ou que constituam um filme contínuo que englobe toda a esfera.

Esta tecnologia é preferida no caso em que é necessário preparar grânulos de princípios activos termo-sensíveis, uma vez que é sabido que este processo gera apenas um aquecimento mínimo, favorecendo as reacções mecânico - químicas que permitem assegurar uma boa coesão dos grânulos.

Os ligantes de granulação, em função da sua granulometria inicial, podem ter esse papel de partículas de grande tamanho que permitem fixar substâncias activas que apresentam, classicamente, uma menor granulometria.

A associação directa entre partículas de substâncias a granular e ligantes de granulação é, por conseguinte, favorecida.

O inconveniente da técnica de granulação por via seca é que a fase ulterior de calibragem gera uma produção importante de finos.

A técnica de granulação húmida apresenta a vantagem de não

fazer finos ou, quando o faz, em proporções muito fracas.

Contudo, a adopção de uma ou de outra via depende, sobretudo, da natureza da substância activa a granular e, muito particularmente, do seu comportamento durante as operações de granulação.

De seguida, as definições da via e do ligante de granulação para granular a referida substância activa permite orientar as qualidades físicas e mecânicas do grânulo obtido, *i. e.*, do seu diâmetro médio, sua densidade, sua aptidão de escoamento, sua humidade residual e sua friabilidade.

Os primeiros trabalhos interessaram-se pelas qualidades próprias dos ligantes de granulação de certas substâncias activas, isso com o objectivo de não se tornar necessária a adição de ligantes de granulação exógenos susceptíveis de alterar a qualidade da referida substância activa a granular (tais como os vernizes ou os álcoois adiante citados).

Procedeu-se, por conseguinte, à granulação da substância activa com um ligante de granulação constituído por uma solução diluída nesta mesma substância activa.

Por exemplo, VELASCO *et al*, em *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21 (10), 1235-1243, 1995, descreveram as propriedades de escoamento dos pós de maltodextrinas susceptíveis de serem utilizadas como vector de compressão directa.

De acordo com eles, o parâmetro do pó inicial é, com efeito, de importância primordial para a sua formulação.

Certas maltodextrinas, por pouco que apresentem de propriedades de escoamento satisfatórias, podem todavia ser vantajosamente utilizadas para a granulação de outros compostos, tais como princípios activos de interesse farmacêutico.

VELASCO *et al.* mediram os parâmetros de densidade desordenada, de compressibilidade, de ângulo de repouso dinâmico e, sobretudo, de aptidão para escoamento de quatro pós de maltodextrinas comercializadas pela sociedade GRAIN PROCESSING CORP.

VELASCO *et al.* têm sobretudo mostrado que essas maltodextrinas apresentam aptidões para escoamento completamente diferentes, em função do parâmetro designado por «índice de fricção» do pó das maltodextrinas consideradas.

Certas maltodextrinas são contudo satisfatórias, enquanto que outras, tais como a MALTRIN[®] M 150, não passam mesmo pelo dispositivo de medição da aptidão do escoamento.

Esta grande heterogeneidade de comportamento das referidas maltodextrinas não favorece, por conseguinte, a sua utilização incondicional de granulação, e facilita apenas parcialmente a sua selecção como ligantes de granulação.

As outras substâncias activas como os açúcares, os polióis, os edulcorantes intensos e as enzimas não possuem aptidões particulares à granulação.

Os cristais de xilitol ou de manitol não apresentam, por exemplo, qualquer aptidão à compressão directa, tal como os edulcorantes intensos como o aspartame.

Para estas substâncias activas particulares, um ligante de granulação exógeno é, por conseguinte, indispensável para a sua formulação em grânulos.

A patente US 5583351 descreve um processo de preparação de um produto denso à base de aspartame sob forma de pó, que não apresenta os inconvenientes do edulcorante inicial, *i. e.*, a sua fraca dissolução em água, a sua tendência em formar poeiras ou a sua forte faculdade de absorver a humidade.

Não se trata de granular o aspartame enquanto tal, mas de proceder, por técnicas de centrifugação, de extrusão, esferonização ou de atomização, à granulação do aspartame com um ligante constituído por maltodextrinas, dextrinas, goma arábica, polioliol, polidextrose ou amido solúvel.

Todavia, é necessário introduzir até 40% desse ligante de granulação. No caso em que as maltodextrinas são escolhidas como ligantes de granulação, é preciso que se realizem as misturas contendo 15 a 25% em peso.

Um outro inconveniente desse ligante de granulação é de que ele não apresenta nenhuma mais valia nutricional à substância activa a granular.

Foi então proposto fabricar grânulos dessas substâncias activas, incorporando-lhes fibras alimentares.

Os efeitos das fibras alimentares de certos derivados de amido solúveis foram, por conseguinte, desenvolvidos, sendo os efeitos das fibras resultantes da combinação de reacções de hidrólise e de reacções de transglucosilação que conferem aos

referidos derivados de amido propriedades idênticas às fibras dietéticas (em ENGLYST e CUMMINGS, American Journal of Clinical Nutrition, 1997, 45, pp 423-431).

É desta forma que no pedido de patente JP n° 2000-37169, se descrevem as preparações edulcorantes intensas (aspartame, sacarina, sucralose, neotame e seus derivados) de fraco valor energético, pouco viscosos e contendo funções fisiológicas.

Essas novas preparações de aspartame com teor reduzido em calorias são grânulos que contêm o aspartame com, pelo menos, 30% em peso, ou mesmo 50% em peso de fibras trazidas pelas dextrinas indigestíveis.

Os processos de granulação descritos na patente JP n° 2000-37169 consistem em atomizar uma solução aquosa mista de uma dextrina indigestível e de um edulcorante intenso ou a criar um núcleo de dextrinas indigestíveis sobre o qual se vem vaporizar o referido edulcorante intenso.

Todavia, nestes dois processos, as dextrinas indigestíveis devem ser introduzidas em grande concentração, e é mesmo recomendado introduzir as referidas dextrinas indigestíveis nas proporções que atinjam a quase totalidade da mistura.

É, com efeito, reconhecido que esses edulcorantes intensos são substâncias activas que actuam em doses pequenas, sendo considerado que o seu poder adoçante é até 130 a 8000 vezes superior à da sacarose.

Essas dextrinas indigestíveis são, por conseguinte, utilizadas como suporte das substâncias activas e não como

ligantes de granulação. Estão apenas destinadas à granulação de substâncias activas que actuam em quantidades muito pequenas.

No pedido de patente US 2002/0146.487, descreve-se o revestimento de proteínas de soja com uma fina camada de hidratos de carbono não digestíveis, seguido de uma fase de granulação com a lecitina.

Todavia, esse processo tem por objectivo o fabrico de grânulos de proteínas de soja facilmente dispersáveis.

As proteínas de soja apresentam, com efeito, desde logo, excelente aptidão para a granulação (cf o TOFU que é uma proteína de soja aglomerada).

O processo de revestimento é realizado de forma a impedir a penetração dos hidratos de carbono no interior do aglomerado de proteínas, e a lecitina é escolhida pelas suas propriedades surfactantes utilizadas habitualmente para favorecer a dispersibilidade das proteínas.

Nenhum destes componentes é, por conseguinte, utilizado neste pedido de patente como ligante de granulação, bem pelo contrário.

De tudo anteriormente exposto, ressalta que não existe processo de granulação simples que realize um ligante de granulação que permita apresentar, por sua vez, uma solução aos esforços tecnológicos de preparação de grânulos de substâncias activas em termos de estabilidade mecânica (aptidão de escoamento, friabilidade, dissolução rápida em água, compressão) e de conferir aos grânulos obtidos propriedades nutricionais

suplementares (por exemplo, efeito de fibras alimentares) sem que seja necessário realizar quantidades importantes do referido ligante de granulação. É mérito da sociedade Requerente ter conseguido conciliar estes objectivos dificilmente conciliáveis imaginando e elaborando, por meio de numerosas pesquisas, um processo simples de preparação de grânulos de substâncias activas contendo fibras alimentares.

O processo de preparação de grânulos de substâncias activas que contêm fibras alimentares de acordo com a invenção, consiste em granular as referidas substâncias activas misturando-as com maltodextrinas ramificadas que apresentam entre 15 e 35% de ligações glucosídicas 1-6, um teor em açucares redutores inferior a 20%, um índice de polimolecularidade inferior a 5 e uma massa molecular média em número Mn ou ainda igual a 4500 g/mole, constituindo as referidas maltodextrinas ramificadas entre 3 e 13% em peso da mistura a granular.

Essas maltodextrinas ramificadas apresentam um carácter de indigestão que tem como consequência diminuir o poder calórico impedindo a sua assimilação ao nível do intestino delgado. Constituem, por conseguinte, uma fonte de fibras alimentares indigestíveis.

A título indicativo, a sua taxa de fibras insolúveis é, geralmente, superior a 50% em matéria seca, valor determinado de acordo com o método AOAC nº 985-29 (1986).

Além disso, o fraco teor em moléculas de baixo grau de polimerização das referidas maltodextrinas ramificadas contribui igualmente para a sua reduzida caloricidade.

O seu teor elevado de ligações glucosídicas 1-6 tem por consequência baixar o seu poder cariógeno reduzindo a sua assimilação pelos microrganismos da cavidade bucal.

Essa taxa elevada de ligações 1-6 confere-lhe, igualmente, pré-bióticas bastante particulares: verifica-se de facto que as bactérias do *caecum* e do cólon do homem e dos animais, tais como as bactérias butirógenas, lácticas ou propriónicas metabolizam os compostos fortemente ramificados.

Por outro lado, essas maltodextrinas ramificadas favorecem o desenvolvimento das bactérias bifidógenas em detrimento das bactérias indesejáveis. Resultam assim propriedades bastante benéficas para a saúde humana.

A sociedade requerente verificou que a incorporação das referidas maltodextrinas ramificadas em mistura com substâncias activas permite preparar grânulos das referidas substâncias activas apresentando, por sua vez, excelentes propriedades mecânicas e físicas, mas por outro lado, permite constituir uma adição de fibras indigestíveis nas aplicações em que os ligantes de granulação clássico não sejam pretendidos. Todas as maltodextrinas ramificadas descritas no pedido de patente EP 1.006.128 são adequadas para a preparação dos grânulos de substâncias activas de acordo com a invenção.

De acordo com uma variante preferida, estas apresentam um teor em açúcares redutores compreendido entre 2 e 5% e uma massa molecular em número compreendida entre 2000 e 3000 g/mole.

De acordo com uma outra variante vantajosa, a totalidade ou parte dessas maltodextrinas ramificadas são hidrogenadas.

Para a realização do processo de preparação de grânulos de substâncias activas contendo fibras alimentares de acordo com a invenção, escolhe-se incorporar de 3 a 13% maltodextrinas ramificadas na mistura a granular.

A sociedade Requerente efectuou um primeiro juízo técnico, escolhendo pôr em pratica maltodextrinas ramificadas nas proporções clássicas de um ligante de granulação, uma vez que está estabelecido no estado da técnica que os grânulos contendo fibras alimentares se entendem como grânulos contendo uma grande proporção das referidas fibras, em detrimento da substância activa a granular.

A sociedade Requerente verificou, assim, que o poder do ligante de granulação dessas maltodextrinas ramificadas pode ser estabelecido em doses compreendidas entre 3 e 13% em peso da mistura final, de um modo preferido, em doses de 5% em peso.

Para além disso, tal como é conhecido do especialista da técnica de granulação de pós, é indispensável que o ligante de granulação apresente uma excelente aptidão para a dispersão em solução e uma viscosidade adaptada aos problemas técnicos dos materiais utilizados.

A sociedade Requerente efectuou, então, um outro pré juízo técnico relativo à utilização das maltodextrinas ramificadas como ligantes de granulação, dado que como será exemplificado em seguida, uma classificação relativa das viscosidades das fibras solúveis disponíveis no mercado indica que as maltodextrinas ramificadas utilizadas estão incluídas de entre as soluções mais viscosas da sua categoria.

De modo surpreendente e inesperado, constatou-se que essa viscosidade não incomoda de forma alguma a colocação das substâncias activas, qualquer que seja o processo de granulação escolhido.

Num primeiro modo preferencial de realização do processo de acordo com a invenção, as substâncias activas a granular são escolhidas de entre o grupo constituído pelos amidos e derivados de amido.

Numa primeira variante, os derivados de amido são escolhidos de entre o grupo constituído pelas dextrinas, dextrinas indigestíveis, maltodextrinas e maltodextrinas ramificadas.

A sociedade Requerente constatou, com efeito, que de modo surpreendente e inesperado, as maltodextrinas ramificadas utilizadas como ligantes de granulação permitem reforçar vantajosamente a coesão dos grânulos constituídos por agentes de espessamento, não obstante eles próprios serem classicamente escolhidos como ligantes de granulação.

Como ilustração dessa excelente aptidão de actuar como ligantes de granulação desses agentes de espessamento particulares, a sociedade Requerente conseguiu estabilizar o comportamento reológico dos pós de maltodextrinas ramificadas elas próprias, tal como será exemplificado em seguida.

Numa segunda variante, os derivados de amido são os hidrolisados de amido hidrogenados ou os produtos de conversão dos hidrolisados de amido hidrogenados, mais particularmente os polióis, mais particularmente ainda, os polióis escolhidos de

entre o grupo constituído por sorbitol, manitol, xilitol e maltitol.

Como ilustração da aptidão das maltodextrinas ramificadas em actuar como ligantes de granulação dos polióis, foram efectuados ensaios escolhendo dois polióis particularmente difíceis de granular, *i. e.*, o xilitol e o manitol, tal como será exemplificado em seguida.

Num segundo modo preferido de realização do processo de acordo com a invenção, as substâncias activas a granular são escolhidas de entre o grupo constituído por açúcares, edulcorantes intensos, enzimas, vitaminas e princípios activos farmacêuticos.

A sociedade Requerente escolheu granular as substâncias activas pondo em prática, de um modo preferido, as técnicas de granulação por via húmida.

Um primeiro modo preferido de granulação de acordo com a invenção, consiste, por conseguinte, em:

- preparar-se uma mistura de substâncias activas em pó com maltodextrinas ramificadas igualmente em pó de modo a que as referidas maltodextrinas ramificadas representem entre 3 e 13%, de um modo preferido, cerca de 5% em peso seco em relação à matéria seca total da mistura,
- introduzir-se água à razão de 5 a 20%, de um modo preferido, à razão de 10% em peso da mistura assim preparada, do modo a obter-se uma mistura homogénea de pós húmidos,

- agitar-se mecanicamente a mistura homogénea de pós húmidos assim obtida num misturador-granulador equipado com uma grelha de calibragem,
- recolher-se e secar-se os grânulos à saída da referida grelha.

O primeiro passo deste primeiro processo de granulação consiste assim em misturar a substância cativa granulada com 3 a 13%, de um modo preferido, na ordem de 5% em peso seco, de maltodextrinas ramificadas.

Esta operação efectua-se por qualquer meio conhecido do especialista na técnica. Pode igualmente ser escolhido misturar-se os dois componentes da mistura num misturador planetário do tipo KENWOOD.

O segundo passo consiste em preparar-se uma mistura homogénea de pós húmidos. Esta operação efectua-se com a introdução de água à razão de 5 para 20%, de um modo preferido, à razão de 10% em peso da mistura.

O terceiro passo consiste em granular-se essa mistura homogénea de pós húmidos num misturador-granulador equipado com uma grelha de calibragem. Pode escolher-se realizar este passo num granulador por via húmida do tipo FGS de ERWEKA.

No último passo deste processo, os grânulos obtidos são então secos e, em seguida, calibrados na referida grelha de calibragem.

Um segundo modo preferido de granulação de acordo com a

invenção, consiste por conseguinte em:

- preparar-se uma solução de maltodextrinas ramificadas a uma matéria seca compreendida entre 10 e 50%, de um modo preferido a uma matéria seca de cerca de 25%,
- pulverizar-se num secador-granulador a solução de maltodextrinas ramificadas assim obtida sobre o pó de substâncias activas, representando as maltodextrinas ramificadas entre 3 e 13%, de um modo preferido cerca de 5% em peso seco da matéria seca total da mistura,
- recuperar-se e secar-se os grânulos assim obtidos.

O primeiro passo deste segundo processo de granulação consiste, portanto, em preparar-se desde logo uma solução de maltodextrinas ramificadas, com uma matéria seca compreendida entre 10 e 50%, de um modo preferido, com uma matéria seca de 25%.

As propriedades naturais de dissolução rápida das maltodextrinas ramificadas superiores às das maltodextrinas ramificadas equivalentes padrão, favorecem a sua colocação em solução com uma tal matéria seca.

O segundo passo consiste em pulverizar a solução de maltodextrinas ramificadas assim obtida sobre o pó de substâncias activas, representando as maltodextrinas ramificadas entre 3 e 13%, de um modo preferido, 5% em peso seco da matéria seca total da mistura. Esta operação pode ser vantajosamente realizada num secador granulador de leito de ar fluidizado do tipo STREA-1 da AEROMATIC munido de um tubo de injeção.

A sociedade Requerente constatou, assim, que não obstante a viscosidade dinâmica relativa da solução de maltodextrinas preparada, esta não apresentou qualquer problema:

- de bombeamento da solução desse ligante de granulação,
- de pulverização à saída dos tubos de injeção do líquido na massa de partículas de substâncias activas em movimento no granulador misturador,
- de heterogeneidade da mistura do produto,
- de disparidade na repartição das gotículas do ligante de granulação projectado.

O terceiro passo deste processo consiste, por fim, em recolher e em secar os grânulos assim obtidos, por qualquer meio conhecido do especialista na técnica.

Esta aptidão de granular facilmente essas diferentes substâncias activas conduz, naturalmente, em se utilizar e propor as maltodextrinas ramificadas apresentando entre 15 e 35% de ligações glucosídicas 1-6, um teor em açúcares redutores inferior a 20%, um índice de polimolecularidade inferior a 5 e uma massa molecular média em número M_n , pelo menos, igual a 4500 g/mole como ligante de granulação para a preparação de grânulos de substâncias activas.

Outras características e vantagens da presente invenção surgirão claramente da leitura dos exemplos abaixo indicados que visam ilustrar a invenção sem todavia a limitar.

Exemplo 1

A determinação da viscosidade relativa das soluções de fibras solúveis disponíveis no mercado, susceptíveis de comportarem como ligante de granulação um componente nutricional aos grânulos de substâncias activas foi realizada da forma abaixo indicada.

A viscosidade desses diferentes produtos foi medida por meio de um reómetro rotativo de deformação imposta ARES (RHEOMETRIC SCIENTIFIC) equipado com uma geometria do tipo cone - plano. Aplicou-se um gradiente de corte ao produto, e mediu-se a força (binário de rotação) necessário para o corte. As medições das viscosidades (η) são expressas em Pa.s face à relação entre a força e o gradiente de corte. O sistema de medição é termostático, e a temperatura é mantida a $\pm 0,1$ °C.

Prepararam-se soluções a uma matéria seca de 25% de cada uma das fibras comerciais, e efectuou-se a medição da viscosidade das referidas soluções à temperatura de 20 °C.

O quadro I abaixo apresenta a viscosidade relativa das maltodextrinas ramificadas escolhidas como ligantes de granulação de acordo com a invenção, em relação a polidextrose, dextrinas indigestíveis, fructo-oligossacáridos e galacto-oligossacáridos disponíveis no comércio.

Fixou-se o índice de viscosidade em 1 para as maltodextrinas ramificadas apresentando um teor em açúcares redutores compreendido entre 2 e 5% e uma massa molecular em número compreendida entre 2000 e 3000 g/mole utilizadas na invenção.

Quadro I. Classificação relativa das viscosidades das fibras solúveis do mercado

Nome da fibra solúvel	Fabricante	Tipo de molécula	Índice de viscosidade
LITESSE II	CULTOR	Polidextrose	0,6
PINE FIBER	MATSUTANI	Dextrina indigestível	0,4
LITESSE I	CULTOR	Polidextrose	0,3
LITESSE III	CULTOR	Polidextrose	0,2
ACTILIGHT 950 P	BEGHIN MEIJI	Fructo- -oligossacárido	0,2
CUP OLIGO P	NISSHIN SEITO	Galacto- -oligossacárido	0,2
RAFTILOSE P95	ORAFTEI	Fructo- -oligossacárido	0,2

Pode verificar-se, claramente, que as maltodextrinas ramificadas utilizadas na presente invenção apresentam o índice de viscosidade mais elevado da sua categoria, o que faz com que as mesmas não sejam naturalmente destinadas a serem utilizadas como ligantes de granulação.

Exemplo 2

Para ilustrar a capacidade das maltodextrinas ramificadas de poderem agir como ligantes de granulação, realiza-se a granulação sobre elas mesmas, as referidas maltodextrinas ramificadas descritas no exemplo 1.

Essa capacidade das maltodextrinas ramificadas agirem como ligante de granulação deverá permitir melhorar as suas propriedades físicas e mecânicas, ou seja, de apagar as falhas do pó de maltodextrinas ramificadas de partida, nomeadamente em termos de produção de poeiras.

Prepara-se uma solução de maltodextrinas ramificadas a 25% de matéria seca (25 g de maltodextrinas ramificadas com 75% de água).

Colocou-se 475 g de um pó de maltodextrinas ramificadas com um tamanho médio de partícula de 77 μm na taça do secador granulador de leito de ar fluidizado do tipo STREA-1 da AEROMATIC munido com um tubo de injeção.

Pelo ar pulsado na base da referida taça, mete-se em suspensão o pó a uma temperatura de 60 °C. Pulveriza-se em seguida a solução de maltodextrinas ramificadas a um débito de 4 mL/minuto a uma pressão de 1 bar.

Os grânulos recolhidos após 25 a 30 min de tempo de demora, são recolhidos e secos no referido granulador durante 30 minutos a 60 °C. Os grânulos são, em seguida, calibrados numa peneira de 1250 μm de tamanho de malha.

Mede-se em seguida a granulometria, a aptidão para escoamento, a densidade areada e a comprimibilidade dos grânulos obtidos. Realiza-se, igualmente, um teste de poeiras a fim de apurar a coesão dos referidos grânulos.

A medição do tamanho dos grânulos é aqui efectuada através de um granulómetro laser LS da marca COULTER®, expresso pela

média aritmética dos tamanhos das partículas (μm) obtidas.

O escoamento dos grânulos é determinado por um teste "funil" de acordo com o método de farmacotecnia 2.9.16 da Farmacopeia Europeia, 3ª edição, e que consiste em medir a velocidade de escoamento, expressa em segundos, de 100 g de grânulos depositos num funil em que as dimensões são atribuídas precisamente nesse método.

A densidade areada é medida por um teste de proveta, que consiste em utilizar uma proveta de 250 mL, graduada em cada 2 mL. Introduce-se sem obstrução 100 g de grânulos pesados com uma precisão de 0,5% na proveta seca. Lê-se, em seguida, o volume aparente não obstruído V_0 estimado a 1 mL aproximadamente.

A densidade areada aqui medida corresponde à relação do peso dos grânulos (aqui 100 g) sobre o volume medido na proveta (V_0).

A medição da comprimibilidade consiste em determinar a força, expressa em Newton, que corresponde à resistência ao esmagamento de comprimidos medida num durómetro SCHLEUNIGER 2E.

Esses comprimidos, produzidos numa prensa alternativa FROGERAIS / SVIAC equipada com punções côncavos de 13 mm de diâmetro, a partir de uma mistura de 99,5% de grânulos de acordo com a invenção e 0,5% de estearato de magnésio, possuem uma forma cilíndrica de faces convexas (raio de curvatura de 13 mm), um diâmetro de 13 mm, uma espessura de 6 mm e um peso igual a 0,771 g, ou seja, um volume de $0,571 \text{ cm}^3$, e uma massa volumétrica aparente de $1,35 \text{ g/cm}^3$.

O teste de poeiras consiste, por fim, em medir a aptidão de um grânulo em libertar partículas finas num fluxo de ar calibrado. Utilizou-se para essa medição um aparelho HEUBACH-DUSTMETER montado na sua configuração de tipo II. Introduz-se no aparelho 100 g de grânulos, e submete-se a um fluxo de ar a um débito de 8 L/minuto durante 5 min, a uma temperatura de 20 °C.

As partículas finas transportadas por esse fluxo de ar são recolhidas num filtro de papel que é em seguida pesado. O teste de poeiras consiste, portanto, em determinar o peso das partículas finas depositadas na superfície do filtro.

O quadro II abaixo apresenta os resultados obtidos sobre os grânulos de maltodextrinas ramificadas de acordo com a invenção (grânulos A), em comparação com o pó de maltodextrinas ramificadas de partida. Em testemunho, figuram os resultados das análises realizadas sobre os grânulos (grânulos B) obtidos tomando como ligante de granulação uma maltodextrina particular, comercializada pela sociedade Requerente sob o nome de marca LYCATAB[®] DSH como excipiente de granulação por via húmida, em vez das maltodextrinas ramificadas e seguindo-se um processo exactamente igual ao seguido para se obter os grânulos A.

Quadro II. Resultados das análises dos grânulos obtidos

	Maltodextrinas ramificadas de partida	Grânulos A	Grânulos B
Granulometria (μm)	77	160	136,5
Escoamento dos pós (s)	8	9	10
Massa volumétrica aparente (g/mL)	0,375	0,393	0,387
Comprimibilidade (N)	250	190	195
Teste de poeiras (g)	0,0925	0,0221	0,0325

A granulação das maltodextrinas ramificadas sobre si próprias permite reduzir, destacadamente, as poeiras geradas pela manipulação dos pós de maltodextrinas ramificadas de partida, permitindo ao mesmo tempo obter grânulos em que a aptidão para escoamento, a densidade e a comprimibilidade estão em conformidade com os padrões exigidos para um ligante de granulação eficaz, dado que os valores são equivalentes aos obtidos com o LYCATAB[®] DSH.

Exemplo 3

Realiza-se a granulação de xilitol cristalino comercializado pela sociedade Requerente sob o nome de marca XYLISORB[®] 300 (granulometria média de 175,8 μm) com as maltodextrinas ramificadas do exemplo 1, nas mesmas condições das que são descritas no exemplo 2.

O quadro III abaixo apresenta os resultados das análises efectuadas sobre os grânulos de xilitol preparados com as maltodextrinas ramificadas como ligantes de granulação (grânulos C), em comparação com o pó de xilitol de partida.

Em testemunho, figuram os resultados das análises realizadas sobre os grânulos obtidos tomando igualmente o LYCATAB® DSH como ligante de granulação por via húmida, em vez das maltodextrinas ramificadas (grânulos D).

Quadro III. Resultados das análises dos grânulos obtidos

	XYLISORB® 300 de partida	Grânulos C	Grânulos D
Granulometria (µm)	175,8	229	256
Escoamento dos pós (s)	Infinito	11	13
Massa volumétrica aparente (g/mL)	0,583	0,578	0,521
Comprimibilidade (N)	ND*	130	120
Teste de poeiras (g)	0	0,0014	0,0024
ND*: Não Detectável			

A granulação do xilitol com a ajuda das maltodextrinas ramificadas como ligantes de granulação, bem como a granulação realizada com o LYCATAB® DSH, permite conferir ao xilitol propriedades de escoamento que ele não possui de forma alguma. Essa granulação é, além disso, a única forma de conferir ao xilitol uma comprimibilidade satisfatória.

Deverá contudo notar-se que, para além da sua contribuição suplementar em fibras alimentares, as maltodextrinas ramificadas utilizadas como ligantes de granulação permitem melhorar o escoamento dos grânulos de xilitol e limitar um pouco mais a formação de poeiras, em relação ao LYCATAB® DSH tido como ligante de granulação clássico.

Exemplo 4

Realiza-se a granulação de manitol cristalino com as maltodextrinas ramificadas do exemplo 1.

Mistura-se 950 g de manitol cristalino comercializado pela sociedade Requerente sob a designação MANNITOL P60 (granulometria média de 60 μm) com 50 g de um pó de maltodextrinas ramificadas num misturador planetário do tipo KENWOOD à velocidade mínima durante 5 minutos.

Adiciona-se água à razão de 10 partes de água por 100 partes da mistura assim obtida, e continua-se a misturar durante 10 minutos.

A granulação é, em seguida, realizada num granulador por via húmida do tipo FGS da ERWEKA equipado com uma grelha de 1000 μm , e seguindo as especificações do construtor.

Os grânulos obtidos são, em seguida, secos num secador de leito de ar fluidizado de laboratório AEROMATIC do tipo STREA 1 a uma temperatura de 60 °C durante 30 minutos. Os grânulos são, em seguida, calibrados na referida grelha de calibragem de 1000 μm (grânulos E).

Realiza-se como testemunho, nas mesmas condições operatórias, uma granulação do MANNITOL P60 com 5% de LYCATAB[®] DSH como excipiente de granulação húmida (grânulos F).

Os resultados das medições comparativas dos grânulos obtidos com esses dois ligantes em termos de densidade de pó, de tempo de escoamento e de comprimibilidade, efectuadas nas condições idênticas às dos exemplos 2 e 3, são indicados no quadro IV abaixo.

As medições da granulometria são efectuadas no presente caso numa peneira electromagnética de laboratório FRITISH do tipo ANALYSETTE 3, e são expressas em diâmetro médio das partículas (tamanho de 50% das partículas totais).

Quadro IV. Resultados das análises dos grânulos obtidos

	Manitol P60 de partida	Grânulos E	Grânulos F
Diâmetro médio (μm)	60	860	860
Escoamento dos pós (s)	infinito	13	13
Massa volumétrica aparente (g/ml)	0,588	0,540	0,550
Comprimibilidade (N)	ND*	80	80

A granulação do manitol cristalino com as maltodextrinas ramificadas como ligantes de granulação permite obter grânulos em que a aptidão para escoamento, a densidade e a comprimibilidade estão em conformidade com os padrões exigidos para um ligante de granulação eficaz, dado que os valores são

equivalentes aos obtidos com o LYCATAB[®] DSH. A natureza intrínseca das maltodextrinas ramificadas como fibras alimentares pode, assim, ser plenamente valorizado para além das suas propriedades como ligantes de granulação.

Lisboa, 30 de Março de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de grânulos de substâncias activas contendo fibras alimentares, caracterizado por consistir em granular as referidas substâncias activas em mistura com maltodextrinas ramificadas apresentando entre 15 e 35% de ligações glucosídicas 1-6, um teor em açúcares redutores inferior a 20%, um índice de polimolecularidade inferior a 5 e uma massa molecular média em número Mn, pelo menos, igual a 4500 g/mole, constituindo as referidas maltodextrinas ramificadas entre 3 e 13% em peso da mistura a granular.
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por as referidas substâncias activas serem escolhidas de entre o grupo consistindo de amidos e derivados de amido.
3. Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por os derivados de amido serem escolhidos de entre o grupo consistindo de dextrinas, dextrinas indigestíveis, maltodextrinas e maltodextrinas ramificadas.
4. Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por os derivados de amido serem hidrolisados de amido hidrogenados, ou produtos de conversão dos hidrolisados de amido hidrogenados, mais particularmente os polióis, ainda mais particularmente os polióis escolhidos de entre o grupo consistindo de sorbitol, manitol, xilitol e maltitol.
5. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por as referidas substâncias activas serem escolhidas de entre

o grupo consistindo de açúcares, edulcorantes intensos, enzimas, vitaminas, e os princípios activos farmacêuticos.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por compreender os seguintes passos:

- preparar-se uma mistura de substâncias activas em pó com maltodextrinas ramificadas em pó de modo a que as referidas maltodextrinas ramificadas representem entre 3 e 13%, de um modo preferido cerca de 5% em peso seco em relação à matéria seca total da mistura,
- introduzir-se água à razão de 5 a 20%, de um modo preferido à razão de 10% em peso da mistura assim preparada, do modo a obter-se uma mistura homogénea de pós húmidos,
- agitar-se mecanicamente a mistura homogénea de pós húmidos assim obtida num misturador-granulador equipado com uma grelha de calibragem,
- recolher-se e secar-se os grânulos à saída da referida grelha.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por compreender os seguintes passos:

- preparar-se uma solução de maltodextrinas ramificadas a uma matéria seca compreendida entre 10 e 50%, de um modo preferido a uma matéria seca de cerca de 25%,
- pulverizar-se num secador-granulador a solução de maltodextrinas ramificadas assim obtida sobre o pó de substâncias activas, representando as maltodextrinas ramificadas entre 3 e 13%, de um modo preferido cerca de 5% em peso seco da matéria seca total da mistura,

- recuperar-se e secar-se os grânulos assim obtidos.
8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por as maltodextrinas apresentarem entre 15 e 35% de ligações glucosídicas 1-6, um teor em açúcares redutores inferior a 20%, um índice de polimolecularidade inferior a 5 e uma massa molecular média em número Mn, pelo menos, igual a 4500 g/mole, serem utilizadas como ligante de granulação de substâncias activas.
 9. Utilização de maltodextrinas apresentando entre 15 e 35% de ligações glucosídicas 1-6, um teor em açúcares redutores inferior a 20%, um índice de polimolecularidade inferior a 5 e uma massa molecular média em número Mn, pelo menos, igual a 4500 g/mole, como ligante de granulação de substâncias activas.

Lisboa, 30 de Março de 2007