



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

**(21) PI 0718761-0 A2**



(22) Data de Depósito: 05/11/2007  
(43) Data da Publicação: 03/12/2013  
(RPI 2239)

**(51) Int.Cl.:**  
B01J 2/22  
B07B 1/24  
B07B 7/06  
A61K 9/20  
A61J 3/06  
A61J 3/10

**(54) Título:** "MÉTODO PARA PRODUIZIR GRÂNDULOS (57) **Resumo:**  
A PARTIR DE UM PÓ, MASSA DE GRANULADO,  
PROCESSO PARA PREPARAR UM TABLETE,  
TABLETE, APARELHO PARA GRANULAÇÃO A SECO,  
DISPOSITIVO DE FRACIONAMENTO, E, USO DE UM  
APARELHO OU DISPOSITIVO."

**(30) Prioridade Unionista:** 10/11/2006 FI 20060990,  
21/12/2006 FI 20061146, 02/07/2007 FI 20070521, 02/07/2007 FI  
20070521

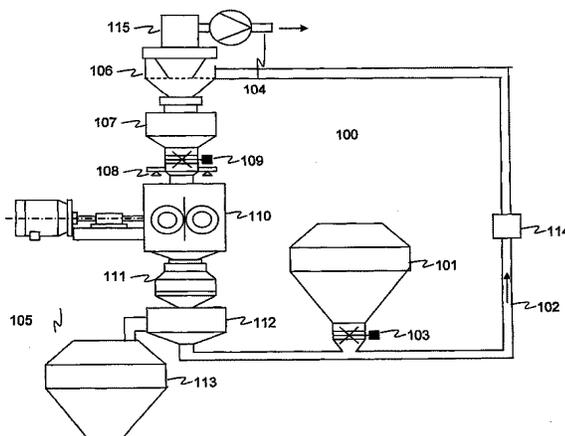
**(73) Titular(es):** Atacama Labs Oy

**(72) Inventor(es):** Erkki Heilakka, Giovanni Politi

**(74) Procurador(es):** Momsen, Leonardos & Cia.

**(86) Pedido Internacional:** PCT FI2007000265 de 05/11/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/056021 de  
15/05/2008



“MÉTODO PARA PRODUZIR GRÂNULOS A PARTIR DE UM PÓ, MASSA DE GRANULADO, PROCESSO PARA PREPARAR UM TABLETE, TABLETE, APARELHO PARA GRANULAÇÃO A SECO, DISPOSITIVO DE FRACIONAMENTO, E, USO DE UM APARELHO OU  
5 DISPOSITIVO”

### **CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO**

A invenção se refere aos grânulos e tabletes e métodos e aparelho para sua produção.

### **FUNDAMENTO DA INVENÇÃO**

10           Tabletes são uma das formas de liberação freqüentemente mais empregadas para a maioria das preparações medicinais. Essa situação pode ser explicada pelo fato que essa forma de dosagem permite uma dosagem precisa do componente ativo da formulação medicinal. Além disso, manuseio e acondicionamento são mais fáceis e a vida de prateleira e estabilidade  
15 dessas preparações são geralmente melhores do que aquelas de outras formulações.

Os mesmos argumentos também explicam a razão porque tabletes são freqüentemente usados como meio para outras aplicações tais como alimentos, produtos de confeitaria, aromas ou adoçantes, detergentes,  
20 corantes ou produtos fitossanitários.

Uma grande quantidade sólida de massa de granulado, a qual é necessária para fabricar tabletes, pode ser fabricada usando dois processos principais, granulação a úmido ou granulação a seco. Tabletes podem também ser fabricados usando compressão direta. Compressão direta se refere ao  
25 próprio processo de fabricação de tabletes em vez da preparação do material de partida.

Na granulação a úmido, componentes são tipicamente misturados e granulados usando um aglutinante úmido. Os granulados úmidos são então peneirados, secos e opcionalmente moídos antes comprimir em

tabletes. Granulação a úmido é usada extensivamente na indústria farmacêutica embora tenha provado ser um método difícil, principalmente porque os líquidos necessários no processo de fabricação dos grânulos e tabletes freqüentemente têm um efeito adverso nas características dos ingredientes farmacêuticos ativos (APIs) e/ou no produto final tal como um tablete.

Granulação a seco é usualmente descrita como um método de esmagamento controlado de pós pré-compactados densificados ou por secagem ou passagem do material entre dois rolos contra-giratórios. Mais especificamente, componentes em pó que podem contêr partículas muito finas são tipicamente misturados antes de ser compactados para produzir massas duras as quais são então moídas e peneiradas antes da adição de outros ingredientes e compressão final para formar tabletes. Porque substancialmente nenhum líquido é usado no processo de granulação a seco, os problemas relacionados à granulação a úmido são evitados. Embora granulação a seco possa em muitos casos parecer ser a melhor forma de produzir produtos tais como tabletes contendo APIs, ela tem sido relativamente pouco usada por causa dos desafios em produzir o tipo desejado de grânulos assim como o gerenciamento do material granulado no processo de fabricação. Métodos de granulação a seco conhecidos, assim como problemas conhecidos relacionados aos mesmos são bem descritos em artigos científicos, tal como o artigo de revisão “Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications” escrito por Peter Kleinebudde e publicado em *European Journal of Pharmaceutics and Biofarmaceutics* 58 (2004) nas páginas 317-326.

Compressão direta é geralmente considerada o processo mais simples e mais econômico para produzir tabletes. Entretanto, ela pode somente ser aplicada em materiais que não necessitam ser granulados antes de formar os tabletes. Compressão direta requer somente duas etapas principais, isto é, a mistura de todos os ingredientes e a compressão dessa mistura.

Entretanto, compressão direta é aplicável a somente um número relativamente pequeno de substâncias como os ingredientes dos tabletes freqüentemente necessários para ser processados por alguma técnica de granulação para torná-  
5 los compressíveis e/ou para melhorar sua homogeneidade e capacidade de fluxo.

Um componente de um tablete é usualmente descrito como sendo ou um excipiente ou um ingrediente ativo. Ingredientes ativos são normalmente aqueles que provocam um efeito farmacêutico, químico ou nutritivo e eles estão presentes no tablete somente na quantidade necessária  
10 para fornecer o efeito desejado. Excipientes são ingredientes inertes que são incluídos para facilitar a preparação das formas de dosagem ou para adaptar as características de liberação dos ingredientes ativos, ou para outros propósitos secundários para aqueles dos ingredientes ativos.

Excipientes podem ser caracterizados de acordo com sua  
15 função na formulação como, por exemplo, lubrificantes, agentes de deslizamento, cargas (ou diluentes), desintegrantes, aglutinantes, sabores, adoçantes e corantes.

Lubrificantes são intencionados para melhorar a ejeção do tablete comprimido da matriz do equipamento que produz o tablete e para  
20 evitar grudar nos furos.

Agentes de deslizamento são adicionados para melhorar o fluxo do pó. Eles são tipicamente usados para ajudar a mistura de componente a preencher a matriz uniformemente e igualmente antes da compressão.

Cargas são ingredientes inertes algumas vezes usadas como  
25 agentes de volume de modo a diminuir a concentração do ingrediente ativo na formulação final. Aglutinantes em muitos casos também funcionam como cargas.

Desintegrantes podem ser adicionados às formulações de modo a ajudar os tabletes a desintegram quando eles são colocados em um

meio líquido e então liberam o ingrediente ativo. As propriedades de desintegração usualmente são baseadas na capacidade do desintegrante de inchar na presença de um líquido, tal como água ou suco gástrico. Esse inchaço rompe a continuidade da estrutura do tablete e assim permite que os  
5 diferentes componentes entrem na solução ou na suspensão.

Aglutinantes são usados para manter junta a estrutura dos tabletes. Eles têm a capacidade de aglutinar juntos os outros ingredientes após forças de compressão suficientes terem sido aplicadas e eles contribuem para a integridade do tablete.

10 Encontrando os excipientes adequados para APIs particulares e determinando o processo de fabricação adequado para a combinação de excipientes e APIs pode ser um trabalho que consome tempo que pode encurtar o processo de projeção de um produto farmacêutico, tal como um tablete significativamente, mesmo em anos.

15 Ambos os métodos de granulação a úmido e a seco da técnica anterior podem produzir pontes sólidas entre partículas dentro dos grânulos que podem ser indesejáveis, por exemplo, em que eles levam a características do tablete insatisfatoriamente subseqüentes. As pontes sólidas podem provocar fundição parcial, endurecimento dos aglutinantes ou cristalização de  
20 substâncias dissolvidas. Fundição parcial pode, por exemplo, ocorrer quando alta força de compactação é usada nos métodos de granulação a seco. Quando a pressão no processo de compactação é liberada, cristalização das partículas pode ocorrer e aglutina as partículas juntas. Introdução de partículas endurecidas é comum em granulações a úmido farmacêuticas quando um  
25 aglutinante é incluído no solvente de granulação. O solvente forma ligações líquidas e o aglutinante irá endurecer ou cristalizar sob secagem para formar pontes sólidas entre as partículas. Exemplos de aglutinantes os quais podem funcionar nessa forma são polivinilpirrolidona, derivados de celulose (por exemplo, carboximetilcelulose) e amido pré-gelatinizado. Substâncias, por

exemplo, lactose, as quais podem dissolver durante um processo de granulação a úmido podem subseqüentemente cristalizar sob secagem agindo como um aglutinante para endurecimento.

5 Forças eletrostáticas podem também ser importantes para provocar coesão do pó e a formação inicial de aglomerados, por exemplo, durante mistura. Em geral, elas não contribuem significativamente para a resistência final do granulado. Forças de Van der Waals, entretanto, podem ser cerca de quatro ordens de magnitude maiores que as forças eletrostáticas e podem contribuir significativamente para a resistência dos grânulos, por exemplo, aqueles produzidos por granulação a seco. A magnitude dessas 10 forças aumenta conforme a distância entre as superfícies da partícula diminuem.

Em adição a revelação de um processo de fabricação prático para um produto farmacêutico, validação do processo de fabricação é 15 essencial. Validação significa que o processo deve ser capaz de seguramente produzir um resultado previsível e consistentemente aceitável em cada momento do processo que é usado. Métodos de granulação a úmido são bastante desafiadores para gerenciar a esse respeito. O processo de granulação a úmido é freqüentemente bastante vulnerável a pequenas mudanças nas 20 condições de fabricação. Por exemplo, variações no teor de umidade do amido no processo de fabricação após secagem podem produzir um tablete que é muito higroscópico ou o qual tem uma vida em prateleira reduzida. Quando um produto farmacêutico está sendo desenvolvido em condições laboratoriais, as condições podem ser controladas relativamente facilmente. 25 Entretanto, as condições disponíveis em meios de produção em massa são tipicamente menos precisamente controláveis assim tornando a validação do processo de fabricação uma tarefa difícil e que consome tempo. O mesmo pode ser dito sobre métodos de compressão direta onde a qualidade do produto final depende das propriedades físicas do API e excipientes. Uma

pequena mudança em tais propriedades pode resultar, por exemplo, na segregação e problemas de capacidade de fluxo.

Por causa das questões de validação do processo e fabricação relacionados aos métodos de compressão direta e granulação a úmido, é  
5 desejável, particularmente na indústria farmacêutica, usar técnicas de granulação a seco sempre que possível. Entretanto, os métodos de granulação a seco conhecidos na técnica anterior produzem grânulos que são raramente usáveis em um processo de fabricação de tablete. Parâmetros do modelo de processo conflitantes freqüentemente levam a compromissos onde algumas  
10 qualidades do produto granulado resultante podem ser boas, mas outras qualidades são deficientes ou ausentes. Por exemplo, as características de fluxo dos grânulos podem ser insuficientes, a não homogeneidade dos grânulos pode provocar segregação no processo de fabricação ou no encapsulamento em tabletes, ou alguns dos grânulos podem exibir dureza  
15 excessiva, todos os quais podem tornar o processo de formação do tablete muito difícil, lento e algumas vezes impossível. Alternativamente ou adicionalmente, as características de desintegração dos tabletes resultantes podem ser sub-ótimas. Tais problemas comumente se referem à não-homogeneidade e estrutura do grânulo da massa de granulado produzida pelo  
20 compactador. Por exemplo, a massa pode ter uma percentagem muito alta das partículas finas ou alguns grânulos produzidos pelo compactador podem ser muito densos para formação eficaz do tablete.

É também sabido na técnica que de modo a se obter tabletes uniformes a massa a se tornar tablete deve ser homogênea e deve ter boas  
25 características de fluxo.

Nos processos de granulação a seco tal como compactação por rolo, a massa resultante não é geralmente homogeneamente fluente, por exemplo, por causa da presença de grânulos relativamente grandes (1-3 mm) e densos juntos com partículas muito pequenas (por exemplo, 1-30

micrômetros). Isso pode provocar segregação já que os grânulos grandes, tipicamente densos e/ou duros da técnica anterior fluem em uma forma diferente para as partículas finas quando a massa de granulado é transportada no processo de fabricação, por exemplo, durante a formação dos tabletes. Por causa da segregação, é freqüentemente difícil de assegurar a produção de tabletes aceitáveis. Por essa razão, na técnica existem alguns dispositivos conhecidos em que as pequenas partículas e algumas vezes as maiores partículas são separadas do resto dos grânulos com a ajuda de um dispositivo de fracionamento tal como (um conjunto de) peneiras que vibram. Esse processo é geralmente complicado e barulhento e o resultado é uma massa relativamente homogeneamente fluente onde os grânulos são duros e difíceis de comprimir em tabletes. Além disso, o processo de separar pequenas partículas dos grânulos se torna muito difícil se o material é pegajoso e o tamanho da peneira não é grande o bastante. Geralmente nesse processo as aberturas da peneira devem ter uma dimensão mínima de pelo menos 500  $\mu\text{m}$ .

Outro problema o qual ocorre nos métodos de granulação a seco da técnica anterior é a dificuldade de preparação. No estágio de desenvolvimento, uma massa piloto a qual é representativa da massa de produção. Assim, as forças de compactação e os parâmetros de compactação usados em escala laboratorial podem ser muitos diferentes daqueles usados em escala de produção. Como conseqüência, as propriedades, por exemplo, capacidade de fluxo da massa de produção, podem ser muito diferentes daquelas as quais tem sido preparadas em um equipamento piloto. Um método de peneiração aplicável em escala laboratorial é peneiração a ar. Uma peneira a ar convencional envolve passar um pó através de uma malha de tamanho definido de modo a excluir partículas abaixo do tamanho específico (os grânulos desejados são retidos acima da malha e as partículas rejeitadas passam abaixo). Ar é passado através da malha para carregar as partículas finas. O problema com as peneiras a ar da técnica anterior é que sua

capacidade não é suficiente para produção industrial de massa de granulado. Além disso, as peneiras a ar que contam com o tamanho de malha na separação de material rejeitado freqüentemente excluem pequenos grânulos desejáveis da massa de granulado aceitável ao separar as partículas finas da  
5 massa. Ainda, grânulos frágeis podem romper no processo de peneiração onde partículas com tamanhos menores são sugadas através das aberturas da peneira.

Pedido de patente WO 99/11261 revela grânulos granulados a seco que podem compreender API somente. No método revelado no pedido,  
10 uma peneira ar conhecida na técnica anterior é usada para separar partículas finas (partículas e grânulos menores que 150 ou 125 micrômetros) dos grânulos compreendendo até 100% de API. A peneiração utiliza uma peneira cujo tamanho de malha é cerca do tamanho máximo de partículas rejeitáveis, por exemplo, 150 micrômetros. Parece que os grânulos da revelação têm sido  
15 criados usando forças de compactação relativamente altas já que a proporção de partículas finas (menores que 125 micrômetros) após compactação é no máximo 26% (ver tabela 1). O método resulta, seguindo a peneiração, em uma massa de granulado homogênea fluente que poderia ser esperada compreender geralmente grânulos duros e que substancialmente é desprovido  
20 de grânulos e partículas menores que 150 ou 125 micrômetros.

Patente U.S 4.161.516 ensina uma composição para tratar doença das vias respiratórias usando grânulos ou tabletes moles para administração por inalação. O método da patente é adequado para produzir grânulos que são moles o bastante para romper em uma corrente de ar.

25 Patente U.S 6.752.939 ensina um método e um aparelho para prever a adequação de uma substância para granulação a seco por um compactador de rolo usando pequenos tamanhos de amostra.

Patente U.K 1.558.153 revela um método para produzir material corante orgânico de partículas finamente divididas para comprimir

ditas partículas finamente divididas para produzir uma massa coerente de material, cominuindo dita massa coerente de material, e recuperando material granulado na faixa de tamanho de partícula de 100-1000 microns de dito material cominuado. As partículas mais finas são removidas por fluxo de ar.

5                   Revelou-se um método melhorado de produzir grânulos e tabletes. O método é aplicável a uma grande variedade de substâncias em pó sólidas, por exemplo, APIs e excipientes, assim como produtos não farmacêuticos, por exemplo, aqueles usados nas indústrias química e alimentícia.

## 10                   **BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO**

De acordo com a invenção, nós fornecemos um método para produzir grânulos a partir de um pó, em que uma baixa força de compactação é aplicada ao pó para produzir uma massa compactada compreendendo uma mistura de partículas finas e grânulos e separando partículas finas dos grânulos arrastando as partículas finas em uma corrente de gás.

15                   O método irá tipicamente ainda compreender a etapa de coletar os grânulos. Como explicado abaixo, o método pode tipicamente ser realizado como um processo contínuo.

20                   Adequadamente, o processo é realizado na ausência substancial de líquido.

25                   O pó, por exemplo, os APIs e/ou excipientes usáveis na indústria farmacêutica, a ser usados no processo de granulação da invenção, geralmente compreende partículas finas. Ainda, o pó pode tipicamente ter um tamanho de partícula médio de menos que 100, 50 ou 20 micrômetros. As partículas finas no pó podem tipicamente ter um tamanho de partícula mínima de 2, 5 ou 10  $\mu\text{m}$  e tamanho de partícula máxima de 150, 100 ou 75  $\mu\text{m}$ . Os inventores acreditam que as idéias inventivas do método revelado aqui podem ser aplicáveis para formar grânulos também de pó cujo tamanho de partícula mínima é menor que o tamanho de partícula mínima típica mencionada acima,

por exemplo, 0,001, 0,01 ou 1  $\mu\text{m}$ .

O tamanho de partícula médio pode ser medido, por exemplo, usando um conjunto de peneiras. No caso de pós muito finos, também microscopia pode ser usada para analisar as tamanho de partículas. A  
5 capacidade de fluxo de tais pós é geralmente insuficiente para, por exemplo, propósitos de formação de tablete. Um método exemplar para determinar a capacidade de fluxo suficiente de uma massa é revelado na descrição detalhada da figura 9.

Então, “partículas finas” ou “finos” são partículas individuais  
10 tipicamente tendo um tamanho de partícula médio menor que 100, 50 ou 20 micrômetros e um tamanho de partícula máxima de 150, 100 ou 75  $\mu\text{m}$ .

Quando várias partículas finas (por exemplo, 3, 5, 10 ou mais) aglomeram para formar grânulos de tamanho de partícula máxima de 150, 100 ou 75  $\mu\text{m}$ , eles são referidos como pequenos grânulos. Grânulos maiores que  
15 o tamanho de partícula máxima são referidos como “grânulos aceitáveis”. Aqueles grânulos que permanecem após partículas finas e/ou pequenos grânulos terem sido arrastados pela corrente de gás, são chamados “grânulos aceitos”.

A baixa força de compactação pode ser fornecida, por  
20 exemplo, usando um compactador de rolo. O compactador de rolo pode ser acompanhado por uma tela de esmagamento de floco opcional ou outros dispositivos, por exemplo, moinho giratório ou oscilante, adequado para produzir grânulos do material compactado. A etapa opcional de empregar uma tela de esmagamento de floco ou outro dispositivo irá, se necessário,  
25 preparar o material para separação das partículas finas e/ou pequenos grânulos de outros grânulos.

Assim, tipicamente a força de compactação é aplicada ao pó por um processo compreendendo o uso de um compactador de rolo para gerar uma tira de pó compactado a qual é dividida para produzir grânulos, por

exemplo, por meio de um esmagador de floco. O esmagador de floco ou dispositivo similar pode permitir o tamanho maior de grânulos a ser controlados, por exemplo, passando-os através de uma peneira. O tamanho da abertura da tela de esmagamento de floco pode ser, por exemplo, 0,5 mm, 1,0 mm ou 1,2 mm.

A baixa força de compactação pode ser ajustada para ser mínima tal que pelo menos um, cinco, dez ou quinze por cento da substância em pó se torna grânulos aceitáveis durante etapas de compactação e/ou fracionamento, enquanto que o resto do material permanece partículas finas e/ou pequenos grânulos.

Se a força de compactação usada é muito baixa, inventores têm observado que os grânulos aceitos pelo processo podem ser muito frágeis para, por exemplo, propósitos de formação de tablete. Tais grânulos podem também ser muito grandes, por exemplo, maiores que 3 mm. Grânulos frágeis podem não fluir bem o bastante ou ser duros o bastante para ser manuseados, por exemplo, em um processo de formação de tablete.

A baixa força de compactação máxima pode ser ajustada de modo que 75% ou menos, 70% ou menos, 65% ou menos, 50% ou menos ou 40% ou menos, do pó é compactada em grânulos aceitáveis e o resto permanece como partículas finas e/ou pequenos grânulos. A baixa força de compactação máxima é tipicamente até 500%, 250% ou 150% de uma baixa força de compactação mínima.

Por exemplo, a força de compactação que pode estar suficientemente abaixo que 75% ou menos em peso do pó é compactada em grânulos aceitáveis tendo tamanho de partícula maior que 150  $\mu\text{m}$  (e/ou tamanho de partícula médio de 100  $\mu\text{m}$  ou mais) e o resto permanece como partículas finas e/ou pequenos grânulos.

As baixas forças de compactação máxima e mínima irão certamente depender do compactor particular e pó usados. Assim, por

exemplo, a baixa força de compactação mínima pode ser ajustada de modo que ela seja a força de compactação mínima possível, 15 kN, 20 kN ou 30 kN em um compactador de rolo Bepex Farmapaktor L200/50P Hosokawa™ (Osaka, Japão). A baixa força de compactação máxima pode também ser  
5 ajustada de modo que ela seja 80 kN ou menos, 70 kN ou menos, 60 kN ou menos ou 45 kN ou menos em um compactador de rolo Bepex Farmapaktor L200/50P Hosokawa™.

Tipicamente uma baixa força de compactação é 60 kN ou menos, por exemplo, 45 kN ou menos. Tipicamente, uma baixa força de  
10 compactação pe 16 kN ou mais.

A baixa força de compactação máxima pode ser ajustada de modo que substancialmente nenhuma ligação sólida seja formada nos grânulos da massa resultante, por exemplo, devido ao aquecimento da massa. Alguns compactadores conhecidos na técnica fornecem meios para resfriar o  
15 material compactado para aliviar as questões de aquecimento introduzidas pelo uso de altas forças de compactação. Com o método e sistema da presente invenção, essa precaução é desnecessária.

A força de compactação pode ser ajustada usando um método apropriado para o compactador empregado, por exemplo, pelo controle da  
20 taxa de alimentação no compactador.

A corrente de gás pode ser fornecida por qualquer meio adequado, por exemplo, um ventilador de sucção. A corrente de gás, por exemplo, ar, pode ser direcionada através de uma câmara de fracionamento. A corrente de gás separa pelo menos algumas partículas finas e/ou pequenos  
25 grânulos da massa compreendendo grânulos aceitáveis, pequenos grânulos e partículas finas. As partículas finas e/ou pequenos grânulos separados arrastados na corrente de gás podem ser transferidos da câmara de fracionamento para um dispositivo de separação, por exemplo, um ciclone onde o gás portador é separado das partículas finas e/ou pequenos grânulos.

As partículas finas e/ou pequenos grânulos podem então ser retornados para o sistema para imediato re-processamento (isto é, eles são re-circulados para compactação) ou eles podem ser colocados em um recipiente para posterior re-processamento.

5 Assim, convenientemente, partículas finas e/ou pequenos grânulos são separados dos grânulos aceitáveis por meio de um aparelho que compreende meio de fracionamento. Desejavelmente, o meio de fracionamento compreende uma câmara de fracionamento.

10 Como discutido em maior detalhe nos exemplos, os grandes grânulos aceitáveis que saem da câmara de fracionamento são usualmente maiores em tamanho que os maiores grânulos que entram na câmara de fracionamento. Os inventores acreditam que um processo pelo qual pequenos grânulos e/ou partículas finas aglomeram com grandes grânulos ocorre durante o transporte do material através da câmara de fracionamento.

15 Adequadamente a direção do fluxo da corrente de gás tem um componente que é contrário àquele da direção do fluxo da massa compactada em geral e grânulos aceitos especialmente. Tipicamente a direção do fluxo da corrente de gás é substancialmente contrária a (por exemplo, em torno de 150-180°C), e preferivelmente contrária àquele da direção do fluxo da massa  
20 compactada.

O gás pode, por exemplo, ser ar (adequadamente ar seco).

O meio de fracionamento pode compreender meios para guiar uma corrente de gás no meio de fracionamento, meios para colocar a massa compactada em movimento e meios para guiar partículas finas e/ou pequenos  
25 grânulos removidos arrastados na corrente de gás do meio de fracionamento, por exemplo, para re-processamento. A massa compactada pode ser colocada em movimento simplesmente pelo efeito da gravidade e/ou por meio mecânico.

Um número de meios de fracionamento são conhecidos os

quais podem ser adequados para uso na execução da invenção. Os meios de fracionamento podem, por exemplo, compreender um dispositivo de movimento, por exemplo, um dispositivo giratório, tal como um cilindro (ou cone), ao longo do eixo da qual a massa compactada é movida na corrente de gás. Movimento da massa compactada pode ser por meio gravitacional ou pode ser facilitado por meios mecânicos, ou por características do dispositivo (por exemplo, cilindro). O dispositivo giratório pode compreender pelo menos uma estrutura para guiar a massa compactada dentro do dispositivo giratório, tal como pela provisão de uma estrutura espiral. A estrutura espiral pode ser formada de canais ou defletores os quais guiam o movimento da massa compactada. Um componente de assistência ou resistência gravitacional pode ser fornecido inclinando o eixo do dispositivo giratório.

Vantajosamente o meio de fracionamento não requer passagem da massa compactada através de qualquer peneira (tal como uma peneira de malha). Peneiras têm uma tendência em romper grânulos levemente compactados, portanto, evitar o uso de uma peneira permite grânulos levemente compactados, com suas propriedades favoráveis, a ser preservados, por exemplo, para formação de tablete. Além disso, peneiras são facilmente obstruídas, as quais atrapalham o processo, especialmente quando utilizadas em operação contínua. Adicionalmente, o tamanho de cada fração de uma peneira pode variar durante o período de operação devido à obstrução transiente.

O meio de fracionamento pode conter aberturas através das quais partículas finas e/ou pequenos grânulos são arrastados. Em uma modalidade específica da invenção a corrente entra no dispositivo giratório ao longo de seu eixo (no sentido oposto ao movimento da massa compactada) e sai do dispositivo giratório através das aberturas (perfurações) nas paredes laterais do dispositivo giratório.

Como observado acima, o meio de fracionamento pode

compreender um dispositivo de movimento, por exemplo, um dispositivo giratório para mover a massa compactada no meio de fracionamento. O dispositivo de movimento pode compreender aberturas através da qual a corrente de gás flui para dentro e para fora do dispositivo giratório e através da qual as partículas finas e/ou pequenos grânulos são arrastados. As aberturas através das quais o gás flui para fora do dispositivo podem ser substancialmente maiores que as partículas finas rejeitáveis, por exemplo, pelo menos 50%, 100% ou 150% do diâmetro médio de grânulos aceitos. Em termos absolutos, as aberturas podem, por exemplo, ter uma dimensão mínima de cerca de 250  $\mu\text{m}$ , 500  $\mu\text{m}$  ou 750  $\mu\text{m}$  ou mais. Isso ajuda a evitar que aberturas sejam obstruídas mesmo quando volumes relativamente altos de partículas finas de material possivelmente pegajoso necessitam ser separadas da massa compactada. Nesse sentido, o dispositivo de movimento significativamente difere de uma peneira a ar da técnica anterior onde o tamanho da malha da peneira deve ser de cerca do mesmo tamanho como a maior partícula rejeitada. Em vez de contar com o tamanho da malha na peneiração, o dispositivo de fracionamento da invenção conta com a capacidade da corrente de gás arrastar as partículas finas da massa compactada móvel. A determinação do tamanho dos grânulos aceitáveis é obtida equilibrando sua força gravitacional (junto com outras forças, por exemplo, forças mecânicas e centrífugas) contra a força da corrente de gás.

Algumas das partículas finas e/ou pequenos grânulos podem ser aglomerados a outros grânulos no meio de fracionamento e/ou no meio de transporte pneumático por meio da influência individual ou combinada da corrente de gás portadora, forças mecânicas, forças de atração e forças eletrostáticas, por exemplo. Assim, o processo pode produzir grânulos que são maiores que aquele que é produzido pela tela de esmagamento de floco do sistema. Em algumas modalidades, o grau de aglomeração da massa compactada na fase de fracionamento pode ser significante.

O movimento da massa na corrente de gás pode ser obtido aplicando, por exemplo, uma força mecânica, força gravitacional, força centrífuga ou uma combinação dessas. Em algumas modalidades, um componente mecanicamente móvel no meio de fracionamento pode não ser necessário para realizar os benefícios da presente invenção. Em algumas modalidades, os grânulos aceitáveis caem em uma corrente de gás, por exemplo, pelo efeito da força da gravidade e partículas e grânulos inaceitáveis são movidos para pelo menos a direção parcialmente oposta pela corrente de gás.

10 Tipicamente o tempo de residência médio da massa compactada dentro do meio de fracionamento é pelo menos 2 segundos, talvez ainda pelo menos 5 segundos, embora o efeito de fracionamento desejado (incluindo qualquer efeito de aglomeração) pode ser obtido em um tempo mais curto que aquele.

15 Deve ser observado que a fração rejeitada da massa pode também conter grânulos aceitáveis. Ao permitir a reciclagem dos grânulos aceitáveis todo o aparelho pode ser tornar, por exemplo, mais eficiente e mais fácil de manter já que a obstrução do dispositivo de fracionamento pode ser mais facilmente evitada. Esses grânulos aceitáveis rejeitados podem ser transportados para o início do processo de granulação junto com o outro material rejeitado para re-processamento. Para eficiência, nós preferimos que no máximo 30, 45, 60 ou 75% de grânulos aceitáveis sejam reciclados com os finos. Os inventores não observaram qualquer efeito prejudicial sobre a massa de granulado provocado pela reciclagem. Isso é atribuível ao uso de baixa força de compactação.

20 De acordo com outra característica da invenção nós fornecemos um aparelho que compreende meios de compactação e meios adaptados para separar partículas finas e/ou pequenos grânulos de uma massa compactada arrastando as partículas finas e/ou pequenos grânulos em uma

corrente de gás, por exemplo, ar.

Assim um aparelho de acordo com a invenção pode ser caracterizado em que dito meio de fracionamento, por exemplo, que compreende um dispositivo giratório (ver, por exemplo, (401) nos desenhos) compreende pelo menos uma abertura de saída (ver, por exemplo, (511) nos desenhos) através dos quais dita corrente de gás flui para fora de dito meio dita abertura sendo grande suficiente para permitir que um grânulo tendo propriedades aceitáveis (por exemplo, capacidade de fluxo, capacidade de tabletagem, tamanho, especialmente tamanho) flua para fora de dito dispositivo.

O aparelho pode ainda compreender um meio de separação (por exemplo, um ciclone) para separar a corrente de gás das partículas removidas da massa compactada.

Um outro aspecto da invenção fornece um aparelho para granulação a seco, caracterizado em que o aparelho compreende meio de compactação capaz de produzir baixa força de compactação e meio de fracionamento adaptado para separar partículas finas e/ou pequenos grânulos de uma massa compactada arrastando as partículas finas e/ou pequenos grânulos em uma corrente de gás. O aparelho pode adequadamente compreender um compactador de rolo para gerar uma tira de pó compactado a qual é então rompida para produzir grânulos. Dito aparelho pode ser caracterizado em que dito meio de fracionamento compreende meio para mover dita massa compactada. Dito meio para mover dita massa compactada pode compreender meio para mover dita massa compactada por meio gravitacional ou mecânico. Um aparelho de acordo com a invenção pode, por exemplo, ser caracterizado em que dito meio de fracionamento compreende pelo menos uma estrutura (ver, por exemplo, (403) nos desenhos) para guiar dita massa compactada dentro de dito meio de fracionamento.

Um aparelho de acordo com a invenção pode compreender

meio para fornecer a corrente de gás em que a direção do fluxo da corrente de gás tem um componente o qual é contrário àquele da direção do fluxo da massa compactada (por exemplo, a direção do fluxo da corrente de gás é substancialmente contrária àquela da direção do fluxo da massa compactada).

5 Um aparelho de acordo com a invenção é tipicamente fornecido com um meio de fracionamento que compreende um dispositivo giratório (por exemplo, um cilindro ou cone, especialmente um cilindro) ao longo do eixo do qual a massa compactada é movida em dita corrente de gás. Movimento da massa compactada ao longo do eixo do dispositivo giratório  
10 pode ser facilitado por meio de uma estrutura espiral a qual guia o movimento da massa compactada. O meio de fracionamento, por exemplo, o dispositivo giratório pode conter aberturas através das quais as partículas finas e/ou pequenos grânulos são arrastados. Quando é desejado produzir grânulos de tamanho médio  $x$ , as aberturas podem ter uma dimensão mínima de  $0,5 x$ , ou  
15  $1,0 x$  ou mesmo  $1,5x$ . Em termos absolutos as aberturas podem, por exemplo, tem uma dimensão mínima de  $250 \mu\text{m}$ ,  $500 \mu\text{m}$  ou  $750 \mu\text{m}$ .

A invenção também fornece um dispositivo de fracionamento adaptado para separar partículas finas e/ou pequenos grânulos de uma massa compactada arrastando as partículas finas em uma corrente de gás a qual  
20 compreende um dispositivo giratório, tal como um cilindro ou cone, ao longo do eixo do qual a massa compactada é movida em dita corrente de gás e a qual o dispositivo giratório contém aberturas as quais partículas finas e/ou pequenos grânulos são arrastados.

Em uma modalidade, o dispositivo de fracionamento  
25 compreende uma câmara de fracionamento lá sendo, montada dentro da câmara, um cilindro de extremidade aberta (ou cone). O cilindro de extremidade aberta (ou cone) pode ser suportado de forma giratória em rolos. Gás portador é fornecido para dentro do cilindro de extremidade aberta (ou cone). A camisa do cilindro (ou cone) pode ser perfurada com aberturas

através das quais partículas finas e/ou pequenos grânulos são arrastados no gás portador. Como descrito em outro lugar, as partículas finas e/ou pequenos grânulos arrastados podem ser capturados para reciclagem.

5 No método e aparelho de acordo com a invenção, transporte pneumático pode ser usado. Adequadamente, o gás usado para arrastar as partículas finas na massa compactada está em comunicação fluida com o gás carregador usado para transportar materiais em operação contínua.

10 Assim, adequadamente o pó para compactação é transportado de um reservatório para o meio para aplicar força de compactação compreendendo uso de um transportador pneumática.

15 O transporte pneumático pode usar um dispositivo, por exemplo, um ciclone, para separar gás portador de partículas finas. O dispositivo pode ser, por exemplo, capaz de operação contínua em uma vazão de gás uniforme, no sentido que a corrente de gás portador usada no processo de fracionamento não é distribuída pelas mudanças de pressão, por exemplo, por choques de pressão, tal como são requeridas para manter filtros de vários tipos de abertura.

20 “Operação contínua” nesse contexto significa capacidade de operar sem manutenção ou outras interrupções por pelo menos uma hora, oito horas ou 24 horas.

Um aspecto da invenção é uma massa de granulado seca contendo grânulos obteníveis de acordo com o método da invenção.

25 De acordo com a invenção, nós também fornecemos uma massa de granulado, segundo os quais os grânulos podem ter um tamanho de partícula médio de mais que 50, 100, 200 ou 500 micrômetros, tamanho de partícula máxima de 3, 2 ou 1 milímetros e boa capacidade de fluxo. A massa pode alternativamente ou adicionalmente ter pelo menos uma, duas, três ou quatro das seguintes propriedades: ausência substancial de pontes sólidas entre partículas dentro do grânulo, boa homogeneidade, estrutura porosa dos

grânulos, proporção substancial de pequenos grânulos e/ou partículas finas na massa (tipicamente associadas com outros grânulos), boa compressibilidade e capacidade de tabletagem. Adequadamente, os grânulos têm um tamanho de partícula médio de mais que 100 micrômetros e um tamanho de partícula máxima de 3 milímetros.

Ainda, sem ser limitado pela teoria, os inventores acreditam que o produto do processo da invenção é influenciado pelos efeitos triboelétricos causados pela passagem do pó através do sistema. É sugerido na técnica anterior que pequenas partículas podem ter uma tendência a desenvolver uma carga negativa enquanto partículas maiores desenvolvem uma carga positiva (ou pelo menos uma carga menos negativa) (ver, por exemplo, o artigo “Generation of bipolar electric fields during industrial handling of powders” por Ion. I. Incullet et al., Chemical Engineering Science 61 (2006), páginas 2249-2253), por exemplo, quando transportadas por uma corrente de gás ou de outra forma movidas em uma corrente de gás. Assim, de acordo com uma modalidade contemplada da invenção, é fornecida uma massa de granulado granulada a seco, caracterizada em que ela contém grânulos tendo tipicamente um tamanho de partícula entre 50  $\mu\text{m}$  e 3 mm (por exemplo, entre 100 $\mu\text{m}$  e 3 mm) consistindo de (a) um núcleo comprimido contendo partículas finas de material associado pelas forças de Van der Waals; e (b) uma camada de revestimento contendo partículas finas e/ou pequenos grânulos de dito material associado com dito núcleo comprimido por forças eletrostáticas. De acordo com outra modalidade contemplada da invenção é fornecida uma massa de granulado granulada a seco, caracterizada em que ela contém grânulos tendo um tamanho de partícula médio entre 50  $\mu\text{m}$  e 3 mm (por exemplo, entre 100  $\mu\text{m}$  e 3 mm) consistindo de (a) um núcleo comprimido contendo partículas finas de material associado por forças de Van der Waals; e (b) uma camada de revestimento poroso contendo partículas finas e/ou pequenos grânulos de dito material. Em uma modalidade, a camada

de revestimento (b) contém em sua maioria, por exemplo, 70, 80 ou 90%, partículas finas como oposto aos pequenos grânulos. Em outra modalidade, a camada de revestimento (b) contém em sua maioria, por exemplo, 70, 80 ou 90% de pequenos grânulos como oposto às partículas finas.

5 Adequadamente o núcleo comprimido é substancialmente livre de pontes sólidas.

Tal uma massa granulada a seco pode também ser caracterizada em que o tamanho de partícula médio das partículas do material é 1 a 100  $\mu\text{m}$ , o tamanho médio do núcleo comprimido é 50 a 3000  $\mu\text{m}$ , e a  
10 relação do tamanho de partícula médio das partículas finas e/ou pequenos grânulos do material da camada de revestimento para o tamanho médio do núcleo comprimido é pelo menos 1:10, por exemplo, 1:30.

Características mais desejáveis da massa de granulado são tipicamente boa capacidade de fluxo, boa capacidade de tabletagem, boa  
15 homogeneidade, estrutura porosa dos grânulos, proporção substancial de pequenos grânulos na massa e ausência substancial das partículas finas na massa.

Para analisar o tamanho de partícula da massa de granulado, uma pilha de, por exemplo, quatro peneiras pode ser usada onde os tamanhos  
20 da abertura das peneiras são, por exemplo, 850  $\mu\text{m}$ , 500  $\mu\text{m}$ , 250  $\mu\text{m}$  e 106  $\mu\text{m}$ .

O tamanho de partícula médio do material aceito pelo meio de fracionamento pode ser calculada como a media geométrica das aberturas em diâmetro em duas peneiras adjacentes na pilha.

25 
$$d_i = (d_u \times d_o)^{0,5}$$

onde

$d_i$  = diâmetro da  $i^{\text{a}}$  peneira na pilha

$d_u$  = diâmetro da abertura através da qual partículas irão passar (procedimento da peneira  $i^{\text{a}}$ ).

$d_o$  = diâmetro da abertura através da qual partículas não irão passar (peneira  $i^a$ )

Porque não é prático contar cada partícula individualmente e calcular uma média, o tamanho de partícula médio pode ser calculada em uma base em peso. Isso pode ser feito, por exemplo, com a seguinte equação:

$$d_{gw} = \log^{-1} [\sum (W_i \log d_i) / \sum W_i]$$

O desvio padrão pode agora ser calculado como se segue:

$$S_{gw} = \log^{-1} [\sum W_i (\log d_i - \log d_{gw})^2 / \sum W_i]^{0.5}$$

Descrição mais detalhada do exemplo do método de análise do tamanho mostrado aqui está disponível em um artigo “Scott Baker and Tim Herrman, Evaluating Particle Size, Kansas State University, May 2002.”

Deve-se ter em mente que quando o tamanho de partícula da massa de granulado é analisada pelo método acima, pelo menos parte das partículas de revestimento/pequenos grânulos pode ser destacada do núcleo comprimido.

Características de fluxo, por exemplo, boa capacidade de fluxo, podem ser determinada usando um cone de extremidade aberta tendo uma abertura redonda na extremidade mais estreita do cone, por exemplo, um filtro funil. Um conjunto de tais cones e método de teste relacionado é descrito em mais detalhe com relação à figura 9.

Ausência substancial de pontes sólidas na estrutura do grânulo significa, por exemplo, estrutura onde menos que 30% ou 10% de partículas do grânulo são mantidas juntas com pontes sólidas em média. Presença de pontes sólidas na estrutura do grânulo pode ser analisada, por exemplo, usando um microscópio de varredura eletrônica. Com tal dispositivo, pode ser possível identificar partículas finas individuais na estrutura granulada assim como pontes sólidas visíveis como estruturas cristalizadas entre as partículas do grânulo.

Boa homogeneidade nesse contexto pode significar, por exemplo, uma massa de granulado que consiste de grânulos cujo desvio

padrão do tamanho de partícula médio é menor que 2,5, menor que 2,25 ou menor que 2,0. Inventores ainda acreditam que as características homogêneas da massa de granulado das modalidades da invenção podem ser pelo menos parcialmente alcançadas pela estrutura porosa dos grânulos. Por causa das

5 características homogêneas da massa, a massa pode ser transportada no processo de fabricação sem qualquer segregação significativa de material. Ainda, boa homogeneidade da massa granular pode contribuir para a boa capacidade de tabletagem da massa, por exemplo, conforme demonstrado pela menos suscetibilidade ao fenômeno de capeamento.

10 A estrutura dos grânulos aceitos, e especialmente uma camada de revestimento, pode ser geralmente porosa, isto é, grânulos densos podem estar substancialmente ausentes na massa de granulado. O núcleo do grânulo é esperado ser poroso devido ao uso de baixa força de compactação. Estrutura porosa do grânulo pode alternativamente ou adicionalmente significar, por

15 exemplo, que a superfície do grânulo pode ser observada para compreender poros e/ou pequenos grânulos e/ou pequenas partículas livremente ligadas de aproximadamente pelo menos 1, 2 ou 5 micrômetros e menos que 150, 100 ou 50 micrômetros. Por exemplo, imagens a cerca dos grânulos tendo estrutura porosa, ver figuras 2d, 2e e 2f.

20 Ausência substancial de grânulos densos significa que menos que 20 ou 10% do peso da massa resultante é grânulos densos. Grânulo denso é, por exemplo, um grânulo cuja superfície parece ser aquela não porosa, comprimida (ver, por exemplo, figura 2c).

25 A massa de granulado pode também compreender uma proporção substancial de pequenos grânulos e/ou partículas finas, possivelmente formando uma camada de revestimento em grânulos grandes a qual é livremente ligada, por exemplo, via forças eletrostáticas. Uma proporção substancial de pequenos grânulos e/ou partículas finas podem ser mais que 2%, 5% ou 10% do peso total da massa de granulado. Presença de

pequenos grânulos preferivelmente porosos e/ou partículas finas pode contribuir positivamente, por exemplo, para a capacidade de fluxo e compressibilidade da massa de granulado. Isso pode, por exemplo, levar a uma resistência à tração melhorada e/ou maior tempo de desintegração de um tablete comprimido da massa de granulado. Surpreendentemente, e contrário ao que é ensinado na técnica anterior, por exemplo, no WO 99/11261, a proporção substancial de pequenos grânulos e/ou partículas finas na massa de granulado da invenção não geralmente parecem afetar a capacidade de fluxo da massa de granulado em qualquer maneira negativa significativa.

Os inventores também revelaram que, pelo menos em alguns casos, se grânulos obtidos pelo processo da invenção são tomados e uma proporção do material de partida composto de partículas finas é adicionada de volta (por exemplo, até 15% de partículas finas é adicionada de volta a uma massa de granulado que pode já ter, por exemplo, 20% de partículas finas e/ou pequenos grânulos, por exemplo, massa do “exemplo 3 de capacidade de fluxo”), então a homogeneidade, capacidade de fluxo e capacidade de tabletagem da massa de granulado não são adversamente afetadas em uma maneira significativa. Os finos adicionados são, talvez, tomados na superfície porosa de grânulos formados pelo processo da invenção. Inventores assim acreditam que em algumas modalidades, pode ser possível usar grânulos de algumas modalidades da invenção como “grânulos carreadores” que podem absorver, por exemplo, nos poros dos grânulos até 10%, 20%, 30% ou mais de partículas finas e/ou pequenos grânulos compreendendo o mesmo material ou diferente como os grânulos carreadores. A capacidade de fluxo de tal mistura pode ser em um nível excelente, muito bom ou bom.

A massa de granulado acredita-se ter boa compressibilidade porque pelo menos a superfície dos grânulos é porosa. A compressibilidade da massa de granulado da invenção pode ser boa, isto é, ela pode ter uma relação de Hausner de mais que 1,15, 1,20 ou 1,25. A baixa força de compactação da

presente invenção pode ser ajustada de modo que a compressibilidade como indicada pela relação de Hausner mantenha-se em bom nível.

A relação de Hausner pode ser calculada usando a fórmula  $p_{\text{vibrar}}/p_{\text{massa}}$  onde  $p_{\text{vibrar}}$  representa a densidade em massa vibrada da massa de granulado e  $p_{\text{massa}}$  representa a densidade em massa perdida da massa de granulado. As densidades em massa podem ser medidas vertendo 50 mg da massa de granulado em um cilindro de vidro (por exemplo, feito por FORTUNA, modelo 250:2 ml) tendo um diâmetro interno de 3,8 mm. Após verter a massa no cilindro, o volume da massa é observado da escala do cilindro de vidro e densidade em massa perdida da massa é calculada. Para medir a densidade em massa vibrada, o cilindro de vidro é vibrado 100 vezes contra um topo de uma mesa usando uma força comparável a uma queda de uma altura de 5 cm. O volume em massa vibrada é observado da escala do cilindro de vidro e densidade em massa vibrada da massa é calculada.

Surpreendentemente, e contrário ao que foi ensinado na técnica anterior, por exemplo, em WO 99/11261 a compressibilidade da massa de granulado da invenção não geralmente exhibe qualquer influência negativa sobre a capacidade de fluxo da massa de granulado. Por exemplo, uma massa de granulado de uma modalidade da invenção com relação de Hausner acima de 1,25 geralmente exhibe características de fluxo excelentes ou muito boas.

Grânulos bem fluentes, porosos são geralmente desejados na indústria farmacêutica, por exemplo, porque é possível produzir tabletes melhorados de grânulos porosos. Tais tabletes podem, por exemplo, desintegrar substancialmente mais rápido que tabletes fabricados de grânulos densos. Ainda, tabletes comprimidos de grânulos porosos freqüentemente mostram maior resistência à tração que tabletes comprimidos de grânulos densos. Alta resistência à tração é freqüentemente desejável para tabletes como tais tabletes são mais fáceis de empacotar e transportar que tabletes

frágeis.

A massa de granulado pode ter a capacidade de tabletagem de modo que usando técnicas de formação de tablete padrões, por exemplo, usando forças de formação de tablete disponíveis em máquinas de formação de tablete amplamente usadas, é possível formá-la em tabletes tendo 5 resistência à tração de pelo menos 5N, 10N ou 15N. Resistência à tração pode ser medida, por exemplo, usando um dispositivo de medição MECMESIN™ (Mecmesin Limited, West Sussex, Inglaterra) e modelo BFG200N.

10 A massa de granulado pode compreender pelo menos um API e/ou pelo menos um excipiente usáveis em produtos farmacêuticos. Em uma modalidade a massa de granulado compreende (por exemplo, consiste de) pelo menos (por exemplo, um) API. Em outra modalidade a massa de granulado compreende pelo menos um (por exemplo, um) API e pelo menos um (por exemplo, um) excipiente.

15 Assim, a invenção também fornece um processo para preparar um tablete o qual compreende compactar uma massa de granulado granulada a seca de acordo com a invenção opcionalmente misturada com um ou mais excipientes adicionais. Dito um ou mais excipientes adicionais tipicamente compreende um lubrificante, por exemplo, estearato de magnésio. Um tablete 20 obtenível por tal um processo é outro aspecto da invenção.

De acordo com uma outra característica da invenção, nós fornecemos um tablete que compreende grânulos granulados a seco. O tablete é caracterizado em que o tablete pode ter ausência substancial de partículas de ligação com pontes sólidas dentro dos grânulos que formam o tablete. 25 Alternativamente ou ainda, o tablete pode ter pelo menos duas ou três das propriedades a seguir: alta resistência à tração, alta carga da droga, pequena quantidade de lubrificante, rápido tempo de desintegração e insensibilidade ao tempo de armazenamento.

Insensibilidade ao tempo de armazenamento pode significar,

por exemplo, que o ganho de peso do tablete em comparação a um novo tablete é menor que 2,0%, 1,5% ou 1,0% após o tablete ter sido armazenado por quatro meses em temperatura de 40°C e em umidade relativa de 75%.

Alta carga da droga significa que, por exemplo, o tablete pode compreender pelo menos 40%, 60% ou 80% de API (s) do peso total do tablete.

Rápido tempo de desintegração pode ser menor que 600, 120 ou 30 segundos quando um tablete é colocado em água de temperatura aproximadamente corporal (isto é, 37°C).

Como pode ser visto dos exemplos, tabletes da invenção os quais têm alta resistência à tração podem, todavia, ser capaz de rápida desintegração em água.

Alta resistência à tração do tablete pode ser mais que 100N, 60N, 30N ou 15N, por exemplo, como medido pelo dispositivo MECMESIN™ BFG200N.

Uma pequena quantidade de lubrificante pode ser menos que 1,0%, 0,5%, 0,3% ou 0,2% do peso do tablete. É sabido na técnica que material lubrificante tal como estearato de magnésio freqüentemente tem efeito prejudicial sobre resistência à tração, tempo de desintegração e/ou tempo de dissolução de um tablete. Ao misturar lubrificantes com grânulos da técnica anterior, o material lubrificante pode ter uma tendência a formar uma película em volta dos grânulos (densos), por exemplo. A película evita formação de ligações adequadas entre grânulos durante formação do tablete. (Ver, por exemplo, artigo “A coherent matrix model for the consolidation and compaction of na excipient with magnesium stearate” por K.A. Rietma et al., International Journal of Farmaceutics, 97 (1993), páginas 195-203). Uso de uma pequena quantidade de lubrificante com os grânulos da presente invenção pode assim contribuir positivamente para a resistência à tração e tempo de desintegração do tablete. Os inventores especulam que a superfície

possivelmente macia e porosa do grânulo da invenção pode evitar a formação de tais películas porque os grânulos podem ter uma superfície maior, mais desigual disponível para o lubrificante para associar com. Assim, as propriedades do tablete resultante podem ser ainda melhoradas.

5 O lubrificante pode ser distribuído essencialmente sobre a superfície porosa dos grânulos do tablete. O lubrificante pode, por exemplo, estar localizado essencialmente sobre a superfície e nos poros da superfície dos grânulos formando o tablete enquanto que não existe lubrificante ou pouco do mesmo dentro do núcleo do grânulo. O lubrificante pode ser  
10 distribuído, por exemplo, de modo que mais que 90, 80 ou 70% do lubrificante está localizado em uma área transversal (superfície cortada) que é menos que 10, 20 ou 30% da área seccional total de um tablete. A localização das partículas lubrificantes em uma área seccional de um tablete pode ser observada usando, por exemplo, um sistema compreendendo microscópio de  
15 varredura eletrônica e equipamento adicional capaz de identificar especialmente as partículas compreendendo material lubrificante.

O tablete pode adequadamente exibir substancialmente baixa percentagem de líquido que se liga ao hidrogênio, por exemplo, água.

Um tablete adequadamente exibe substancialmente baixa  
20 percentagem de líquido e/ou ligações de hidrogênio, lubrificante é desigualmente distribuído através do tablete e o tablete tem ainda pelo menos duas das propriedades a seguir: rápido tempo de desintegração, alta resistência à tração, alta carga da droga e baixa quantidade de lubrificante.

O tablete da invenção pode compreender excipiente que  
25 compreende amido granulado a seco. Por exemplo, ele pode compreender excipiente que compreende até 60% de amido granulado a seco.

Uma massa de granulado ou tablete da presente invenção pode tipicamente compreender no mínimo 1, 5 ou 10% (em peso) e no máximo 100, 95, 90, 80 ou 70% de pelo menos um ingrediente farmacêutico ativo. Em

algumas modalidades, dito pó contem uma quantidade de ingrediente farmacêutico ativo de pelo menos 60%, por exemplo, pelo menos 80%. A massa de granulado ou tablete pode ainda compreender no mínimo 5, 10, 20 ou 30% (em peso) e no máximo 99, 95 ou 90% de pelo menos um excipiente, por exemplo, polímero de cadeia longa, por exemplo, amido ou celulose.

Para controlar o tempo de desintegração e dissolução de um tablete da presente invenção, até 90, 70 ou 50% (em peso) de, por exemplo, metolose ou hipromelose (hidroxipropil metilceulose) pode ser adicionado à formulação. O tempo de dissolução de tal tablete pode ser pelo menos 1, 4, 8 ou 12 horas no sistema gástrico.

O perfil de dissolução de uma formulação compreendendo, por exemplo, hipromelose pode ser, por exemplo, tal que após cerca de 2 horas, de cerca de 12% a cerca de 60% do API (s) é liberado; após cerca de 4 horas, de cerca de 25% a cerca de 80% do API (s) é liberado; após cerca de 8 horas, de cerca de 50% a cerca de 100% do API (s) é liberado; após cerca de 12 horas, mais que cerca de 75% do API (s) é liberado.

Para se obter rápido tempo de desintegração para um tablete que compreende pelo menos 5, 20 ou 30% (em peso) de pelo menos um ingrediente farmacêutico ativo, o tablete pode ainda compreender no mínimo 1, 3 ou 5% e no máximo 7, 10 ou 20% (em peso) de desintegrante. Em algumas modalidades, a percentagem de desintegrante em um tablete pode ser também maior que 20%. O desintegrante pode ser, por exemplo, algum amido ou carboximetil celulose (CMC, por exemplo, Nymcel™) ou uma combinação desses. A massa de granulado ou tablete pode também compreender no mínimo 1,5 ou 10% e no máximo 60, 80 ou 94% (em peso) de carga (diluente), por exemplo, celulose microcristalina. O API, desintegrante e carga podem ser granulados juntos ou separadamente usando o método da presente invenção.

Para melhor o sabor de, por exemplo, um tablete que se

desintegra rápido (tablete que se desintegra oralmente), até 50, 70 ou 90% de adoçante, por exemplo, xilitol pode ser incluído no tablete. Se necessário, o adoçante pode ser granulado usando uma modalidade do método da presente invenção. Ainda, o adoçante pode ser granulado separadamente ou junto com pelo menos um outro componente (API ou excipiente) de uma formulação. Nós observamos que pelo menos com alguns APIs, uso de adoçante (xilitol) separadamente granulado em um tablete pode resultar em um tempo de liberação mais rápido em comparação com um tablete onde adoçante é granulado junto com outros componentes.

10 O tablete da invenção pode ter boa uniformidade do teor. Por exemplo, o desvio padrão do peso do tablete pode ser menor que 3,0%, 2,0% ou 1,0% do peso médio dos tabletes.

O método e aparelho de granulação da invenção podem ser aplicados para muitos propósitos nas indústrias farmacêutica, química e alimentícia. O método e aparelho usam baixa força de compactação e corrente de gás para formar grânulos de propriedades desejadas. A força de compactação pode ser ajustada de modo que introdução de pontes sólidas é substancialmente evitada na etapa de compactação. O método e aparelho são adaptados para tratar os grânulos do produto gentilmente para evitar rompê-los, para separar partículas finas e/ou pequenos grânulos dos grânulos aceitáveis, e opcionalmente para recircular o material rejeitado para reprocessar no sistema. O aparelho e método podem se tornar facilmente ajustáveis, controláveis e mais ou menos continuamente operáveis.

25 A distribuição do tamanho e/ou capacidade de fluxo dos grânulos produzidos pelo aparelho podem ser analisadas em tempo real e a distribuição do tamanho dos grânulos pode ser ajustada baseada na análise. Por exemplo, a tela de esmagamento do floco (ver figuras 1a e 1b abaixo) pode ser tal que o tamanho da abertura de malha usado para esmagar o floco pode ser variado usando alguns meios de ajuste. Outro parâmetro ajustável

tipicamente é a vazão do gás do dispositivo de fracionamento.

O método pode ser tornar econômico já que ele permite reprocessamento de material rejeitado com praticamente nenhum desperdício, e pode ser adaptado para fornecer rápido tratamento de grandes quantidades de material. O aparelho da presente invenção pode ser adaptado para ser facilmente limpo e reunido e o processo pode ser adaptado para ser estável e previsível assim tornando-o fácil de controlar.

Por causa da, por exemplo, homogeneidade e/ou capacidade de fluxo dos grânulos resultantes, problemas relacionadas à segregação podem ser evitadas. O método da presente invenção pode ser usado em ambas aplicações em pequena e grande escala. Assim, quando um produto, por exemplo, grânulos ou um tablete contendo API (s) forem bem sucedidamente desenvolvido sob condições laboratoriais, o tempo requerido para estabelecer um processo de fabricação em grande escala validado pode ser curto.

Porque o método e aparelho do presente sistema é capaz de granular uma variedade de pós, incluindo aqueles que consistem de 100% de APIs, é possível produzir massa de granulado de substâncias separadas em processos de granulação separados e misturar os grânulos resultantes juntos após suas granulações individuais. Granular API e excipientes separadamente antes de misturar pode ser vantajoso, por exemplo, quando matérias-primas têm tamanho de partículas muito diferentes.

Diferentes tipos de produtos finais, incluindo tabletes, suspensões orais e cápsulas podem ser fabricados da massa de granulado.

De acordo com a invenção, nós também fornecemos um processo para fabricar um tablete o qual compreende formar um tablete com um grânulo de acordo com a invenção, ou um grânulo feito usando o método da invenção.

Nós revelamos que o método da presente invenção pode ser usado para produzir grânulos de grande variedade de substâncias em pó

usáveis na indústria farmacêutica.

O método da presente invenção pode assim ser aplicável para produzir grânulos e tabletes da invenção de material que compreende APIs de uma ou múltiplas classes de APIs, as classes incluindo, por exemplo, antipiréticos, analgésicos, antiflogísticos, hipnosedativos, anti-hipnóticos, antiácidos, auxiliares de digestão, cardiotônicos, anti-arritmíacos, antihipertensivos, vasodilatadores, diuréticos, anti-úlceras, antiflatulentos, agentes terapêuticos para osteoporose, antitussígenos, expectorantes, antiasmáticos, antifúngicos, realçadores de urinação, revitalizantes, vitaminas e outros agentes oralmente administrados. APIs podem ser usados individualmente ou dois ou mais deles podem ser usados em combinação.

O método da presente invenção pode também ser aplicável para produzir grânulos e tabletes da invenção de material que compreende APIs específicos, por exemplo, paracetamol, acebutolol, metformina, fluoxetina, aspirina, aspirina com alumínio, acetaminofen, etenzamida, sazapirina, salicilamida, lactil fenetidina, isotipendila, difenilpiralinea, difenidramina, difeterol, triprolidina, tripelenamina, tonzilamina, fenetazina, metdilazina, salicilato de difenidramina, difenildisulfonato de carbinoxamina, tartrato de alimemazina, tanato de difenidramina, teoclato de difenilpiralina, napadisilato de mebidrolina, metileno disalicilato de prometazina, maleato de carbinoxamina, di-maleato de clorofenilamina, d-maleato de clorofenilamina, fosfato de difeterol, aloclamida, cloperastina, pentoxiverina (carbetapentano), tipepidina, bromidrato de dextrometorfan, fenolftalinato de dextrometorfan, hibenzato de tipepidina, fendizoato de cloperastina, fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, noscapina, sal de di-metilefedrina de sacarina, guaiacolsulfonato de potássio, guaifenesina, cafeína, cafeína anidra, vitamina B1 e derivados do mesmo, vitamina B2 e derivados do mesmo, vitamina C e derivados do mesmo, hesperidina e derivados da mesma e sais dos mesmos, vitamina B6 e os derivados do mesmo e, nicotinamida, pantotenato de cálcio,

aminoacetato, silicato de magnésio, silicato de alumínio sintético, hidrotalcita sintética, óxido de magnésio, glicinato de alumínio, produto da co-precipitação de hidróxido de alumínio/carbonato de hidrogênio, produto da co-precipitação de hidróxido de alumínio/carbonato de cálcio/carbonato de magnésio, produto da co-precipitação de hidróxido de magnésio/sulfato de alumínio de potássio, carbonato de magnésio, aluminometasilicato de magnésio, ranitidina, cimetidina, famotidina, naproxen, diclofenac, piroxicam, azuleno, indometacina, cetoprofen, ibuprofen, difenidol, prometazina, meclizina, dimenidrinato, tanato de fenetazina, fumarato de difenidramina, bromidrato de escopolamina, oxifenciclimina, diciclomina, metixeno, metilbrometo de atropina, metilbrometo de anisotropina, metilbrometo de escopolamina, brometo de metilbenactizio, extrato de beladona, iodeto de isopropamida, papaverina, ácido aminobenzóico, oxalato de céσιο, aminofilina, diprofilina, teofilina, dinitrato de isosorbeto, efedrina, cefalexina, ampicilina, sucralfato, alilisopropilacetiluréia, bromovaleriluréia, e onde (outros) sais de adição de base ou ácido farmacêuticamente aceitável dos mesmos (por exemplo, aqueles sais que são de uso comum) e outros tais ingredientes farmacêuticamente ativos descritos na Farmacopéia européia, 3<sup>a</sup> edição e um, dois ou o mais deles em combinação.

20 O método da presente invenção pode igualmente ser aplicável para produzir grânulos e tabletes da invenção do material que compreende os APIs sólidos que podem ser pobremente solúveis em água, tais como, por exemplo, agentes analgésicos antipiréticos tais como o ácido benzóico, quinino, gluconato de cálcio, dimercaprol, sulfamina, teobromina, riboflavin, 25 mefenesina, fenobarbital, tioacetazona, quercetina, rutina, ácido salicílico, pirabital, irgaporina, digitoxina, griseofulvina, fenacetina, droga do sistema nervoso, narcóticos de sedação, relaxante muscular, agente hipotensivo, antihistamínicos, antibióticos tais como acetilspiramicina, eritromicina, citasamicina, cloramfenicol, nistatina, sulfato de colistina, hormônios

esteróides tais como metiltestosterona, progesterona, benzoato de estradiol, etinilestradiol, acetato de deoxicorticosterona, acetato de cortisona, hidrocortisona, prednisolona, hormônios da gema não-esteroidais tais como dienestrol, dietilstilbestrol, clorotrianiseno, outras vitaminas solúveis em lipídeos, e onde (outros) sais da adição de base ou ácido farmacêuticamente aceitável (por exemplo, aqueles sais que são de uso comum) e outros tais ingredientes farmacêuticamente ativos descritos na Farmacopéia européia, 3ª edição e um, dois ou mais deles em combinação.

O ingrediente farmacêutico ativo pode, por exemplo, ser selecionado de acebutolol HCl, fluoxetina HCl, paracetamol, valproato de sódio, cetoprofen e metformina HCl.

O método da presente invenção pode também ser aplicável para produzir grânulos e tabletes da invenção do material que compreende os excipientes ou outros ingredientes úteis, por exemplo, na indústria farmacêutica, tais como, por exemplo, L- ácido asparágico, pó de glúten de trigo, pó de acácia, ácido algínico, alginato, alfa-amido, etil celulose, caseína, frutose, fermento seco, gel seco de hidróxido de alumínio, ágar, xilitol, ácido cítrico, glicerina, gluconato de sódio, L-glutamina, argila, croscarmelose sódica, Nimcel™, carboximetil celulose de sódio, crospovidona, silicato de cálcio, pó de canela, celulose-carmellose cristalina de sódio, silicato de alumínio sintético, amido de trigo, amido de arroz, acetato de potássio, ftalato de acetato de celulose, aminoacetato de dihidroxialumínio, 2,6-dibutil-4-metilfenol, dimetilpolisiloxano, ácido tartárico, tartrato de hidrogênio e potássio, hidróxido de magnésio, estearato de cálcio, estearato de magnésio, shalac purificada, sacarina purificada, D-sorbitol, pó de leite desnatado, talco, hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição, dextrina, tragacant pulverizado, lactato de cálcio, lactose, sacarina, amido de batata, hidroxipropilcelulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, glicose, amido parcialmente pré-gelatinizado, pululana, celulose pulverizada, pectina,

polivinilpirrolidona, maltitol, maltose, D-manitol, lactose anidra, hidrogenfosfato anidro de cálcio, fosfato de cálcio anidro, aluminometasilicato de magnésio, etil celulose, monostearato de alumínio, monostearato de glicerila, monostearato de sorbitano, carbono medicinal, amido de milho granulado, ácido di-málico e possivelmente tais outros classificados como excipiente em Artur H. Kibbe: Handbook of Pharmaceutical Exipicents, 3ª edição, e um, dois ou mais deles em combinação.

O método da presente invenção pode ser aplicável para produzir grânulos e tabletes da invenção do material que compreende desintegrantes tais como, por exemplo, carboximetil celulose, Nimcel™, carboximetil celulose de sódio, croscarmelose de sódio, celulose tal como hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição, amido tal como carboximetil de sódio do amido, hidroxipropil do amido, amido do arroz, amido de trigo, amido de batata, amido de milho, amido parcialmente pré-gelatinizado e outros classificados como desintegrantes em Artur H. Kibbe: Handbook of Pharmaceutical Exipicents, 3ª edição, e um, dois ou mais deles em combinação.

O método da presente invenção pode ser aplicável para produzir grânulos e tabletes da invenção do material que compreende aglutinantes, tais como, por exemplo, polímeros sintéticos tais como crospovidona, sacarídeos tais como sacarina, glicose, lactose e frutose, álcoois de açúcar tais como manitol, xilitol, maltitol, eritritol, sorbitol, polisacarídeos solúveis em água tais como celulosas tais como celulose cristalina, celulose microcristalina, celulose pulverizada, hidroxipropilcelulose e metil celulose, amidos, polímeros sintéticos tal como polivinilpirrolidona, compostos inorgânicos tais como carbonato de cálcio e outros classificados como aglutinantes em Artur H. Kibbe: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª edição, e um, dois ou mais deles em combinação.

Exemplos de agentes de fluidificação incluem compostos do silício tais como o dióxido de silício hidratado, anidrido silícico leve e outros classificados como agentes de fluidificação em Artur H. Kibbe: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª edição e um, dois ou mais deles em  
5 combinação.

De acordo com um outro aspecto da invenção, nós fornecemos uma massa de granulado, caracterizada em que a massa é formada em tablete e tem uma boa capacidade de fluxo e que a massa compreende pelo menos 10% de pelo menos um dos seguintes ingredientes farmacêuticos:

- 10
- acebutolol HCl,
  - cloridrato de fluoxetina,
  - paracetamol,
  - valproato de sódio,
  - cetoprofen e
- 15
- metformina HCl.

De acordo com um outro aspecto da invenção, nós fornecemos um tablete, caracterizado em que a resistência à tração do tablete é pelo menos 10N e o tablete é fabricado dos grânulos granulados a seco que compreendem pelo menos 10% (em peso) de pelo menos um dos seguintes  
20 ingredientes farmacêuticos ativos:

- acebutolol HCl,
  - fluoxetina HCl,
  - paracetamol,
  - valproato de sódio,
- 25
- cetoprofen e
  - metformina HCl.

De acordo com um outro aspecto da invenção, nós fornecemos um tablete formado pela compressão de uma massa granulada a seco que compreende 60% ou mais (por exemplo, 70% ou 80% ou mais) do ingrediente

farmacêutico ativo selecionado de paracetamol, metformina HCl, acebutolol HCl e valproato de sódio. O balanço da composição da massa granulada a seco pode, por exemplo, ser um ou mais desintegrantes selecionados do amido, celulose e derivados da celulose. De acordo com um outro aspecto da

5 invenção, nós fornecemos um tablete formado pela compressão de uma massa granulada a seco que compreende (i) grânulos que compreendem 80% ou mais (por exemplo, 90% ou mais, por exemplo, 100%) de ingrediente farmacêutico ativo selecionado de paracetamol, metformina HCl, acebutolol HCl e valproato de sódio e (ii) grânulos que compreendem um ou vários

10 desintegrantes selecionados do amido, celulose e derivados da celulose. Em ambos os casos um lubrificante pode opcionalmente ser misturado com a massa granulada a seco antes de comprimi-la em tabletes.

Em algumas modalidades, os tabletes desintegram-se na água de temperatura aproximadamente corporal, isto é, 37°C, em menos de 60

15 segundos. Para tabletes de desintegração rápida, o API adequadamente não excede 95% da composição do tablete e a composição contém pelo menos 2% do desintegrante. Os tabletes têm adequadamente uma resistência à tração de mais que 40N. Em uma modalidade os tabletes podem compreender xilitol em uma quantidade de 90% ou menos.

20 Algumas modalidades da invenção são descritas aqui, e outras aplicações e adaptações da invenção serão aparentes àqueles não versados na técnica.

### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

No seguinte, a invenção é ilustrada, mas em nenhuma maneira

25 limitada pela referência aos desenhos que acompanham em que

Figura 1a e a Figura 1b mostram aparelho exemplar de acordo com uma modalidade da invenção;

Figura 2a mostra o uso de um compactador de rolo de acordo com uma modalidade da invenção;

Figura 2b mostra o uso do compactador de rolo produzindo ambos grânulos porosos densos (de acordo com a técnica anterior) e desejáveis;

5                   Figura 2c mostra um exemplo de um grânulo produzido por um método da técnica anterior;

Figura 2d mostra um exemplo de um grânulo de acordo com uma modalidade da invenção;

Figura 2e mostra outro exemplo de grânulos de acordo com uma modalidade da invenção;

10                   Figura 2f mostra já outro exemplo de grânulos de acordo com uma modalidade da invenção;

Figura 2g ilustra um exemplo sobre formação de massa granular de uma modalidade da presente invenção;

15                   Figura 2h mostra diagramas de distribuição do tamanho de partícula de materiais mostrados na figura 2g;

Figura 2i mostra imagens da superfície de grânulos produzidos usando diferentes baixas forças de compactação de acordo com modalidades da presente invenção;

20                   Figura 3 mostra um exemplo de dispositivo de fracionamento de acordo com uma modalidade da invenção;

Figura 4 mostra um exemplo de dispositivo de fracionamento que contem um dispositivo giratório adicional usável de acordo com uma modalidade da invenção;

25                   Figura 5a e Figura 5b mostram dois componentes cilíndricos exemplares alternativos que podem ser usados no dispositivo de fracionamento mostrado na figura 4;

Figura 5c mostra um exemplo de folha de aço perfurada que pode ser usada como parte de um dispositivo giratório de acordo com uma modalidade da presente invenção;

Figura 6 mostra um arranjo de um exemplo de filtro duplo para permitir que operação contínua do sistema de uma modalidade da presente invenção;

Figura 7 mostra um exemplo de arranjo para monitorar e  
5 ajustar as características dos grânulos aceitos em tempo real;

Figura 8 mostra um exemplo de arranjo para misturar massas granuladas de substâncias separadamente compactadas, e

Figura 9 mostra um exemplo de dispositivo para determinar capacidade de fluxo de um pó ou massa de granulado.

10

### **DESCRIÇÃO DETALHADA DOS DESENHOS**

O aparelho 100 (figuras 1a e 1b) de uma modalidade da invenção compreende um dispositivo de compactação que compacta o material em pó em grânulos e um dispositivo de fracionamento que fraciona pelo menos algumas partículas finas e/ou pequenos grânulos longe dos  
15 grânulos aceitáveis. Duas alternativas diferentes para um dispositivo de fracionamento são mostradas nas figuras 1a e 1b. O dispositivo de fracionamento 112 na figura 1a é mostrado mais detalhadamente na figura 3. O dispositivo de fracionamento 112 na figura 1b é mostrado mais detalhadamente na figura 4. Os aparelhos mostrados na figura 1a e figura 1b  
20 compreendem um recipiente de alimentação de matéria- prima 101, em que o material a ser granulado é alimentado. O recipiente de alimentação é conectado a uma tubulação do transportador pneumática 102, a que o material é passado através de uma válvula de alimentação 103. Os tubos do sistema do transportador pneumática têm um diâmetro de aproximadamente 47mm e seu  
25 material pode ser, por exemplo, qualquer material plástico apropriado, por exemplo, polietileno. A válvula de alimentação pode ser uma válvula plana em forma de estrela assim chamada. Uma tal válvula é fabricada pelo fabricante de dispositivo farmacêutico italiano CO.RA™ (Lucca, Itália). Em operação, o elemento de fechamento da válvula pode ser girado 180°

alternadamente em cada direção, em que a constituição da substância em pó no recipiente pode ser evitada. O outro equipamento intencionado para carregamento contínuo da substância em pó, tal como alimentadores de compartimento, pode também ser usado.

5                   A pressão do ar que flui dentro do transportador 102 pode ser ajustada para ser menor do que aquela dos arredores. Esta pode ser obtida, por exemplo, usando um ventilador de sucção extrator 104. O ventilador de sucção é feito por BUSCH™ (Maulburg, Alemanha) e modelo Mink MM 1202 AV. O ventilador pode ser operado, por exemplo, em 1860 RPM. O gás portador de constituição pode ser fornecido através de uma conexão 105. O material alimentado do recipiente de alimentação é transportado através do transportador 102 em um dispositivo de separação 106, onde as partículas rejeitadas finas e nova alimentação do recipiente 101 são separadas do gás portador. O ventilador pode ser fornecido com os filtros (mostrados na figura 15 6) situados ao lado do dispositivo de separação. O dispositivo pode ser capaz da operação contínua. Um tal dispositivo é um ciclone. Após a etapa de separação, o pó separado cai em um recipiente intermediário 107.

                  O recipiente 107 pode ser montado em células de carga 108 para medir o peso do material. O recipiente intermediário 107 é fornecido 20 com uma válvula 109 que pode ser do mesmo tipo que a válvula de alimentação 103 do recipiente. Do recipiente intermediário 107, o pó é transferido para um dispositivo de compactação, por exemplo, compactador de rolo 110 para produzir uma tira de material compactado que é passado então a uma tela de esmagamento de floco 111 onde os grânulos são criados 25 esmagando a tira. No contexto desta invenção, compactação é considerada como a etapa do processo que produz os grânulos a ser fracionados, não obstante se uma tela separada ou o dispositivo de moagem 111 é usado ou não. A força de compactação do compactador 110 pode ser ajustada, por exemplo, alterando a taxa de alimentação da substância em pó, a velocidade

de rotação dos rolos do compactador de rolo, a pressão aplicada aos rolos do dispositivo compactador e/ou a espessura da tira resultante. A força de compactação aplicada pelo compactador pode ser ajustada a um baixo nível para se obter as propriedades desejadas da massa comprimida, por exemplo, a

5 porosidade dos grânulos resultantes e/ou a proporção de partículas finas e/ou pequenos grânulos. O compactador e a tela de esmagamento de floco são dispositivos conhecidos por uma pessoa versada na técnica. Após ter passado os dispositivos de compactação e de esmagamento do floco, o material está

10 parcialmente sob a forma de grânulos, mas parte do material ainda estará sob a forma de partículas finas e/ou pequenos grânulos. O tamanho máximo dos grânulos assim como o tamanho médio dos grânulos podem ser afetados por, por exemplo, o tamanho de malha da tela de esmagamento do floco. Deve-se observar, entretanto, que o tamanho de um grânulo pode aumentar como o resultado da aglomeração nas etapas de fracionamento e/ou etapas de

15 transporte do processo.

Em algumas modalidades (não mostradas na figura), o aparelho 100 pode compreender mais de um dispositivo de compactação, por exemplo, compactador de rolo, para melhorar, por exemplo, a capacidade e/ou capacidades de processamento contínuo do aparelho. Os dispositivos de

20 compactação podem exigir algumas paradas de serviço periódicas, por exemplo, para limpar. O aparelho 100 pode continuar a operação mesmo se um dos dispositivos de compactação está em manutenção.

O produto das etapas acima que contém partículas finas e grânulos porosos e que pode estaticamente ser carregado (por exemplo, por

25 triboeletrificação) é transportado para uma câmara de fracionamento 112. Pode haver uma ou duas, por exemplo, válvulas planas em forma de estrela entre o dispositivo de compactação e dispositivo de fracionamento para controlar o fluxo do material compactado para o dispositivo de fracionamento. O dispositivo de fracionamento divide a massa de granulado

em uma fração aceita e em uma fração rejeitada com base em como as partículas diferentes da massa são afetadas pela corrente de gás portadora que flui no dispositivo de fracionamento. A fração rejeitada passa com a corrente de gás portadora alimentada para o transportador de alimentação 102, para re-  
5 processar, e a fração aceita é conduzida em um recipiente do produto 113. Por esse meio, os grânulos do produto são tratados gentilmente e um volume relativamente grande de material que compreende na maior parte partículas finas e/ou pequenos grânulos é removido da massa.

A operação da câmara de fracionamento 112 é descrita mais  
10 detalhadamente em referência às figuras 3-6. Existem muitos dispositivos de fracionamento alternativos possíveis.

Nas modalidades mostradas na figura 1a e na figura 1b, as células de carga 108 são adaptadas ao recipiente 107. Tais sensores e outra instrumentação podem também ser arranjos em outros recipientes e  
15 componentes do sistema. Nem toda a instrumentação possível é mostrada nas figuras. Por exemplo, o transporte pneumático, se requerido, pode ser fornecido com pelo menos o um sensor 114 de diferença de pressão, a informação de que pode ser usada para controlar a operação do aparelho.

A presente invenção pode igualmente ser realizada como um  
20 processo em batelada onde a fração rejeitada não é retornada imediatamente ao sistema usando o transportador 102, mas alimentada em um recipiente do material de rejeição. Tal sistema não é descrito em detalhe, mas sua construção e uso serão prontamente aparentes àqueles versados na técnica.

O aparelho pode ser automatizado transferindo a informação  
25 recebida dos vários sensores, por exemplo, os sensores 114 de diferença de pressão, as pilhas de carga 108 e as válvulas 103 assim como a informação a respeito da velocidade de rotação e das cargas dos motores para uma unidade de controle e aplicando a lógica de controle e circuitos de controle apropriados em uma maneira conhecida para uma pessoa versada na técnica.

Controle da força de compactação do dispositivo de compactação, por exemplo, o compactador de rolo é particularmente útil, já que a estrutura do grânulo assim como a proporção de partículas finas e/ou pequenos grânulos é afetada significativamente pela força de compactação usada. A força de compactação depende de um número de parâmetros, tais como a velocidade de rotação dos rolos e a taxa de alimentação da substância em pó. Por exemplo, quanto maior a taxa de alimentação da substância em pó para uma taxa dada de rotação do rolo, maior a força de compactação será.

O material do transportador 102 pode ser, por exemplo, PVC, por exemplo, FDA PVC. Os vários componentes do sistema podem ser conectados juntos com fios elétricos para fundamentar as finalidades. Adequadamente o sistema inteiro é fundamentado.

Na figura 2a o compactador de rolo 200 compacta a massa 203 contendo matéria-prima e opcionalmente as partículas recicladas do dispositivo de fracionamento em uma tira 204, 205, 206 usando rolos 201, 202 que aplicam a força mecânica à massa a ser compactada. Dependendo da força de compactação aplicada à massa e a espessura da tira, a quantidade de massa que fica compactada em grânulos 204, 205 varia. Na massa restante 206 pode permanecer pequenos grânulos e/ou partículas finas, por exemplo, no meio da tira. Os pequenos grânulos e/ou as partículas finas não podem ser capazes de formar grânulos aceitáveis sozinhos. Entretanto, a presença de tal massa pode ter um papel positivamente de contribuição na formação de grânulos aceitáveis nas etapas de fracionamento e/ou de transporte do processo, por exemplo, através da triboeletrificação e forças eletrostáticas. Dependendo dos parâmetros de compactação e material de alimentação, tal como a espessura da tira, a proporção de partículas finas e/ou os pequenos grânulos pode variar.

Uma maneira conveniente de ajustar parâmetros de funcionamento do sistema é ajustar a força da compactação do rolo

compressor ao mínimo que produz pelo menos alguns grânulos e ajustam a velocidade de rotação (veja a descrição relativa à figura 4) do dispositivo de fracionamento ao máximo disponível (por exemplo, cerca de 100 RPM) no dispositivo de produção ROTAB™ (Warren, MI, EUA) e modelo 400EC/200 e então ajusta a vazão do gás portador de modo que os grânulos aceitáveis com características de fluxo desejadas comecem a fluir para fora do sistema. Muito pouco fluxo de gás no dispositivo de fracionamento causa a proporção de partículas finas e/ou pequenos grânulos para aumentar na massa de grânulos aceitos enquanto que o uso de um fluxo de gás muito alto faz com que uma grande proporção de grânulos aceitáveis sejam reprocessados desnecessariamente. A constituição do fluxo de gás ótimo pode ser feita manualmente ou automaticamente, por exemplo, usando a medida em tempo real do fluxo de grânulos aceitos e características daqueles grânulos. Um tal arranjo de medição é mostrado na figura 7.

A figura 2b ilustra um exemplo da criação dos grânulos densos indesejados e/ou grânulos que têm pontes sólidas 210, 211 quando uma alta força de compactação como na técnica anterior é usada. Quanto mais densos os grânulos existem na massa, menor a qualidade da massa pode ser para se tornar tablete. Embora as características de fluxo da massa resultante de usar altas forças de compactação da técnica anterior (ou a compactação repetida com baixas forças) possam ser aceitáveis mesmo sem fracionamento, a compressibilidade e/ou capacidade de tabletagem da massa podem com alguns materiais ser significativamente menores, ou algumas outras características do tablete tal como tempo de degradação pode ser indesejável. Além disso, aquecimento significativo do material na etapa de compactação do processo de granulação da técnica anterior pode ser observado conduzindo, por exemplo, à formação de pontes sólidas através da cristalização e/ou degradação de componentes dos grânulos ou características indesejáveis da massa de granulado. Já o uso de alta força de compactação tipicamente reduz

a proporção de pequenos grânulos e/ou partículas finas 206 na massa de granulado resultante. Uma percentagem muito baixa de tais pequenos grânulos e/ou partículas finas nas etapas de fracionamento e/ou transporte do processo pode adversamente afetar a qualidade dos grânulos dos grânulos  
5 aceitos resultantes.

Figura 2c mostra uma figura pelo microscópico de varredura eletrônica (SEM) de um grânulo de amido de milho denso que é produzido usando alta força de compactação (por exemplo, mais que 80 kN usando um compactador de rolo Hosokawa Bepex Pharmapaktor L200/50P) para amido  
10 de milho (produto CERESTAR™ código C\*Gel 03401, número da porção SB4944) típico dos métodos de granulação a seco da técnica anterior.

Figura 2d mostra uma figura de um exemplo de grânulo de amido poroso do mesmo amido que é produzido usando baixa força de compactação (nesse caso, 30-35 kN usando o mesmo compactador de rolo  
15 Hosokawa) e subsequente fracionamento usando corrente de gás de acordo com uma modalidade da presente invenção. Para materiais diferentes, a “baixa força de compactação” que produz grânulos porosos e “alta força de compactação” que produz quantidade inaceitável de grânulos densos e/ou grânulos com pontes sólidas podem variar. Nós observamos que a superfície  
20 do grânulo da figura 2c é menos porosa (isto é, menos densa) que o grânulo da figura 2d. Existe muito mais espaço livre (isto é, poros) entre as partículas individuais no grânulo poroso da figura 2d que no grânulo denso da figura 2c. Parece também que existe uma maior proporção de partículas livremente ligadas sobre a superfície do grânulo poroso da figura 2d que no grânulo  
25 denso da figura 2d. Ainda, o grânulo da figura 2c tem mais margens que o grânulo da figura 2d. A forma redonda do grânulo poroso pode contribuir para as boas características de fluxo da massa de granulado contendo tais grânulos. Os poros entre partículas sobre a superfície do grânulo poroso como mostrados na figura 2d podem aumentar a compressibilidade do grânulo.

Figura 2e mostra outra modalidade de grânulos da presente invenção. Imagem 250 mostra uma pluralidade de grânulos de paracetamol a 100% 251 produzidos pelo aparelho de uma modalidade da invenção. Força de compactação de 60 kN foi usada no processo de granulação. De acordo com nossa observação, paracetamol pode ser granulado usando forças de compactação mais altas que a maioria dos outros materiais. A menos que especificado diferentemente, o dispositivo de fracionamento usado no processo desse e exemplos seguintes é similar aquele descrito nas figuras 4 e 5c. Tamanho de partícula típica de grânulo 251 nessa amostra está entre 500 e 1000  $\mu\text{m}$ . Imagem 252 mostra uma figura aumentada da superfície de um de tais grânulos. Pode ser observado da imagem 252 que a superfície compactada do grânulo é coberta na maioria por pequenos grânulos 255 (por exemplo, na faixa de ca 5  $\mu\text{m}$  – 50  $\mu\text{m}$ ). Tais pequenos grânulos individuais 257 são também mostrados na imagem 256. Os pequenos grânulos 255 são relativamente livremente ligados ao grânulo 251 formando uma superfície porosa para o grânulo. Assim, embora a força de compactação usada seja maior que com materiais típicos, a superfície dos grânulos resultantes pode ser visualmente observada por ser porosa. Inventores contemplam que os pequenos grânulos e/ou partículas finas podem ter sido ligados aos grandes grânulos via forças eletrostáticas criadas, por exemplo, por triboeletrificação durante a etapa de fracionamento do processo. Os inventores contemplam ainda que a superfície porosa obtida via pequenos grânulos livremente ligados sobre a superfície do grânulo aceito pode ter uma contribuição positiva significativa para as propriedades de fluxo e capacidade de tabletagem da massa de granulado.

Figura 2f mostra já outra modalidade de grânulos da presente invenção. Imagem 260 mostra uma pluralidade de grânulos excipientes 261 compreendendo 70% de celulose microcristalina e 30% de amido de milho. Uma força de compactação de 16kN foi usada no processo de granulação.

Tamanho de partícula típica de um grânulo 261 nessa amostra está entre 500 e 1000  $\mu\text{m}$ . Imagem 262 mostra uma figura aumentada da superfície de um de tais grânulos. Pode ser observado da imagem 262 que a superfície compactada do grânulo é coberta por pequenos grânulos e/ou partículas finas 263 (por exemplo, na faixa de ca 5  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ ). Tais pequenos grânulos individuais 265 e partículas finas 266 são relativamente livremente ligados ao grânulo 261 formando uma superfície porosa para o grânulo. A proporção de pequenos grânulos (nesse exemplo, grânulos menores que 106  $\mu\text{m}$ ) era aproximadamente 20%. A capacidade de fluxo da massa foi observada por ser excelente.

Figura 2g ilustra formação de grânulos de matéria-prima compreendendo 50% de celulose microcristalina e 50% de amido de milho. Imagem 270 mostra uma imagem SEM de matéria-prima não processada. Imagem 271 mostra uma imagem SEM de massa granular compactada, mas já não fracionada. Força de compactação de 25kN foi usada no experimento. Imagem 272 mostra uma imagem SEM de massa granular aceita pelo dispositivo de fracionamento de uma modalidade da presente invenção. O aumento das imagens 270 e 271 é essencialmente similar e a imagem 272 tem 0,1 x de aumento em comparação com imagens 270 e 271. Imagem 270 mostra praticamente nenhum grânulo. Na imagem 271, atenção é dada ao tamanho relativamente pequeno dos grânulos produzidos na etapa de compactação. Grânulos na massa compactada 271 criados pelo compactador de rolo e esmagador de floco (100 e 11 nas figuras 1a e 1b) são geralmente menores que 500  $\mu\text{m}$  enquanto que a maioria dos grânulos 272 aceitos pelo dispositivo de fracionamento (ver figura 4) são maiores que 500  $\mu\text{m}$ . Essa observação surpreendente fizeram os inventores acreditarem que novos grânulos aceitáveis podem ser criados e/ou grânulos podem ainda aglomerar durante a fase de fracionamento do método de uma modalidade da presente invenção.

Figura 2h mostra gráficos de distribuição do tamanho de partícula de materiais apresentados nas imagens 271 e 272 da figura 2g. De acordo com os dados de certificação do produto de matérias-primas usadas, a distribuição do tamanho de partícula da matéria-prima (não mostrada nas

5 figuras) é tal que praticamente todas as partículas da massa são menores que 106  $\mu\text{m}$ . Quando a massa é compactada, a proporção de grânulos de tamanho aceitável aumenta levemente como mostrado na imagem 280, mas a maioria (aproximadamente 73%) das partículas são ainda menores que 106  $\mu\text{m}$ . Imagem 281 mostra que após fracionamento, a proporção de grânulos maiores

10 que 106  $\mu\text{m}$  aumenta significativamente. A fração aceita ainda contém cerca de 10% de pequenos grânulos e/ou partículas finas menores que 106  $\mu\text{m}$ . Apesar da proporção relativamente maior de pequenos grânulos e/ou partículas finas, a massa exhibe excelente capacidade de fluxo. A proporção total de grânulos aceitos da massa compactada na etapa de fracionamento era

15 aproximadamente 10%. Assim, aproximadamente 90% da massa foi rejeitada pelo dispositivo de fracionamento.

Figura 2i mostra imagens SEM de superfícies de grânulos fabricados usando modalidades da presente invenção. Forças de compactação diferentes têm sido usadas no processo de granulação. O material mostrado

20 compreende 50% de celulose microcristalina e 50% de amido de milho. Imagens 290, 292, 292 apresentam grânulos produzidos usando força de compactação de 25kN, 40kN e 60kN, respectivamente. Atenção é dada à porosidade da superfície decrescente quando a força de compactação é aumentada. Vários poros são facilmente detectáveis em grânulos de imagens

25 290 e 291 enquanto que existem maiores áreas densas no grânulo da imagem 292. A falta de poros na superfície do grânulo pode deteriorar pelo menos algumas das propriedades da massa de granulado, por exemplo, capacidade de fluxo da massa, capacidade de tabletagem da massa e/ou tempo da desintegração do tablete resultante. Assim sugere-se que a força ótima de

compactação para produzir grânulos desta matéria-prima esteja provavelmente abaixo de 60kN. Embora as imagens SEM 290, 291 não mostrem as diferenças significativas na estrutura da superfície do grânulo, massa de granulado produzida usando força de compactação de 25kN forma  
5 tabletes com maior resistência à tração e mais rápido desintegração que a massa produzida com força de compactação de 40kN.

Figura 3 mostra um exemplo de dispositivo de fracionamento para remover as partículas finas e/ou pequenos grânulos da massa de granulado 303 produzida pelo compactador. O dispositivo tem uma câmara  
10 300 que contem aberturas para propósitos diferentes. O material 301 de entrada do compactador e do esmagador de floco é alimentado através de uma ou várias aberturas 302. A gravidade faz o material 305 fluir para baixo para a abertura 304 através da qual a massa de granulado aceita 306 flui para fora do sistema em um recipiente. Da mesma abertura 304, gás portador (ar) 307 flui  
15 no sistema. O gás pode fluir no sistema também de alguma outra abertura que é posicionada tal que a partícula fina e/ou pequenos grânulos desejados que removem o efeito do fluxo do gás portador é obtido. O gás portador flui em uma direção que é diferente (em sentido contrário a) do fluxo de grânulos aceitos. Os grânulo aceitos caem fora do dispositivo de fracionamento através  
20 do tubo 304 pelo efeito da gravidade. Quando os grânulos se movem no dispositivo de fracionamento 300, as partículas finas e/ou pequenos grânulos podem aglomerar-se com outros grânulos, assim fazendo com que os grânulos cresçam mais. As partículas finas e/ou pequenos grânulos 308 são levados do dispositivo de fracionamento pelo fluxo do gás portador 309 para a abertura  
25 310. Pode haver várias aberturas para os grânulos aceitos assim como para as partículas finas e/ou pequenos grânulos rejeitados.

Figura 4 ilustra um exemplo de um dispositivo de fracionamento melhorado. Na figura, os componentes e as estruturas que residem dentro do dispositivo são extraídos usando linhas pontilhadas. O

dispositivo 400 compreende uma câmara de fracionamento e, montado dentro da câmara, um cilindro de extremidade aberta (ou dispositivo cônico, não ilustrado) 401 suportado de forma giratória nos rolos 410. A velocidade de rotação do cilindro pode ser ajustada para ser, por exemplo, o máximo disponível no dispositivo de produção ROTAB™ (Warren, MI1 EUA) e modelo 400EC/200. A camisa do cilindro ou do cone pode ser perfurada. Não há nenhuma limitação no que diz respeito ao número e a forma das aberturas possíveis ou de suas margens à exceção daquela as quais as aberturas devem ser construídas de modo que o gás (ar) junto com partículas finas arrastadas possam deixar o cilindro através delas. As aberturas podem ser, por exemplo, redondas, ovais ou em pontos. Em uma modalidade, as aberturas são redondas e foram cortadas usando técnicas de corte a laser. Em uma modalidade, o diâmetro das aberturas redondas é 1,5 mm. Um motor de movimentação 402 é arranjado para girar o cilindro em uma velocidade apropriada, por exemplo, em 100 RPM. Uma estrutura espiral 403 é fornecida dentro do cilindro transportando o material contínuo da extremidade 411 de alimentação para a saída 404 enquanto o cilindro gira. Em vez de um espiral, os vários tipos de finos ou outras estruturas podem ser fornecidos internamente dentro do cilindro para se obter o movimento do material compactado, e de sua interação com a corrente de gás. O ângulo de inclinação do cilindro pode ser ajustado segundo as exigências, por exemplo, de mudar a posição do dispositivo de fracionamento inteiro 400 em sua estrutura de suspensão 413, 414.

O pó 405 que deixa o dispositivo de compactação cai através de uma conexão de carga 412 na extremidade de alimentação 411 do cilindro e é transportado pelo espiral 403 para um tubo de saída 404. O gás portador 406 que corre através da saída 404 move-se no sentido oposto aos grânulos aceitos 407. Os grânulo aceitáveis passam longitudinalmente no cilindro 401, e caem através da saída 404 para um recipiente do produto (não mostrado)

pelo efeito da gravidade. As partículas finas e/ou pequenos grânulos inaceitáveis que podem acompanhar os grânulos aceitáveis para o tubo 404 são transportados geralmente de volta do tubo 404 para o cilindro 401 pela corrente de gás 406. No presente dispositivo, a saída 404 é um tubo apontando descendente cujo o comprimento é 70 milímetros e o diâmetro é 40 milímetros. A fração rejeitada das partículas finas e/ou grânulos pequenos 408 junto com a corrente de gás portadora flui para o transportador de alimentação (ver 102 na figura 1), através da conexão 409 para re-processamento. Os grânulos podem crescer em tamanho no dispositivo de fracionamento 400 (ou 300 na figura 3). Esta aglomeração pode ser causada, por exemplo, pelo triboeletrificação e por forças eletrostáticas.

As propriedades da fração aceita podem ser influenciadas, por exemplo, mudando a velocidade de rotação do cilindro, o ângulo de inclinação do cilindro, o movimento da espiral, e o tamanho, número e posição e a forma das aberturas no cilindro assim como pela variação da vazão do gás portador.

Figuras 5a e 5b mostram duas diferentes formas do dispositivo em forma de cilindro que reside dentro do dispositivo de fracionamento (ver 400 na figura 4). Um cilindro 500 tem aberturas 501 que na figura 5a estão situados durante toda a camisa do cilindro enquanto que na figura 5b existem aberturas somente em uma extremidade do cilindro. O material da entrada 502 que contem grânulos e as partículas finas são alimentados para o cilindro de rotação de uma extremidade do cilindro. O movimento de rotação 503 do cilindro 500 e da espiral (ver 403 na figura 4) dentro do cilindro empurra o material de entrada para a outra extremidade do cilindro. Enquanto o material se move no cilindro, o fluxo de gás portador 504 separa os grânulos aceitáveis das partículas finas e/ou grânulos pequenos rejeitados 505 que são transportados fora do cilindro através das aberturas 501 com o fluxo de gás portador. Os grânulos aceitos 506 são eliminados eventualmente do cilindro

pela estrutura espiral que reside dentro do cilindro.

Na modalidade mostrada, o dispositivo de rotação é um cilindro de um diâmetro de 190 milímetros e de comprimento de 516 milímetros e compreende aberturas cada uma tendo um diâmetro de 1,5 milímetros e as aberturas residem em média em 6 milímetro uma da outra. A corrente de ar que entra no dispositivo de fracionamento através da abertura 404 (figura 4) é conduzida da câmara fracionamento para re-processamento através de uma abertura (409 na figura 4) de 50 milímetros em diâmetro. Dentro do cilindro existe uma estrutura de condução em forma de parafuso que avança 80 milímetros por revolução para a abertura do material aceito 506. A altura da estrutura de condução é 25 milímetros. A figura 5c mostra um desenho de uma chapa de aço inoxidável perfurada exemplar que pode ser usada para construir um cilindro apropriado. A espessura da folha é cerca de 0,8mm. O dispositivo ROTAB™ descrito acima foi modificado mudando o cilindro para aquele montado da chapa de aço da figura 5c e a câmara de fracionamento foi mudada para aquela tendo a forma similar àquela mostrada em 400 da figura 4.

Embora os dispositivos mostrados nas figuras 5a e 5b sejam de extremidade aberta e em forma de cilindro, e o movimento envolvido seja um movimento de rotação, os dispositivos do transporte de outras formas e utilizando outros tipos de movimentos podem também ser usados para transportar a massa na corrente de ar de fracionamento.

O dispositivo pode opcionalmente ser adaptado para melhorar suas capacidades de processamento contínuo. Uma tal adaptação é revelada na figura 6 onde um conjunto de filtro duplo é ilustrado. A maioria de partículas finas e/ou pequenos grânulos é separada do gás portador, por exemplo, o ar, no ciclone 602 (ver também 106 na figura 1a ou 1b), mas algumas partículas finas e/ou pequenos grânulos podem ser sugados fora do ciclone com o gás portador. Aquelas partículas podem precisar de ser filtradas

para fora antes que o gás portador deixe o sistema. Os filtros 607a, 607b coletam as partículas finas e/ou pequenos grânulos até que o filtro esteja limpo. Um filtro 607a, 607b pode ser ativo enquanto o outro for limpo, por exemplo, vibrando-o. As válvulas 605, 612 podem ser usadas guiando o fluxo de gás através do filtro ativo e para isolar o filtro que está sendo limpo da corrente de gás. O pó que resulta da limpeza do filtro cai abaixo do filtro e ainda para um tubo 609a, 609b quando a válvula 608a, 608b respectivamente for aberta. Na outra extremidade do tubo, pode haver uma válvula inferior 610a, 610b que é aberta após a válvula superior 608a, 608b estar fechada. Abrir a válvula inferior faz com que o pó caia de novo na circulação para reprocessamento. Este arranjo torna possível limpar um dos filtros quando o aparelho é operacional e a operação de limpeza não resulta em choques de pressão indesejáveis do gás portador no aparelho.

O aparelho pode também opcionalmente ser equipado, por exemplo, com os sensores que medem o tamanho de grânulo aceitos em tempo real. Tal arranjo é mostrado na figura 7. Grânulos aceitos deixam o dispositivo de fracionamento 700 para o tubo 701. Os dispositivos de emissão de luz 702 assim como os sensores sensíveis à luz 703 foram instalados no tubo para observar o tamanho dos grânulos aceitos de passagem. Baseado na informação criada pelos sensores, a lógica de controle do sistema pode ajustar os parâmetros de funcionamento do aparelho. Um tal parâmetro ajustável pode ser, por exemplo, o tamanho dos grânulos produzidos pela tela de esmagamento do floco 704. Um outro tal parâmetro ajustável pode ser a vazão do gás do sistema.

Figura 8 ilustra um arranjo opcional exemplar para granular pós separadamente e então misturar os grânulos juntos. As propriedades, por exemplo, tempo de desintegração, do produto acabado, por exemplo, tablete, podem ser afetadas granulando componentes de uma formulação em vários processos de granulação versus juntas em um processo.

Os sistemas de granulação 801, 802 cada produz grânulos de substâncias diferentes (ou da mesma substância, mas com parâmetros diferentes de granulação tal como a força de compactação ou o tamanho de grânulo aceitos). Cada sistema tem seus próprios meios 811, 812 de ajustar os parâmetros de granulação. Os grânulos aceitos de cada sistema de granulação são conduzidos através de um transportador 803, 804 para um dispositivo de mistura de grânulos que tenha os meios 806, 807 para controlar a quantidade de cada um dos grânulos na mistura final. O dispositivo da mistura pode também ter os meios de mistura do grânulo 808 para misturar junto os grânulos antes da massa de granulado fluir para o recipiente do produto final 810 ou diretamente para uma máquina de fazer tablete (não mostrada). O transportador 803, 804 na figura 8 é um tubo que conduz ao dispositivo de mistura, mas o transportador pode também conduzir os grânulos em um recipiente de armazenamento intermediário do qual a massa pode ser transportada para o dispositivo de mistura.

Figura 9 ilustra um dispositivo simples para medir a capacidade de fluxo do pó ou massa de granulado. Os dispositivos de tamanhos diferentes são usados determinando diferentes graus de capacidade de fluxo. O grau de capacidade de fluxo pode ser suficiente, bom, muito bom ou excelente.

O dispositivo para determinar suficiente capacidade de fluxo tem um cone de superfície plástica liso 900 com uma altura 901 de 45 milímetros e com ângulo 902 do cone de aproximadamente 59 graus e uma abertura redonda 903 cujo diâmetro é 12 milímetros. O comprimento do tubo 904 é 23 mm. Em um procedimento de teste da capacidade de fluxo, o cone é enchido com o pó ou massa de granulado quando a abertura redonda 903 é mantida fechada. A abertura é aberta, o cone é batido levemente para começar o fluxo e o fluxo do pó através da abertura pela mera força da gravidade é observado. Agitação adicional ou outro tipo de movimento do cone durante o

teste não é permitido. O material passa o teste de capacidade de fluxo se o cone esvazia-se substancialmente. "Substancial" significa aqui que pelo menos 85%, 90% ou 95% do pó deixa o cone.

5 O dispositivo para determinar a boa capacidade de fluxo usando o procedimento de teste explicado acima tem um cone de superfície de vidro liso 900 com uma altura 901 de 50 milímetros e com diâmetro 905 do cone de 70mm e uma abertura redonda 903 cujo diâmetro é 7 milímetros. O comprimento do tubo 904 é 70 milímetros.

10 O dispositivo para determinar a capacidade de fluxo muito boa tem um cone de superfície plástica liso 900 com uma altura 901 de 35 milímetros e com diâmetro 905 do cone de 48 milímetros e uma abertura redonda 903 cujo diâmetro é 4 milímetros. O comprimento do tubo 904 é 50 milímetros.

15 O dispositivo para determinar a capacidade de fluxo excelente tem um cone de superfície plástica liso 900 com uma altura 901 de 40 milímetros e com diâmetro 905 do cone de 55 milímetros e de uma abertura redonda 903 cujo diâmetro é 3 milímetros. O comprimento do tubo 904 é 60 milímetros.

20 Usando as modalidades acima mencionadas ou outras da presente invenção, é possível produzir os grânulos tendo uma ou várias de algumas características gerais desejáveis, por exemplo, boa capacidade de fluxo, boa compressibilidade, boa capacidade de tabletagem, tempo rápido de desintegração de um tablete e alta carga da droga. Nós observamos que aquelas características são aplicáveis a muitos APIs e excipientes. Assim,  
25 algumas partes potencialmente que consomem tempo e caras do processo de formação da formulação da droga da técnica anterior podem ser evitadas com muitos APIs. As modalidades mostradas são também relativamente rentáveis para construir e usar. Por exemplo, é possível construir um arranjo que seja capaz de produzir diversos kg ou dezenas de kg de grânulos por hora. O

processo é também relativamente simples e fácil de controlar em comparação com, por exemplo, métodos de granulação a úmido da técnica anterior. Nas modalidades mostradas, há poucos parâmetros que podem precisar ser ajustados.

5 Os valores em porcentagem (%) dados aqui são em peso a menos que indiquem de outra maneira.

Os valores médios são valores médios geométricos a menos que indicados de outra maneira.

10 Os exemplos abaixo descrevem características de alguns grânulos e tabletes típicos obteníveis usando as modalidades da presente invenção.

### **EXEMPLOS**

15 Para observar as características da massa de granulado de várias modalidades da invenção e de sua capacidade de tabletagem, uma série de testes foi conduzida. Em todos os testes, o método e o aparelho descritos neste documento (por exemplo, figura 1b e figura 4) foram usados. A vazão do gás do aparelho foi ajustada de modo que o efeito do fracionamento do fluxo do gás resultou em uma massa de granulado que tivesse boa, muito boa ou excelente capacidade de fluxo. A vazão do gás nos testes foi obtida  
20 operando o ventilador da sucção (BUSCH™ Mink MM 1202 AV) do sistema em uma velocidade padrão de aproximadamente 1860 RPM. Com alguns materiais, a velocidade foi alterada do padrão para se obter a qualidade desejada da massa de granulado. A força de compactação do rolo compressor foi ajustada aos grânulos do produto com características de formação de  
25 tablete ótimas. A força usada foi registrada em kilonewtons como indicado pelo rolo compressor (HOSOKAWA Bepex Pharmapaktor L200/50P) usado nos testes. O diâmetro dos rolos compressores é 200 mm e a largura de trabalho dos rolos é 50 mm. A espessura da tira produzida pelo compressor é aproximadamente 4 mm. A velocidade de rotação dos rolos está tipicamente

entre 10 e 12 RPM. A velocidade de rotação exata é ajustada pelo rolo compressor para conseguir a força desejada de compactação. O tamanho padrão de malha da tela de esmagamento do floco é 1,00 mm. Em algumas experiências, o tamanho padrão da tela de esmagamento do floco foi alterado  
5 do padrão.

A menos que especificado diferentemente, um dispositivo de rotação segundo as indicações da figura 4 operando em cerca de 100 RPM foi usado como o meio de fracionamento do aparelho dos testes. O tamanho padrão das aberturas no cilindro do meio de rotação era 1,5 mm.

10 Em todos os testes de formação de tablete, 0,25% do estearato de magnésio foram adicionados à massa de granulado antes de fazer o tablete como um lubrificante.

O amido de milho usado nos testes foi avaliado por ter um tamanho de partícula entre 5 e 30 micrômetros.

15 A resistência à tração dos tabletes foi medida usando um dispositivo de medição MECMESIN™ (Mecmesin Limited, West Sussex, Reino Unido) e modelo BFG200N.

A distribuição do tamanho de partícula da massa de granulado foi medida usando a pilha de peneiras. Nas medições, a pilha de quatro  
20 peneiras foi agitada por 5 minutos usando um agitador eletromagnético de peneira (fabricante: C.I.S.A Cedaceria industrial, S.L, modelo: RP 08) com ajuste de potência 6. Os tamanhos da abertura das peneiras usadas eram 850  $\mu\text{m}$ , 500  $\mu\text{m}$ , 250  $\mu\text{m}$  e 106  $\mu\text{m}$ .

EXEMPLO DE FORMAÇÃO DE TABLETE 1 - 90% de  
25 acebutolol HCl

Uma massa em pó de 5,0 kg tendo 90% do pó de acebutolol HCl (tamanho de partícula médio 27 micrômetros) e 10% do amido foi misturada. A força de compactação de 40 kN foi usada para compactar a massa nos grânulos tendo um tamanho médio de 877 micrômetros e um

desvio padrão de 1,421 após o fracionamento. A densidade em massa livre da massa resultante era 0,68 g/ml e a massa teve uma boa capacidade de fluxo. Os tabletes redondos de 10 mm de diâmetro e 500 mg em peso foram criados usando uma força na formação do tablete de 6-8 kN. A resistência à tração média do tablete era 80N (N=10). O tempo de desintegração do tablete foi observado ser cerca de 6,5 minutos em água de aproximadamente temperatura corporal.

#### EXEMPLO DE FORMAÇÃO DE TABLETE 2 – 20% de fluoxetina HCl

Uma massa em pó tendo 20% (2,24 quilogramas) de fluoxetina HCl (fabricante: SIFAVITOR SpA, Casaletto Lodigiano. Itália. lote no. 2700/01/06), 64% (7,168 quilogramas) de celulose microcristalina (EMCOCEL CAS no. 9004-34-6, lote 5S3682) e 16% (1,792 quilogramas) de amido de milho (CERESTAR. mat nº 01015757 lote no. 03401) foi misturada. A força da compactação de 35 kN foi usada para compactar a massa nos grânulos tendo um tamanho médio de 461 micrômetros e um desvio padrão de 2,358 após o fracionamento. O tamanho de malha da tela de esmagamento dos flocos foi ajustado para 1,25mm. A densidade em massa livre da massa resultante era 0,595 g/ml e a massa teve uma boa capacidade de fluxo. Os tabletes redondos de 6 milímetros de diâmetro e 112 mg do peso médio (N=10, desvio padrão = 1.89%) foram criados usando a força de formação de tablete máxima que não produziu nenhum encapsulamento. A resistência à tração média do tablete era 44 N (N=10, desvio padrão = 11.17%). O tempo de desintegração do tablete foi observado ser cerca de 10 segundos em água de aproximadamente temperatura corporal.

#### EXEMPLO DE FORMAÇÃO DE TABLETE 3 - 60% de paracetamol

Uma massa do pó de aproximadamente 4,0 kg tendo 60% do pó fino de paracetamol (fabricante: Mallinckrodt Inc. - Raleigh (EUA) - lote

7845906C563), 59% das partículas menores que 20 micrômetros, 96% das partículas menores que 75 micrômetros), 20% de celulose microcristalina (EMCOCEL CAS no. 9004-34-6, lote 5S3689, 50% das partículas menores que 71 micrômetros) e 20% de amido de milho (CERESTAR. mat no. 03401, lote 01015757) foi misturada. A força da compactação de 30 kN foi usada para compactar a massa nos grânulos tendo um tamanho médio de 645 micrômetros e um desvio padrão de 1,464 após o fracionamento. O tamanho de malha da tela de esmagamento dos flocos foi ajustado para 1,00 milímetros. A densidade da maioria da massa resultante era de 0,586 g/ml e a massa teve uma boa capacidade de fluxo. Os tabletes convexos redondos de 10 mm de diâmetro e 454 mg do peso médio (N=10, desvio padrão =0.6%) foram criados usando a força de formação de tablete máxima que não produziu nenhum encapsulamento. Isso foi um resultado muito bom já que ele tem sido considerado até aqui difícil, se não impossível, para produzir tabletes de altas cargas do paracetamol pela compressão de granulados preparados usando métodos de granulação a seco. A resistência à tração média do tablete era 49 N (N=10, desvio padrão =12.73%). O tempo de desintegração do tablete foi observado ser menos do que um minuto em água aproximadamente em temperatura corporal.

20                   EXEMPLO DE FORMAÇÃO DE TABLETE 4 – 90% de valproato de sódio de 4

                  Uma massa em pó de 5,56kg tendo 90% do valproato de sódio (fabricante: Chemische Fabrik Berg), 5% de hipromelose (PHARMACOAT 606, lote 5115055) e 5% de amido de milho (CERESTAR mat. no. 03401, lote 01015757) foi misturada. A força da compactação de 35 kN foi usada para compactar a massa nos grânulos tendo um tamanho médio de 550 micrômetros e um desvio padrão de 1,686. O tamanho de malha da tela de esmagamento dos flocos foi ajustado para 1,25m. A densidade em massa livre da massa resultante era de 0,532 g/ml e a massa teve uma boa capacidade de

fluxo. Os tabletes convexos redondos de 12 mm de diâmetro e 560 mg do peso médio (N=10, desvio padrão = 1,29%) foram criados usando a força de formação de tablete máxima que não produziu nenhum encapsulamento. A resistência à tração média do tablete era 84 N (N=10, desvio padrão = 11,80%). Por causa das características de lenta liberação introduzidas pela hipromelose como excipientes, o tempo de desintegração foi observado para ser menos que 40 minutos em água de temperatura aproximadamente corporal.

EXEMPLO DE FORMAÇÃO DE TABLETE – 50% de cetoprofen

Uma massa em pó de 8,0 kg tendo 50% de cetoprofen (fabricante: Ketoprofen S.I.M.S. Società italiana medicinali Scandicci, lote 121.087), 79% de partículas menores que 60 micrômetros e 50% de amido de milho (CERESTAR mat. no. 03401, lote SB4944) foi misturada. A força da compactação de 40 kN foi usada para compactar a massa em grânulos tendo um tamanho médio de 900 micrômetros e um desvio padrão de 1,418. O tamanho de malha da tela de esmagamento dos flocos foi ajustado para 1,00 m. A densidade em massa livre da massa resultante era de 0,625 g/ml e a massa teve uma boa capacidade de fluxo. Os tabletes convexos redondos de 6 mm de diâmetro e 94 mg do peso médio (N=10, desvio padrão = 1,94%) foram criados usando a força de formação de tablete máxima que não produziu nenhum encapsulamento. A resistência à tração média do tablete era 39 N (N=10, desvio padrão = 14,56%). O tempo de desintegração foi observado para ser menos que 10 segundos em água de temperatura aproximadamente corporal.

EXEMPLO DE FORMAÇÃO DE TABLETE 6 – 80% de metformina HCl

Aproximadamente 4,0 kg de uma massa em pó tendo 100% de metformina HCl (fornecedor: SIMS trading (Firenze, Itália) lote 21.029) foi

compactada usando uma força da compactação de 35 kN para produzir grânulos tendo um tamanho médio de 668 micrômetros e um desvio padrão de 1,554. O tamanho de malha da tela de esmagamento dos flocos foi ajustado para 1,00 m. A densidade em massa livre da massa resultante era de 0,694 g/ml e a massa teve uma boa capacidade de fluxo. Separadamente, os grânulos de excipiente contendo 70% de celulose microcristalina (EMOCEL CAS n° 9004-34-6, lote 5S3689) e 30% de amido de milho (CERESTAR mat. n° 03401, lote 0105757) foi misturado e granulado usando a mesma força de compactação. Então 80% de grânulos de metformina foram misturados com 20% de grânulos de excipiente e comprimidos em tabletes. Os tabletes convexos redondos de 12 mm de diâmetro e contendo 500 mg de metformina foram criados usando a força de formação de tablete máxima que não produziu nenhum encapsulamento. A resistência à tração média do tablete era 59 N (N= 3). O tempo de desintegração não foi medido.

Em adição aos exemplos de formação de tablete, compressibilidade e capacidade de fluxo da massa de granulado das modalidades da invenção foram testadas medindo a relação de Hausner da massa e observando a capacidade de fluxo da massa. Métodos utilizáveis para calcular a relação de Hausner e observando a capacidade de fluxo da massa tem sido descritos anteriormente nessa revelação.

#### EXEMPLO DE CAPACIDADE DE FLUXO 1 – 100% de paracetamol

Uma massa do pó de 4,0 kg tendo 100% paracetamol (fabricante: Mallinckrodt Inc. - Raleigh (EUA) - lote 6088906C107) foi compactada usando uma força de compactação de 12 kN e o tamanho de malha da tela de esmagamento de floco era de 1,00 mm em grânulos tendo um tamanho médio de 708 micrômetros e um desvio padrão de 1,349 após o fracionamento. 0,58% dos grânulos da massa tinha diâmetro de menos de 106 micrômetros. A densidade em massa da massa resultante era 0,610 g/ml e a

densidade em massa batida era 0,758 g/ml. A relação de Hausner da massa foi calculada para ser 1,24. Apesar da compressibilidade relativamente alta como indicada pela relação de Hausner, a capacidade de fluxo da massa foi observada ser excelente.

5                                    EXEMPLO DE CAPACIDADE DE FLUXO 2 - 90% de metformina HCl

Uma massa em pó tendo 90% (4,0 kg) de metformina HCl (METFORMIN HYDROCHLORIDE USP, lote nº 17003742, USV LIMITADED, B.S.D. Marg. Govandi, Mumbai 400 088, INDIA), 8% (356 g) de celulose microcristalina (EMCOCEL CAS no. 9004-34-6, lote 5S3682) e 10 2% (88 g) de amido de milho (CERESTAR. mat. no. 03401, lote 01015757) foi misturado. A força da compactação de 30 kN, o tamanho de malha da tela de esmagamento de floco de 1,00mm e uma velocidade do ventilador da sucção de 2100 RPM foram usados para produzir os grânulos tendo um 15 tamanho médio de 477 micrômetros e um desvio padrão de 2,030 após o fracionamento. 11,0% dos grânulos da massa tiveram o diâmetro de menos de 106 micrômetros. A densidade em massa livre da massa resultante era 0,581 g/ml e a densidade em massa batida era 0,714 g/ml. A relação de Hausner da massa foi medida para ser 1,23. Apesar da compressibilidade relativamente 20 alta como indicada pela relação de Hausner, a capacidade de fluxo da massa foi observada ser excelente. Ao experimentar com metformina, os inventores também fizeram uma observação surpreendente que embora o pó 100% fino de metformina exibisse aglomeração pesada (formando grandes aglomerados duros) quando armazenada em temperatura ambiente e em umidade ambiente, 25 100% de grânulos de metformina produzidos de tal pó usando um método da invenção mostram praticamente nenhuma tal aglomeração durante o tempo de armazenamento.

EXEMPLO DE CAPACIDADE DE FLUXO 3 - excipiente

Uma massa em pó de aproximadamente 3,0 kg contendo 70%

de celulose microcristalina (EMCOCEL CAS no. 9004-34-6 lote 5S3689) e 30% de amido de milho (CERESTAR. mat. no. 03401, lote 01015757) foi misturada. A força da compactação de 16 kN e o tamanho de malha da tela de esmagamento de floco de 1,00mm foram usados para produzir os grânulos tendo um tamanho médio de 318 micrômetros e um desvio padrão de 2,159 após o fracionamento. 19,6% dos grânulos da massa tiveram o diâmetro de menos de 106 micrômetros. A densidade em massa livre da massa resultante era 0,379 g/ml e a densidade em massa batida era 0,510 g/ml. A relação de Hausner da massa foi medida para ser 1,35. Apesar da alta compressibilidade da massa como indicada pela relação de Hausner, a capacidade de fluxo foi observada ser excelente.

#### EXEMPLO DE CAPACIDADE DE FLUXO 4 – 20% de cetoprofen

Uma massa em pó de aproximadamente 4,0 kg contendo 20% de cetoprofen (S.I.M.S. Societa italiana medicinali Scandicci, lote 121.087) e 80% de celulose microcristalina (EMCOCEL CAS no. 9004-34-6, lote 5S3689) foi misturada. A força de compactação de 24 kN e o tamanho de malha da tela de esmagamento de floco de 0,71 mm foram usados para produzir grânulos. Quando a velocidade do ventilador de sucção do sistema foi ajustada para 1980 RPM, o tamanho médio dos grânulos aceitos era 304 micrômetros e o desvio padrão era 2,275 após o fracionamento. 23,0% da massa tiveram o tamanho de partícula menor que 106 micrômetros. A densidade em massa livre da massa era 0,510 g/ml e a densidade em massa batida era 0,676 g/ml. A relação de Hausner da massa foi medida para ser 1,325. A capacidade de fluxo da massa foi observada ser suficiente. Quando a velocidade do ventilador da sucção do sistema foi ajustada em 2400 RPM, o tamanho médio dos grânulos aceitos era 357 micrômetros e o desvio padrão era 2,121 após o fracionamento. 13,7% da massa tiveram o tamanho de partícula menor que 106 micrômetros. A densidade em massa livre da massa

era 0,521 g/ml e a densidade em massa batida era 0,714 g/ml. A relação de Hausner da massa foi medida para ser 1,371. A capacidade de fluxo da massa foi observada ser excelente. Este exemplo mostra que variando a vazão do gás do sistema, massa de granulado com características de fluxo diferentes pode ser obtida. Este exemplo também indica que, contrariamente a o que é ensinado na técnica, por exemplo, a patente U.S 6.752.939, a relação de Hausner não prevê necessariamente a capacidade de fluxo da massa de granulado. Por exemplo, a distribuição do tamanho de partícula da massa de granulado pode ter maior efeito na capacidade de fluxo do que a compressibilidade da massa de granulado. A boa compressibilidade e capacidade de fluxo podem assim coexistir na mesma massa de granulado.

#### EXEMPLO DA CAPACIDADE

As modalidades descritas nesta revelação são capazes de produzir quantidades significativas de massa de granulado. Em um teste da capacidade de uma modalidade que compreende o dispositivo de fracionamento da figura 4, 5,98 kg de paracetamol (7845 Paracetamol Fine Powder - Mallinckrodt Inc. - Raleigh (EUA) - lote 7845906C563), 10,69 kg de celulose Microcristalina (CAS no. 9004-34-6 - os JRS PHARMA LP - Patterson (EUA) - lote 5S3689), 37,10 kg de amido de milho (CERESTAR. mat. n. 03401 lote 01015757), 12,19 kg de lactose (LACTOSE MONOHYDRATE - DMV International Pharmatose 8OM DP5500 lote 10209285 906535704), 34,04 kg de celulose ("Technocel" - CFF GmbH - Gehren Alemanha - lote13060620) foram misturados e granulados usando a força da compactação de 40 kN c.a 40 e a velocidade do ventilador da sucção de 2160 RPM. O aparelho ficou trabalhando por duas horas e 38 minutos produzindo 94,66 kg de grânulos que tinham pelo menos boas características de capacidade de fluxo.

#### EXEMPLO DE FRACIONAMENTO 1

Uma massa em pó de aproximadamente 5,0 kg que contém

50% de celulose microcristalina (EMCOCEL CAS no. 9004-34-6, lote 5S3689) e 50% de amido de milho (CERESTAR, mat. no. 03401, lote 01015757) foi misturada e granulada. Re-processamento da fração rejeitada foi evitado no processo de granulação. Para ser obter isto, a massa a ser processada foi alimentada manualmente o recipiente intermediário (107 na figura 1b) de onde foi transportada para o compactador (110 na figura 1b) abrindo a válvula (109 na figura 1b) antes de começar o processo. O processo foi iniciado então e a massa de 5,0 kg foi granulada e fracionada. Durante o processamento, a válvula (109 na figura 1b) foi mantida fechada para evitar o re-processamento da fração rejeitada. A força da compactação de 40 kN e o tamanho de malha da tela de esmagamento de floco de 1.00mm foi usada para produzir os grânulos tendo um tamanho médio de 523 micrômetros (desvio padrão 1,70) após o fracionamento. O teste produziu 1630 g (32,6%) de grânulos aceitos. Uma imagem SEM da superfície de um grânulo aceito é mostrada na imagem 291 da figura 2i. O descanso da massa foi rejeitado pelo dispositivo de fracionamento. 4,0% dos grânulos/partículas da massa aceita tiveram o diâmetro de menos de 106 micrômetros. A densidade em massa livre da massa resultante era 0,56 g/ml e a densidade em massa batida era 0.641 g/ml. A relação de Hausner da massa foi medida para ser 1,15. A capacidade de fluxo da fração aceita foi observada ser excelente. De um lado, a capacidade de fluxo da fração rejeitada foi observada ser insuficiente.

A fração rejeitada continha 16,4% de grânulos maiores que 250 micrômetros enquanto que a fração aceita continha 92% dos grânulos maiores que 250 micrômetros.

Para observar a capacidade de formação do tablete da fração aceita da massa de granulada, 0,5% de estearato de magnésio foram adicionados à massa e tabletes de peso médio 588 mg foram produzidas. A resistência à tração média do tablete (N=6) foi medida para ser 23,56N e desvio padrão era 1,308. O tempo de desintegração do tablete foi observado

ser cerca de 12 segundos.

#### EXEMPLO DE FRACIONAMENTO 2

Uma massa em pó de aproximadamente 4,0 kg que contém 50% de celulose microcristalina (EMCOCEL CAS no. 9004-34-6, lote 5 5S3689) e 50% de amido de milho (CERESTAR. mat. no. 03401, lote 01015757) foi misturada e granulada. Ao contrário dos exemplos acima, um dispositivo de fracionamento de acordo com as modalidades das figuras 1a e 3 desta revelação foram usados na etapa de fracionamento do processo. Re-processamento da fração rejeitada evitada no processo da granulação. Para se 10 obter isso, a massa a ser processada foi alimentada manualmente ao recipiente intermediário (107 na figura 1a) de onde foi transportada para o compactador (110 na figura 1a) abrindo a válvula (109 na figura 1a) antes de iniciar o processo. O processo foi iniciado então e a massa de 4kg foi granulada e fracionada. Durante o processamento, a válvula (109 na figura 1a) foi mantida 15 fechada para evitar re-processamento da fração rejeitada. A força da compactação d 16 kN 16 e o tamanho de malha da tela de esmagamento de floco de 1,00mm foram usados para produzir os grânulos tendo um tamanho médio de 437 micrômetros (desvio padrão de 2,42) após o fracionamento. O teste produziu 670 g (16,75%) de grânulo aceitos. O descanso da massa foi 20 rejeitado pelo dispositivo de fracionamento. 20,9% dos grânulos/partículas da massa aceita tiveram o diâmetro de menos de 106 micrômetros. A densidade em massa livre da massa resultante era 0,455 g/ml e a densidade em massa batida era 0,568 g/ml. A relação de Hausner da massa foi medida para ser 1.248. Apesar da alta compressibilidade da massa aceita como indicada pela 25 relação de Hausner, a capacidade de fluxo foi observada para ser excelente. Por um lado, a capacidade de fluxo da fração rejeitada foi observada ser insuficiente.

A fração rejeitada continha 7,1% dos grânulos maiores que 250 micrômetros enquanto que a fração aceita continha 68,4% dos grânulos

maiores que 250 micrômetros.

Para observar a capacidade de formação de tablete da fração aceita da massa de granulado, 0,5% de estearato de magnésio foram adicionados à massa e tabletes de peso médio de 584 mg foram produzidas. A  
5 resistência à tração média do tablete foi medida para ser 63,34N e o desvio padrão era 6,78 (N=6). É notável que a resistência à tração do tablete seja significativamente maior do que no exemplo de fracionamento 1.

Para uma pessoa versada na técnica, os exemplos das modalidades anteriores ilustram o modelo apresentado nesse pedido em que é  
10 possível projetar diferentes métodos, sistemas, grânulos e tabletes, os quais em maneiras óbvias utilizam a idéia inventiva apresentada nesse pedido.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para produzir grânulos a partir de um pó, caracterizado pelo fato de que uma baixa força de compactação é aplicada ao pó para produzir uma massa compactada compreendendo uma mistura de partículas finas e grânulos e separando partículas finas dos grânulos arrastando as partículas finas em uma corrente de gás.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a força de compactação que é suficientemente baixa 75% ou menos em peso do pó é compactada em grânulos aceitáveis tendo tamanho de partícula maior que 150  $\mu\text{m}$  e o resto permanece como partículas finas e/ou pequenos grânulos.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a força de compactação é menor que 60 kN ou menos.

4. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a força de compactação é 45 kN ou menos.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a força de compactação é 16 kN ou mais.

6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a força de compactação é aplicada ao pó por um processo que compreende o uso de um compactador de rolo para gerar uma tira de pó compactado o qual é dividido para produzir grânulos.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a direção do fluxo da corrente de gás tem um componente o qual é contrário àquele da direção do fluxo da massa compactada.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a direção do fluxo da corrente de gás é substancialmente contrária àquele da direção do fluxo da massa compactada.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a

8, caracterizado pelo fato de que dita massa compactada é movida em dita corrente de gás pelo efeito da gravidade e/ou por meio mecânico.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que as partículas finas são separadas dos grânulos por meio de um aparelho que compreende meio de fracionamento.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o meio de fracionamento compreende uma câmara de fracionamento.

12. Método de acordo com a reivindicação 10 ou reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o meio de fracionamento compreende um dispositivo giratório, tal como um cilindro ou cone, ao longo do eixo do qual a massa compactada é movida em dita corrente de gás.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o movimento da massa compactada ao longo do eixo do dispositivo giratório é guiado por meio de uma estrutura espiral.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 13, caracterizado pelo fato de que o meio de fracionamento contém aberturas através das quais as partículas finas e/ou pequenos grânulos são arrastados.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que para produzir grânulos de tamanho médio desejado  $x$ , as aberturas têm uma dimensão mínima de  $0,5 x$ .

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 ou 15, caracterizado pelo fato de que as aberturas têm uma dimensão mínima de  $250 \mu\text{m}$ .

17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 16, caracterizado pelo fato de que o meio de fracionamento não requer passagem da massa compactada através de qualquer peneira.

18. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações

10 a 17, caracterizado pelo fato de que o tempo de residência da massa compactada dentro do meio de fracionamento é pelo menos 2 segundos.

5 19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que dito pó compreende um excipiente usável em produtos farmacêuticos e/ou um ingrediente farmacêutico ativo.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o pó compreende um ingrediente farmacêutico ativo selecionado de acebutolol HCl, fluoxetina HCl, paracetamol, valproato de sódio, cetoprofen e metformina HCl.

10 21. Método de acordo com a reivindicação 19 ou 20, caracterizado pelo fato de que dito pó contém uma quantidade de ingrediente farmacêutico ativo de pelo menos 60%.

15 22. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que dito pó contém uma quantidade de ingrediente farmacêutico ativo de pelo menos 80%.

23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizado pelo fato de que as partículas finas e/ou pequenos grânulos arrastados são re-circulados para compactação.

20 24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de que o pó é transportado de um reservatório para o meio para aplicar a força de compactação por meio do uso de um transportador pneumático.

25 25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que ainda compreende a etapa de coletar os grânulos.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que é executado em um processo contínuo.

27. Massa de granulado granulada a seco, caracterizada pelo fato de que contém grânulos obtíveis de acordo com o método como definido

em qualquer uma das reivindicações 25 ou 26.

28. Massa de granulada a seco, caracterizada pelo fato que os grânulos têm boa capacidade de fluxo e em que a massa tem pelo menos duas das seguintes propriedades: ausência substancial de pontes sólidas entre partículas dentro do grânulo, boa homogeneidade, estrutura porosa dos grânulos, substancial proporção de pequenos grânulos e/ou partículas finas na massa, boa compressibilidade e capacidade de tabletagem.

29. Massa de granulada a seco, caracterizada pelo fato que contém grânulos tendo um tamanho médio entre 50  $\mu\text{m}$  e 3 mm consistindo de (a) um núcleo comprimido contendo partículas finas de material associados por forças de Van der Waals; e (b) uma camada de revestimento contendo partículas finas e/ou pequenos grânulos de dito material associado com dito núcleo comprimido por forças eletrostáticas.

30. Massa de granulada a seco, caracterizada pelo fato que contém grânulos tendo um tamanho médio entre 50  $\mu\text{m}$  e 3 mm consistindo de (a) um núcleo comprimido contendo partículas finas de material associados por forças de Van der Waals; e (b) uma camada de revestimento poroso contendo partículas finas e/ou pequenos grânulos de dito material.

31. Massa de granulada a seco de acordo com a reivindicação 29 ou 30, caracterizada pelo fato que o núcleo comprimido é substancialmente livre de pontes sólidas.

32. Massa granulada a seco de acordo com a reivindicação 29 ou 31, caracterizada pelo fato que o tamanho de partícula médio das partículas do material é 1 a 100  $\mu\text{m}$ , o tamanho médio do núcleo comprimido é 50 a 3000 $\mu\text{m}$ , e a relação do tamanho de partícula médio das partículas finas e/ou pequenos grânulos do material da camada de revestimento para o tamanho médio do núcleo comprimido é pelo menos 1:10.

33. Massa granulada a seco de acordo com a reivindicação 29

ou 32, caracterizada pelo fato que o material compreende um ingrediente farmacêutico ativo selecionado de acebutolol HCl, fluoxetina HCl, paracetamol, valproato de sódio, cetoprofen e metformina HCl.

5 34. Processo para preparar um tablete, caracterizado pelo fato de que compreende comprimir uma massa de granulado granulada a seco como definido em qualquer uma das reivindicações 28 a 33 opcionalmente misturada com um ou mais excipientes adicionais.

10 35. Processo de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que dito um ou mais excipientes adicionais compreende um lubrificante, por exemplo, estearato de magnésio.

36. Tablete, caracterizado pelo fato de que é obtível pelo processo como definido na reivindicação 34 ou reivindicação 35.

15 37. Tabele compreendendo grânulos granulados a seco, caracterizado pelo fato de que tem ausência substancial de pontes sólidas ligando partículas dentro dos grânulos formando o tablete e tem pelo menos duas das seguintes propriedades: alta resistência à tração, alta carga da droga, baixa quantidade de lubrificante, tempo de desintegração rápido e insensibilidade ao tempo de armazenamento.

20 38. Aparelho para granulação a seco, caracterizado pelo fato de que compreende meio de compactação capaz de produzir baixa força de compactação e meio de fracionamento adaptado para separar partículas finas de uma massa compactada arrastando as partículas finas na corrente de gás.

25 39. Aparelho de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o meio de compactação compreende um compactador de rolo para gerar uma tira de pó compactado a qual é dividida para produzir grânulos.

40. Aparelho de acordo com a reivindicação 38 ou reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que dito meio de fracionamento compreende meios para mover dita massa compactada.

41. Aparelho de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que dito meio para mover dita massa compactada compreende meios para mover dita massa compactada por meio gravitacional ou meio mecânico.

5 42. Aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 41, caracterizado pelo fato de que compreende meios para fornecer a corrente de gás em que a direção do fluxo da corrente de gás tem um componente o qual é contrário àquele da direção do fluxo da massa compactada.

10 43. Aparelho de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que a direção do fluxo da corrente de gás é substancialmente contrária àquele da direção do fluxo da massa compactada.

15 44. Aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 ou 43, caracterizado pelo fato de que dito meio de fracionamento compreende pelo menos uma estrutura para guiar dita massa compactada dentro de dito meio de fracionamento.

45. Aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 ou 44, caracterizado pelo fato de que o meio de fracionamento compreende uma câmara de fracionamento.

20 46. Aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 ou 45, caracterizado pelo fato de que o meio de fracionamento compreende um dispositivo giratório, tal como um cilindro ou cone, ao longo do eixo do qual a massa compactada é movida em dita corrente de gás.

25 47. Aparelho de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que o movimento da massa compactada ao longo do eixo do dispositivo giratório é facilitado por meio de uma estrutura espiral.

48. Aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 ou 47, caracterizado pelo fato de que o meio de fracionamento contém aberturas através das quais as partículas finas e/ou grânulos finos são

arrastados.

49. Aparelho de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que para produzir grânulos de tamanho médio desejada x, as aberturas têm uma dimensão mínima de 0,5 x.

5 50. Aparelho de acordo com a reivindicação 48 ou reivindicação 49, caracterizado pelo fato de que as aberturas têm uma dimensão mínima de 250  $\mu\text{m}$ .

10 51. Aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 ou 50, caracterizado pelo fato de que o meio de fracionamento não requer passagem da massa compactada através de qualquer peneira.

15 52. Aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 ou 51, caracterizado pelo fato de que dito meio de fracionamento compreende pelo menos uma abertura de saída através da qual dita corrente de gás flui para fora de dito meio, dita abertura sendo maior o suficiente para permitir que o grânulo de um tamanho aceitável flua para fora de dito dispositivo.

20 53. Dispositivo de fracionamento, caracterizado pelo fato de que é adaptado para separar partículas finas de uma massa compactada arrastando as partículas finas e/ou pequenos grânulos em uma corrente de gás o qual compreende um dispositivo giratório, tal como um cilindro ou cone, ao longo do eixo do qual a massa compactada é movida em dita corrente de gás e o qual o dispositivo giratório contém aberturas através das quais as partículas finas e/ou pequenos grânulos são arrastados.

25 54. Dispositivo de fracionamento de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que compreende meios para fornecer a corrente de gás em que a direção do fluxo da corrente de gás tem um componente o qual é contrário àquele da direção do fluxo da massa compactada.

55. Dispositivo de acordo com a reivindicação 54,

caracterizado pelo fato de que a direção do fluxo da corrente de gás é substancialmente contrária àquele da direção do fluxo da massa compactada.

5 56. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 53 a 55, caracterizado pelo fato de que o movimento da massa compactada ao longo do eixo do dispositivo giratório é guiado por meio de uma estrutura espiral.

57. Uso de um aparelho ou dispositivo como definido em qualquer uma das reivindicações 38 a 56, caracterizado pelo fato de ser em um método como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 26.

10 58. Método, massa granulada a seco, tablete, aparelho ou dispositivo, caracterizado pelo fato de que é substancialmente como descrito anteriormente em referência aos exemplos e figuras, excluindo figura 2b e figura 2c.

15 59. Massa de granulado, caracterizada pelo fato de que é capaz de tabletagem e tem boa capacidade de fluxo e que compreende pelo menos 10% de pelo menos um dos seguintes ingredientes farmacêuticos: acebutolol HCl, fluoxetina HCl, paracetamol, valproato de sódio, cetoprofen e metformina HCl.

20 60. Tablete, caracterizado pelo fato de que a resistência à tração do tablete é pelo menos 10 N e é fabricado de grânulos granulados a seco que compreendem pelo menos 10% de pelo menos um dos seguintes ingredientes farmacêuticos ativos: acebutolol HCl, fluoxetina HCl, paracetamol, valproato de sódio, cetoprofen e metformina HCl.

25 61. Tablete, caracterizado pelo fato de que exhibe substancialmente baixa percentagem de líquido e/ou ligações de hidrogênio, lubrificante é uniformemente distribuído através do tablete e tem ainda pelo menos duas das seguintes propriedades: tempo de desintegração rápido, alta resistência à tração, alta carga da droga e baixa quantidade de lubrificante.

62. Tablete, caracterizado pelo fato de que é formado pela

compressão de uma massa granulada a seco compreendendo 60% ou mais de ingrediente farmacêutico ativo selecionado de paracetamol, metformina HCl, acebutolol HCl, e valproato de sódio.

5 63. Tablete de acordo com a reivindicação 62, caracterizado pelo fato de que se desintegra em água de temperatura aproximadamente corporal em menos que 60 segundos.

10 64. Tablete de acordo com a reivindicação 62 ou reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que contém ingrediente farmacêutico ativo em uma quantidade que não excede 95% e em que a composição contém pelo menos 2% de desintegrante.

65. Tablete de acordo com qualquer uma das reivindicações 61 a 64, caracterizado pelo fato de que compreende xilitol em uma quantidade de 90% ou menos.

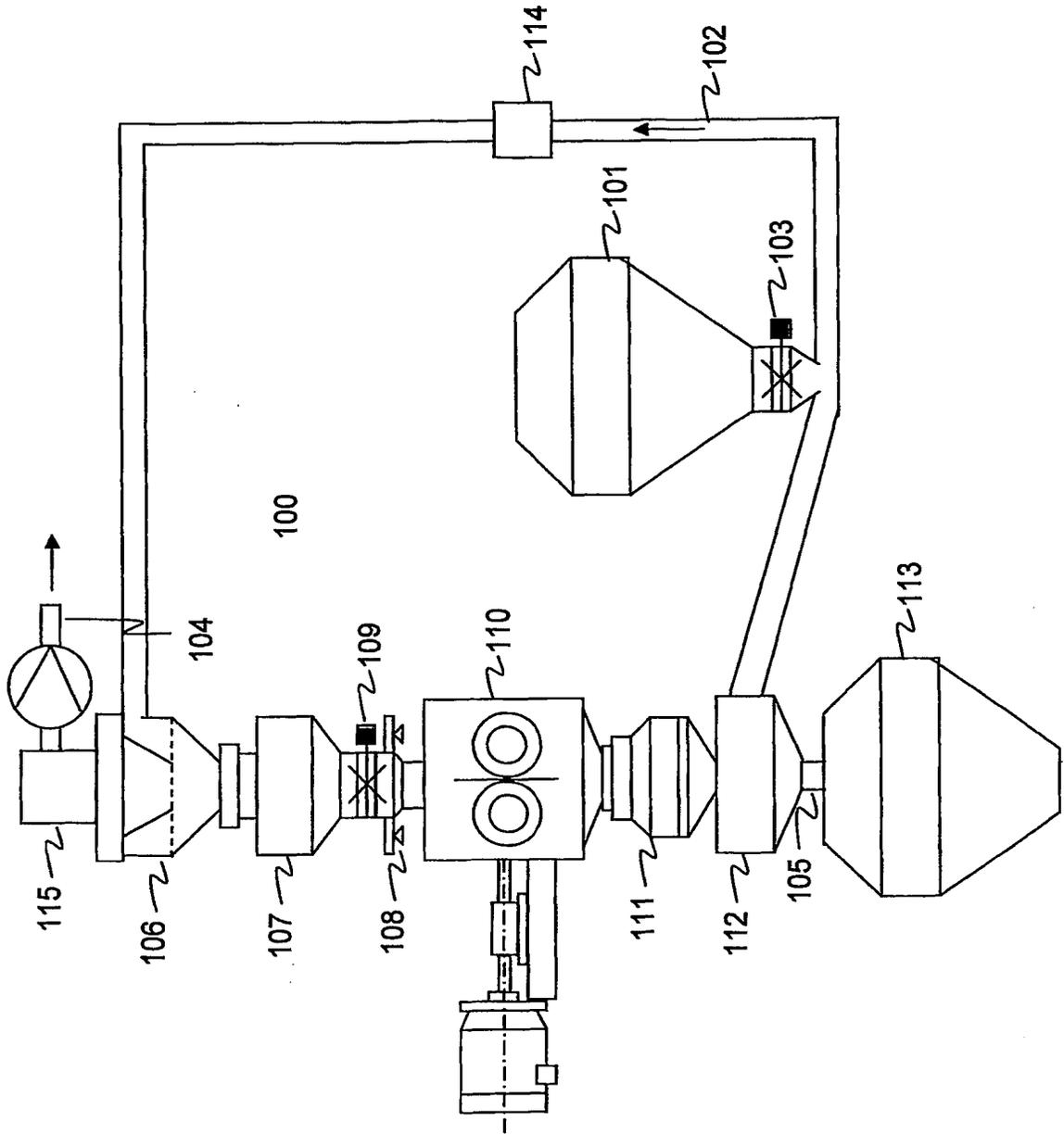


Fig 1a

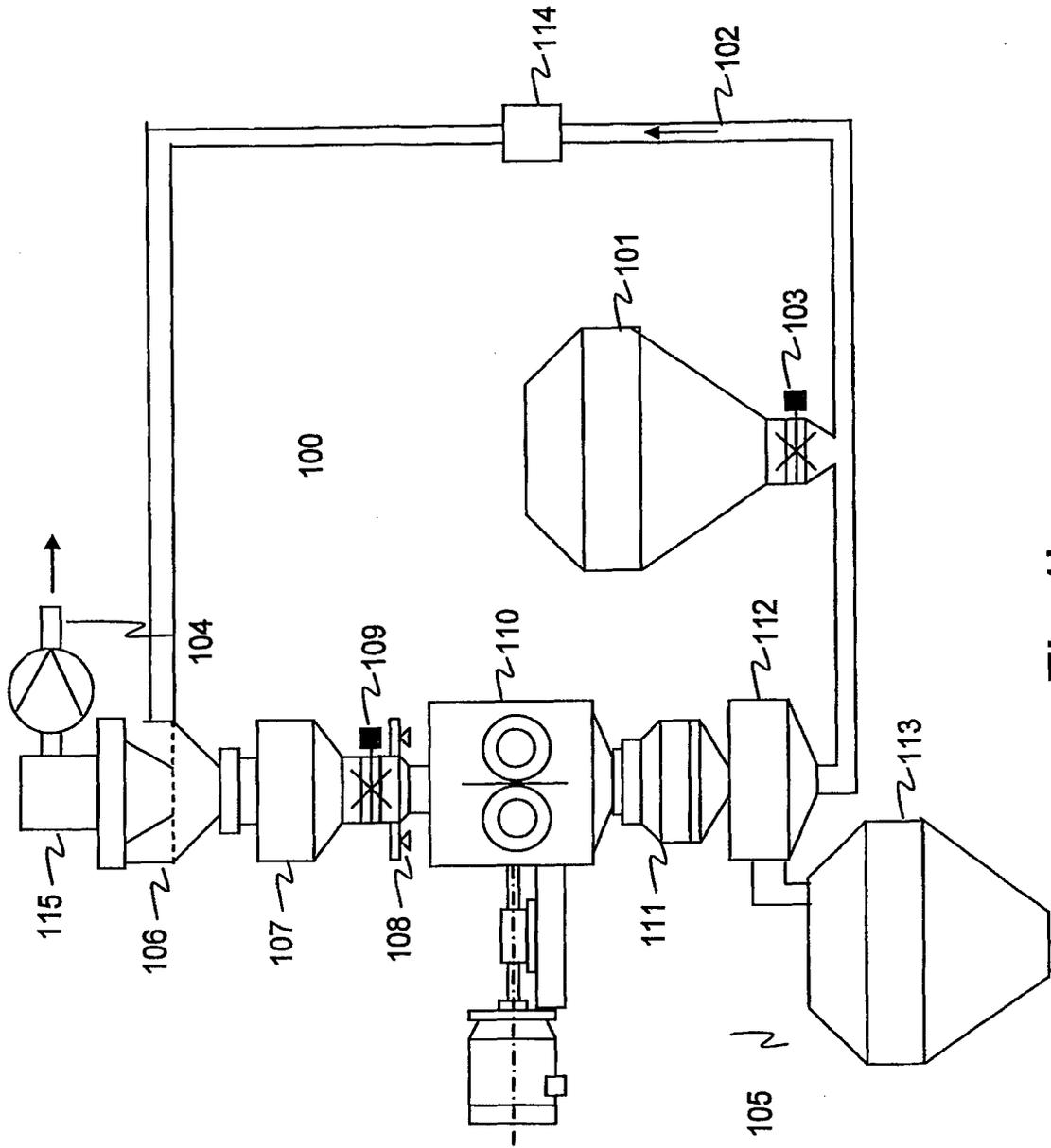


Fig 1b

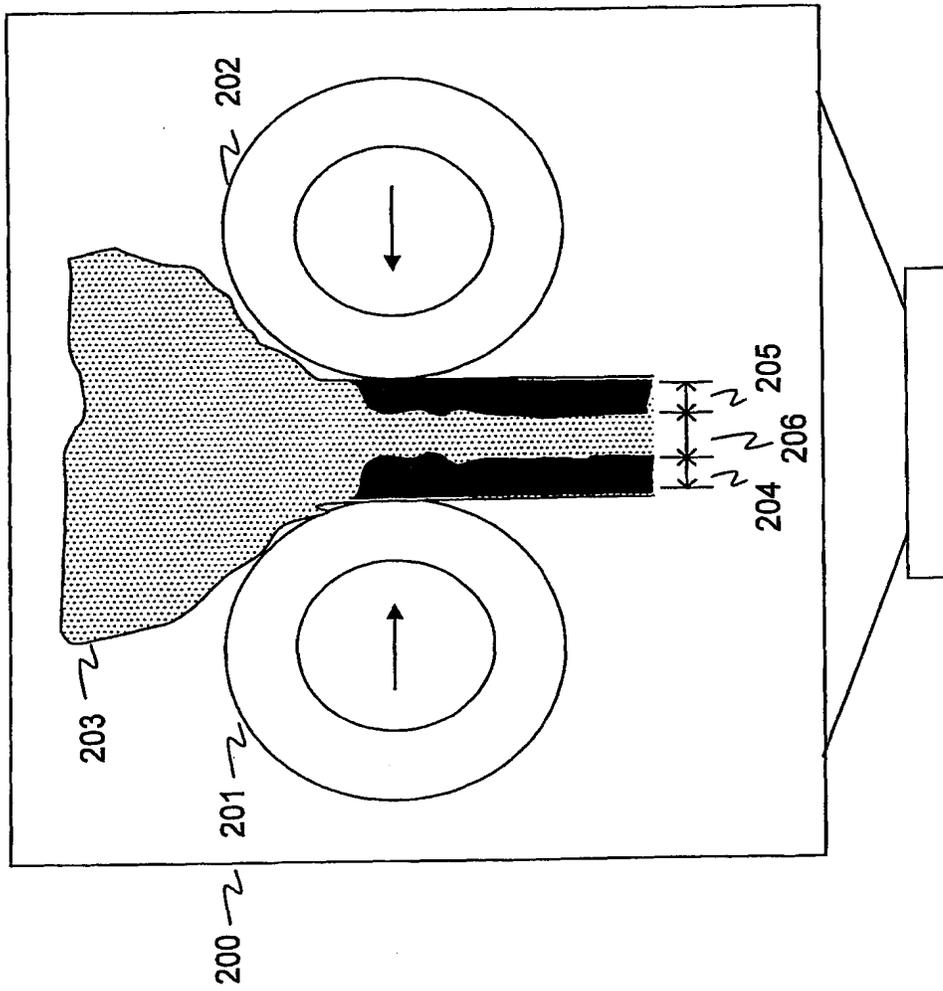


Fig 2a

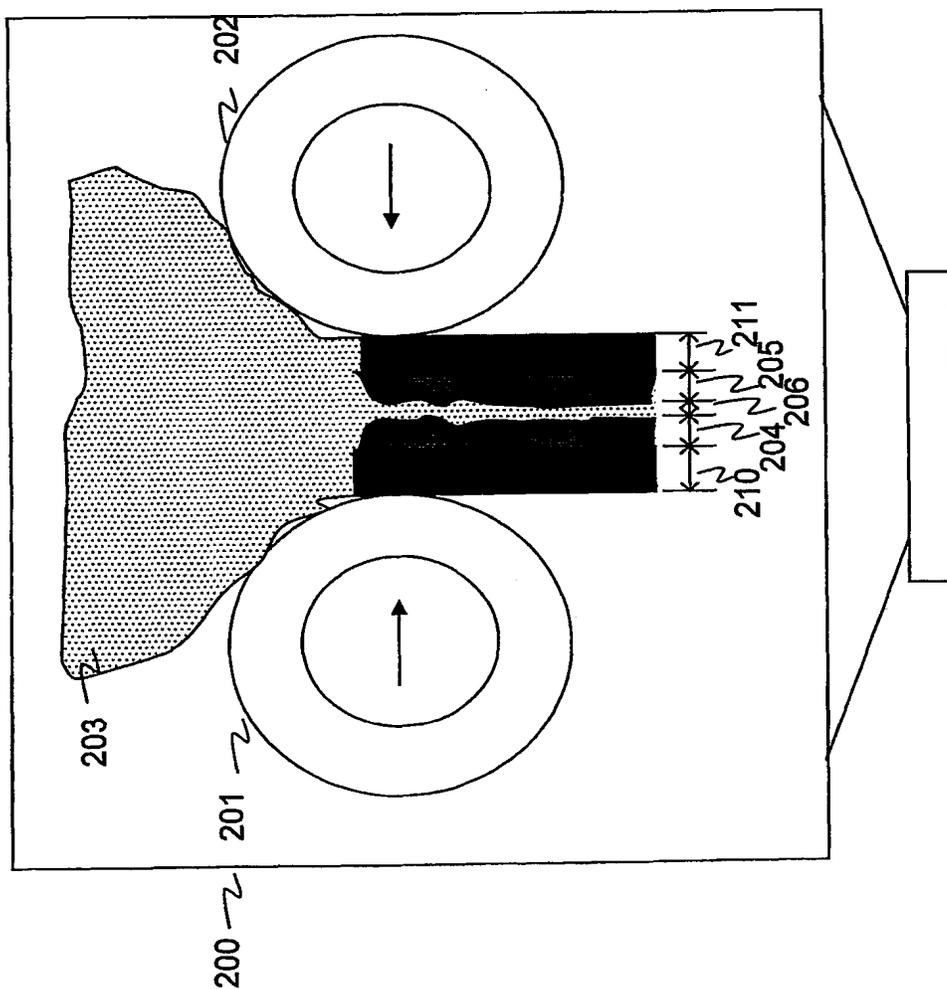
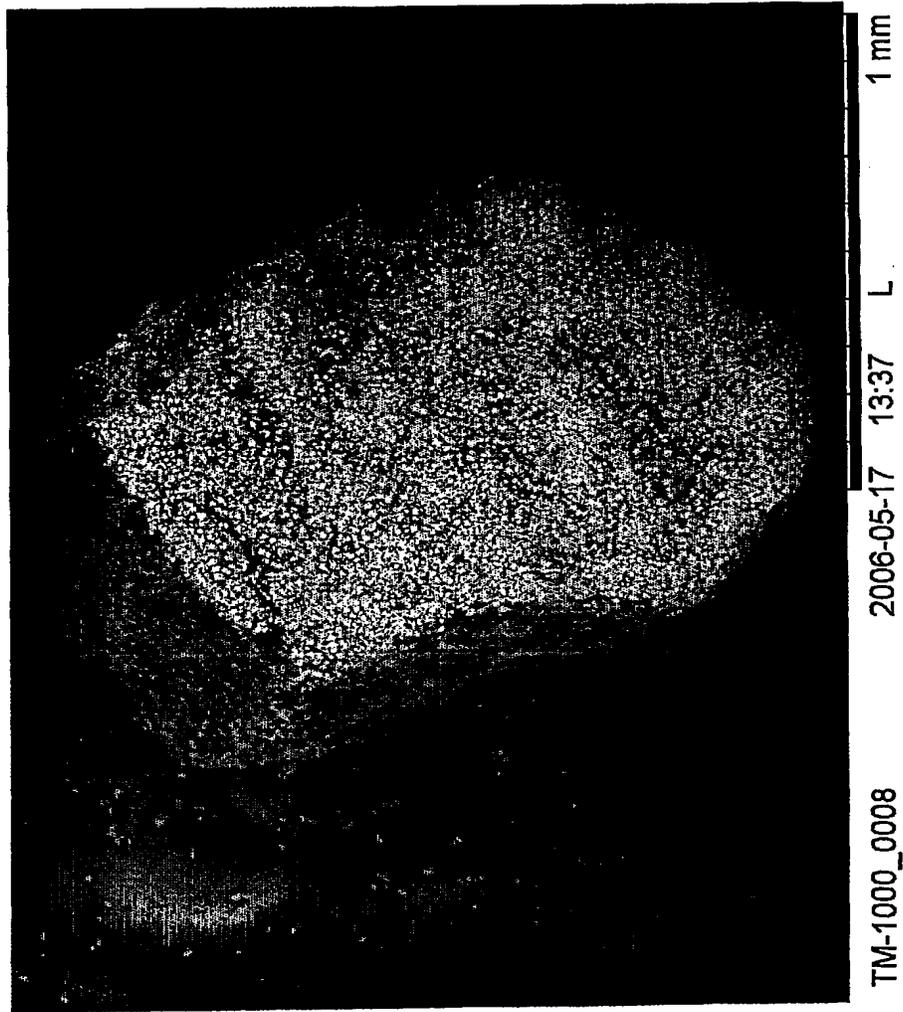


Fig 2b

Técnica anterior



**Fig 2c**

**Técnica anterior**

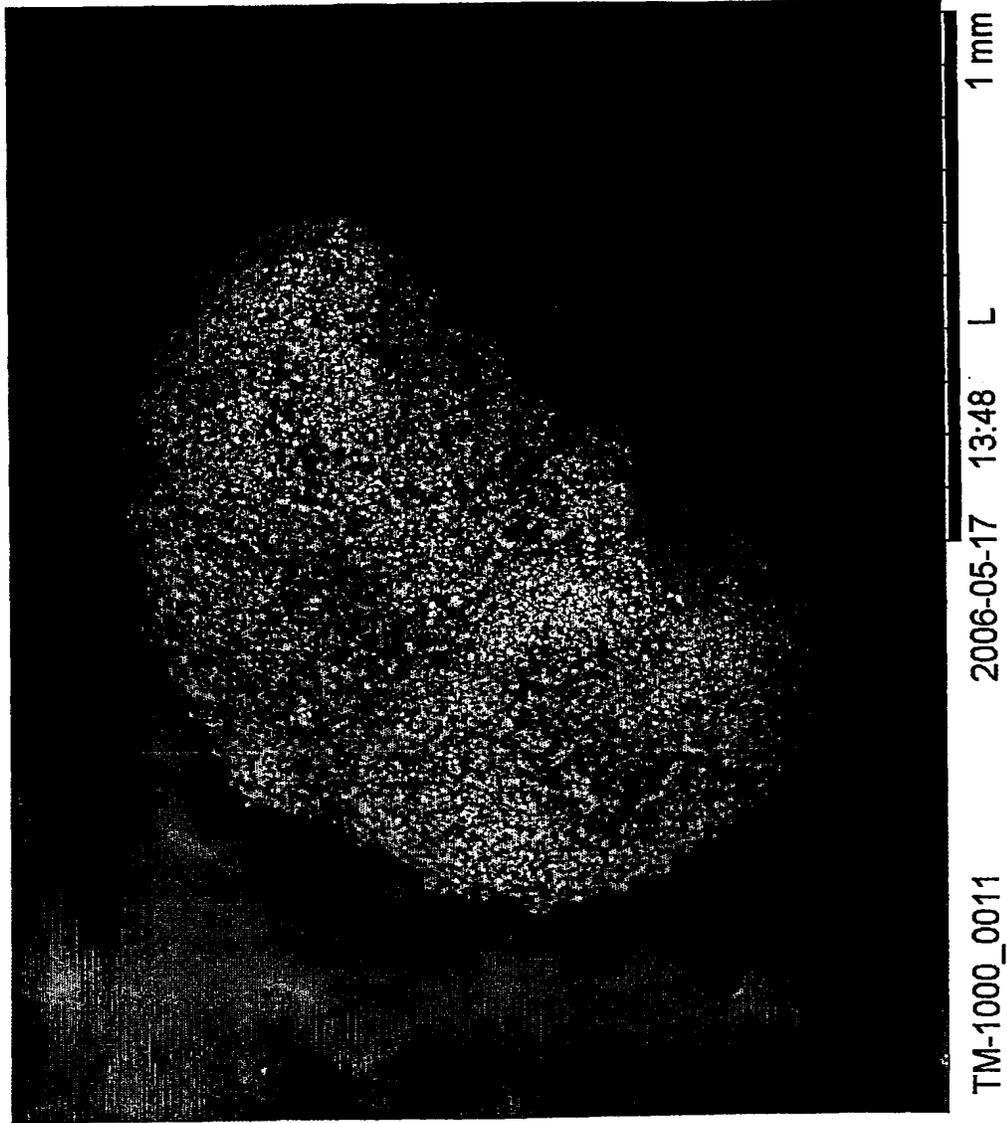


Fig 2d

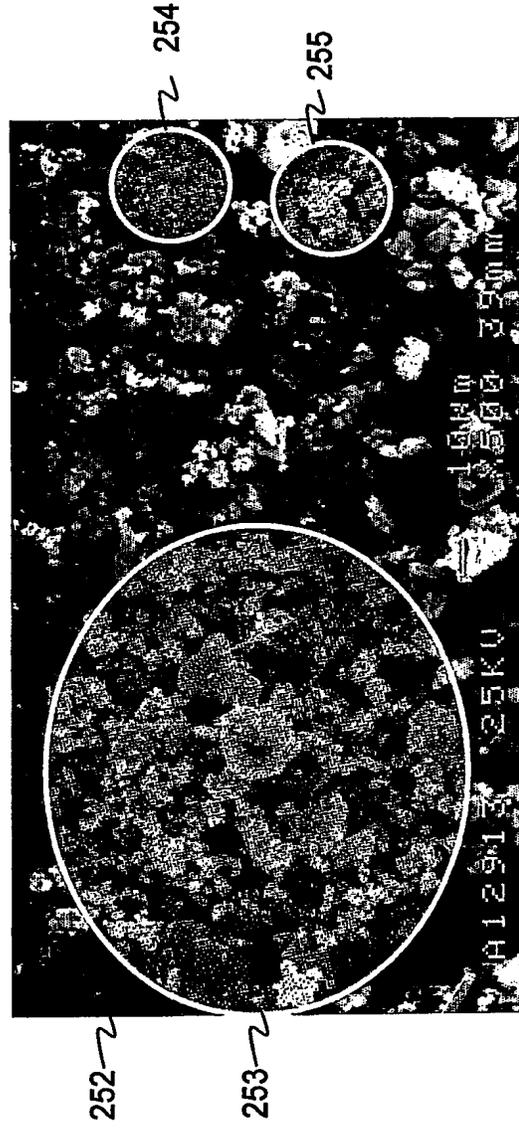
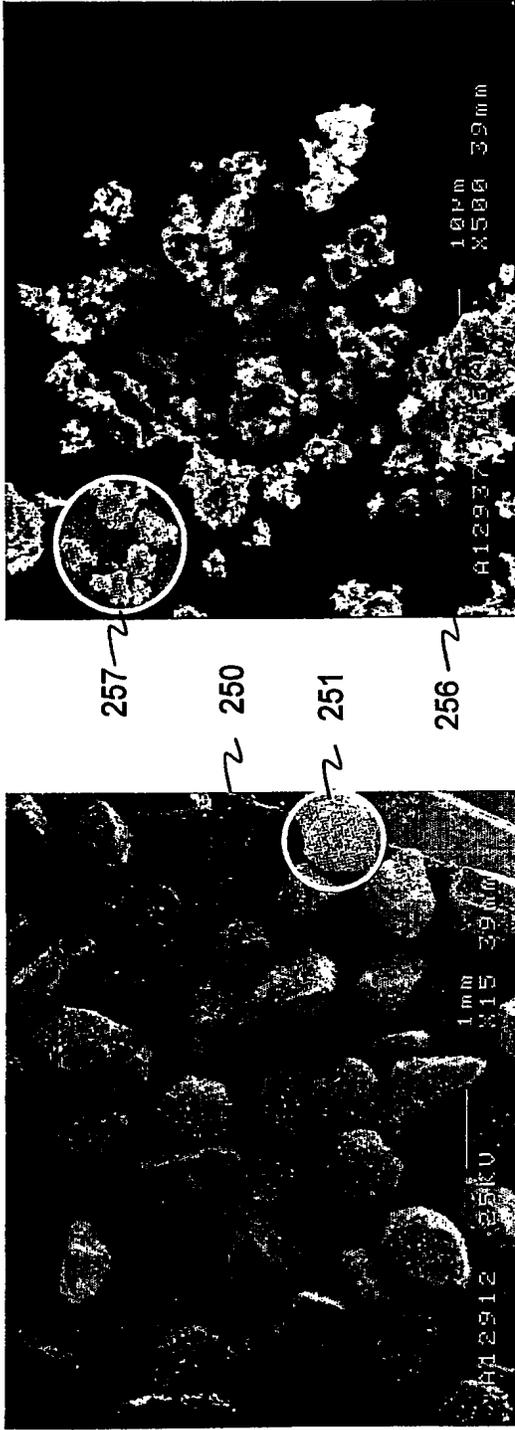


Fig 2e

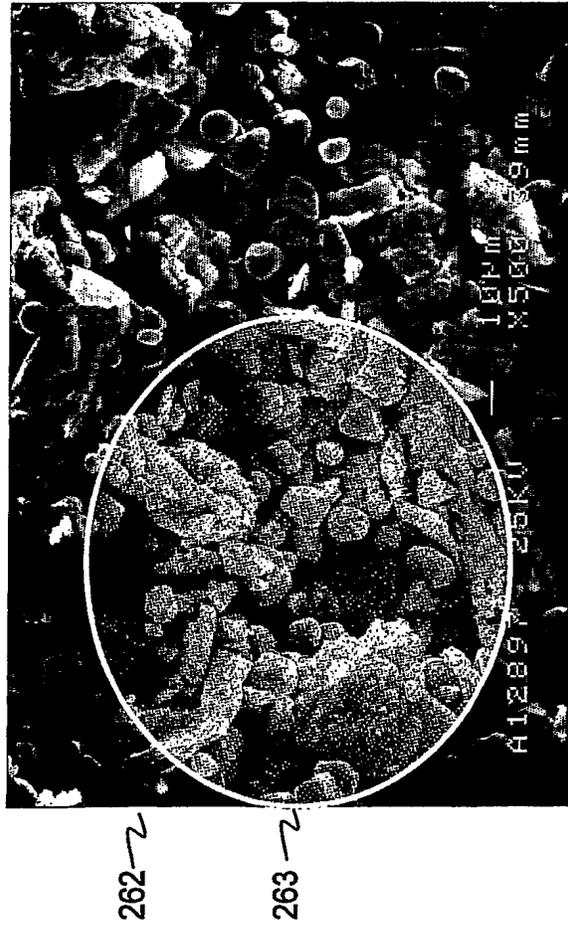
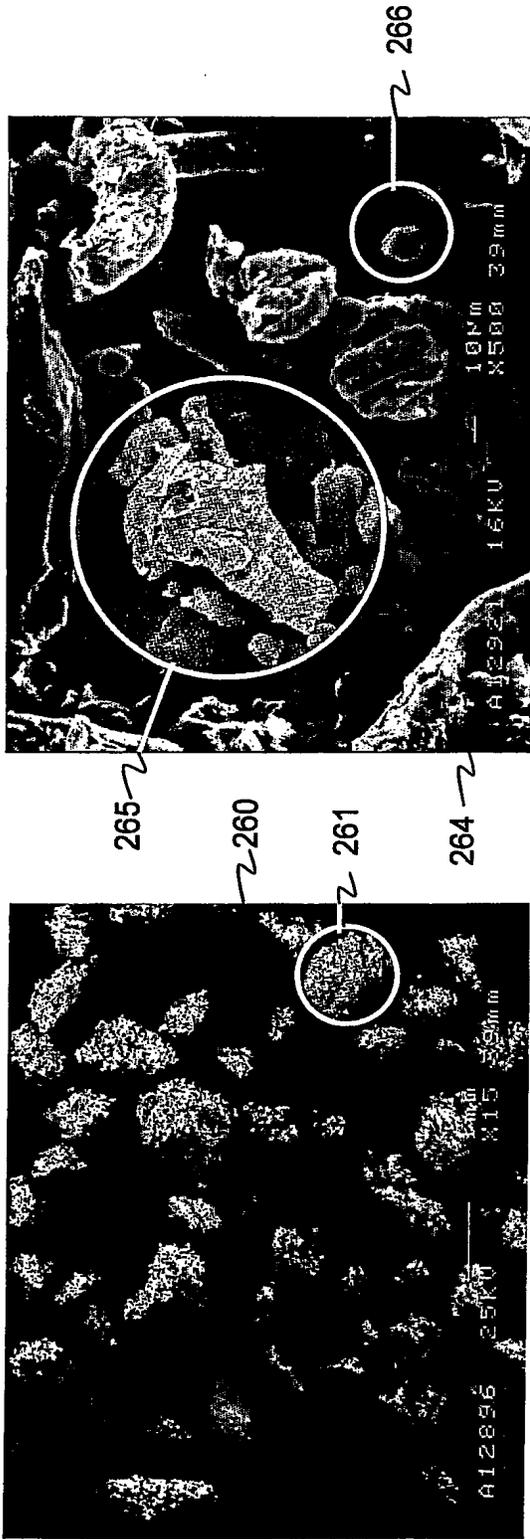
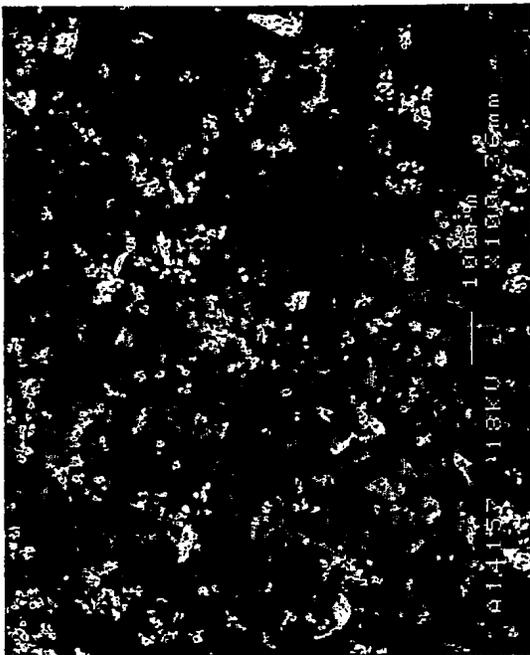
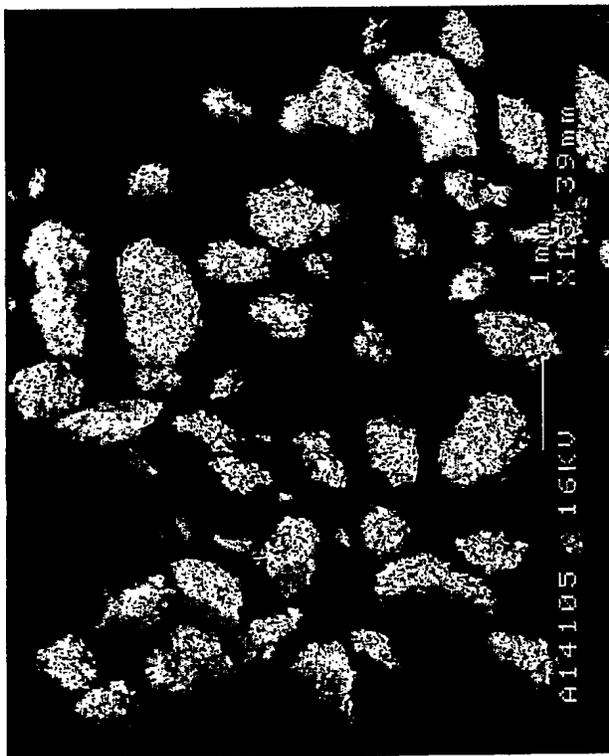
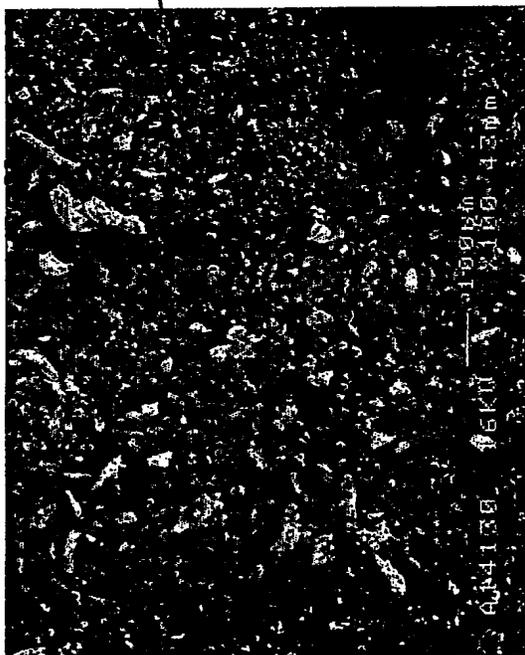


Fig 2f



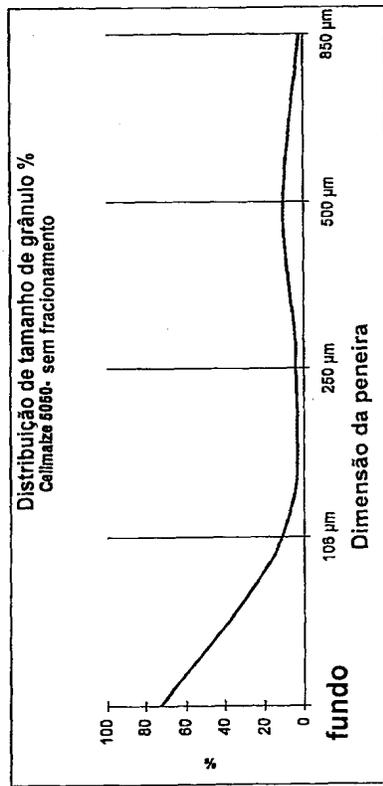
270

271

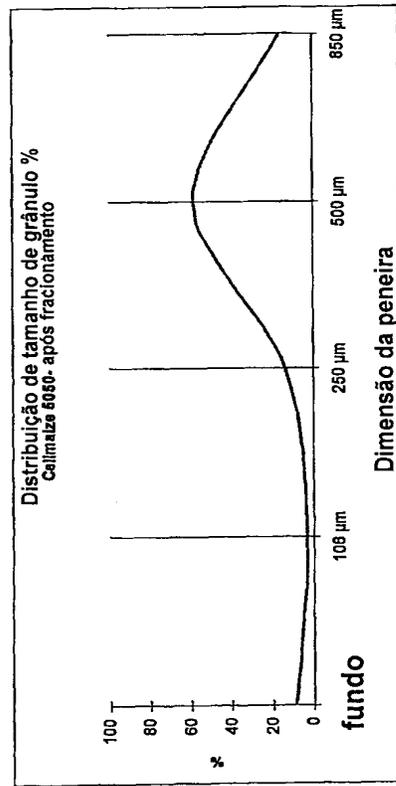


272

Fig 29



280 ~



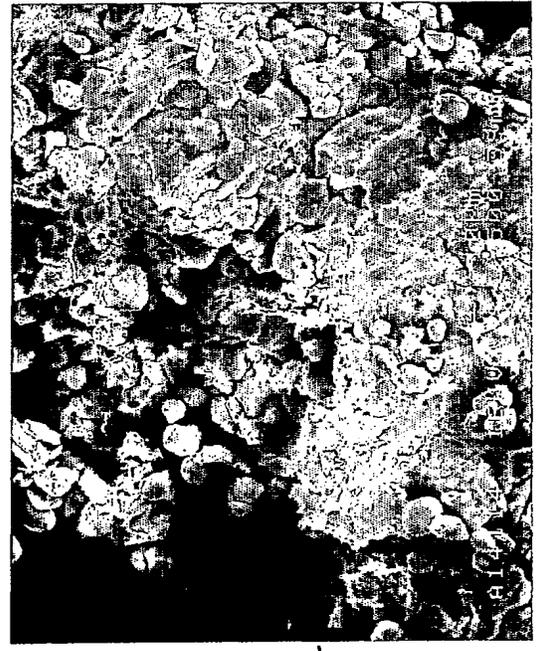
281 ~

Fig 2h



~ 290

291 ~



292 ~

Fig 2i

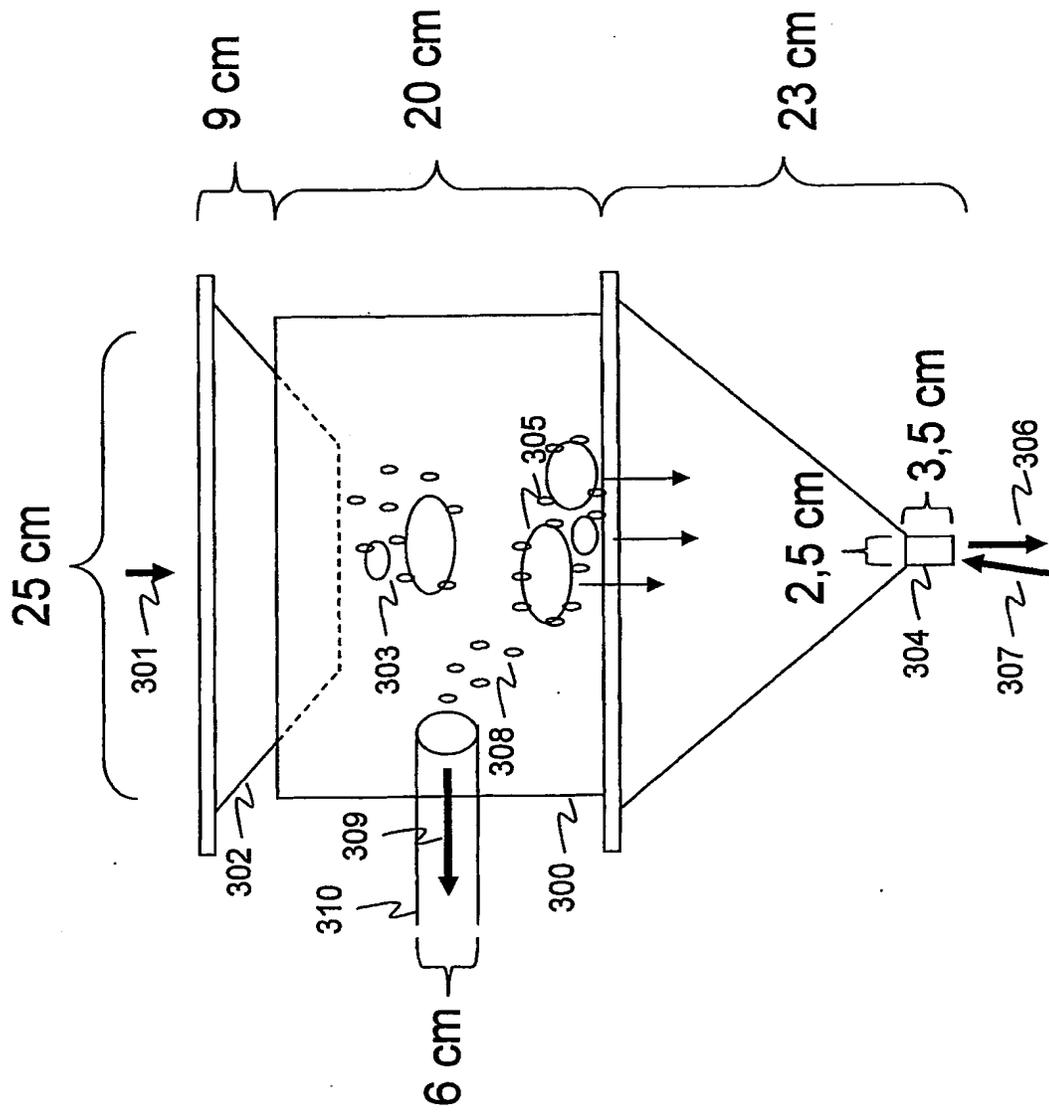


Fig 3

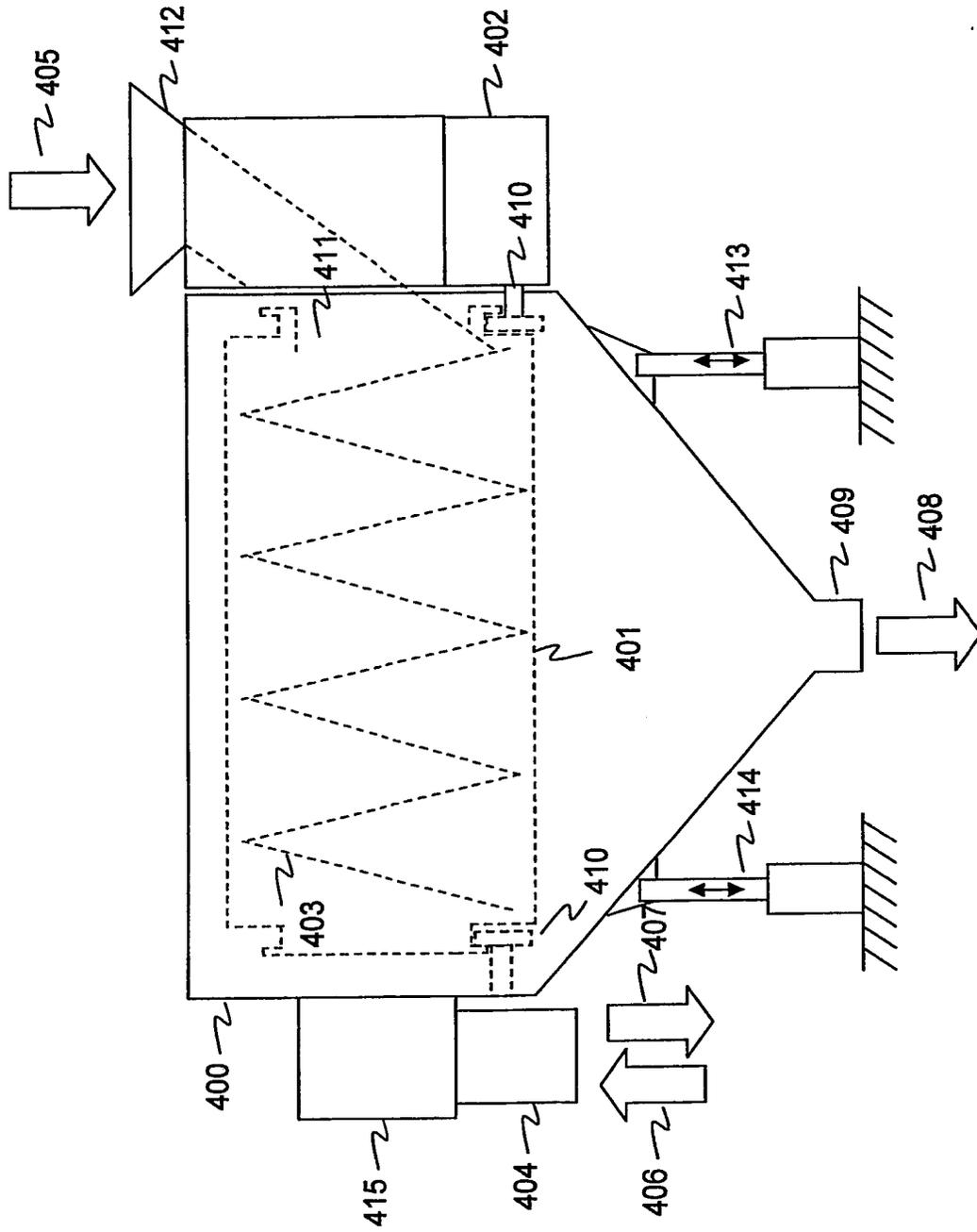


Fig 4

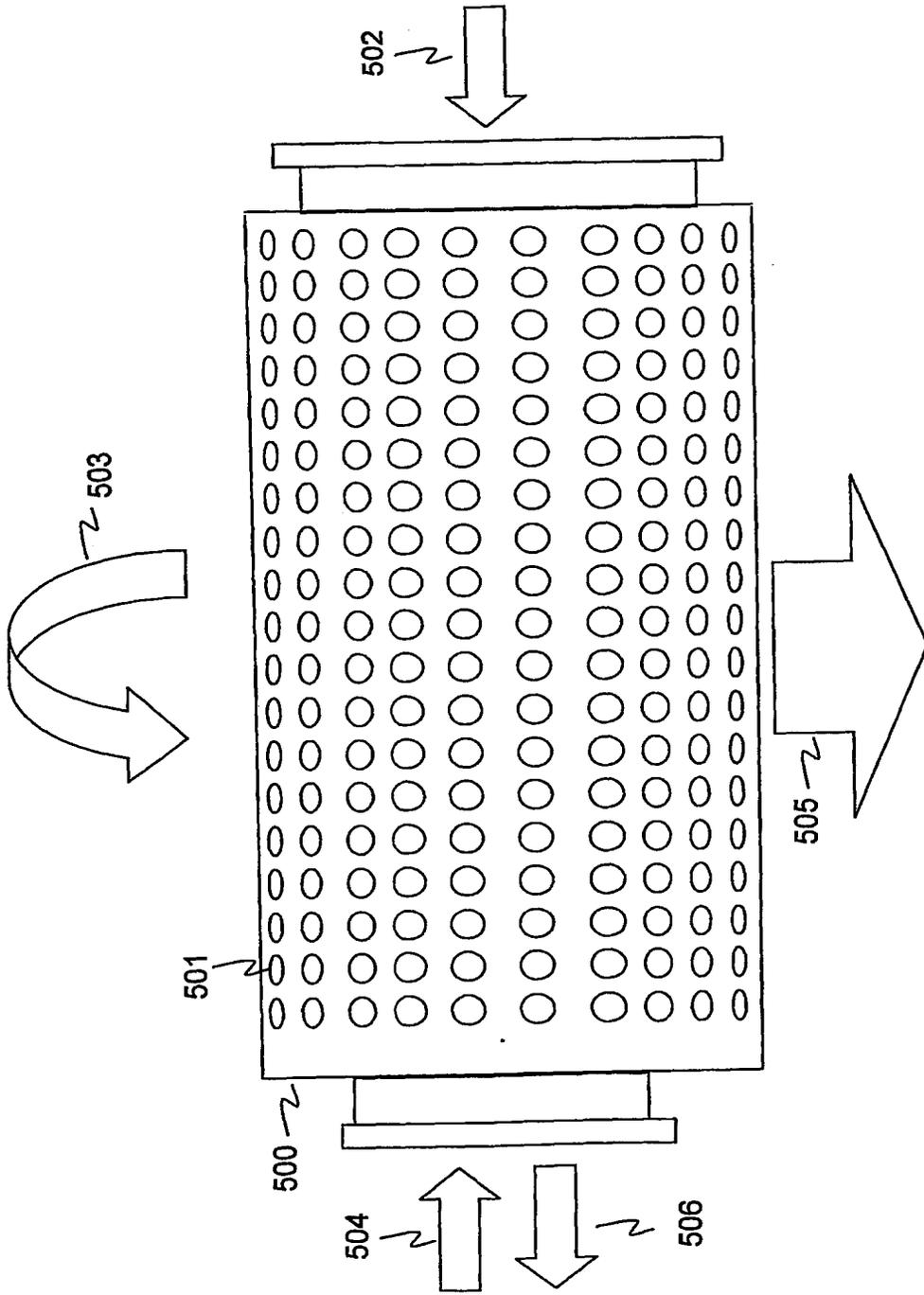


Fig 5a

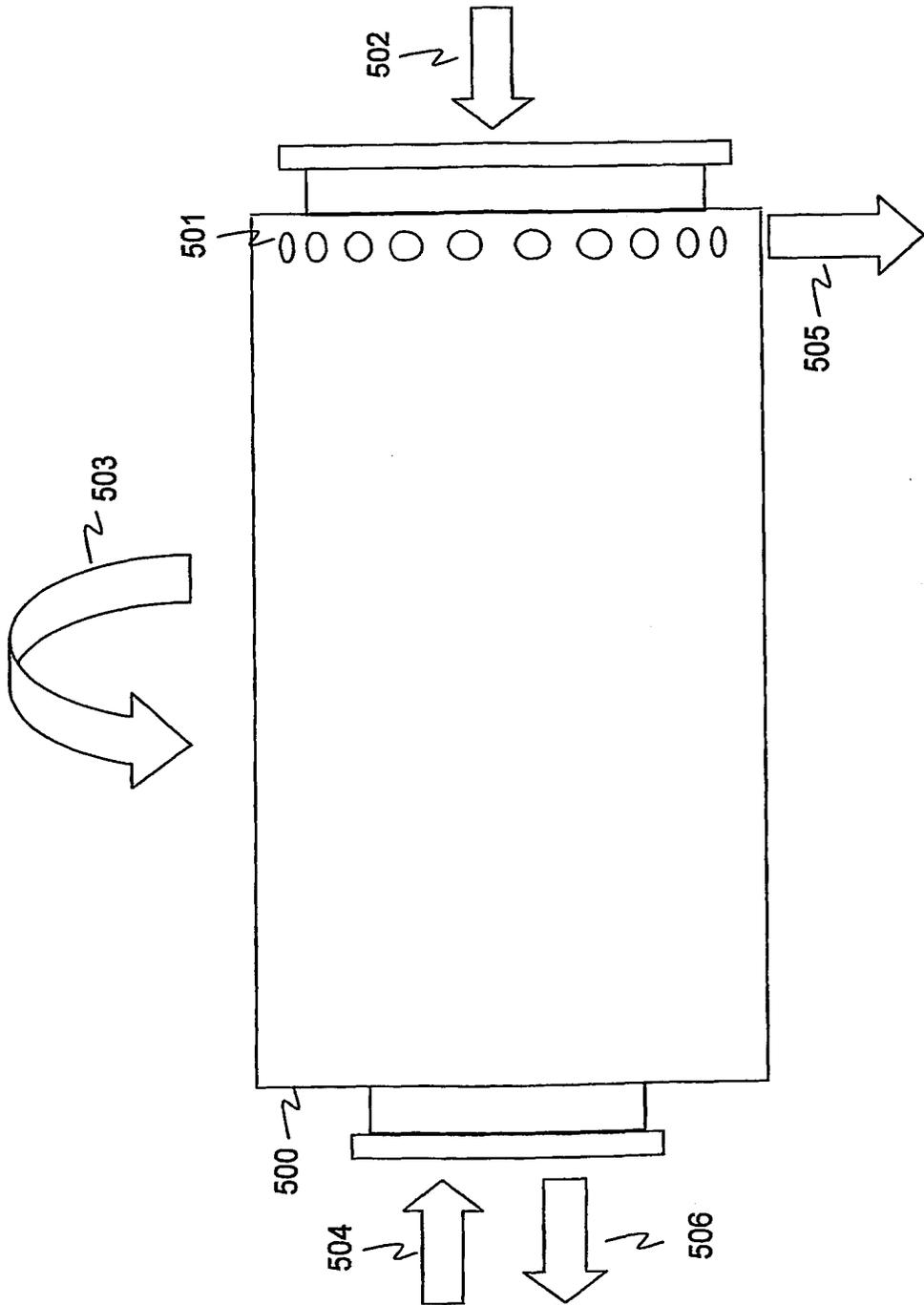


Fig 5b

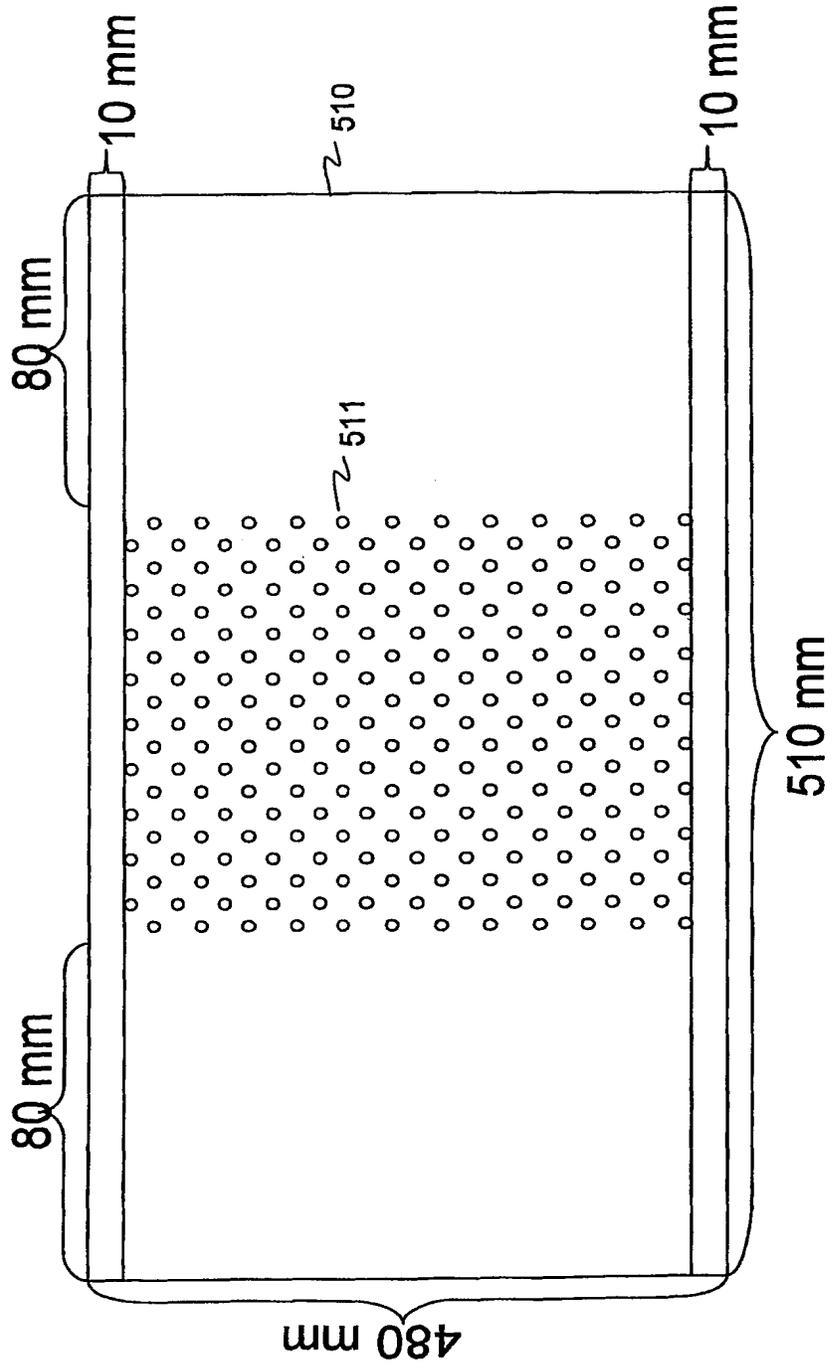


Fig 5c

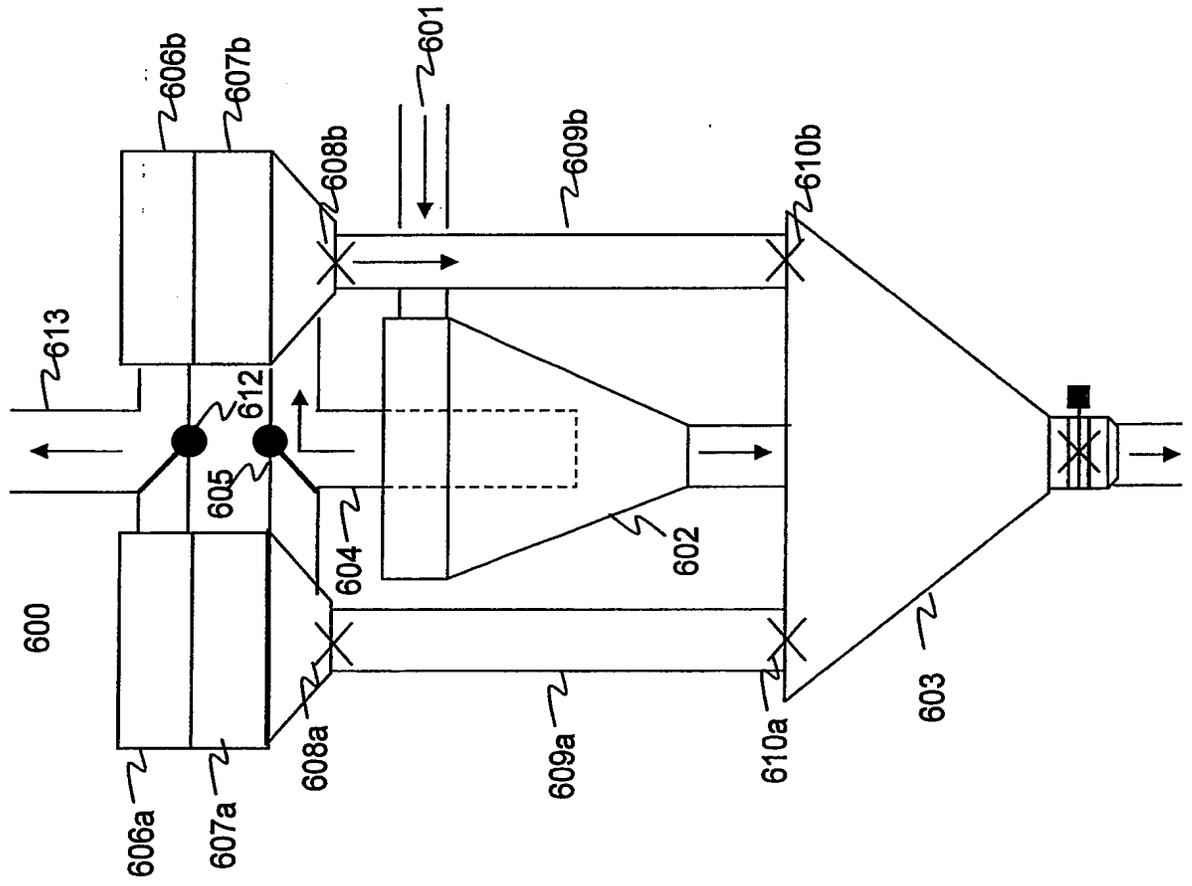


Fig 6

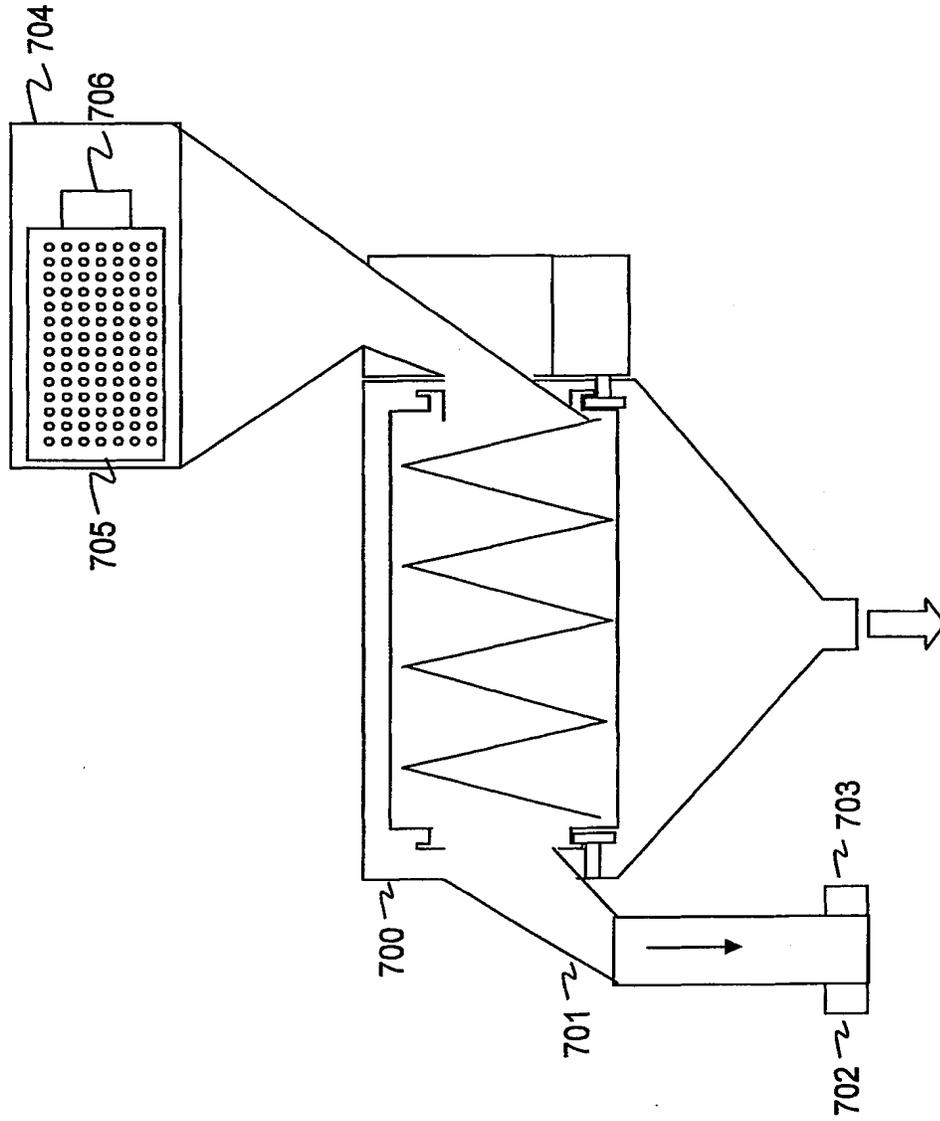


Fig 7

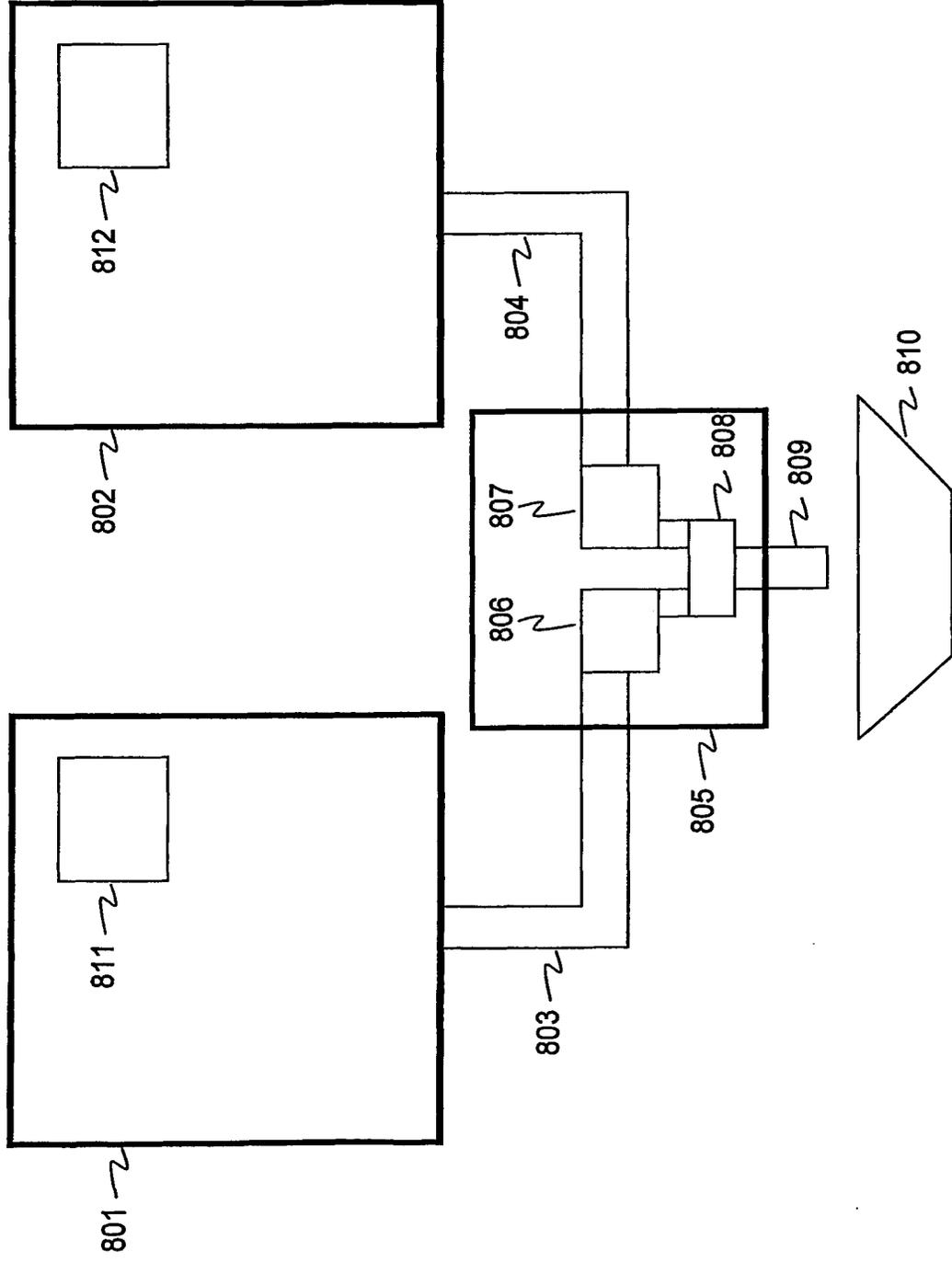


Fig 8

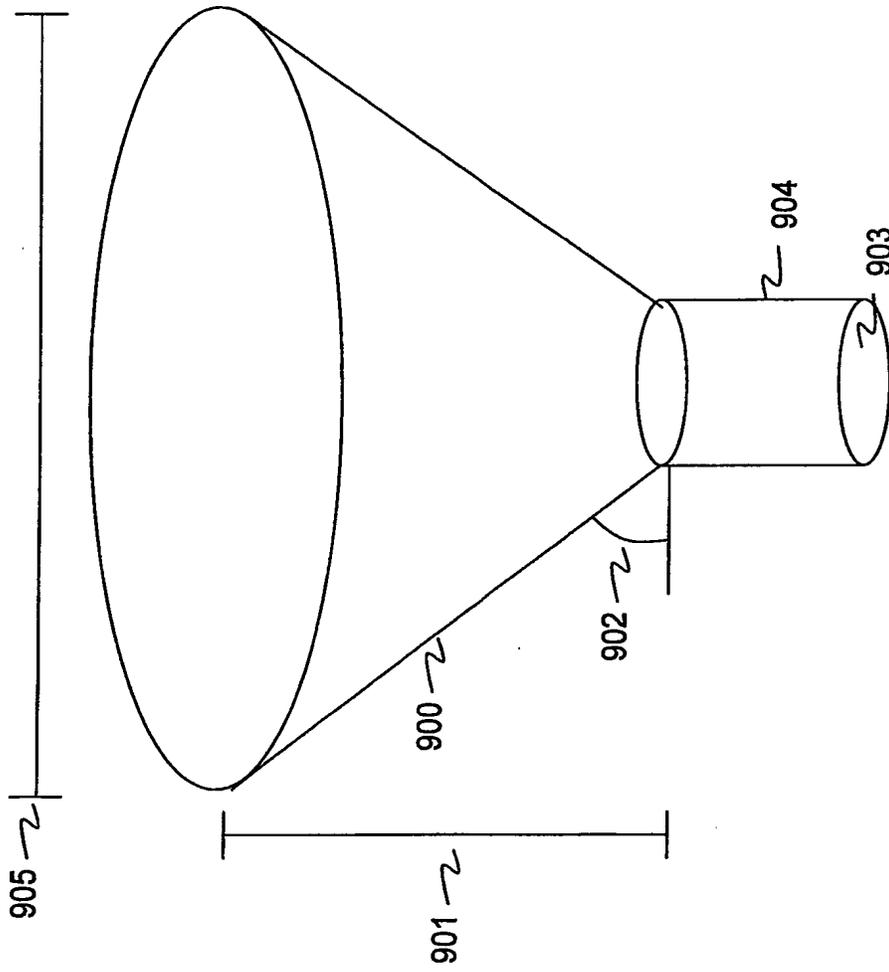


Fig 9

RESUMO

“MÉTODO PARA PRODUZIR GRÂNULOS A PARTIR DE UM PÓ,  
MASSA DE GRANULADO, PROCESSO PARA PREPARAR UM  
TABLETE, TABLETE, APARELHO PARA GRANULAÇÃO A SECO,  
5 DISPOSITIVO DE FRACIONAMENTO, E, USO DE UM APARELHO OU  
DISPOSITIVO”

A invenção fornece, entre outros, um método para produzir  
grânulos de um pó, caracterizado em que uma baixa força de compactação é  
aplicada ao pó para produzir uma massa compactada compreendendo uma  
10 mistura de partículas finas e grânulos e separar partículas finas dos grânulos  
arrastando as partículas finas em uma corrente de gás. Também fornecidos  
são aparelho para uso no processo e tabletes formados pela compressão dos  
grânulos resultantes.