



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

(21) **PI0608113-4 A2**

(22) Data de Depósito: 21/04/2006
(43) Data da Publicação: 03/11/2010
(RPI 2078)



(51) Int.Cl.:
C08J 9/28
A23L 1/03
A61K 9/20
A61K 47/38

(54) Título: **AGREGADO DE CELULOSE POROSA, MÉTODO PARA PRODUZIR O MESMO, E, COMPOSIÇÃO DE COMPACTAÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 22/04/2005 JP 2005-124477

(73) Titular(es): ASAHI KASEI CHEMICALS CORPORATION

(72) Inventor(es): Hideki Amakawa, Ichiro Ibuki, Kazuhiro Obae

(74) Procurador(es): Custódio De Almeida & Cia

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006308414 de 21/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/115198 de 02/11/2006

(57) Resumo: AGREGADO DE CELULOSE POROSA, METODO PARA PRODUZIR O MESMO, E, COMPOSIÇÃO DE COMPACTAÇÃO. Um agregado de celulose porosa caracterizado por ter uma estrutura de agregado secundário resultante da agregação de partículas primárias de celulose, tendo um volume de poro dentro de uma partícula de 0,265 a 2,625 cm³/g, contendo cristais de tipo I e tendo um tamanho médio de partícula de acima de 30 a 250 µm, uma área de superfície específica de 0,1 a menos que 20 m²/g, um ângulo de repouso de 25° a menos que 44°, e um grau de intumescimento de 5% ou mais, e caracterizado por ter a propriedade de desintegrar em água.

"AGREGADO DE CELULOSE POROSA, MÉTODO PARA PRODUIR O MESMO, E, COMPOSIÇÃO DE COMPACTAÇÃO"

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a um agregado de celulose porosa
5 que é utilizável principalmente como um excipiente no campo de engenharia química, particularmente, fármacos e alimentos, e uma composição de compactação (moldagem) do mesmo.

ARTE ANTECEDENTE

Nos campos de fármacos, alimentos e outros produtos de
10 engenharia química, e semelhantes, tem sido a prática geral convencional preparar um corpo moldado contendo um ingrediente ativo usando partículas de celulose como celulose cristalina, pó de celulose e outros, como um excipiente e, para estas partículas de celulose, são necessárias boas aptidão à compactação, fluidez e propriedade de desintegração.

15 O documento de patente 1 descreve um agregado de celulose porosa (correspondendo ao exemplo comparativo 15-17) tendo uma estrutura de agregado secundário formado por agregação de partículas primárias de celulose, o agregado tendo um volume de poro dentro de uma partícula de $0,265 \text{ cm}^3/\text{g}$ a $2,625 \text{ cm}^3/\text{g}$, contendo cristais de tipo I, e tendo um tamanho
20 médio de partícula de mais do que $30 \mu\text{m}$ e $250 \mu\text{m}$ ou menos, uma área de superfície específica de $1,3\text{-}20 \text{ m}^2/\text{g}$, um ângulo de repouso de 25° ou maior e menor do que 44° e propriedades para desintegrar em água, e um método para produzir o agregado de celulose porosa acima mencionado compreendendo uma etapa de secar uma dispersão contendo dois ou mais grupos de partículas
25 primárias de celulose tendo um tamanho médio de partícula diferente e um meio líquido, em que as partículas de dispersão de celulose tem um tamanho médio de partícula de 1 a $110 \mu\text{m}$. Porque o agregado de celulose porosa acima mencionado do documento de patente requer dois ou mais grupos de

partículas primárias de celulose, tendo um tamanho médio de partícula diferente, partículas primárias de celulose diferentes, preparadas por dois processos, como a trituração de resíduo insolúvel em ácido seco de pasta comercialmente disponível e outros, precisam ser misturadas como descrito

5 no exemplo do documento de patente. Por outro lado, as partículas de celulose porosa da presente invenção podem ser obtidas com vantagem com um único processo sem precisar passar através de um processo de trituração ou semelhante. Os agregados de celulose porosa da presente invenção podem ser obtidos por um processo único ao fabricar as partículas primárias de celulose

10 de modo a terem uma faixa especificada de largura média e espessura média e serem flexíveis, promovendo assim o emaranhamento de partículas primárias de celulose sem ser limitado pelo eixo geométrico principal das partículas primárias de celulose, em outras palavras, conferindo às mesmas uma capacidade de auto-agregação, e sendo nitidamente diferentes dos descritos no

15 documento de patente em termos de método de produção. Além disso, porque o tamanho de poro da estrutura de agregado secundário das partículas de celulose porosa, de acordo com o documento de patente, é menor do que o dos agregados de celulose porosa da presente invenção, e o grau de intumescimento é menor em água, a propriedade de desintegração não é, às

20 vezes, suficiente para fabricar comprimidos para uma formulação que requer, severamente, propriedade de desintegração no caso de fármacos que são insolúveis em água, e mesmo no caso de fármacos solúveis, quando aditivos repelentes a água, como estearato de magnésio, e outros, precisam ser adicionados para evitar problemas na prensagem dos comprimidos, como

25 agarramento e outros. Os requerentes investigaram em detalhes a estrutura da partícula que controla a propriedade de desintegração e, como resultado, confirmaram novamente que as partículas de celulose tendo uma propriedade elevada de intumescimento têm uma propriedade de desintegração elevada, e

chegaram à conclusão que, para um pó de celulose convencional, se a propriedade de intumescimento for elevada, a aptidão à compactação não é suficiente e, inversamente, se a aptidão à compactação for elevada, a propriedade de intumescimento é baixa. Isto é, não se conhece nenhum pó de
5 celulose tendo tanto uma aptidão à compactação elevada como uma propriedade de intumescimento elevada. Os requerentes pesquisaram um método para tornar as partículas porosas, enquanto mantendo o diâmetro de poro das partículas de celulose porosa tão elevado quanto possível e se esforçaram para resolver o processo acima mencionado. Isto é, os requerentes
10 verificaram que a agregação em excesso pode ser controlada, e o interior das partículas pode ser tornado poroso enquanto mantendo o diâmetro de poro grande por uso de partículas primárias de celulose tendo uma faixa especificada de largura média e espessura média e conferindo uma capacidade de auto-agregação às mesmas. Para os agregados de celulose porosa do
15 documento de patente 1, descreve-se que quando dois ou mais grupos de partículas de celulose, tendo diferente tamanho de partícula, são misturados, e a dispersão de celulose é secada, as partículas de celulose dispersas, tendo um tamanho de partículas médias pequeno, entram entre os componentes de partícula de celulose dispersa tendo um tamanho médio de partícula grande e,
20 por esta razão, uma agregação em excesso das partículas de celulose dispersas, tendo o tamanho médio de partícula maior, é inibida, e um volume de poro grande é criado na estrutura de agregado secundário. No entanto, porque uma agregação firme é formada dentre dois ou mais grupos de celulose, tendo diferente tamanho médio de partícula, o diâmetro de poro dos
25 agregados de celulose porosa, obtidos pelo método particularmente descrito no exemplo, foi medido de modo a ser pequeno, como cerca de 1,5 μm . Porque o agregado de celulose porosa da presente invenção usa as partículas primárias de celulose singulares, elas não são agregadas tão firmemente como

no agregado de celulose porosa do documento de patente e elas são diferentes por terem um diâmetro de poro de 3 μm mínimo. Para o tamanho do diâmetro do poro, o documento de patente descreve que um pico nítido pode ser reconhecido na faixa de 0,1-10 μm e o diâmetro de poro mediano, que é um
5 topo de pico da distribuição de poro e intimamente relacionado com a permeabilidade à água nas partículas, é preferivelmente 0,3 μm ou maior, e que apesar de um diâmetro de poro mediano maior ser melhor, ele é no máximo de 5 μm , considerando sua distribuição. Descreve-se que com um diâmetro de poro mediano maior, se tem uma melhor propriedade de
10 desintegração, mas especula-se que, na prática, é difícil de obter um diâmetro de poro mediano grande de 3 μm ou maior pelo método de produção de acordo com o documento de patente. Os agregados de celulose porosa da presente invenção tem uma vantagem de que os agregados de celulose porosa, tendo um diâmetro de poro mediano grande de 3 μm ou acima, que pode não
15 ser obtido pelo método de produção do documento de patente, pode ser preparado por uma etapa única sem requerer misturação das diferentes partículas primárias de celulose preparadas através de duas etapas.

O documento de patente 2 descreve partículas de celulose porosa (correspondendo ao exemplo comparativo 6 do presente pedido) tendo uma
20 estrutura de cristal tipo I, tendo poros de diâmetro de 0,1 μm ou acima, e uma taxa porosa de 20% ou acima, e contendo 90% em peso ou acima de uma fração com malha 350 e acima, que são obtidas por misturação de partículas de celulose com o terceiro componente, como composto cristalino ou outro, que é insolúvel ou dificilmente solúvel em água, mas solúvel em um solvente
25 orgânico, por granulação e secagem da mistura usando água ou um solvente orgânico solúvel em água e, então, extração/ remoção do terceiro componente com um solvente orgânico. As partículas de celulose porosa, descritas neste documento, são completamente diferentes dos agregados de celulose porosa

da presente invenção na estrutura da partícula, porque as partículas primárias de celulose formam tal estrutura de parede de celulose, forte e firme como uma película contínua homogênea, em que os limites das partículas se tornam indistintos. Apesar da partícula de celulose no documento de patente 2 ser superior em sua fluidez, a parede de celulose contínua firme é impermeável a água, de modo que a partícula de celulose não fica desintegrada em água e, às vezes, a liberação rápida de um ingrediente ativo foi impedida. Além disso, a partícula de celulose do documento de patente 2 é pobre em sua deformação plástica e tem uma aptidão à compactação insuficiente enquanto a celulose é comprimida e, além disso, porque um solvente orgânico e um terceiro componente, que é um composto cristalino solúvel no solvente orgânico, são usados durante o processo de produção, não somente o custo de produção é elevado, mas também o ingrediente ativo pode ser inativado. Assim, ele não é suficiente no uso estável como um excipiente.

O documento de patente 3 descreve partículas de microcelulose porosa (correspondendo ao exemplo comparativo 7 do presente pedido) tendo uma estrutura porosa com estrutura de cristal tipo I, uma área de superfície específica de $20 \text{ m}^2/\text{g}$ ou acima e um volume de poro de $0,3 \text{ cm}^3$ ou acima para poros com diâmetro de $0,01 \text{ }\mu\text{m}$ ou maior, e tendo um tamanho médio de partícula de, no máximo, $100 \text{ }\mu\text{m}$, obtido por granulação e secagem de celulose natural em partículas finas dispersas em um solvente orgânico usando método de secagem por pulverização. Estas partículas de microcelulose também têm a estrutura de parede de celulose acima mencionada e são completamente diferentes dos agregados de celulose porosa da presente invenção na estrutura de partícula. Além disso, o próprio volume de poro das partículas de celulose do documento de patente 3 é grande mas, porque a estrutura de partícula é diferente da dos agregados de celulose porosa da presente invenção, a permeação à água nas partículas é difícil, e se nota um

problema da propriedade de desintegração inferior. Além disso, porque se usa um solvente orgânico para estas partículas de agregado de celulose porosa durante o processo de produção, não somente é o custo de produção elevado, mas também o ingrediente ativo pode ser inativado porque a área de superfície específica é muito grande e a interação entre o ingrediente ativo e água é promovida. Assim, ele não é suficiente para ser usado estavelmente como um excipiente.

O documento de patente 4 descreve pó de celulose (correspondendo ao exemplo comparativo 8 do presente pedido) tendo um grau médio de polimerização de 150-375, volume específico aparente de 1,84-8,92 cm³/g, um tamanho de partícula de 300 µm ou menor como pó de celulose tendo boas aptidão à compactação e propriedade de desintegração.

O documento de patente 5 descreve agregados de celulose microcristalina (correspondendo ao exemplo comparativo 9 do presente pedido) tendo um grau de polimerização médio de 60-375, volume específico aparente de 1,6-3,1 cm³/g, volume específico aparente de vazamento de 1,4 cm³/g, ou acima, um ângulo de repouso de 35-42°, e contendo 2-80% em peso de componente de malha 200 ou acima. O pó de celulose obtido de acordo com os exemplos destes documentos de patente tem um volume de poro intraparticular pequeno de acordo com o resultado de medida da distribuição de poro usando porosimetria de mercúrio e a estrutura de poro é completamente diferente da da presente invenção que é formada intencionalmente. Por esta razão, estes pós de celulose têm uma área de superfície específica pequena de 0,6-1,2 cm³ e uma baixa aptidão à compactação. Estas publicações descrevem o controle da aptidão à compactação, fluidez e propriedade de desintegração de partículas de celulose por ajuste do volume específico aparente, mas ocorreram problemas em que, na faixa de volume específico aparente relativamente pequena de 2,0-2,9

cm³/g, as propriedades de fluidez e desintegração foram boas mas a aptidão à compactação foi insatisfatória, enquanto, com volume específico aparente maior de 3,0-3,2 cm³/g, a aptidão à compactação foi boa mas a fluidez e propriedade de desintegração foram insatisfatórias.

5 O documento de patente 6 descreve pó de β -1,4-glucano (correspondendo ao exemplo comparativo 1 do presente pedido) como pó de celulose tendo boa aptidão à compactação tendo um tamanho médio de partícula de pelo menos 30 μ m e uma área de superfície específica de 1,3 m²/g. O pó de β -1,4-glucano descrito no documento não tem a estrutura de
10 agregado secundário, e partículas primárias individuais existem sozinhas. Apesar deste pó de glucano ter uma boa aptidão à compactação, ele tem problemas em que a propriedade de desintegração é insatisfatória e a fluidez é inferior devido ao tamanho médio de partícula pequeno.

O documento de patente 7 descreve um pó de celulose
15 (correspondendo ao exemplo comparativo 10 do presente pedido) tendo um grau médio de polimerização de 100-375, uma taxa de retenção de ácido acético de 280% ou acima, fórmula de Kawakita ($P \cdot V_0 / (V_0 - V) = 1/a \cdot b + P/a$), em que a é 0,85-0,90, b é 0,05-0,10, um volume específico aparente de 4,0-6,0 cm³/g, substancialmente sem partículas de 355 μ m ou maiores, e um
20 tamanho médio de partícula de 30-120 μ m como um pó de celulose tendo boas aptidão à compactação e propriedade de desintegração, obtidas por hidrólise de uma substância semelhante a celulose. O pó de celulose obtido pelo método do exemplo descrito neste documento também tem um volume de poro pequeno dentro de uma partícula, de acordo com o resultado de
25 medida de distribuição de poro usando porosimetria de mercúrio e, assim, a estrutura de poro é completamente diferente da estrutura de poro intencionalmente formada da presente invenção. Apesar do pó de celulose do documento de patente 7 ser descrito como tendo boas compressão, aptidão à

compactação e propriedade desintegração, o exemplo melhor equilibrado, que é descrito especificamente, é medido para ter um ângulo de repouso de acima de 55° e a fluidez não é satisfatória o suficiente. Existe um problema em que, em formulações em que foi usado um ingrediente ativo tendo fluidez insatisfatória em uma proporção grande, o coeficiente de variação do peso do comprimido foi maior, assim influenciando a uniformidade do teor do fármaco. Além disso, quando a compactação (moldagem) foi realizada sob pressão elevada usando pó de celulose de acordo com este documento, uma dureza elevada pode ser obtida, mas se nota um problema de desintegração retardada porque não se tem um poro intraparticular formado intencionalmente, e a permeabilidade à água para o interior da partícula é baixa.

O documento de patente 8 descreve uma celulose cristalina (correspondendo ao exemplo comparativo 11 do presente pedido) como o pó de celulose tendo boas aptidão à compactação, fluidez e propriedade de desintegração, apresentando um grau médio de polimerização de 100-375, e em que as partículas, que passam através de uma peneira de 75 µm e são retidas em uma peneira de 38 µm, ocupam 70% ou mais do peso total, e uma relação média de eixo geométrico maior para eixo geométrico menor das partículas é de 2,0 ou maior.

O documento de patente 9 descreve um pó de celulose (correspondendo ao exemplo comparativo 2-4 do presente pedido) como a celulose tendo boa aptidão à compactação, propriedade de desintegração e fluidez, tendo um grau médio de polimerização de 150-450, um L/D médio (relação de eixo geométrico maior/ eixo geométrico menor) de 2,0-4,5 para partículas de 75 µm ou menos, um tamanho médio de partícula de 20-250 µm, um volume específico aparente de 4,0-7,0 cm³/g, e um ângulo de repouso de 54° ou menos e uma área de superfície específica de 0,5-4 m²/g. Porque o

volume de poro dentro de uma partícula dos pós de celulose descritos nestas publicações, similar aos casos descritos acima, medido por porosimetria de mercúrio, é pequeno, a celulose tem uma estrutura de poro completamente diferente da estrutura de poro intencionalmente formada da presente invenção.

- 5 Os pós de celulose descritos nestas publicações dão uma dureza elevada a um corpo moldado por alongamento da forma das partículas, mas porque elas tem uma forma alongada, o volume específico aparente se torna maior, e quanto maior a aptidão à compactação, diminui a fluidez. Dentre os pós de celulose nos exemplos descritos nestas publicações, o apresentando a melhor fluidez
- 10 foi medido de modo a ter um ângulo de repouso de 44° . Por exemplo, quando a compressão contínua foi realizada em velocidade elevada em uma formulação em que um ingrediente ativo tendo insatisfatória fluidez foi misturado em uma grande proporção, o coeficiente de variação de peso de comprimido estava se tornando maior, assim influenciando a uniformidade do
- 15 teor do fármaco e, assim, resultado satisfatório não foi obtido em termos de fluidez. Além disso, quando a compactação (moldagem) foi realizada sob pressão elevada, usando o pó de celulose de acordo com estas publicações, uma dureza elevada pode ser obtida, mas se notou um problema de desintegração retardada porque não se tinha um poro intraparticular
- 20 intencionalmente formado, e a permeabilidade à água para o interior da partícula foi baixa.

O documento de patente 10 descreve um pó de celulose (correspondendo ao exemplo comparativo 14 do presente pedido) tendo um grau médio de polimerização de 150-450, um tamanho médio de partícula de

25 30-250 μm , um volume específico aparente de acima de $7 \text{ cm}^3/\text{g}$ e uma capacidade de retenção de polietileno glicol com um peso molecular de 400 de 190% ou mais. O pó de celulose deste documento não retém uma estrutura de agregado secundário, e as partículas primárias de celulose existem,

substancialmente, como um singleto. Também, o volume de poro intraparticular, medido pela porosimetria de mercúrio, é pequeno e o pó de celulose tem uma estrutura de poro completamente diferente da estrutura de poro intencionalmente formada da presente invenção. Além disso, quando o

5 volume específico aparente é grande, a fluidez é muito afetada, e o ângulo de repouso do melhor pó de celulose, em termos de fluidez, de acordo com este documento, foi medido como sendo de 50°. Por exemplo, quando uma compactação contínua (moldagem) foi realizada em velocidade elevada em uma formulação em que um ingrediente ativo, tendo uma insatisfatória

10 fluidez, foi misturado em uma grande proporção, o coeficiente de variação do peso do comprimido foi aumentado, assim influenciando a uniformidade do teor do fármaco, e assim um resultado satisfatório não foi obtido em termos de fluidez. Além disso, quando a compactação (moldagem) foi realizada sob pressão elevada, usando o pó de celulose de acordo com o documento, uma

15 dureza elevada pode ser obtida mas se tem um problema de desintegração retardada porque não se tem poros intraparticulares intencionalmente formados e a permeabilidade à água no interior da partícula foi baixa.

Além disso, o tamanho médio de partícula das partículas de celulose dispersas na dispersão de celulose deve ser de 50 μm ou maior para

20 aumentar o volume específico aparente, mas o tamanho médio de partícula das partículas de celulose dispersas da presente invenção é obtido a 10 μm ou maiores e menores do que 50 μm , o que é bastante diferente em termos do método de produção.

Na faixa de 2,3-6,4 cm^3/g do volume específico aparente para os

25 pós de celulose descritos nestes documentos de patente 6-9, e na faixa de acima de 7 cm^3/g do volume específico aparente para os pós de celulose descritos no documento de patente 10, uma suficiente aptidão à compactação foi obtida em cada caso, mas se tem um problema que a fluidez e a

propriedade de desintegração foram deterioradas.

O documento de patente 11 descreve núcleo de semente conformado redondo, farmacologicamente inerte, contendo 10-70% de uma celulose cristalina, tendo um grau médio de polimerização de 60-375 e 10-90% de um aditivo solúvel em água como partículas de celulose tendo boa fluidez. Além disso, o documento de patente 12 descreve um núcleo de semente conformado redondo, farmacologicamente inerte, (correspondendo ao exemplo comparativo 12 do presente pedido) contendo 50% ou mais de uma celulose cristalina tendo uma capacidade de absorção de água de 0,5-1,5 ml/g, rotundidade de 0,7 ou maior, um volume específico aparente de vazamento de 0,65 g/ml ou maior, uma friabilidade de 1% ou menor e um grau médio de polimerização de 60-375, em que água destilada é adicionada ao pó contendo celulose cristalina a 50% ou mais enquanto misturando usando um granulador e amassados para preparar o núcleo de semente de forma redonda. O documento de patente 13 descreve partículas de celulose microcristalina tendo uma densidade em massa solta de pelo menos 0,4 g/cm³ (2,5 cm³/g em volume específico aparente), forma esférica, um tamanho médio de partícula de 2-35 µm e uma superfície lisa, em que as partículas de celulose microcristalina são preparadas por redução mecânica do tamanho de partícula de partículas de celulose hidrolisada e por secagem por pulverização. O documento de patente 14 descreve partículas do sistema de celulose (correspondendo ao exemplo comparativo 13 do presente pedido) contendo 10% ou mais de celulose cristalina tendo um grau médio de polimerização de 60-350, e tendo um volume específico aparente de vazamento de 0,60-0,95 g/ml, rotundidade de 0,7 ou maior, um coeficiente de forma de 1,10-1,50, e um tamanho médio de partícula de 10-400 µm, em que a celulose cristalina é obtida por hidrólise de um material de celulose em um grau médio de polimerização de 60-350, então triturando o resultado

mecanicamente para um tamanho médio de partícula de 15 μm , e então secando a dispersão contendo a celulose cristalina assim obtida em uma forma de gotículas líquidas.

As partículas de celulose descritas nestes documentos não formam uma estrutura de agregado secundário, e a celulose obtida pelo método dos exemplos descritos nos documentos de patente tem um volume específico aparente de 2,5 cm^3/g , ou menor, uma forma quase esférica e uma boa fluidez, mas é insatisfatória na compressão, aptidão à compactação e, sob a pressão de compressão comumente usada de 10-20 MPa, um corpo moldado, que tenha uma dureza suficiente para uso prático, não pode ser fabricado.

Como descrito acima, para partículas de celulose de artes convencionais, aptidão à compactação, fluidez e propriedade de desintegração têm características mutuamente contraditórias, e tem sido esperado obter partículas de celulose apresentando estas características em um bom equilíbrio.

Por outro lado, porque as partículas de celulose descritas nos documentos de patente 4-9 e 11-14 não tem poros intraparticulares que sejam intencionalmente formados, e volume de poro dentro de uma partícula é pequeno, quase nenhum ingrediente ativo pode ser mantido nas partículas e, assim, ocorrem problemas dos componentes líquidos sangrarem quando da compactação por compressão (moldagem) e problemas na operação de prensagem dos comprimidos. Também, as partículas de celulose descritas no documento de patente 2 e 3 tem poros intraparticulares, mas o diâmetro de poro é pequeno, e assim é difícil para a água permear na parede da celulose densa e contínua, o que impõe problemas que a partícula de celulose não desintegra em água e a liberação rápida de um ingrediente ativo é impedida. As partículas de celulose descritas no documento de patente 10 têm um

volume específico aparente que não é muito grande, e especialmente em compactação por compressão em alta velocidade (moldagem) elas às vezes não podem ser usadas na prática devido à sua fluidez e propriedade de desintegração.

5 Além disso, porque estas partículas de celulose não têm poros intraparticulares que sejam intencionalmente formados, e o volume de poro dentro de uma partícula é pequeno, quase nenhum ingrediente ativo pode ser mantido nas partículas e, assim, elas tem o inconveniente de que, na formulação sólida de um ingrediente ativo que é dificilmente solúvel em água, 10 a formulação não pode ser usada na prática devido a uma lenta eluição do ingrediente ativo, salvo se processos complicados forem realizados, como granulação temporária com água ou um solvente orgânico, secagem e outros. Elas também apresentam um inconveniente de que, em formulação sólida de um ingrediente ativo que tende a sublimar, o ingrediente ativo re-cristaliza 15 durante o armazenamento, arruinando o seu valor comercial.

 O ingrediente ativo em uma formulação sólida para administração oral é eluído da formulação para o fluido corporal no trato digestivo, absorvido do trato digestivo, entra na circulação sanguínea e expressa o efeito do fármaco. Porque o ingrediente ativo, que é dificilmente 20 solúvel em água, é eluído de modo insatisfatório, às vezes ele é excretado para fora do corpo antes de todo o ingrediente ativo administrado ser eluído e o efeito completo não é expressado. A relação da quantidade total do ingrediente ativo entrando na circulação do sangue para a quantidade administrada de ingrediente ativo é geralmente conhecida como 25 biodisponibilidade, e para melhorar a biodisponibilidade e a ação rápida do ingrediente ativo, vários métodos foram investigados até agora para melhorar a eluição dos ingredientes ativos dificilmente solúveis.

 O documento de patente 15 descreve um método para triturar um

ingrediente ativo que é dificilmente solúvel em água e pó de β -1,4-glucano juntos. Este método precisa de um longo tempo para o tratamento de trituração até as características cristalinas do pó de β -1,4-glucano serem perdidas, e também cisalhamento poderoso deve ser aplicado continuamente
5 durante um tempo longo usando um misturador de rolo, assim criando um problema de insatisfatória eficiência no processo de produção real. Além disso, o pó de β -1,4-glucano que perdeu as características cristalinas tem um problema de uma insatisfatória aptidão à compactação sob compressão.

Para uma formulação sólida para administração oral, preparada
10 pelo método de prensagem direta de um fármaco principal, que é dificilmente solúvel em água, o documento de patente 16 descreve um método para aumentar a desintegração do comprimido e a taxa de eluição do fármaco principal por aumento da dureza do comprimido e diminuição da variação do teor de fármaco principal por adição de β -1,4-glucano, um desintegrador e um
15 tensoativo. Este documento não descreve poros intraparticulares, e não se sabe de todo como melhorar a solubilidade em água de um fármaco por misturação de um ingrediente ativo, que é dificilmente solúvel em água, e um agregado de celulose porosa. Além disso, porque um tensoativo precisa ser adicionado para facilitar a eluição do ingrediente ativo, que é dificilmente
20 solúvel em água, se tem um problema que, quando esta formulação sólida foi administrada, o tensoativo causou inflamação da membrana mucosa do trato digestivo.

Além disso, o documento de patente 17 descreve que, quando comprimidos são produzidos pelo método de prensagem a úmido, usando um
25 fármaco principal, que é dificilmente solúvel em água, e β -1,4-glucano através das etapas de misturação do pó, amassamento, granulação e secagem, os comprimidos tendo uma dureza de comprimido elevada, um tempo de desintegração curto e uma taxa de eluição rápida, o fármaco principal pode

ser produzido por adição de uma solução de polímero solúvel em água. Também, este documento não descreve partícula de celulose porosa tendo poros intraparticulares grandes, e não se sabe, de todo, como melhorar a solubilidade em água de um fármaco por misturação de um ingrediente ativo
5 que é difícil de ser solúvel em água e um agregado de celulose porosa. Ainda mais em tal método, muitas etapas são essenciais para a secagem e ocorrem problemas de custo relacionado com o equipamento, e que o custo com energia para secagem é elevado. Também, ocorrem problemas em que este método não pode ser aplicado a um ingrediente ativo inativo por calor e
10 outros problemas.

O documento de patente 18 descreve um método para melhorar a eluição de um fármaco por misturação de um fármaco dificilmente solúvel com partículas de celulose estruturada porosa tendo uma área de superfície específica e um volume de poro particulares, o que é obtido por granulação e
15 secagem de partícula fina, como celulose natural dispersa em um solvente orgânico pelo método de secagem por pulverização, e absorção à mesma por sublimação. Porque as partículas de celulose porosa, descritas neste documento, tem uma área de superfície específica elevada e um grande volume de poro dentro de uma partícula, a melhora da eluição é observada
20 com certeza quando o ingrediente ativo dificilmente solúvel é absorvido por sublimação. No entanto, exemplo deste documento de patente usa partículas de celulose tendo área de superfície específica excessivamente elevada e o ingrediente ativo absorvido sobre a superfície por sublimação é amorfo e, assim, se tem um problema de estabilidade ao armazenamento porque,
25 durante o armazenamento, uma parte do ingrediente ativo é cristalizada e a taxa de eluição é alterada, e em uma composição de compactação firmemente ligada, como um comprimido, se tem o inconveniente de que a eluição do ingrediente ativo é lenta porque sua desintegração é impedida devido à

insatisfatória propriedade de desintegração.

Um ingrediente ativo sublimável tem um problema de sangria para fora da formulação sólida durante o armazenamento e, para evitar esta ocorrência, muitas destas formulações sólidas são revestidas com películas ou
5 revestidas com açúcar. No entanto, mesmo com tais tratamentos, ocorrem problemas que a sangria do ingrediente ativo da formulação através da camada da película provoca uma baixa uniformidade do teor do ingrediente ativo na formulação, o ingrediente ativo fixado na superfície da formulação confere um odor irritante quando se toma a formulação ou a re-cristalização
10 em um recipiente de conservação, como um frasquinho, reduz muito o valor comercial. Quando o tratamento de revestimento não é realizado na formulação, a sublimação-re-cristalização é mais pronunciada do que quando o tratamento de revestimento é realizado.

Como já descrito cima, no documento de patente 18, as partículas
15 de celulose tendo uma área de superfície específica excessivamente elevada foram usadas, e porque o ingrediente ativo absorvido por sublimação sobre a superfície era amorfo, ocorreu um problema de uma insatisfatória estabilidade no armazenamento do ingrediente ativo, e em uma composição de compactação firmemente ligada, como um comprimido, existe o
20 inconveniente de que a eluição do ingrediente ativo foi lenta devido à desintegração ser impedida devido à insatisfatória propriedade de desintegração.

Também, como um método para a prevenção da re-cristalização causada por sublimação de ibuprofeno em formulação sólida, o documento de
25 patente 19 descreve um método para conservar ibuprofeno contendo formulação sólida junto com 1 ou pluralidade de estabilizadores selecionados dentre o grupo consistindo de polivinil pirrolidona, óxido de magnésio e bicarbonato de sódio em um recipiente fechado, como um frasquinho. Usando

este método, a deposição dos cristais no recipiente fechado original, para conservar a formulação, e o odor irritante da formulação foram, com certeza, melhorados, mas polivinil pirrolidona, óxido de magnésio e carbonato de sódio, e outros, precisam ser colocados no recipiente como formulações
5 separadas, tornando o processo mais complicado e, assim, isto é completamente diferente de uma formulação única que é feita à prova de sublimação por adição, à formulação, de uma celulose porosa como a formulação da presente invenção contendo um ingrediente ativo sublimável.

No passado, uma composição contendo um ingrediente ativo que
10 era oleoso, líquido, ou semi-sólido em temperatura normal, apresentava problemas comparado com um ingrediente ativo sólido que é especialmente passível de sofrer problemas de prensagem do comprimido devido ao componente líquido sangrar para fora da formulação, pontos do componente líquido sendo produzidos sobre a superfície da formulação e, no caso de
15 formulação granular, obtendo-se uma fluidez inferior. Estes problemas não somente diminuem de modo marcante a qualidade do produto mas, também, causam uma baixa uniformidade da concentração e afetam o ingrediente ativo e, assim, a melhora destes problemas é uma tarefa muito importante.

Na produção de comprimidos, os documentos de patente 20-31
20 descrevem um método para reter um ingrediente ativo que é líquido/semi-sólido em temperatura normal em um veículo de absorção como tal, ou manter um ingrediente ativo dissolvido, emulsificado ou colocado em suspensão em água, solvente orgânico, óleo, polímero aquoso ou tensoativo em um veículo de absorção e, então, compactar, por compressão, o pó seco ou
25 os grânulos obtidos após uma etapa de secagem. No entanto, pelos métodos destes documentos de patente, o ingrediente ativo, que é líquido ou semi-sólido em temperaturas normais, efunde no momento da compressão, provocando problemas na prensagem dos comprimidos e, às vezes, um corpo

moldado por compressão satisfatório não pode ser obtido. Também, para partículas de celulose, estes documentos de patente não descrevem um volume de poro dentro de uma partícula, e não se sabe que quando o ingrediente ativo, que é líquido ou semi-sólido em temperatura ambiente é comprimido, a adição das partículas de celulose porosa da presente invenção tendo um volume de poro grande dentro de uma partícula evita a sangria do agregado de celulose porosa retendo o ingrediente ativo que é líquido ou semi-sólido dentro das partículas e torna a preparação de formulações sólidas, como pó, grânulos, comprimidos, e outros, mais fácil. Ainda mais, no método descrito no documento de patente 20-31, muitas etapas são essenciais para a secagem e existem problemas em que o custo relacionado com o equipamento, e o custo com energia consumida para a secagem são elevados.

Documento de patente 1: pedido de patente internacional número 2005/073286 Panfleto

15 Documento de patente 2: JP-A-1-272643

Documento de patente 3: JP-A-2-84401

Documento de patente 4: JP-B-40-26274 (CA 699100 A)

Documento de patente 5: JP-A-53-127553 (US4159395 A)

Documento de patente 6: JP-A-63-267731

20 Documento de patente 7: JP-A-6-316535 (US5574150)

Documento de patente 8: JP-A-11-152233

Documento de patente 9: pedido de patente internacional número 02/02643 Panfleto (US20040053887 A1)

25 Documento de patente 10: pedido de patente internacional número 2004/106416 Panfleto (EP1634908)

Documento de patente 11: JP-A-4-283520

Documento de patente 12: JP-A-7-173050 (US5505983), US5384130)

Documento de patente 13: JP-A-7-507692 (US5976600 A)

Documento de patente 14: pedido de patente internacional
número 02/36168 Panfleto (US20040043964 A1)

Documento de patente 15: JP-B-53-22138 (US4036990 A)

5 Documento de patente 16: JP-A-53-044617

Documento de patente 17: JP-A-54-052718

Documento de patente 18: JP-A-03-264537

Documento de patente 19: JP-A-08-193027

Documento de patente 20: JP-A-56-7713

10 Documento de patente 21: JP-A-60-25919

Documento de patente 22: JP-A-61-207341

Documento de patente 23: JP-A-11-193229 (EP972513 B1)

Documento de patente 24: JP-A-11-35487

Documento de patente 25: JP-A-2000-16934

15 Documento de patente 26: JP-A-2000-247869

Documento de patente 27: JP-A-2001-181195

Documento de patente 28: JP-A-2001-316248

Documento de patente 29: JP-A-2002-534455 (US6630150)

Documento de patente 30: JP-A-2003-161

20 Documento de patente 31: JP-A-2003-55219

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Problema a ser resolvido pela invenção

O problema da presente invenção consiste em prover um
excipiente tendo uma boa aptidão à compactação, fluidez e propriedade de
25 desintegração a ser usado para produzir um corpo moldado contendo vários
ingredientes ativos ao fabricar partículas de celulose em um agregado de
celulose porosa tendo um volume de poro específico.

Meios para Resolver o Problema

Os presentes inventores, para resolver o problema acima mencionado, controlaram a estrutura da partícula de um agregado de celulose, expressaram uma estrutura de agregado secundário, aumentaram um volume de poro intraparticular do agregado de celulose e controlaram as propriedades do pó do agregado de celulose em uma faixa específica para completar a presente invenção.

Isto é, a presente invenção é como a seguir.

(1) Um agregado de celulose porosa, tendo uma estrutura de agregado secundário formada por agregação de partículas primárias de celulose, um volume de poro dentro de uma partícula de $0,265 \text{ cm}^3/\text{g}$ - $2,625 \text{ cm}^3/\text{g}$, contendo cristais de tipo I, e tendo um tamanho médio de partícula de mais que $30 \text{ }\mu\text{m}$ e $250 \text{ }\mu\text{m}$ ou menos, uma área de superfície específica de $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$ ou mais e menos que $20 \text{ m}^2/\text{g}$, um ângulo de repouso de 25° ou mais e menos que 44° , um grau de intumescimento de 5% ou mais, e propriedades para desintegrar em água.

(2) O agregado de celulose porosa de acordo com (1), em que um corpo moldado como um cilindro, tendo uma dureza de 70 - 160 N e um ângulo de repouso de acima de 36° e menos que 44° é obtido por pesagem de 0,5 g do agregado de celulose porosa acima mencionado e colocação do mesmo em uma matriz, comprimindo o mesmo com um socador plano redondo com um diâmetro de 1,1 cm até uma pressão de 10 MPa ser atingida, e retendo na pressão alvo durante 10 segundos.

(3) O agregado de celulose porosa de acordo com (1), em que o corpo moldado como um cilindro, tendo uma dureza de 60 - 100 N e um ângulo de repouso de 25° ou maior e 36° ou menor é obtido por pesagem de 0,5 g do agregado de celulose porosa acima mencionado e colocação do mesmo em uma matriz, comprimindo o mesmo com um socador plano redondo com um diâmetro de 1,1 cm até uma pressão de 10 MPa ser atingida,

e retendo na pressão alvo durante 10 segundos.

(4) O agregado de celulose porosa de acordo com qualquer um dentre (1) - (3), em que poder ser obtido por um método de produção incluindo: uma etapa de obter uma dispersão (a seguir também designada
5 como uma dispersão de celulose) compreendendo um material de celulose natural em que partículas primárias de celulose tem um tamanho médio de partícula de 10 μm ou maior e menor que 50 μm , largura média de 2-30 μm , e espessura média de 0,5-5 μm , e uma etapa de secar a dispersão de celulose assim obtida.

10 (5) O agregado de celulose porosa de acordo com (4), em que a dispersão de celulose acima mencionada contém 10% em peso ou menos de partículas que não são sedimentadas em uma condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s^2 .

(6) Um método para produzir o agregado de celulose porosa de
15 acordo com qualquer um dentre (1) - (3), incluindo: uma etapa de obter uma dispersão (a seguir também designada como uma dispersão de celulose) contendo um material de celulose natural em que partículas primárias de celulose tem um tamanho médio de partícula de 10 μm ou maior e menor que 50 μm , largura média de 2-30 μm , e espessura média de 0,5-5 μm , e uma
20 etapa de secar a dispersão de celulose assim obtida.

(7) Método de acordo com (6), em que a dispersão de celulose acima mencionada contém 10% em peso ou menos de partículas que não são sedimentadas em uma condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s^2 .

(8) O método de acordo com (6), em que o cisalhamento e a
25 agitação são realizados durante uma etapa de submeter a substância de celulose natural acima mencionada a um tratamento mecânico como esmagamento, trituração, ou outros, ou um tratamento químico como hidrólise, ou outros, ou uma combinação de ambos os tratamentos, ou

agitação é realizada durante uma etapa após estes tratamentos.

(9) O método de acordo com (6), em que o cisalhamento e agitação são realizados durante uma etapa de submeter a substância de celulose natural acima mencionada a um tratamento mecânico como
5 esmagamento, trituração, e outros, e então durante a etapa de hidrólise.

(10) O método de acordo com (6), em que a substância de celulose natural acima mencionada é submetida a agitação durante a etapa de hidrólise, ou durante a etapa a seguir.

(11) O método de acordo com (8), em que a dispersão de celulose
10 acima mencionada contém 10% em peso ou menos de partículas que não são sedimentadas em uma condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s^2 .

(12) O método de acordo com (9), em que a dispersão de celulose acima mencionada contém 10% em peso ou menos de partículas que não são sedimentadas em uma condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s^2 .

15 (13) O método de acordo com (10), em que a dispersão de celulose acima mencionada contém 10% em peso ou menos de partículas que não são sedimentadas em uma condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s^2 .

(14) O agregado de celulose porosa de acordo com (4), em que a
20 substância de celulose natural acima mencionada é uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

(15) O agregado de celulose porosa de acordo com (5) em que a substância de celulose natural acima mencionada é uma pasta de madeira
25 tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

(16) O método para produzir o agregado de celulose porosa de acordo com (6), em que a substância de celulose natural acima mencionada é

uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

(17) O método para produzir o agregado de celulose porosa de acordo com 7, em que a substância de celulose natural acima mencionada é
5 uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

(18) O método para produzir o agregado de celulose porosa de acordo com (8), em que a substância de celulose natural acima mencionada é
10 uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

(19) O método para produzir o agregado de celulose porosa de acordo com (9), em que a substância de celulose natural acima mencionada é uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

15 (20) O método para produzir o agregado de celulose porosa de acordo com (10), em que a substância de celulose natural acima mencionada é uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

(21) O método para produzir o agregado de celulose porosa de
20 acordo com (11), em que a substância de celulose natural acima mencionada é uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

(22) O método para produzir o agregado de celulose porosa de acordo com (12), em que a substância de celulose natural acima mencionada é
25 uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

(23) O método para produzir o agregado de celulose porosa de acordo com (13), em que a substância de celulose natural acima mencionada é

uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

5 (24) Uma composição de compactação (moldagem), contendo um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa de acordo com qualquer um de (1)-(3).

(25) Uma composição de compactação (moldagem), caracterizada por conter um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa de acordo com (4).

10 (26) Uma composição de compactação (moldagem) caracterizada por conter um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa de acordo com (5).

(27) Uma composição de compactação (moldagem) caracterizada pelo fato de conter um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa que pode ser obtido pelo método de acordo com (6).

15 (28) Uma composição de compactação (moldagem) caracterizada pelo fato de conter um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa que pode ser obtido pelo método de acordo com (7).

20 (29) Uma composição de compactação (moldagem) caracterizada pelo fato de conter um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa que pode ser obtido pelo método de acordo com qualquer um de (8) - (10).

(30) Uma composição de compactação (moldagem) caracterizada pelo fato de conter um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa que pode ser obtido pelo método de acordo com (11).

25 (31) Uma composição de compactação (moldagem) caracterizada pelo fato de conter um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa que pode ser obtido pelo método de acordo com (12).

(32). Uma composição de compactação (moldagem)

caracterizada pelo fato de conter um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa que pode ser obtido pelo método de (13).

(33) A composição de compactação (moldagem) de (24), que é um comprimido.

5 (34) A composição de compactação (moldagem) de acordo com qualquer um de (25) - (28), que é um comprimido.

(35) A composição de compactação (moldagem) de acordo com (29), que é um comprimido.

10 (36) A composição de compactação (moldagem) de acordo com qualquer um de (30) - (32) que é um comprimido.

Vantagens da Invenção

Porque o agregado de celulose porosa da presente invenção é superior em aptidão à compactação, fluidez e propriedade de desintegração, ao usar o agregado de celulose porosa da presente invenção como um
15 excipiente na produção de um corpo moldado, contendo vários ingredientes ativos, pode ser obtido, através de um método simples, um corpo moldado, apresentando uma boa miscibilidade homogênea com um ingrediente ativo, nenhuma variação de peso, uma boa uniformidade em teor de ingrediente ativo, uma dureza suficiente, nenhum problema na prensagem do
20 comprimido, baixa perda por friabilidade e uma boa propriedade de desintegração.

Porque o agregado de celulose porosa da presente invenção aumenta, muito, a eluição da prensagem do comprimido e a propriedade de desintegração do ingrediente ativo em uma formulação sólida contendo um
25 ingrediente ativo que é dificilmente solúvel em água, ele é especialmente utilizável como um excipiente para a formulação sólida. Além disso, porque o agregado de celulose porosa da presente invenção evita a efusão de um igualmente líquido ou semi-sólido e melhora a propriedade de desintegração

em uma formulação sólida contendo o ingrediente ativo líquido ou semi-sólido, ele é especialmente utilizável como um excipiente para a formulação sólida. Além disso, na mistura do ingrediente ativo e componentes diferentes do que o ingrediente ativo ou em uma formulação sólida usando os
5 mesmos, quando um ingrediente ativo existe em uma quantidade diminuta, e particularmente quando o tamanho médio de partícula do ingrediente ativo é pequeno e a característica de agregação por fixação é elevada, o agregado de celulose porosa da presente invenção pode contribuir para uma taxa de
10 mistura de um ingrediente ativo e a uma redução da variação da concentração, e melhora a prensagem do comprimido e a propriedade de desintegração e, assim, ele é especialmente utilizável como um excipiente para a formulação sólida. Ainda mais, o agregado de celulose porosa da presente invenção pode evitar a re-cristalização por sublimação de um
15 ingrediente ativo sublimável e evitar uma redução no valor de mercado e, assim, ele é especialmente utilizável como um excipiente para a formulação sólida.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 é uma distribuição de tamanho de poro do agregado de celulose porosa (exemplo 1) da presente invenção medida por porosimetria de
20 mercúrio;

A figura 2 é a distribuição de tamanho de poro de pó de celulose H (exemplo comparativo 3) medido por porosimetria de mercúrio;

A figura 3 é uma micrografia eletrônica de partículas de celulose K (exemplo comparativo 6) em uma ampliação de x250;

25 A figura 4 é uma micrografia eletrônica de pó de celulose M (exemplo comparativo 8) em uma ampliação de x250;

A figura 5 é uma micrografia eletrônica de partículas de celulose K (exemplo comparativo 6) em uma ampliação de x 1500. A partir desta foto,

nota-se que os septos são semelhantes a películas e os limites das partículas primárias não são claros;

A figura 6 é uma fotografia da seção transversal da partícula do agregado de celulose porosa da presente invenção (exemplo 1) por um
5 microscópio eletrônico; e

A figura 7 é uma fotografia da seção transversal da partícula do pó de celulose M (exemplo comparativo 8) por um microscópio eletrônico.

MELHOR MODO PARA REALIZAR A INVENÇÃO

A presente invenção será descrita particularmente centrada no
10 modo preferido como a seguir.

O agregado de celulose porosa da presente invenção deve ter uma estrutura de agregado secundário composta de partículas primárias agregadas. Esta é a estrutura de agregado secundário tendo limites claros das partículas primárias quando a superfície das partículas é observada a uma
15 ampliação de x250 ou x1500 por um microscópio eletrônico de varredura (SEM). A estrutura de agregado secundário formada pela agregação das partículas primárias está intimamente relacionada com a propriedade de desintegração, e a estrutura sem esta estrutura particular não é preferível porque a propriedade de desintegração é deteriorada. Quando os limites das
20 partículas primárias não são claros, por exemplo, tendo os septos de celulose densos e contínuos, isto não é preferível porque as partículas não desintegram em água e a propriedade de desintegração de um corpo moldado se torna também insatisfatória devido às partículas primárias de celulose densamente continuadas e firmemente ligadas.

25 Além disso, a estrutura de agregado secundário formada pela agregação das partículas primárias é também intimamente relacionada não somente com a propriedade de desintegração mas, também, eluição de um ingrediente ativo. A permeabilidade à água das partículas de celulose porosa

tendo a estrutura de agregado secundário formadas pela agregação das partículas primárias é rápida, e a desintegração das partículas primárias é acelerada e, quando o ingrediente ativo fica retido, a eluição do ingrediente ativo que é difícil de ser solúvel em água é efetivamente melhorada porque a
5 área de contato entre o ingrediente ativo e água é aumentada.

Além disso, esta estrutura de agregado secundário é distribuída de modo homogêneo seja no interior ou na superfície das partículas, e isto é preferido porque, quando a estrutura de agregado secundário é misturada com um ingrediente ativo, o ingrediente ativo pode ficar retido entre os espaços
10 das partículas primárias de celuloses e, particularmente, pode-se evitar a efusão do componente líquido.

Ainda mais, esta estrutura de agregado secundário é preferida porque ela permite a retenção do ingrediente ativo não somente sobre a superfície, mas também dentro das partículas, e assim contribui para a
15 melhora da taxa de misturação do ingrediente ativo e a uniformidade da misturação, e pode reduzir, em grande parte, a variação da concentração.

No agregado de celulose porosa da presente invenção, o volume de poro intraparticular deve ser de $0,265 \text{ cm}^3/\text{g}$ - $2,625 \text{ cm}^3/\text{g}$. As partículas porosas tendo um volume de poro intraparticular grande são superiores em
20 deformabilidade plástica e, porque as partículas tendem a colapsar em compressão, elas são superiores em aptidão à compactação. O agregado de celulose porosa da presente invenção é derivado originalmente da celulose em que o volume de poro das partículas agregadas é intencionalmente aumentado e, assim, a deformabilidade plástica é aumentada por mudança da estrutura
25 das próprias partículas. Por esta razão, as partículas expressam uma elevada aptidão à compactação na compressão sem levar em conta o volume específico aparente das partículas. Quando o volume de poro intraparticular é menor que $0,265 \text{ cm}^3$, as partículas primárias de celuloses tem somente os poros

intraparticulares, de modo que as partículas primárias de celulosas originalmente tem ou são formadas naturalmente sobre a celulose agregando, não intencionalmente formada, e assim elas tem uma insatisfatória deformabilidade plástica. Para melhorar a aptidão à compactação, o volume específico aparente das partículas deve ser maior, resultando em uma fluidez insatisfatória. O agregado de celulose porosa da presente invenção pode manter uma boa aptidão à compactação com um volume específico aparente relativamente pequeno e, como um resultado, pode-se obter o agregado tendo também uma fluidez superior.

10 Quando o volume de poro intraparticular é de $0,265 \text{ cm}^3$ ou maior, volume de poro suficiente está presente nas partículas, e um ingrediente ativo, que é uma vez incorporado nos poros sobre a superfície das partículas durante o processo de misturação e processo de compressão, ele não é liberado facilmente e, assim, estas partículas são preferidas porque

15 quantidade suficiente do componente líquido pode ser retida nos poros intraparticulares, e a efusão pode ser evitada. Quando se usa um ingrediente ativo sólido, o ingrediente ativo finamente triturado pode ser retido homogeneamente e em uma quantidade grande de modo a melhorar a dispersão e eluição da água, e a recristalização do ingrediente ativo

20 sublimável é evitada, especialmente a recristalização durante o armazenamento é evitada e, assim, estas partículas são preferidas porque elas podem contribuir para a estabilização e prevenção da degeneração do valor comercial e, ainda mais, são preferidas porque elas podem contribuir para a melhora da taxa de mistura e a uniformidade da mistura do ingrediente ativo e

25 podem reduzir muito a variação da concentração.

Quando se usa um ingrediente ativo, que é difícil de ser solúvel em água, por dissolução temporariamente, suspensão ou emulsificação, ele é preferidos porque é superior na retenção de um componente líquido. Um

coeficiente de variação de concentração de fármaco, que é um índice de variação da concentração de um ingrediente ativo, preferivelmente não está acima de 3,0% durante o período de mistura, mais preferivelmente 2,0% ou menos, e especialmente preferivelmente 1,5% ou menos. Especialmente quando um ingrediente ativo, que tem um tamanho médio de partícula de 10 μm ou menor, e tem uma agregabilidade extremamente elevada, ele é misturado com as partículas de celulose tendo o volume de poro intraparticular de $0,265 \text{ cm}^3/\text{g}$ ou maior, como o agregado de celulose porosa da presente invenção, sendo preferido porque o ingrediente ativo fica retido não somente sobre a superfície das partículas, mas também dentro das partículas e, assim, o coeficiente variável de concentração de droga pode ser de 2,0% ou menos.

Quando o volume de poro intraparticular é menor que $0,265 \text{ cm}^3/\text{g}$, o efeito descrito acima não pode ser obtido porque a uniformidade da dispersão e capacidade de retenção de um ingrediente ativo sólido ou líquido se tornam prejudicadas, causando uma variação da concentração do ingrediente ativo, agregação da formulação sólida, aptidão à compactação de compressão insatisfatória, recristalização de ingredientes ativos sublimativos durante o armazenamento e diminuição da estabilidade e valor comercial não sendo, assim, preferido.

Quanto maior for o volume de poro intraparticular melhor, mas o volume de poro que uma partícula pode ter é limitado sendo no máximo de $2,625 \text{ cm}^3/\text{g}$.

Além disso, se o volume de poro exceder $2,625 \text{ cm}^3/\text{g}$, ele não é preferido porque o volume específico aparente é aumentado e a fluidez é diminuída.

Como descrito acima, quanto maior o volume de poro intraparticular, ele é mais preferido porque a aptidão à compactação é maior

devido às partículas terem deformabilidade plástica, o ingrediente ativo é incorporado dentro, assim melhorando a eluição, o ingrediente ativo triturado fica retido em uma grande quantidade, a recristalização do componente sublimativo pode ser evitada, a taxa de misturação do ingrediente ativo é
5 aumentada, a uniformidade de misturação é melhorada, o componente líquido pode ser retido, e outros, mas, quando o volume de poro intraparticular é muito grande, o volume específico aparente tende a ser aumentado e a fluidez é diminuída e, assim, a faixa preferida do volume de poro intraparticular, onde a aptidão à compactação e a fluidez estão em um bom equilíbrio, é de
10 0,265 cm³/g - 1.500 cm³/g, e a faixa especialmente preferida é 0,265 cm³/g - 1.000 cm³/g.

A distribuição do diâmetro de poro do agregado de celulose porosa da presente invenção é medida, por exemplo, por porosimetria de mercúrio. Prefere-se que um pico nítido seja identificado, especialmente na
15 faixa de 0,1-10 µm. Além disso, o diâmetro de poro mediano, que é o topo de pico da distribuição de poro, está intimamente relacionado com a permeabilidade à água dentro da partícula, sendo preferivelmente 0,3 µm ou maior. A permeabilidade à água se torna maior quando o diâmetro de poro mediano é 0,3 µm ou maior, e a propriedade de desintegração é ainda
20 melhorada. Quanto maior o diâmetro de poro mediano mais preferível, mas ele está, no máximo, na faixa de 10-15 µm.

No método de produção de acordo com o documento de patente 1, dois ou mais grupos de partículas primárias de celulosas, tendo tamanho médio de partícula diferente, foram misturadas e secadas e, assim, o
25 acondicionamento dentre as partículas foi muito bom, sendo difícil de obter o diâmetro de poro substancialmente de 3 µm ou maior. A presente invenção é especialmente superior no equilíbrio da aptidão à compactação e propriedade de desintegração, e o diâmetro de poro mediano preferido é de 3-15 µm e

mais preferido é 3-10 μm .

A estrutura cristalina do agregado de celulose porosa da presente invenção deve ser de tipo I. A estrutura cristalina de celulose, tipo I, II, III, IV e outros, é conhecida e dentre as mesmas os tipo I e tipo II são chamados
5 como "celulose natural" e "celulose regenerada", respectivamente, sendo usados de modo geral, mas os tipos III e IV são obtidos em escala laboratorial apenas e geralmente não são usados em escala industrial. A celulose natural tem sido consumida como um alimento de fibra de plantas desde a antiguidade sendo amplamente usada atualmente como um estabilizador de
10 dispersão para alimentos líquidos e um excipiente para produtos farmacêuticos. Por outro lado, a celulose regenerada é um produto da estrutura cristalina alterada que é regenerado por remoção dos solventes e a solução de celulose de um produto químico, como dissulfeto de carbono, hidróxido de sódio, ou outros, e alguns são usados como um agente de
15 compactação para alimentos em um processamento a úmido. A celulose regenerada de estrutura cristalina de tipo II não é preferida, porque com uma estrutura cristalina alterada de celulose natural da estrutura cristalina de tipo I, as partículas se tornam duras, tem uma deformabilidade plástica diminuída na compressão e não podem conferir uma dureza suficiente aos corpos
20 moldados.

No agregado de celulose porosa da presente invenção, o tamanho médio de partícula deve estar acima de 30 μm e 250 μm ou menos. Quando o tamanho médio de partícula é de 30 μm ou menor, as partículas de celulose agregam umas nas outras, o ingrediente ativo não é difundido
25 homogeneamente na mistura com o ingrediente ativo, a variação do ingrediente ativo tende a ser maior no corpo moldado obtido, e a variação do peso do corpo moldado na produção contínua também tende a ser maior. Além disso, quando o tamanho médio de partícula está acima de 250 μm , a

separação e segregação tendem a ocorrer em compressão contínua de uma formulação de pó misturado com um ingrediente ativo tendo uma fluidez insatisfatória.

A área de superfície específica do agregado de celulose porosa da presente invenção deve ser de $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$ ou maior e menor que $20 \text{ m}^2/\text{g}$. Na área de superfície específica menor que $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$, a aptidão à compactação de compressão é menor, sendo difícil dar ao corpo moldado uma dureza elevada e friabilidade baixa. Além disso, quando a área de superfície específica está acima de $20 \text{ m}^2/\text{g}$, não é preferível misturar um ingrediente ativo que tende a ser inativado pela celulose, porque a área de contato entre a celulose e o ingrediente ativo é excessivamente muito grande e o ingrediente ativo tende a perder atividade.

O ângulo de repouso do agregado de celulose porosa da presente invenção deve ser de 25° ou maior e menor que 44° . Normalmente, um ingrediente ativo é preparado de modo que, quando administrado, ele difunde nos meios do suco gástrico e suco intestinal e melhora o efeito do fármaco rapidamente e, por esta razão, ele é, com frequência, triturado ou é um pó fino desde o começo. Porque ele é um pó fino, a fluidez é insatisfatória e, no ângulo de repouso de 44° ou maior, não é preferido para a fluidez do pó misturado quando uma quantidade grande do ingrediente ativo tendo uma insatisfatória fluidez é misturada. Especialmente, se tem uma tendência da variação do peso dos corpos moldados em uma prensagem de comprimidos em alta velocidade, em uma velocidade de várias dezenas de milhares - várias centenas de milhares comprimidos / hora. A fluidez é melhor com o ângulo de repouso menor e o ângulo de repouso de $25-42^\circ$ é especialmente bom. Mais preferível, é um ângulo de repouso de $25^\circ-40^\circ$. O ângulo de repouso de menos que 25° não é preferível para separação e segregação do ingrediente ativo.

O agregado de celulose porosa da presente invenção deve ter

uma taxa de intumescimento de 5% ou maior, preferivelmente de 6-50%, especialmente preferivelmente de 7-30%. O grau de intumescimento pode ser medido como a seguir. Do volume (V_1) de cerca de 10 g de um pó lentamente despejado em um recipiente cilíndrico tendo um volume de 100 cm³, e o
 5 volume (V_2) após permanece durante 8 horas após adicionar cerca de 50 cm³ de água pura à camada de pó e misturando de modo que o pó fique completamente úmido, usando a seguinte fórmula, o grau de intumescimento é obtido.

$$\text{Grau de intumescimento (\%)} = (V_2 - V_1)/V_1 \times 100$$

10 O grau de intumescimento é um espaço entre as partículas primárias de celulose criadas quando as partículas primárias de celulosas são agregadas por secagem, e quanto maior for o valor, mais fácil de desintegrar devido à permeabilidade de água elevada nas partículas. No pó de celulose convencional, o tendo uma aptidão à compactação elevada precisa reduzir o
 15 grau de intumescimento resultando em uma propriedade de desintegração às vezes insuficiente, e para o outro ter uma fluidez elevada, apesar do grau de intumescimento ser elevado e a propriedade de desintegração ser boa, é difícil ter um nível elevado de aptidão à compactação. Dentre o pó de celulose convencional, o tendo o melhor equilíbrio para aptidão à compactação e
 20 propriedade de desintegração é o agregado de celulose porosa do documento de patente 1. Não se nota descrição do grau de intumescimento neste documento, mas a medida do agregado de celulose porosa de acordo com o exemplo descrito neste documento de patente revelou que quanto maior a aptidão à compactação, menor o valor do grau de intumescimento, e este foi
 25 de 4% no máximo. Até agora não se obteve um aumento na aptidão à compactação enquanto retendo a propriedade de desintegração ao manter o grau de intumescimento em nível elevado, e a presente invenção alcançou este objetivo pela primeira vez.

O volume específico aparente do agregado de celulose porosa da presente invenção é preferivelmente 2,0-6,0 cm³/g. O agregado de celulose porosa da presente invenção tem dureza, fluidez e propriedade de desintegração em um bom equilíbrio em quase a parte completa do volume específico aparente comparado com o convencional devido à estrutura porosa. Para obter uma elevada aptidão à compactação de compressão, o volume específico aparente é preferivelmente de 2,0 cm³/g ou maior, e para obter uma maior fluidez, o volume específico aparente é preferível 6,0 cm³/g ou menor. O volume específico aparente especialmente preferido é 2,5 - 5,0 cm³/g.

Para o agregado de celulose porosa da presente invenção, foram usados corpos moldados cilíndricos, obtidos por peso de 0,5 g de pó de celulose, colocando o mesmo em uma matriz (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, material SUS2, 3 foi usado), comprimindo com um socador plano circular com um diâmetro de 1,1 cm (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, material SUS2, 3, foi usado). Até a pressão de 10 MPa e 20 MPa ser atingida (AIKOH ENGINEERING CO. LTD., PCM-1A foi usado). A taxa de compressão foi de 1 cm/minuto, e mantendo-se na pressão alvo durante 10 segundos, obtém-se preferivelmente a dureza de 60 N ou maior e 165 N ou maior, respectivamente. Se a dureza de 10 MPa for menor que 60 N e a dureza de 20 MPa for menor que 165 N sob cada condição, os corpos moldados contendo uma quantidade grande de um ingrediente ativo produzido na taxa de várias dezenas de milhares - várias centenas de milhares de comprimidos /hora apresentam uma dureza baixa, problema de prensagem do comprimidos como friabilidade, tendendo a ocorrer revestimento. Quanto maior for a dureza do comprimido aqui mostrado melhor, mas as durezas de produtos de 10 MPa e 20 MPa são de 160 N e 450 N, respectivamente, no máximo.

Quando o corpo moldado cilíndrico acima mencionado, obtido

por compressão a uma pressão de 10 MPa apresenta uma dureza de 70-160 N, ou um obtido por compressão a 20 MPa tem dureza de 17-410 N e um ângulo de repouso está acima de 36° e menor que 44°, o agregado de celulose porosa da presente invenção é especialmente superior porque, em um teor de fármaco

5 elevado de cerca de 30% em peso ou mais, a adição de uma quantidade pequena de 1-30% em peso do agregado de celulose porosa da presente invenção dá uma propriedade física requerida para uma formulação como uma aptidão à compactação suficiente, friabilidade, propriedade de desintegração, uniformidade do teor e outros. Quando um corpo moldado

10 cilíndrico, obtido por pesagem de 0,5 g de um fármaco, tendo problemas de prensagem de comprimido, como agarramento, revestimentos e outros, a sua colocação em uma matriz (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., material SUS 2, 3 foi usado), a compressão com um socador plano circular com um diâmetro de 1,1 cm (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., material SUS 2, 3, foi usado) até

15 a pressão de 50 MPa ser atingida (AIKOH ENGINEERING CO. LTD. PCM-1A foi usado). A taxa de compressão foi de 1 cm/minuto, e mantendo na pressão alvo durante 10 segundos, obtém-se preferivelmente a dureza de 50 N ou menor, preferivelmente 40 N ou menor, mais preferivelmente 20 N ou menor, ou quando ambas as características estão presentes, o agregado de

20 celulose porosa da presente invenção é especialmente efetivo. Para pó de celulose convencional, mesmo se os problemas de prensagem de comprimido, como agarramento e revestimento, puderem ser controlados em um teor de fármacos elevado de cerca de 30% em peso, a fluidez não foi suficiente, e a aplicação prática não foi possível devido ao peso do comprimido CV, teor de

25 CV e outros. A presente invenção melhora, de modo marcante, a fluidez do pó de celulose construção em uso descrito acima, e é superior na expressão tanto da aptidão à compactação como da fluidez em um nível elevado, apesar do fato de que a aptidão à compactação e a fluidez terem características

contraditórias até agora. Além disso, quando o corpo moldado cilíndrico acima mencionado, obtido por compressão a 10 MPa, tem uma dureza de 60-100N, ou o obtido por compressão a 20 MPa tem dureza de 165-410 N, e um ângulo de repouso de 25-36°, o agregado de celulose porosa da presente

5 invenção é especialmente preferido porque o teor de droga elevado de 30% em peso ou acima tornou possível, pela primeira vez, uma formulação que pode conter um excipiente com cerca de 30% em peso ou mais. Para a celulose convencional a diminuição do ângulo de repouso causa uma diminuição da aptidão à compactação, e assim, mesmo se o teor do pó de

10 celulose for cerca de 30% em peso ou mais, na tentativa de aumentar o teor de droga, o pó de celulose, tendo uma boa fluidez, mostra uma aptidão à compactação insuficiente e o pó de celulose, tendo uma boa aptidão à compactação, mostra uma fluidez insuficiente resultando em dificuldades na formulação, mas a presente invenção melhorou de modo marcante a fluidez

15 do pó de celulose convencional no uso descrito acima, e é superior na expressão tanto da aptidão à compactação como da fluidez em nível elevado, apesar do fato de que a aptidão à compactação e a fluidez terem características contraditórias até agora. Para o agregado de celulose porosa da presente invenção, o tempo de desintegração do corpo moldado cilíndrico

20 obtido sob a condição de compressão a uma pressão de 20 MPa e mantendo a pressão alvo durante 10 segundos pelo método acima mencionado é preferivelmente de 75 segundos ou mais curto, por causa da propriedade de desintegração. É especialmente preferido se for de 50 segundos ou mais curto. Quanto mais curto este tempo de desintegração, melhor. Normalmente, um

25 ingrediente ativo é preparado de modo que, quando administrado, ele difunde nos meios de suco gástrico e suco intestinal e melhora o efeito do fármaco rapidamente, mas quando o tempo de desintegração do corpo moldado estiver se tornando mais longo, e o fármaco for eluído a partir do corpo moldado

mais lentamente e não absorver no trato digestivo rapidamente, o efeito da droga rápido tende a ser diminuído.

Porque a aptidão à compactação em compressão e propriedade de desintegração são características contraditórias e o agregado de celulose porosa da presente invenção elevou estas características a um nível não obtido até agora, preferivelmente a dureza do corpo moldado cilíndrico obtido por compressão a 10 MPa é de 60-160 N, ou a dureza do corpo moldado cilíndrico obtido por compressão a 20 MPa é de 165-410 N, e o tempo de desintegração é de 75 segundos ou mais curto, e especialmente preferivelmente a dureza do corpo moldado cilíndrico obtido por compressão a 10 MPa é de 60-160 N, ou a dureza do corpo moldado cilíndrico obtido por compressão a 20 MPa é 165-410 N e o tempo de desintegração é de 50 s ou mais curto. Porque o agregado de celulose porosa da presente invenção pode ser feito com um diâmetro de poro mediano maior comparado com o agregado de celulose porosa do documento de patente 1, ele tem um maior grau de intumescimento, e quando comparado na mesma dureza, ele tem a vantagem de ter um tempo de desintegração mais curto.

Um pó formulado é obtido por colocação de 55 partes em peso de acetaminofeno (API Corporation, tipo de pó) 0,25 partes em peso de ácido silícico anidro leve (NIPPON AEROSIL CO. LTD. nome comercial: Aerosil 200), 27 partes em peso de pó de celulose, 2 partes em peso de crospovidona (BASF, nome comercial Collidone CL) e 15 partes em peso de lactose granular (Lactose New Zealand, nome comercial Super-Tab), em uma misturador de tipo V escala de 100 L (Dalton Co, Ltd.) e misturando durante 30 min, e então adicionando 0,5 partes em peso de estearato de magnésio (TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD, origem de planta), e misturando por mais 5 min. O pó formulado assim obtido é submetido à prensagem do comprimido usando uma prensa rotativa (KIKUSUI

SEISAKUSHO LTD, nome comercial LIBRA II, 36 linhas, mesa giratória ϕ 410 mm) e um socador com 8 mm de diâmetro e 12 R, em uma velocidade de mesa giratória de 50 rpm, a uma força de compressão de 7,5 kN. Para o agregado de celulose porosa da presente invenção, é preferível que o corpo
5 moldado de 200 mg, assim obtido, tenha uma dureza de 50 N ou mais e uma friabilidade de menos que 1% e sem problema de prensagem de comprimido.

Um excipiente tendo uma aptidão à compactação elevada é requerido para ter uma dureza e reduzir a friabilidade de uma formulação contendo uma quantidade grande e um fármaco tendo insatisfatória aptidão à
10 compactação, e ao mesmo tempo um excipiente, tendo fluidez, é requerido para reduzir a variação de peso quando se realiza uma compactação contínua e em alta velocidade. Esta formulação contendo uma quantidade grande de fármaco, tendo baixa aptidão à compactação e a produção do corpo moldado em tal velocidade elevada, podem somente ser realizados por misturação do
15 excipiente tendo boa aptidão à compactação e boa fluidez, como na presente invenção. Quando a dureza do corpo moldado é menor que 50 N e a friabilidade é 1% ou maior, não é preferido devido à abrasão, geração de poeira, e formação de fendas e de aparas durante o transporte. A ocorrência de problemas na prensagem dos comprimidos não é preferida porque são
20 produzidos produtos inferiores. Aqui, quanto maior a dureza melhor, mas deve ser no máximo de 100 N, e quanto menor a friabilidade, melhor.

Para o agregado de celulose porosa da presente invenção, a dureza do comprimido da composição de compactação é preferivelmente de 50-100 N (faixa de pressão de prensagem do comprimido : 1-10 kN) e a
25 variação do peso do comprimido (valor CV) é preferivelmente de 2,0 ou menos quando o ângulo de repouso do pó formulado completo final, que compõe a composição de compactação da presente invenção é de 25°-45° por adição de 30-90% em peso de partículas de celulose a 0,001-50% em peso de

um pó formulado tendo insatisfatória fluidez consistindo de um ingrediente ativo e componentes diferentes de partículas de celulose e tendo um ângulo de repouso de 45°-55°, e comprimidos são prensados na velocidade elevada de 50.000 comprimidos ou mais por hora. Preferivelmente, o pó formulado

5 completo tem um ângulo de repouso de 45° ou menos, a dureza do comprimido da composição de compactação é de 50-100 N e a variação do peso do comprimido (valor CV) é de 1,5% ou menos, e especialmente preferivelmente o pó formulado completo tem um ângulo de repouso de 42° ou menos, a dureza do comprimido da composição de compactação é de 50-

10 100 N e a variação do peso do comprimido (valor CV) é de 1,0% ou menos (exemplo 17-19 e exemplo comparativo 80-91).

Na prensagem de comprimidos direta e outros, quando a fluidez do ingrediente ativo na composição e componentes diferentes do agregado de celulose porosa da presente invenção é ruim (ângulo de repouso de 45°-55°)

15 e/ou a aptidão à compactação na compressão destes componentes são insatisfatórias, é uma das características que um efeito notável pode ser obtido por misturação do agregado de celulose porosa da presente invenção em uma quantidade grande o que não poderia ser obtido por partículas de celulose convencionais e pó de celulose, porque o agregado de celulose porosa da

20 presente invenção tem aptidão à compactação, fluidez e propriedade de desintegração em um bom equilíbrio. Isto é, em pó de celulose convencional e partículas de celulose, a aptidão à compactação aumenta à medida que a quantidade adicionada de celulose é aumentada mas a fluidez e a propriedade de desintegração se tornam piores devido à fluidez estar mais próxima da do

25 próprio pó de celulose e partículas de celulose e, conseqüentemente, ocorrem problemas em que a prensagem de comprimido em alta velocidade a uma velocidade de produção prática se torna difícil e que a desintegração dos comprimidos assim obtidos foi retardada. Contra estes problemas, o agregado

de celulose porosa da presente invenção tem uma vantagem da fluidez ser melhorada em vez de se tornar pior quando o agregado de celulose porosa da presente invenção é misturado em uma grande quantidade, porque o agregado de celulose porosa da presente invenção tem um equilíbrio superior na aptidão à compactação e fluidez, propriedade de desintegração em tal nível elevado que não é atingível pelo pó de celulose e partícula de celulose convencionais. "Misturação em uma grande quantidade" na presente invenção significa que a composição contém 30-90% de agregado de celulose porosa da presente invenção. Preferivelmente, o teor é de 30-80% e especialmente preferivelmente 30-70%.

A seguir apresenta-se uma descrição do método para a produção do pó de celulose da presente invenção.

Para produzir o agregado de celulose porosa da presente invenção, por exemplo, uma dispersão contendo um material de celulose natural (a seguir também designado como dispersão de celulose precisa ser obtido em que o tamanho médio de partícula das partículas primárias de celulosas é de 10 μm ou mais e menos que 50 μm , a largura média é de 2-30 μm , e a espessura média é de 0,5-5 μm . Isto é preferível porque o emaranhamento das partículas primárias de celulosas entre si pode ser promovido durante o processo de secagem ao fabricar as partículas primárias de celulosas em tal forma. No passado, era difícil manter a forma de partículas agregadas esféricas porque quanto mais longo for o eixo geométrico principal, mais difícil a ocorrência do emaranhamento das partículas. No entanto, a presente invenção focalizou na forma das partículas primárias de celulosas e provou, pela primeira vez, que o emaranhamento das partículas pode ser promovido por controle do mesmo em uma faixa específica. Ao promover o emaranhamento das partículas primárias de celulosas entre si, se torna possível, pela primeira vez, fazer as partículas

agregadas em uma forma esférica em um modo facilmente controlável e melhorar a deformabilidade plástica das partículas, assim dando uma aptidão à compactação com maior facilidade por criação de espaços dentro das partículas agregadas. No passado, para controlar a forma esférica das partículas agregadas, o eixo geométrico principal das partículas primárias de celulosas precisava ser encurtado. No entanto, durante o processo de tratamento das partículas primárias de celulosas por tratamento mecânico ou hidrólise, ou uma combinação de ambos, quanto mais curto o eixo geométrico principal das partículas primárias de celulosas se tornar, são gerados mais dos fragmentos finos das partículas primárias de celulosas, criando o problema de que estes fragmentos finos ocupam o espaço entre as partículas agregadas e uma deformidade de molde suficiente não pode ser obtida, e a aptidão à compactação é diminuída. Assim, torna-se necessário granular as partículas sem encurtar o eixo geométrico principal das partículas primárias de celulosas, mas estas partículas são difíceis de agregar e melhorar a esfericidade. Porque a geração dos fragmentos finos das partículas primárias de celulosas descritas acima em grande quantidade provoca o enchimento dos espaços entre as partículas agregadas, é preferível preparar uma dispersão de celulose que contém 10% em peso ou menos de partículas que não são sedimentadas sob uma condição centrífuga com uma força centrífuga de 4900 m/s^2 . O agregado de celulose porosa da presente invenção pode ser obtido pelo método para produção incluindo uma etapa de secagem desta dispersão de celulose.

A substância de celulose natural na presente invenção pode ser derivada de plantas ou animais e inclui substâncias fibrosas derivadas de produtos naturais contendo celulose, por exemplo, madeira, bambu, palha, algodão, rami, bagaço, hibisco, beterraba, celulose ascidiana e bacteriana, e pode ter uma estrutura cristalina de celulose tipo I. Dentre as substâncias de

celulose naturais acima, um grupo pode ser usado como um material ou uma mistura de dois ou mais grupos pode ser usada. É preferível ser usada na forma de pasta purificada, mas a purificação da pasta não é particularmente limitada, e qualquer um dentre uma pasta dissolvida, pasta kraft, pasta NBKP, e outras, pode ser usado. A pasta derivada de madeira é preferível devido à pureza elevada de α -celulose, facilidade de obtenção, o suprimento sendo estável e outros.

Prefere-se que a pasta de madeira, em que um grau de polimerização uniforme, medido pelo método de solução de etilenodiamina de cobre, é de 130-250, e brancura de 90-99%, S_{10} é 5-20% e S_{18} é 1-10%. O grau de polimerização uniforme de menos que 130 não é preferido porque a aptidão à compactação é difícil de ser expressada. O grau de polimerização acima de 250 não é preferível porque a largura média e a espessura média das partículas primárias de celulosas são difíceis de controlar em uma faixa específica. A brancura abaixo de 90 não é preferível porque a aparência externa do agregado de celulose porosa é pobre. Quanto maior a brancura melhor, mas deve ser no máximo cerca de 99%. S_{10} e S_{18} fora da faixa descrita acima não são preferíveis na aptidão à compactação e rendimento. Aqui, na substância de celulose natural, o material, como pasta, pode ser hidrolisado ou não hidrolisado. Se particularmente hidrolisado, ele pode ser hidrólise ácida, hidrólise alcalina, hidrólise térmica, explosão de vapor e outros, e pode ser um dos métodos ou uma combinação de dois ou mais.

No método descrito acima, um meio que é usado para a dispersão do sólido contendo a substância de celulose natural é preferivelmente água, mas isto não é particularmente limitado como pode ser usado industrialmente, por exemplo uma mistura de água e um solvente orgânico. O solvente orgânico inclui, por exemplo: álcoois como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool butílico, álcool 2-metilbutílico e álcool benzílico,

hidrocarbonetos como pentano, hexano, heptano e ciclohexano, cetonas como acetona e etilmetilcetona. Em particular, o solvente orgânico que pode ser usado para uso farmacêutico é preferido e inclui os classificados como solventes em "Pharmaceutical additives" (publicado por Yakuji Nippo Limited.) Água e solventes orgânicos são livremente usados sozinhos ou em combinação de dois ou mais, e após dispersar a celulose em um tipo de meio, o meio é removido e a celulose pode ser dispersa em um meio diferente.

O agregado de celulose porosa da presente invenção precisa ser produzido por preparação de uma dispersão de celulose, em que as partículas primárias de celulosas tem um tamanho médio de partícula de 10 μm ou acima e menos que 50 μm , uma largura média de 2-30 μm , uma espessura média de 0,5-5 μm , e que contém 5-40% em peso da fração sólida, ao submeter a substância de celulose natural a tratamentos que não são particularmente limitados desde que sejam publicamente conhecidos, por exemplo tratamento mecânica como moagem e trituração, ou tratamento químico como hidrólise ou um tratamento apropriado de uma combinação de ambos, e então secando a dispersão.

As partículas primárias de celulosas na presente invenção significam partículas tendo o tamanho na faixa de 1-500 μm em que as fibras são divididas e recentemente formadas, no caso de fibras compondo a substância de celulose natural, ou nos casos onde a substância de celulose natural é submetida a tratamentos mecânicos como moagem ou trituração ou a substância de celulose natural é submetida a tratamento químico como hidrólise. Um método de fabricar partículas primárias de celulosas com um tamanho médio de partícula de menos de 50 μm é obtido, por exemplo, por tratamento mecânico como moagem e trituração, ou um tratamento de separação publicamente conhecido, como ciclone, centrifugação, e peneiração, ou uma combinação apropriada de ambos por controle de

condições apropriadas geralmente conhecidas como influenciando o tratamento como a quantidade a ser tratada, força de cisalhamento (taxa de rotação, forma e tamanho das asas de rotação e outros, podem influenciar), força centrífuga e o tamanho da malha da peneira, ou, por exemplo por

5 tratamento químico como hidrólise ácida mudando de modo apropriado as condições como concentração do ácido e temperatura ou, além destes, por mudança apropriada das condições bem conhecidas como influenciando o tratamento mecânico e tratamento de separação descritos acima.

A realização da hidrólise em maior concentração de ácido ou

10 álcali e temperatura de reação, em geral, o grau de polimerização da celulose tende a ser menor e o tamanho médio de partícula dispersa de celulose na dispersão tende a ser menor. Também a agitação da solução com mais força, o tamanho médio de partícula dispersa de celulose tende a ser menor. Assim, por controle da força de agitação nas etapas de hidrólise e/ou dispersão da

15 substância de celulose natural, o grau de polimerização da celulose material pode ser controlado na faixa desejada. Porque a força de agitação é dependente da largura, altura, volume da camada agitando, um tipo de asa, diâmetro da asa, taxa de rotação de agitação e outros, é difícil definir em uma faixa específica, mas é preferível que o produto do diâmetro da asa (m) e a

20 taxa de rotação de agitação (rpm) estejam na faixa de 5-200, mais preferivelmente 10-150, especialmente preferivelmente 10-120.

Um método para fabricar as partículas primárias de celulosas tendo uma largura medida de 2-30 μm , uma espessura medida de 0,5-5 μm , não é particularmente limitada como tal método, por exemplo, a divisão das

25 partículas primárias de celulosas em uma direção longitudinal, e inclui um método que submete a pasta de madeira a um tratamento como um tratamento em homogeneizador em alta pressão e opcionalmente um tratamento mecânico, como trituração e um tratamento de fracionamento ou uma

combinação apropriada de ambos. No tratamento com homogeneizador em alta pressão, uma pressão pode ser controlada de modo apropriado na faixa de 10-200 MPa, mas ela pode ser também dependente da quantidade a ser tratada. Também, uma pasta pode ser selecionada e usada em que as

5 partículas primárias de celulosas tem uma largura média de 2-30 μm , e uma espessura média de 0,5-5 μm . As dispersão de celulose é preferivelmente preparada contendo partículas que não são precipitadas por uma centrífuga de força centrífuga de condição de 4900 m/s^2 a 10% em peso ou menos, e estes métodos incluem, por exemplo, no caso de pirólise de ácido, um método para

10 mudar as condições de hidrólise apropriadas, para tornar a hidrólise difícil de prosseguir, um método para remover os componentes de partículas finas que são difíceis de precipitar do resíduo ou a dispersão pelo tratamento de separação ou outro, ou uma combinação de ambos os métodos.

Na hidrólise de uma substância de celulose natural, se tem uma

15 tendência de que quanto maior a concentração de ácido e maior a temperatura, são gerados os componentes de partículas finas mais difíceis de precipitar, mas porque a extensão de hidrólise é diferente dependendo do grau de polimerização da substância de celulose natural, a origem do material, o método de extração para a substância de celulose, como o método para

20 produzir a pasta e outro, é difícil definir as condições de hidrólise em um modo universal, No entanto, uma condição de hidrólise apropriada pode ser prontamente determinada por medida do peso das partículas que não são precipitadas em uma condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s^2 sob a qual a porcentagem em peso das partículas é de 10% em peso ou menos.

25 A condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s^2 na presente invenção significa determinar a taxa de rotação para cada uma das centrífugas comercialmente disponíveis considerando o raio de rotação (usando o raio máximo) da centrífuga usando um método de cálculo para uma

força centrífuga definida pela seguinte fórmula, e sob a condição de tal taxa de rotação para realizar uma centrifugação a uma faixa de temperatura de 15-25°C durante 10 minutos. Como a centrífuga comercialmente disponível, uma centrífuga refrigerada de alta velocidade, múltiplos fins, inversora (tipo 6930, KUBOTA Corporation, Rapid foi usado como um modo para aceleração e desaceleração) e um rotor de ângulo RA-400 (volume: 50 cm³, material: copolímero de polipropileno, ângulo do tubo: 35°, raio máximo: 10,5 cm, raio mínimo: 5,8 cm, taxa de rotação: 4100 rpm) são preferivelmente usados.

$$\text{Força centrífuga (m/s}^2\text{)} = 11,18 \times (\text{taxa de rotação (rpm)} / 1000)^2 \times \text{raio de rotação (cm)} \times 9,8 \text{ (m/s}^2\text{)}$$

Para preparar uma dispersão de celulose, em que o tamanho médio de partícula das partículas primárias de celulosas é de 10 µm, ou acima e menor que 50 µm, uma largura média de 2-30 µm, e uma espessura média de 0,5-5 µm (preferivelmente, além disso, as partículas que não são precipitadas na condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s², são 10% em peso ou menos) contribuem para formar espaços dentro do agregado devido ao emaranhamento de uma na outra entre as partículas primárias de celulose vizinhas quando os agregados das partículas primárias de celulose são formados, devido ao fato das partículas primárias de celulose tendo uma largura média e uma espessura média específicas são flexíveis quando a dispersão de celulose é secada, e ainda preferivelmente contribuem para os espaços formados nos agregados, sem ficarem encaixadas pelas partículas, de modo a continuar a formar uma estrutura de agregado secundário poroso tendo um volume de poro intraparticular grande após secagem porque, dentre as partículas primárias de celulose na dispersão de celulose, 10% em peso ou menos das partículas não são precipitadas na condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s².

Quando o tamanho médio de partícula das partículas primárias de

celulose se torna 50 μm ou maior, a estrutura de agregado de celulose porosa secundário é difícil de formar, mesmo se a forma das partículas primárias de celulose estiver na faixa específica, e as partículas primárias são secadas individualmente e isto não é preferível no aspecto do volume de poro intraparticular. Além disso, o volume específico aparente se torna muito grande e isto não é preferível no aspecto de fluidez.

Quando o tamanho médio de partícula das partículas primárias de celulose é de 10 μm ou menor, a força de ligação interparticular é muito forte quando as partículas formam a estrutura de agregado secundário e isto não é preferível no aspecto da propriedade de desintegração. Quando a largura média das partículas primárias de celulose excede 30 μm , as partículas primárias de celulose se tornam difíceis de dobrar, e o emaranhamento entre as partículas primárias de celulose vizinhas é diminuído e isto não é preferível no aspecto do volume de poro intraparticular. Quando a largura média das partículas primárias de celulose é menor que 2 μm , as partículas agregam densamente e os poros intraparticulares não são formados. Isto não é preferível porque são pioradas a aptidão à compactação e a propriedade de desintegração. Quando a espessura média das partículas primárias de celulose está acima de 5 μm , as partículas primárias de celulose se tornam difíceis de dobrar, e o emaranhamento entre as partículas primárias de celulose vizinhas é diminuído, e isto não é preferível no aspecto do volume do poro intraparticular. O limite menor da espessura média de partículas primárias de celulose é o menor, o mais fácil para as partículas se emaranharem, sendo isto preferível no aspecto do volume de poro intraparticular, mas deve ser no máximo de cerca de 0,5 μm . Quando a largura das partículas primárias de celulose é menor que 2 μm , e a espessura é menor que 0,5 μm , estas partículas fins são ligadas firmemente, e o volume de poro intraparticular se torna pequeno e, assim, não é preferido devido às insatisfatórias aptidão à

compactação e propriedade de desintegração.

As partículas primárias de celulose são preferivelmente usadas as quais tem uma forma de partícula com uma relação dos valores médios do eixo geométrico maior e eixo geométrico menor (L/D) de 2,0 ou acima.

- 5 Quanto maior o L/D, mais efetivo ele é na inibição da secagem excessiva do agregado de partícula, e isto contribui para dar um volume de poro maior nas partículas.

A dispersão de celulose da presente invenção não é particularmente limitada e pode ser produzida por qualquer um dos métodos

10 selecionados dentre: i) um método para produzir a dispersão de celulose usando as partículas primárias de celulose por tratamento de uma ou uma pluralidade de substâncias de celulose natural, ii) um método para produzir a dispersão de celulose por divisão da dispersão de celulose do acima mencionado i), tratando separadamente e então misturando, iii) um método

15 para produzir a dispersão de celulose por fracionamento da dispersão de celulose do acima mencionado i) ou ii), tratando a mesma separadamente e então misturando novamente ou iv) um método para produzir a dispersão de celulose por misturação de dois ou mais grupos das partículas primárias de celulose preparadas separadamente, e do ponto de vista econômico i) é

20 especialmente preferível. O método de tratamento usado aqui pode ser um método úmido ou um método seco, ou produtos respectivos obtidos pelo método úmido podem ser misturados antes da secagem, ou produtos respectivos obtidos pelo método seco podem ser misturados antes da secagem ou produtos obtidos pelo método úmido e método seco podem ser

25 combinados. O método de tratamento pode ser um método já conhecido e outros, e não é particularmente limitado, incluindo, por exemplo, um tratamento mecânico como moagem e trituração, e um tratamento de separação como separação centrífuga usando um ciclone ou uma centrífuga e

peneiração usando uma peneira. O método pode ser usado sozinho ou em combinação de ambos os métodos.

O método de trituração pode ser um método de trituração usando lâmina de agitação de movimento de rotação de uma via, rotação de múltiplos eixos, movimento de vai-e-vem/ reversão, movimento vertical, movimento de rotação + vertical, ou tipo de duto como um misturador portátil, um misturador espacial, um misturador lateral, ou outros, um método de agitação / trituração de tipo de jato, como um misturador em linha, um método de trituração usando um homogeneizador de alto cisalhamento, um homogeneizador de pressão elevada, um homogeneizador de ultra-som, ou outros; ou um método de trituração usando um amassador de extrusão de eixo rotativo. O método de moagem a ser usado pode ser qualquer um dentre: um método de moagem por tela, como um moinho de tela e moinho de martelo, um método de moagem por tela com cisalhamento de lâmina giratória, como um moinho embutido; um método de moagem de jato, como moinho de jato; um método de moinho de esfera, como moinho de esferas, moinho de esfera de vibração; um método de moagem com agitação de tipo parafuso, e outros.

A mistura de partículas de dispersão de celulose obtida pelo procedimento acima mencionado é preferivelmente feita em uma dispersão de uma concentração de 5-40% em peso antes da secagem. Se a concentração for menor que 5% em peso, o tamanho médio de partícula das partículas de celulose a serem obtidas diminui e a auto-fluidiez tende a ser prejudicada. Também, se esta concentração estiver acima de 40% em peso, o volume específico aparente das partículas de celulose se torna menor e a aptidão à compactação por compressão tende a ser afetada. A concentração preferível é de 10-40% em peso e a concentração mais preferível é de 15-40% em peso.

O método de secagem não é particularmente limitado e qualquer método como secagem por congelamento, secagem por pulverização,

secagem por tambor, auto-secagem, secagem em corrente de ar, e secagem a vácuo, pode ser usado, e um método único ou uma combinação de dois ou mais dos métodos pode ser usado. O método de pulverização na resfriamento da secagem por pulverização pode ser qualquer um dos métodos selecionados

5 dentre pulverização de disco, bocal pressurizado, bocal de dois fluidos pressurizado, e bocal de quatro fluidos pressurizado, e um método único ou uma combinação de dois ou mais métodos pode ser usado. Do ponto de vista econômico, a secagem por pulverização é preferível.

Ao realizar a secagem por pulverização acima mencionada, uma

10 quantidade diminuta de uma macromolécula solúvel em água ou tensoativo pode ser adicionada à dispersão para reduzir a tensão superficial, e um agente de espumação ou um gás pode ser adicionado à dispersão para acelerar a taxa de vaporização do meio.

A macromolécula solúvel em água inclui macromoléculas

15 solúveis em água descritas em "Pharmaceutical additives" (publicado por Yakuji Nippo Limited.) como hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, ácido poliacrílico, polímero de carboxivinila, polietileno glicol, álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, metilcelulose, goma arábica e cola de amido, e um tipo pode ser usado sozinho ou uma combinação de dois tipos ou

20 mais pode ser usada.

O tensoativo inclui tensoativos classificados como em "Pharmaceutical additives" (publicado por Yakuki Nippo Limited.), por exemplo, fosfolipídeos, éster de ácido graxo de glicerina, éster de ácido graxo de polietileno glicol, éster de ácido graxo de sorbitano, óleo de rícino

25 endurecido de polioxietileno, éter de polioxietilenocetila, éter de polioxietileno estearílico, éter de polioxietilenononilfenílico, polioxietilenopolioxipropileno glicol, monolaurato de polioxietileno sorbitano, polissorbato, monooleato de sorbitano, monoestearato de

glicerídeo, monopalmitato de monooxietileno sorbitano, monoestearato de monooxietileno sorbitano, monooleato de polioxietileno sorbitano, monopalmitato de sorbitano, laurilsulfato de sódio, e estes são usados sozinhos ou combinação de dois tipos ou mais pode ser usada livremente.

5 O agente espumante inclui agentes espumantes descritos em "Pharmaceutical additives" (publicado por Yakuji Nippo Limited.), por exemplo, ácido tartárico, bicarbonato de sódio, amido de batata, ácido cítrico anidro, sabão medicinal, laurilsulfato de sódio, dietanolamida láurico, macrogolaurato, e um tipo pode ser usado sozinho ou uma combinação de
10 dois tipos ou mais pode ser usada. Também, diferente dos aditivos farmacêuticos, bicarbonato como bicarbonato de sódio e bicarbonato de amônio que geram gás por pirólise, e carbonatos como carbonato de sódio e carbonato de amônio que geram gás por reagir com ácidos podem ser usados. No entanto, quando carbonatos descritos acima devem ser usados, um ácido
15 deve ser usado junto. O ácido inclui: ácidos orgânicos como ácido cítrico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido adípico; ácidos protônicos como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e ácido nítrico; ácidos de Lewis como fluoreto de boro, e um usado para fármacos/alimentos é preferido mas outros tem um efeito similar. No lugar do agente espumante, gases como
20 nitrogênio, dióxido de carbono, gás de petróleo liquefeito e éter dimetílico, podem impregnar a dispersão.

Estas macromoléculas solúveis em água, tensoativos e substâncias gerando gás podem ser adicionados antes de secar e os tempos de adição não são particularmente limitados.

25 A composição de compactação na presente invenção pode conter um tipo ou mais dos ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa da presente invenção, e a aqui descritos não é particularmente limitada, mas uma faixa normal do uso é de 0,001-99% para o ingrediente ativo e 1-99% para o

pó de celulose da presente invenção. Além disso, pode ser processado por métodos bem conhecidos do público como misturação, agitação, granulação, regulação do tamanho de partículas e prensagem de comprimidos. Quando o ingrediente ativo é menor que 0,001%, a dosagem efetiva para o tratamento não pode ser obtida, e acima de 99%, o agregado de celulose porosa da presente invenção é menor que 1% e o corpo moldado tendo uma dureza prática, friabilidade e propriedade de desintegração, é difícil de ser obtido. A composição de compactação da presente invenção pode conter livremente não apenas um ingrediente ativo e partículas de celulose mas também opcionalmente um excipiente, desintegrador, aglutinante, fluidizador, lubrificante, agente de sabor, agente aromatizante, agente colorante, adoçante.

Os exemplos da composição de compactação da presente invenção para uso farmacêutico incluem comprimidos, pó, grânulos finos, grânulos, extratos, e pílulas. A presente invenção inclui as composições de compactação usadas para não apenas fármacos, mas também alimentos, como doces, alimentos nutritivos, melhoradores do sabor, suplementos de fibras dietéticas, e bases sólidas cosméticas, agentes de banho, drogas veterinárias, agentes diagnósticos, produtos químicos agrícolas, fertilizantes, catalisadores cerâmicos.

O ingrediente ativo da presente invenção significa componentes farmacêuticos para fármacos, componentes químicos agrícolas, componentes fertilizantes, componentes de rações animais, componentes de ração, componentes cosméticos, corantes, agentes aromatizantes, metais, cerâmicas, catalisadores e tensoativos, e podem tomar qualquer forma como sólido (pó, cristalino e outros), óleo, líquido ou semi-sólido. Também, um revestimento pode ser aplicado para controlar a eluição, reduzir o gosto amargo e outros. Os ingredientes ativos podem ser usados sozinhos ou em combinação com uma pluralidade dos mesmos. O ingrediente ativo pode ser usado por

dissolução, colocação em suspensão ou emulsificação em um meio.

Por exemplo, um componente farmacêutico de fármaco que é administrado oralmente como um antiflogístico analgésico antipirético, hipnótico, fármaco anti-sonolência, fármaco anti-enjôo, analgésico pediátrico, medicamento estomacal, antiácido, fármaco digestivo, cardiotônico, fármaco anti-arrítmico, anti-hipertensivo, vasodilatador, diurético, fármaco anti-úlceras, regulador intestinal, fármaco antiosteoporose, expectorante anti-tosse, fármaco anti-asma, fármaco anti-bacteriano, fármaco anti-polaquiúria, analéptico e vitamina, pode ser o ingrediente ativo. O componente de fármaco pode ser usado sozinho ou em combinação de dois tipos ou mais livremente.

O ingrediente ativo farmacêutico da presente invenção inclui componentes farmacêuticos de fármacos descritos em "Pharmacopeia of Japan", "Rule for Unofficial Drugs", "USP", "NF", "EP", como aspirina, alumínio aspirina, acetaminofeno, etenzamida, ácido salicilosalicílico, salicilamida, fenotidina lactila, cloridrato de isotibenzila, cloridrato de difenilpiralina, cloridrato de difenhidramina, cloridrato de difeterol, cloridrato de triprolidina, cloridrato de tripeleminamina, cloridrato de tonzilamina, cloridrato de fenetazina, cloridrato de metdilazina, salicilato de difenhidramina, difenildissulfonato de carbinoxamina, tartarato de alimemazina, tanato de difenhidramina, teocato de difenilpiralina, napadisilato de mebidrolina, disalicilato de prometazinanemetileno, maleato de carbinoxamina, maleato de dl-clorfeniramina, maleato de dl-clorfeniramina, fosfato de difeterol, cloridrato de aloclamida, cloridrato de cloperastina, citrato de petoxiverina (citrato de carbetapentano), citrato de tipepidina, dibunato de sódio, hidrobrometo de dextrometorfano, fenolftalinato de dextrometorfano, hibenzoato de tipepidina, fendizoato de cloperastina, fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, cloridrato de noscapina, noscapina, cloridrato de dl-metilefedrina, sal de dl-metilefedrina

sacarina, sulfonato de potássio guaiacol, guaifenesina, benzoato cafeína de sódio, cafeína, cafeína anidro, vitamina B1 e derivados e sais dos mesmos, vitamina B2 e derivados e sais dos mesmos, vitamina C e derivados e sais dos mesmos, hesperidina e derivados e sais dos mesmos, vitamina B6 e derivados e sais dos mesmos, nicotinamida, pantotenato de cálcio, ácido aminoacético, silicato de magnésio, silicato de alumínio sintético, hidrotalcito sintético, óxido de magnésio, aminoacetato de alumínio dihidróxi (glicinato de alumínio), gel de hidróxido de alumínio (como gel de hidróxido de alumínio secado), gel de hidróxido de alumínio secado, gel misturado secado de

10 hidróxido de alumínio/carbonato de magnésio, co-precipitados de hidróxido de alumínio/bicarbonato de sódio, co-precipitados de hidróxido de alumínio/carbonato de cálcio/carbonato de magnésio, co-precipitados de hidróxido de magnésio/sulfato de potássio alumínio, carbonato de magnésio, meta-alumino silicato de magnésio, cloridrato de ranitidina, cimetidina,

15 famotidina, naproxeno, diclofenaco de sódio, piroxicam, azuleno, indometacina, cetoprofeno, ibuprofeno, cloridrato de difenidol, cloridrato de difenilpiralina, cloridrato de difenhidramina, cloridrato de prometazina, cloridrato de meclizina, dimenhidrinato, tanato de difenhidramina, tanato de fenetazina, teoclato de difenilpiralina, fumarato de difenhidramina,

20 disalicilato de prometazinametileno, hidrobrometo de spocolamina, cloridrato de oxifenciclimina, cloridrato de diciclomina, cloridrato de metixeno, metilbrometo de atropina, metilbrometo de anisotropina, metilbrometo de spocolamina, brometo-1-hiosciamina de metila, metilbrometo de benactízio, extrato de beladona, iodeto de isopropamida, iodeto de difenilpiperidino

25 metildioxolano, cloridrato de papaverina, ácido aminobenzóico, oxalato de cézio, piperidilacetilamino benzoato de etila, aminofilina, diprofilina, teofilina, bicarbonato de sódio, fursultiamina, nitrato de isosorbida, efedrina, cefalexina, ampicilina, sulfixazol, sucralfato, alilisopropilacetiluréia,

bromovaleriluréia ou outros, e erva "ephedra", fruta nandia, casca de cereja, raiz de poligala, glicirrhiza, raiz de platicódone, semente de plantago, erva de plantago, senega, fritilária, funcho, casca de felodendro, rizoma de coptis, zeodária, camomila alemã, casca de canela, gentiana, bezoar oriental, bile
 5 animal, adenófora, gengibre, rizoma de atractylodes lancea, casca de unshiu cítrico, rizoma de atractylodes, "dragão-da-terra", rizoma de panax, ginseng, kanokoso, raiz de Cortex Moutan, fruta de zantoxilo, e extratos dos mesmos, e insulina, vasopressina, interferon, uroquinase, serratiopeptidase e somatostatina. Um tipo selecionado dentre o grupo pode ser usado sozinho ou
 10 em uma combinação de dois ou mais.

O ingrediente ativo difícil de ser solúvel em água na presente invenção significa, por exemplo, um ingrediente ativo farmacêutico, do qual um grama requer 30 ml ou mais de água para dissolver de acordo com a Farmacopéia Japonesa, 14a. ed. Se for difícil de ser solúvel em água, o efeito
 15 pode ser obtido por composição como um ingrediente ativo na composição da presente invenção, sem levar em conta a extensão de sua aptidão à sublimação ou polaridade da superfície.

O ingrediente ativo sólido difícil de ser solúvel em água inclui componentes farmacêuticos dos fármacos descritos em "Pharmacopeia of
 20 Japan", "Rule for Unofficial Drugs", "USP", "NF", "EP", como: analgésicos antipiréticos, fármacos para sistema nervoso, fármacos hipnóticos sedativos, relaxantes de músculo, fármacos anti-hipertensivos, fármacos anti-histamina, como acetaminofeno, ibuprofeno, ácido benzóico, etenzamida, cafeína, cânfora, quinina, gluconato de cálcio, caprol dimetila, sulfamina, teofilina,
 25 teopromina, riboflavina, mefenesina, fenobarbital, aminofilina, tioacetazona, quercetina, rutina, ácido salicílico, teofilinato de sódio, pirapital, HCl quinina, irgapirina, digitoxina, griseofulvina e fenacetina; antibióticos como acetilespiramicina, ampicilina, eritromicina, xatamicina, cloranfenicol,

triacetiloleandomicina, nistatina e sulfato de colistina; hormônios esteróide como metiltestosterona, metil-androesterona-diol, progesterona, benzoato de esteradiol, esteradiol etinila, acetato de deoxicorticoesterona, acetato de cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona e prednisolona;
 5 progestogênio não esteróide como dienostrol, hexastrol, dietilstillbesterol, propionato de dietilstilbesterol, clorotrianiseno; e outras vitaminas solúveis em lipídeos, e um tipo selecionado dentre o grupo acima pode ser usado sozinho, ou uma combinação de dois tipos ou mais pode ser usada livremente.

O ingrediente ativo líquido ou oleoso difícil de ser solúvel em
 10 água usado na presente invenção inclui componentes farmacêuticos de fármacos descritos em "Pharmacopeia of Japan", "Rule for Unofficial Drugs", "USP", "NF", "EP", por exemplo: vitaminas como teprenona, indometacina, farnesila, menatetrenona, fitonadiona, óleo de vitamina A, fenipentol, vitamina D e vitamina E; ácidos graxos altamente insaturados
 15 como DHA (ácido docosaheptaenóico), EPA (ácido eicosapentaenóico) e óleo de fígado de bacalhau; Qs coenzima; agentes aromatizantes solúveis em lipídeos, como óleo de laranja, óleo de limão e óleo de hortelã-pimenta. Vitamina E tem vários isômeros e derivados, mas não é particularmente restrita contanto que elas são líquidas em temperatura normal. Por exemplo,
 20 dl- α -tocoferol, acetato de dl- α -tocoferol, d- α -tocoferol e acetato de d- α -tocoferol são incluídos, e um tipo selecionado dentre o grupo acima pode ser usado sozinho ou em uma combinação de dois ou mais tipos pode ser usada livremente.

O ingrediente ativo semi-sólido difícil de ser solúvel em água
 25 inclui, por exemplo, remédios da medicina chinesa ou extratos de ervas como "dragão-da-terra", glicirrhiza, casca de canela, raiz de peônia, raiz de Cortex Moutan, valeriana japonesa, fruta zantoxílio, zimbro, casca de unshiu cítrico, erva "ephedra", fruta nandia, casca de cereja, raiz de poligala, raiz de

platicódone, semente de plantago, erva de plantago, *Lycoris radiata*, senega, fritilária, funcho, casca de felodendro, rizoma de coptis, zeodária, camomila alemã, gentiana, bezoar oriental, bile animal, adenófora, gengibre, rizoma de *atractylodes lancea*, cravo, chinhi, rizoma de *atractylodes*, rizoma de *panax*,
5 ginseng, kakkonto, keishito, kososan, saikeishito, shosaikoto, shoseiryuto, bakumondoto, hangekobokuto e Maoto; extrato de ostra, própolis e extrato de própolis e coenzima Qs, e um tipo selecionado dentre o grupo acima pode ser usado sozinho ou em uma combinação de dois ou mais tipos pode ser usada livremente. A composição de formulação sólida da presente invenção pode
10 ainda conter outros componentes fisiologicamente ativos em adição nos ingredientes ativos insolúveis em água descritos acima.

O ingrediente ativo finamente triturado, usado na presente invenção, significa um finamente triturado em 1-40 μm ou abaixo, de modo a visar melhorar a dispersibilidade do ingrediente ativo sólido difícil de ser
15 solúvel em água, a uniformidade da misturação de um ingrediente ativo com efeito farmacêutico mesmo em uma quantidade pequena, e outros. Quanto menor for o tamanho médio de partícula, maior será o efeito da presente invenção. O tamanho médio de partícula mais preferível do ingrediente ativo é de 1-20 μm e o diâmetro ainda mais preferível é de 1-10 μm .

20 O ingrediente ativo sublimável da presente invenção não é particularmente restrito contanto que seja sublimável, e pode ser sólido, líquido ou semi-sólido em temperatura normal.

O ingrediente ativo sublimável inclui componentes farmacêuticos de fármacos sublimáveis descritos em "Pharmacopeia of Japan", "Rule for
25 Unofficial Drugs", "USP", "NF", "EP", por exemplo, ácido benzóico, etenzamida, cafeína, cânfora, ácido salicílico, fenacetina e ibuprofeno. Um tipo selecionado dentre o grupo acima pode ser usado sozinho ou uma combinação de dois ou mais pode ser usada livremente. A composição de

formulação sólida da presente invenção pode ainda conter outros componentes fisiologicamente ativos em adição nos ingredientes ativos sublimáveis descritos acima.

O ingrediente ativo líquido em temperatura normal usado na presente invenção inclui componentes farmacêuticos de fármacos descritos em "Pharmacopeia of Japan", "Rule for Unofficial Drugs", "USP", "NF", "EP", por exemplo: vitaminas como teprenona, indometacina-farnesila, menatetrenona, fitonadiona, óleo de vitamina A, fenipentol, vitamina D e vitamina E; ácidos graxos altamente insaturados como DHA (ácido docosahexaenóico), EPA (ácido eicosapentaenóico) e óleo de fígado de bacalhau; Qs coenzima; agentes aromatizantes solúveis em lipídeo como óleo de laranja, óleo de limão e óleo de hortelã-pimenta. Vitamina E tem vários isômeros e derivados, mas não é particularmente restrita contanto que sejam líquidas em temperatura normal. Por exemplo, dl- α -tocoferol, acetato de dl- α -tocoferol, d- α -tocoferol e acetato de d- α -tocoferol são incluídos, e um tipo selecionado dentre o grupo acima pode ser usado sozinho ou uma combinação de dois ou mais tipos pode ser usada livremente.

O ingrediente ativo semi-sólido em temperatura normal usado na presente invenção inclui, por exemplo: remédios da medicina chinesa ou extratos de ervas como "dragão-da-terra", glicirrhiza, casca de canela, raiz de peônia, raiz de Cortex Moutan, valeriana japonesa, fruta zantoxílio, zimbro, casca de unshiu cítrico, erva "ephedra", fruta de nandia, casca de cereja, raiz de poligala, raiz de platicódone, semente de plantago, erva de plantago, Lycoris radiata, senega, fritilária, funcho, casca de felodendro, rizoma de coptis, zeodária, camomila alemã, gentiana, bezoar oriental, bile animal, adenófora, gengibre, rizoma de atractylodes lancea, cravo, chinhi, rizoma de atractylodes, rizoma de panax, ginseng, kakkonto, keishito, kososan, saikeishito, shosaikoto, shoseiryuto, bakumondoto, hangekobokuto e Maoto;

extrato de ostra, própolis e extrato de própolis e coenzima Qs, e um tipo selecionado dentre o grupo acima pode ser usado sozinho ou uma combinação de dois ou mais tipos pode ser usada livremente.

- O excipiente inclui excipientes classificados como em
- 5 “Pharmaceutical additives” (publicado por Yakuji Nippo Limited.) como, acrilato de amido, ácido L-aspártico, ácido aminoetilsulfônico, ácido aminoacético, melaços (pó), goma arábica, pó de goma arábica, ácido algínico, alginato de sódio, amido gelatinizado, partículas pedra-pome, inositol, etilcelulose, copolímero de acetato de etileno-vinila, cloreto de sódio,
 - 10 azeite de oliva, caulim, manteiga de cacau, caseína, frutose, partículas pedra-pome, carmelose, carmelose de sódio, dióxido de silicone hidratado, levedura secada, gel de hidróxido de alumínio secado, sulfato de sódio secado, sulfato de magnésio secado, agar, pó de agar, xilitol, ácido cítrico, citrato de sódio, citrato de dissódio, glicerina, glicerofosfato de cálcio, gluconato de sódio, L-
 - 15 glutamina, argila, argila 3, partículas de argila, croscarmelose de sódio, crospovidona, alumino silicato de magnésio, silicato de cálcio, silicato de magnésio, silicato de anidro leve, parafina líquida leve, pó de canela, celulose cristalina, celulose cristalina carmelose de sódio, celulose cristalina (partículas), genmaikoji, silicato de alumínio sintético, hidrotalcita sintético,
 - 20 óleo de sésamo, farinha de trigo, amido de trigo, farinha de germe de trigo, farinha de arroz, amido de arroz, acetato de potássio, acetato de cálcio, ftalato de acetato de celulose, óleo de cártamo, cera de abelha branqueada, óxido de zinco, óxido de titânio, óxido de magnésio, β -ciclodextrina, aminoacetato de dihidroxialumínio, 2,6-di-butil-4-metilfenol, dimetilpolisiloxano, ácido
 - 25 tartárico, tartrato de hidrogênio de potássio, gesso queimado, éster de ácido graxo sacarose, hidróxido de magnésio-alumínio, gel de hidróxido de alumínio, co-precipitados de hidróxido de alumínio/bicarbonato de sódio, hidróxido de magnésio, esqualano, álcool estearílico, ácido esteárico,

estearato de cálcio, estearato de polioxila, estearato de magnésio, óleo de soja
 endurecido, gelatina purificada, shelac purificado, açúcar branco purificado,
 açúcar de grânulo purificado, álcool cetosteárilico, éter de polietileno glicol
 1000 mono cetílico, gelatina, éster de ácido graxo sorbitano, D-sorbitol,
 5 fosfato de tricálcio, óleo de soja, produto soja não saponificado, lecitina de
 soja, leite em pó desengordurado, talco, carbonato de amônio, carbonato de
 cálcio, carbonato de magnésio, sulfato de sódio anidro neutro, hidroxipropil
 celulose de baixa substituição, dextrano, dextrina, silicato de alumínio natural,
 amido de milho, pó de tragacanto, dióxido de silício, lactato de cálcio, lactose,
 10 lactose granular, Perfiller 101, shellac branco, vaselina branca, argila branca,
 açúcar branco, açúcar branco/grânulo de amido, pó de extrato de folha verde
 de centeio, pó secado de suco de folha verde de broto de centeio, mel,
 parafina, amido de batata, amido meio-digerido, albumina de soro humano,
 hidroxipropilamido, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose, ftalato de
 15 hidroxipropil metilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, ácido fítico,
 glucose, hidrato glucose, amido parcialmente gelatinizado, pululano,
 propileno glicol, pó de melaços de maltose reduzidos, celulose em pó,
 pectina, bentonita, poliacrilato de sódio, éter polioxietilenoalquílico, óleo de
 rícino de polioxietileno endurecido, polioxietileno (105) polioxipropileno (5)
 20 glicol, polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol,
 poliestirenosulfonato de sódio, polisorbato 80, acetato de polivinil acetal
 dietilamino, polivinil pirrolidona, polietilenoglicol, maltitol, maltose, D-
 manitol, melaços, miristato de isopropila, lactose anidro, hidrogeno-fosfato de
 cálcio anidro, hidrogeno-fosfato de cálcio anidro granular, silicato de
 25 aluminometa magnésio, metilcelulose, pó de semente de algodão, óleo de
 semente de algodão, cera de madeira, monoestearato de alumínio,
 monoestearato de glicerina, monoestearato de sorbitano, carvão medicinal,
 óleo de amendoim, sulfato de alumínio, sulfato de cálcio, amido de milho

granular, parafina líquida, ácido dl-málico, mono-hidrogeno-fosfato de cálcio, hidrogeno-fosfato de cálcio, hidrogeno-fosfato de cálcio granular, hidrogeno-fosfato de sódio, di-hidrogeno-fosfato de potássio, di-hidrogeno-fosfato de cálcio e di-hidrogeno-fosfato de sódio, e um tipo selecionado dentre o grupo
5 acima pode ser usado sozinho ou uma combinação de dois ou mais tipos pode ser usada livremente.

O desintegrador inclui integradores classificados como em “Pharmaceutical additives” (publicado por Yakuji Nippo Limited.) por exemplo: celulosas como, croscarmelose de sódio, carmelose, carmelose de
10 cálcio, carmelose de sódio e hidroxipropilcelulose de substituição baixo; amidos como carboximetilamido de sódio, hidroxipropilamido, amido de arroz, amido de trigo, amido de milho, amido de batata e amido parcialmente gelatinizado; e polímeros sintéticos como crospovidona e co-polímero crospovidona. Um tipo selecionado dentre o grupo acima pode ser usado
15 sozinho ou uma combinação de dois ou mais tipos pode ser usada livremente.

O aglutinante inclui aglutinantes classificados como em “Pharmaceutical additives” (publicado por Yakuji Nippo Limited.) por exemplo: açúcares como açúcar branco, glucose, lactose e frutose; álcoois de açúcar como manitol, xilitol, maltitol, eritritol e sorbitol; polissacarídeos
20 solúveis em água como gelatina, pululano, carrageenano, goma de feijão alfarroba, agar, glucomannano, goma de xantano, goma tamarindo, pectina, alginato de sódio e goma arábica; celulosas como celulose cristalina, celulose em pó, hidroxipropilcelulose e metilcelulose; amidos como amido gelatinizado e cola de amido; polímeros sintéticos como polivinil pirrolidona,
25 polímero carboxivinila e álcool polivinílico; e compostos inorgânicos como hidrogeno-fosfato de cálcio, carbonato de cálcio, hidrotalcita sintético e alumino silicato de magnésio. Um tipo selecionado dentre o grupo acima pode ser usado sozinho ou combinação de dois ou mais tipos pode ser usada

livremente.

O agente fluidizante inclui agentes fluidizantes classificados como em “Pharmaceutical additives” (publicado por Yakuji Nippo Limited.), por exemplo, compostos de silício como dióxido de silício hidratado e silicato
5 de anidro leve. Um tipo selecionado dentre o grupo acima pode ser usado sozinho ou uma combinação de dois ou mais tipos pode ser usada livremente.

O lubrificante inclui lubrificantes classificados como em “Pharmaceutical additives” (publicado por Yakuji Nippo Limited.) por exemplo, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, éster de
10 ácido graxo sacarose e talco. Um tipo selecionado dentre o grupo acima pode ser usado sozinho ou uma combinação de dois ou mais tipos pode ser usada livremente.

O agente de melhora de sabor inclui agentes de sabor classificados como em “Pharmaceutical additives” (publicado por Yakuji
15 Nippo Limited.), por exemplo, ácido glutâmico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, citrato de sódio, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico, cloreto de sódio e 1-mentol. Um tipo selecionado dentre o grupo acima pode ser usado sozinho ou uma combinação de dois ou mais tipos pode ser usada livremente.

20 O agente aromatizante inclui agentes aromatizantes classificados como em “Pharmaceutical additives” (publicado por Yakuji Nippo Limited.) por exemplo, óleos como laranja, baunilha, morango, iogurte, mentol, óleo funcho, óleo de canela, óleo de picea e óleo hortelã-pimenta, pó de chá verde. Um tipo selecionado dentre o grupo acima pode ser usado sozinho ou uma
25 combinação de dois ou mais tipos pode ser usada livremente.

O corante inclui corantes classificados como em “Pharmaceutical additives” (publicado por Yakuji Nippo Limited.) por exemplo, corantes alimentícios como corante alimentício vermelho número 3, corante

alimentício amarelo número 5, corante alimentício azul número 1, clorofina de cobre de sódio, óxido de titânio e riboflavina. Um tipo selecionado dentre o grupo acima pode ser usado sozinho ou uma combinação de dois ou mais tipos pode ser usada livremente.

5 O adoçante inclui adoçantes classificados como em “Pharmaceutical additives” (publicado por Yakuji Nippo Limited.) por exemplo, aspartame, sacarina, glicirrhzinato de dipotássio, estévia, maltose, maltitol, melaços e pó de *Hydrangea macrophylla* var. *thunbergii*. Um tipo selecionado dentre o grupo acima pode ser usado sozinho ou uma combinação
10 de dois ou mais tipos pode ser usada livremente.

A seguir apresenta-se uma descrição do método para a produção dos comprimidos, cujos componentes principais são um ou uma pluralidade de ingredientes ativos e os agregados de celulose porosa da presente invenção, mas este é um exemplo e o efeito da invenção não é limitado ao seguinte
15 método. O método pode ser usado incluindo uma etapa de mistura de um ingrediente ativo e os agregados de celulose porosa da presente invenção e então uma etapa de compactação por compressão. Durante estas etapas, os aditivos diferentes do ingrediente ativo podem ser misturados opcionalmente, e um ou mais tipos de componentes, por exemplo, selecionados dentre o
20 grupo acima mostrado como excipientes, desintegradores, aglutinantes, fluidizadores, lubrificantes, agentes de melhora do sabor, aromas, corantes, adoçantes e solubilizadores podem ser adicionados.

A ordem da adição dos componentes respectivos não é particularmente limitada, e qualquer um dos métodos pode ser usado, i) pelo
25 qual o ingrediente ativo, os agregados de celulose porosa da presente invenção e, opcionalmente, outros aditivos são misturados todos juntos e submetidos a compactação por compressão ou ii) pelo qual o ingrediente ativo, e os aditivos como fluidizador e/ou lubrificante são pré-misturados e

então misturados com os agregados de celulose porosa da presente invenção e, opcionalmente, com os outros aditivos, e subsequentemente a mistura é submetida a compactação por compressão. O lubrificante pode ser adicionado à mistura de pó para compactação por compressão obtida em i) ou ii),
5 misturação é continuada e então a mistura pode ser submetida a compactação por compressão.

Quando um ingrediente ativo difícil de ser solúvel em água é especialmente usado, o seguinte método de produção pode ser usado. Os métodos de produção, por exemplo, podem ser qualquer um dos métodos: i)
10 pelo qual o ingrediente ativo é triturado ou é usado como tal, misturado com os agregados de celulose porosa da presente invenção e, opcionalmente, com os outros aditivos, e então a mistura é submetida a compactação por compressão, ou ii) pelo qual, após dissolução ou dispersão do ingrediente ativo em água e/ou um solvente orgânico e/ou um solubilizador, a solução ou
15 dispersão é absorvida no agregado de celulose porosa da presente invenção e/ou opcionalmente com os outros aditivos, e misturada com o agregado de celulose porosa e/ou opcionalmente com os outros aditivos, e após a destilação da água e/ou do solvente orgânico, opcionalmente, a mistura é submetida a compactação por compressão.

20 Dentre i), prefere-se particularmente, que, do ponto de vista da aptidão à compactação e fluidez, após misturação de um ingrediente ativo com aditivos, como um fluidizador antes, o ingrediente ativo é misturado com os agregados de celulose porosa da presente invenção e, opcionalmente, com outros componentes e submetido à compactação por compressão. A forma
25 cristalina do ingrediente ativo antes da compactação por compressão pode ser igual ou diferente do que antes da formulação, é preferível ser igual do ponto de vista da estabilidade. Quando se usa um ingrediente ativo insolúvel em água, é eficiente usar um polímero solúvel em água ou tensoativo em

combinação, especialmente como um solubilizador para dispersar o ingrediente ativo no meio. Aqui, o outro aditivo significa um aditivo diferente dos agregados de celulose porosa da presente invenção, incluindo, por exemplo, os excipientes acima mencionados, desintegradores, aglutinantes, fluidizadores, lubrificantes, agentes de melhora de sabor, aromas, adoçantes, e solubilizadores. Estes aditivos podem ser usados sozinhos ou em combinação de dois ou mais tipos.

Nos casos de ii) em particular, porque o ingrediente ativo, que é difícil de ser solúvel ou insolúvel em água passa através de uma etapa de solubilização ou dispersão uma vez, pode-se esperar um efeito de melhora para a eluição do ingrediente ativo. Quando se usda um meio de dispersão de líquido, como polietileno glicol, em combinação como um meio de dispersão para um ingrediente ativo farmacêutico, o disperso se torna líquido ou semi-sólido mesmo se o ingrediente ativo for originalmente um pó cristalino e, assim, a formulação do comprimido a partir do mesmo é impossível, a não ser se for usada uma substância como o agregado de celulose porosa da presente invenção, tendo superior aptidão à compactação na compressão e fluidez superiores. Além disso, quando se usa polietileno glicol ou outro como um agente dispersante para um ingrediente ativo farmacêutico, afirma-se que o ingrediente ativo absorvido no corpo adquire uma estrutura coberta por polietileno glicol na corrente sanguínea e, assim, espera-se que o efeito do ingrediente ativo, que é facilmente metabolizado no fígado, dure por um tempo mais longo.

Um método para a adição de cada componente não é particularmente limitado se ele for um método comumente praticado, e se a adição contínua ou uma adição de uma vez puder ser realizada usando um dispositivo de transporte por sucção pequeno, dispositivo de transporte por ar, transportador de bolsa, dispositivo de transporte sob pressão, transportador a

vácuo, alimentador por vibração quantitativa, pulverização, funil e outros.

Quando o ingrediente ativo é uma solução, suspensão ou emulsão, prefere-se adotar um método de pulverização do mesmo nos agregados de celulose porosa da presente invenção ou ao outro aditivo, porque isto reduz a variação da concentração do ingrediente ativo nos produtos finais. O método de pulverização pode ser qualquer método para a pulverização da solução /dispersão do ingrediente ativo usando um bocal de pressão, bocal de 2 fluidos, bocal de 4 fluidos, disco rotativo, bocal ultra-sônico, ou outros, ou métodos para instilar a solução /dispersão do ingrediente ativo a partir de um tubo como um bocal. Quando a solução /dispersão do ingrediente ativo é adicionada, o ingrediente ativo pode ser colocado em camadas na superfície das partículas do agregado de celulose porosa por formação de camadas ou tratamento de revestimento, pode ser mantido dentro das partículas do agregado de celulose porosa ou a solução /dispersão do ingrediente ativo pode ser usada como um agente aglutinante para granulação das partículas de agregado de celulose porosa ou uma mistura da celulose porosa e os outros aditivos em uma estrutura semelhante a matriz. A formação de camadas e o tratamento de revestimento podem ser realizados por um método úmido ou método seco.

Um método para a mistura não é particularmente limitado se ele for um método comumente praticado, e pode usar um misturador de tipo de rotação de vaso como um tipo V, tipo W, tipo de cone duplo, ou misturador de tipo de adição no recipiente, tipo de agitação universal, tipo de fita, tipo de misturador de argamassa, ou misturador de tipo Nautor, um super-misturador, um misturador de tipo de tambor, ou misturador de tipo de leiteo fluidizado. Além disso, um misturador de tipo de agitação de vaso como um agitador também pode ser usado.

Um método para a compactação por compressão da composição

não é particularmente limitado se for um método praticado comumente, um método que inclui usar uma matriz e um socador para fazer a composição em uma forma desejada por meio de compactação por compressão ou um método que inclui, preliminarmente, colocar a composição em uma forma de folha por meio da compactação por compressão, e cortar em uma forma desejada, pode ser usado. Uma máquina de compactação por compressão pode usar, por exemplo, uma prensa de tipo de rolete, como uma prensa hidrostática, uma prensa de tipo e rolete de formação de briquetes, ou uma prensa de tipo de rolete alisador, ou um compressor como uma máquina de formação de comprimidos por socador único, ou uma máquina giratória.

Um método para dissolver ou dispersar um ingrediente ativo em um meio não é particularmente limitado, se for realizado pelo método de dissolução ou dispersão comum; um método de agitação /misturação, como um misturador portátil, um misturador espacial, um misturador lateral, ou outro, usando a lâmina de agitação do método de rotação de uma via, rotação de múltiplos eixos, movimento de vai-e-vem/ reversão, movimento vertical, movimento rotação+vertical, ou tipo de duto, ou agitação /misturação de tipo de jato, como um misturador em linha, um método de agitação /misturação com sopro de gás, um método de misturação usando um homogeneizador de cisalhamento elevado, um homogeneizador de pressão elevado, um homogeneizador de ultra-som, ou outros, ou um método de misturação de tipo de vaso de agitação usando um agitador, ou outro pode ser usado.

Um solvente usado no método de produção descrito acima não é particularmente restrito se for usado para fármacos, e inclui solventes classificados como em "Pharmaceutical additives" (publicado por Yakuji Nippon Limited.), por exemplo, álcoois como metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool butílico, álcool 2-metilbutílico e álcool benzílico, hidrocarbonetos como pentano, hexano, heptano e ciclohexano, cetonas como

acetona e etilmetilcetona, e um tipo selecionado dentre o grupo acima pode ser usado sozinho ou uma combinação de dois ou mais tipos pode ser usada livremente, ou após dispersante com um tipo de solvente, o solvente pode ser removido e outro solvente pode ser usado para a dispersão.

- 5 Um polímero solúvel em água como um solubilizador inclui polímeros solúveis em água descritos em “Pharmaceutical additives” (publicado por Yakuji Nippo Limited.), por exemplo, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, ácido poliacrílico, polímero carboxivinila, polietileno glicol, álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, metilcelulose, 10 etilcelulose, goma arábica e cola de amido, e estes podem ser usados sozinhos ou em uma combinação de dois ou mais livremente.

- Gordura e óleos como um solubilizador incluem gordura e óleos descritos em “Pharmaceutical additives” (publicado por Yakuji Nippo Limited.), por exemplo, estearato de monoglicerídeo, estearato de 15 triglicerídeo, éster estearato de sacarose, parafinas como parafina líquida, cera de carnaúba, óleos endurecidos como óleo de rícino endurecido, óleo de rícino, ácido esteárico, álcool estearílico e polietilenoglicol; estes podem ser usados sozinhos ou em uma combinação de dois ou mais tipos livremente.

- Um tensoativo como um solubilizador pode ser, por exemplo, os 20 classificados como um tensoativo em “Pharmaceutical additives” (publicado por Yakuji Nippo Limited.), incluindo fosfolipídeo, éster de ácido graxo de glicerina, éster de ácido graxo de polietileno glicol, éster de ácido graxo sorbitano, óleo de rícino de polioxietileno endurecido, éter de polioxietileno cetílico, éter de polioxietileno estearílico, éter de polioxietileno nonilfenílico, 25 polioxietileno polioxipropileno glicol, monolaurato de polioxietileno sorbitano, polisorbato, monooleato de sorbitano, monoestearato de glicerídeo, monopalmitato de monooxietileno de sorbitano, monoestearato de monooxietileno de sorbitano, monooleato de polioxietileno de sorbitano,

monopalmitato de sorbitano e sulfato de lauril de sódio; estes podem ser usados sozinhos ou em uma combinação de dois ou mais tipos.

Como usado aqui, “comprimido” refere-se a um corpo moldado obtido por compactação por compressão, que inclui os agregados de celulose porosa da presente invenção, um ou mais ingredientes ativos, e opcionalmente outros aditivos. Uma composição para um comprimido, formulada com os agregados de celulose porosa da presente invenção tem uma dureza prática obtida por um método simples e fácil como prensagem direta do comprimido sem passar através de um processo complexo; no entanto, qualquer método de preparação incluindo um método de compressão de grânulos secos, um método de compressão de grânulos úmidos, compressão com granulação úmida (adição extragranular de celulose microcristalina), ou um método para preparar um comprimido de múltiplos núcleos, usando, como núcleo interno, um comprimido preliminarmente submetido à compactação por compressão, e métodos para preparar um comprimido de múltiplas camadas por empilhamento de corpos moldados preliminarmente submetidos à compactação por compressão e comprimindo os mesmos novamente também pode ser usado.

Porque os agregados de celulose porosa da presente invenção são superiores em várias propriedades físicas requeridas para um excipiente como aptidão à compactação quando da compressão, auto-fluidez e propriedade de desintegração, eles são efetivamente usados para: comprimidos contendo muitos tipos e uma quantidade grande de fármacos, que tendem a causar problemas na prensagem dos comprimidos, como diminuição da dureza do comprimido, fraturas na superfície do comprimido, formação de aparas, destacamento do interior e formação de fendas, por exemplo, os comprimidos para fármacos de venda livre e comprimidos contendo pó de extratos, como remédios de ervas chinesas; comprimidos pequenos, comprimidos de forma

irregular, de tipo não cilíndrico, tendo uma parte onde a pressão por compressão é difícil de ser aplicada homogeneamente, como uma borda limitada; comprimidos contendo fármacos como enzimas/proteínas que são facilmente inativadas por pressão da formação do comprimidos ou atrito com o excipiente; e comprimidos contendo grânulos revestidos. Além disso, porque o pó de celulose da presente invenção é superior na compactação por compressão e propriedade de desintegração, os comprimidos tendo uma friabilidade prática podem ser obtidos em uma pressão de compressão relativamente baixa. Por esta razão, espaços (capilares de umidade) podem ser mantidos no comprimido, são efetivamente usados para comprimidos que desintegram rapidamente na cavidade oral.

Além disso, para comprimidos de múltiplas camadas e múltiplos núcleos, em que vários componentes da composição são moldados por compressão em uma ou múltiplas etapas, os agregados de celulose porosa da presente invenção são efetivos, além de evitar os problemas de prensagem de comprimidos gerais descritos acima, ao evitar o destacamento entre as camadas e as fendas. Tendo uma estrutura de agregado secundário, que é formada pela agregação de partículas primárias, os agregados de celulose porosa da presente invenção tem uma boa aptidão à clivagem da própria partícula, e quando usados em um comprimido com sulcos, é fácil clivar o comprimido de modo uniforme. Ainda mais, tendo uma estrutura porosa bem desenvolvida, os agregados de celulose porosa da presente invenção tem uma boa retenção de fármacos em uma condição particulada fina, em um líquido em suspensão e em solução solubilizada, e assim os comprimidos usando os mesmos tem também uma boa retenção dos fármacos em uma condição particulada fina, em um líquido em suspensão e em solução solubilizada. Assim, ele é efetivamente usado para evitar o destacamento e o fortalecimento da formação das camadas de revestimento e camada de revestimento de

açúcar na formação de camadas e revestimentos dos comprimidos que são tratados com componente em líquido em suspensão ou solução, e também comprimidos revestidos com açúcar em que os componentes, como açúcar e carbonato de cálcio, são colocados em camadas.

5 A seguir, o uso de uma composição contendo um tipo ou mais dos ingredientes ativos e as partículas de agregados de celulose porosa serão descritos. As composições que são obtidas pelo método descrito acima contendo ingredientes ativos sólidos, líquidos, e semi-sólidos, e as partículas de agregado de celulose porosa podem ser usados como uma formulação
10 sólida em condições de pó ou granular, ou como um pó revestido ou formulação sólida granular por tratamento do pó ou composição granular com um agente de revestimento. O pó ou composição granular com ou sem revestimento pode ser usado por enchimento em uma cápsula ou pode ser usado como um comprimido do tipo de formulação sólida por tratamento pelo
15 procedimento de compactação por compressão. Ainda outras cápsulas ou comprimidos podem ser usados após revestimento.

Aqui, um agente de revestimento para aplicar um revestimento inclui agentes de revestimento descritos em "Pharmaceutical additives" (publicado por Yakuji Nippo Limited.), por exemplo, uma dispersão de
20 copolímero de acrilato de etila/ metacrilato de metila, éster de ácido graxo de glicerina acetila, copolímero de metacrilato de aminoalquila, pó de goma arábica, etilcelulose, dispersão aquosa de etilcelulose, triglicerídeo octil-decila, azeite de oliva, caulim, manteiga de cacau, kagoso, cera de rícino, caramelo, cera de carnaúba, polímero de carboxivinila, carboxi
25 metiletilcelulose, carboximetilamido de sódio, carmelose de cálcio, carmelose de sódio, dióxido de silício hidratado, gel de hidróxido de alumínio secado, laca de tom branco leitoso em pó, copolímero de metacrilato em pó, pó de Kanbai (grânulos de arroz), pó de escama de peixe, folha de ouro, folha de

prata, citrato de trietila, glicerina, éster de ácido graxo de glicerina, silicato de magnésio, ácido silícico anidro leve, ácido silícico anidro leve contendo hidroxipropilcelulose, parafina líquida leve, cera de baleia, celulose cristalina, óleo endurecido, silicato de alumínio sintético, cera sintética, melações de teor

5 de glucose elevado, cera dura, gelatina succinilada, farinha de trigo, amido de trigo, amido de arroz, acetato de celulose, resina de acetato de vinila, ftalato de acetato de celulose, cera de abelha branqueada, óxido de titânio, óxido de magnésio, copolímero de metacrilato de dimetilaminoetila/ metacrilato de metila, dimetilpolisiloxano, dimetilpolisiloxano/mistura de dióxido de silício,

10 mistura de óxido de silício, gesso queimado, éster de ácido graxo de sacarose, pó de jinko, gel de hidróxido de alumínio, éster de glicerina de rosina hidrogenado, álcool estearílico, ácido esteárico, estearato de alumínio, estearato de cálcio, estearato de polioxila, estearato de magnésio, gelatina purificada, shellac purificado, açúcar branco purificado, zeína, sesquioleato de

15 sorbitano, cetanol, gesso, gelatina, shellac, éster de ácido graxo de sorbitano, D-sorbitol, solução de D-sorbitol, fosfato de tricálcio, talco, carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, xarope simples, óleo prata queimada, carbonato de cálcio precipitado, hidroxipropilcelulose substituído baixo, resina turpentina, amido (solúvel), xarope de milho, óleo de milho, triacetina,

20 lactato de cálcio, shellac branco, açúcar branco, mel, gordura dura, parafina, pó de pérola, amido de batata, hidroxipropilcelulose, hidroxipropil celulose, succinato de acetato de hidroxipropil celulose, mistura de hidroxipropil celulose/óxido de titânio/ polietileno glicol, ftalato de hidroxipropilmetil celulose, butóxido de piperonila, óleo de rícino, ftalato de dietila, ftalato de

25 dibutila, glicolato de butilftalilbutila, glucose, amido parcialmente gelatinizado, ácido fumárico/ácido esteárico/acetato de polivinil acetal dietilamino/mistura de hidroxipropilcelulose, pululano, propileno glicose, açúcar em pó, bentonita, povidona, polioxietileno, óleo de rícino endurecido,

polioxietileno (105) polioxipropileno (5) glicol, polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol, monoestearato de polioxietileno sorbitano, dietilaminoacetato de polivinil acetal, álcool polivinílico (parcialmente saponificado), polietileno glicol, copolímero de resina de silicone

5 metilpolissiloxano substituído por grupo hidroxila terminal, D-manitol, melaços, cera de abelha, álcool miristílico, hidrato de ácido silícico anidro, ácido ftálico anidro, hidrogeno-fosfato de cálcio anidro, copolímero metacrilato, silicato de aluminometa de magnésio, metilcelulose, copolímero de acrilato de 2-metil-5-vinilpiridinametil/ ácido metacrílico, cera de

10 madeira, monoestearato de glicerina, monoestearato de sorbitano, monolaurilato de sorbitano, cera de éster de ácido montânico, carvão medicinal, lauromacrogol, sulfato de cálcio, resina de cumaroma líquida, parafina líquida, ácido dl-málico, mono-hidrogeno fosfato de cálcio, hidrogeno-fosfato de cálcio, hidrogeno-fosfato de sódio, di-hidrogeno-fosfato

15 de cálcio e rosina e estes podem ser usados sozinhos ou uma combinação de dois tipos ou mais pode ser usada livremente.

Porque os agregados de celulose porosa da presente invenção tem uma estrutura porosa bem desenvolvida, e a própria partícula tem uma capacidade de retenção superior, as partículas que retém um fármaco nos

20 poros pode ser usada como tal como partículas finas, como grânulos após granulação, ou estas podem ser moldadas por compressão. Estas partículas finas, grânulos e comprimidos podem ser ainda revestidos. O método de retenção não é particularmente limitado desde que seja publicamente conhecido e pode incluir i) um método que incluir a mistura com um

25 fármaco em uma condição de partícula fina e retenção nos poros, ii) um método que inclui mistura dos agregados de celulose porosa com um fármaco em uma condição de pó sob um cisalhamento elevado e retendo a força os mesmos nos poros, iii) um método que inclui mistura dos

agregados de celulose porosa com uma fármaco preliminar dissolvida ou dispersa, retendo os mesmos nos poros e então opcionalmente secando para retenção, iv) um método que inclui misturação dos agregados de celulose porosa com um fármaco sublimável, e sublimando e absorvendo nos poros
5 por aquecimento e/ou redução por pressão, v) um método que inclui a misturação e fusão dos agregados de celulose porosa com um fármaco antes ou durante o aquecimento e retendo os materiais fundidos nos poros, e qualquer um dos métodos acima pode ser usado sozinho ou uma combinação de dois tipos ou mais pode ser usada.

10 Porque os agregados de celulose porosa da presente invenção têm uma estrutura porosa bem desenvolvida e tem uma capacidade de retenção de água apropriada e capacidade de retenção de óleo apropriada, ele pode ser usado não somente como um excipiente mas também como uma partícula de núcleo para a formação de camadas e revestimento, e neste uso ele tem um
15 efeito para evitar a agregação dentre as partículas durante o processo de formação de camadas e revestimento. A formação de camadas e revestimento pode ser um método seco ou um método úmido.

 Além disso, quando um ingrediente ativo é uma solução, suspensão ou emulsão, um método como um método de imersão, que usa as
20 partículas de agregado de celulose porosa ou uma mistura das partículas de agregado de celulose porosa e outros aditivos como um veículo, pode ser usado que inclui mergulhar na solução, suspensão ou emulsão do ingrediente ativo e reter o ingrediente ativo. Apesar de depender de condições como o tipo do ingrediente ativo e concentração, mesmo no método de mergulhar em
25 líquido, como o método de imersão, a uniformidade do ingrediente ativo pode ser mantida e ela é superior comparada com o método de pulverização acima mencionado do ponto de vista da simplicidade do processo.

 Ainda mais, quando o ingrediente ativo está em solução,

suspensão ou emulsão, um método pode ser adotado em que as partículas de agregado de celulose porosa ou uma mistura das partículas de agregado de celulose porosa e os outros aditivos são imersos como um veículo na solução, suspensão ou emulsão do ingrediente ativo e, então, a dispersão é secada por pulverização para fazer um complexo.

Nas partículas de agregado de celulose porosa ou uma mistura de partículas de agregado de celulose porosa e outros aditivos, antes ou após a adição de uma solução / dispersão de ingrediente ativo, as partículas unitárias respectivas podem ser dispersas individualmente ou podem tomar a forma de grânulos agregados.

Quando o processo de produção inclui granulação, o método para a granulação inclui granulação a seco, granulação a úmido, granulação com aquecimento, granulação com pulverização e micro-encapsulação. Mais especificamente, dentre os métodos de granulação a úmido, granulação com leite fluidizado, granulação com agitação, granulação com extrusão, granulação com desintegração, e granulação com tombamento são efetivos. No método de granulação de leite fluidizado, a granulação é realizada no dispositivo de granulação de leite fluidizado por pulverização da solução de aglutinante no pó fluidizado. No método de granulação com agitação, a misturação, amassamento, e granulação do pó são realizados em uma estrutura fechada ao mesmo tempo por rotação de uma lâmina agitadora em um recipiente de misturação, enquanto a solução de ligação é adicionada. Na granulação por extrusão, a granulação é realizada por extrusão forçada de uma massa informe úmida que é amassada por adição de uma solução de aglutinante através de uma tela de um tamanho apropriado por meio do método de parafuso ou método de cesto. Na granulação com desintegração, a granulação é realizada por cisalhamento e desintegração de uma massa informe úmida que é amassada por adição de uma solução de aglutinante por

uma lâmina giratória de um granulador, os grânulos pulam para fora de uma tela circundante por força centrífuga. Na granulação com tombamento, os grânulos esféricos são tombados por força centrífuga de um rotor girando, e ao mesmo tempo uma solução de aglutinante é pulverizada de uma pistola de pulverização para fazer crescer as partículas tendo um tamanho de partícula homogêneo como bolas de neve.

Qualquer um dos métodos para secar os grânulos como tipo de aquecimento com ar quente, (secagem na prateleira, secagem a vácuo e secagem em leito fluidizado), tipo de calor de condução (tipo de coletor plano, tipo de caixa de prateleira, tipo de tambor) ou tipo de secagem por congelamento pode ser usado. No tipo de aquecimento com ar quente, um material está diretamente em contato com ar quente, e ao mesmo tempo água evaporada é removida. No tipo de calor de condução, o material é aquecido indiretamente através de uma parede de condução. No tipo de secagem com congelamento, o material é congelado a -10 a -40 °C, e então água é removida por sublimação por aquecimento sob um vácuo elevado ($1,3 \times 10^{-5}$ a $2,6 \times 10^{-4}$ MPa).

Os métodos para compactação por compressão incluem i) um método em que uma mistura de um ingrediente ativo e as partículas de agregado de celulose porosa, ou uma mistura de um ou mais grupos de ingredientes ativos e as partículas de agregado de celulose porosa e opcionalmente outros aditivos é moldada por compressão por um método normal (método de prensagem de comprimidos direta), ii) um método em que após mistura um ingrediente ativo e as partículas de agregado de celulose porosa e, opcionalmente, outros aditivos, a mistura foi granulada e os grânulos são moldados por compressão por um método normal (método de compressão de grânulo de tipo úmido/seco), ou iii) um método em que um ingrediente ativo e partículas de agregado de celulose porosa e,

opcionalmente, outros aditivos são misturados, granulados e ainda as partículas de agregado de celulose porosa e, opcionalmente, outros aditivos, são adicionados e moldados por compressão por um método normal (compactação por compressão após a granulação de tipo úmido/seco).

5 Um método para adicionar um ou mais ingredientes ativos, os agregados de celulose porosa, outros aditivos ou grânulos, não é particularmente limitado se for comumente praticado, e ou a adição contínua ou uma adição de uma vez podem ser realizadas usando um dispositivo de transporte por sucção pequeno, dispositivo de transporte por ar, transportador
10 de cesto, dispositivo de transporte por pressão, transportador a vácuo, alimentador por vibração quantitativa, pulverização, funil e outros.

Diferente do uso como comprimidos após a compactação por compressão, a composição para comprimidos da presente invenção pode ser usada como uma formulação granular ou formulação de pó para melhorar
15 especialmente a fluidez, características de anti-formação de blocos e anti-coagulação, porque a composição para comprimidos da presente invenção é superior na retenção de componentes sólidos e líquidos. Qualquer um dos métodos para produzir formulação granular e formulação de pó, por exemplo, uma granulação a seco, uma granulação a úmido, granulação por calor,
20 secagem por pulverização e micro-encapsulação podem ser usado.

EXEMPLOS

A presente invenção será descrita com base nos exemplos. No entanto, a forma de realização da presente invenção não é limitada por esta descrição dos exemplos. Além disso, os métodos para medir e avaliar cada
25 propriedade física nos exemplos e exemplos comparativos incluem os seguintes.

(1) Largura média (μm) de partículas primárias de celulose

As partículas primárias de celulose consistindo de uma

substância de celulose natural foram opcionalmente secadas, colocadas em uma plataforma de amostra coberta com uma fita de carbono, revestidas a vácuo com platina/ paládio (espessura de película depositada a vapor é de 20 nm ou menos), e observada usando JSM- 5510V (nome comercial) feito por
 5 JASCO Corporation, em uma tensão de aceleração de 6 kV a uma ampliação de x 250. A média de três partículas primárias de celulose representativas foi calculada.

(2) Espessura média (μm) de partículas primárias de celulose

As partículas primárias de celulose consistindo de uma
 10 substância de celulose natural foram opcionalmente secadas, colocadas em uma plataforma de amostra coberta com uma fita de carbono, revestidas a vácuo com ouro e então uma seção transversal de uma partícula primária de celulose foi excisada por um feixe de íon Ga usando um aparelho de fabricação de feixe de íons convergente (Hitachi Ltd., FB-2100 (nome
 15 comercial) e observada a uma tensão de aceleração de 6 kV a uma ampliação de x 1500. A média de três partículas primárias de celulose representativas foi calculada.

(3) Quantidade (% em peso) de partículas que não são precipitadas sob condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s^2

20 Uma dispersão de celulose antes de secagem foi pesada com precisão (A(g)) em um tubo de centrífuga (capacidade de 50 ml) e ajustada a cerca de 1% de concentração de celulose por adição de água pura. A dispersão de celulose antes da secagem foi pesada de modo que o peso após o ajuste foi cerca de 30 g. O tubo da centrífuga contendo a dispersão de celulose de cerca
 25 de 1% de concentração foi colocado em uma centrífuga refrigerada de alta velocidade, de múltiplos fins, inversora, (tipo 6930, KUBOTA Corporation, Rapid foi usado como um modo pra aceleração e desaceleração) e um rotor de ângulo RA-400 (volume: 50 cm^3 , material: copolímero de polipropileno,

ângulo do tubo: 35°, raio máximo: 10,5 cm, o raio mínimo: 5,8 cm, taxa de rotação: 4100 rpm) e centrifugado a uma força centrífuga de 4900 m/s², na faixa de temperatura de 15-25°C durante 10 min. Após a centrifugação, o sobrenadante foi transferido para um frasco de pesagem, secado a 110°C durante 5 h, e o peso da celulose sólida após secagem foi medido (B(g)). Além disso, a dispersão de celulose foi pesada em separado na faixa de 2-5 g, secada a 110°C durante 5 h e o peso do sólido após secagem medido (C(%)).

A quantidade de partículas que não foram precipitadas sob condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s², D (% em peso) foi calculada a partir da seguinte fórmula.

$$D (\% \text{ em peso}) = \{B (g) / [A(g) \times (C(\%)/100)]\} \times 100$$

(4) Tamanho médio de partícula (µm) de dispersão de celulose

O tamanho médio de partícula foi expressado com um volume cumulativo 50% de partícula por medida da celulose dispersa em água usando uma analisador de distribuição de tamanho de partículas de difração a laser (HORIBA, LA-910 (nome comercial)), após tratamento ultra-sônico de um minuto, em índice refrativo de 1,20. No entanto, esta medida não está necessariamente correlacionada com a distribuição de tamanho de partícula de partículas secas obtidas pelo método Ro-tap descrito abaixo devido ao princípio de medida completamente diferente. O tamanho médio de partícula medido pela difração a laser é obtido da frequência de volume que é dependente do eixo geométrico maior da partícula fibrosa, enquanto o tamanho médio de partícula obtido pelo método Ro-tap é dependente do eixo geométrico menor da partícula fibrosa devido ao fracionamento ser realizado por agitação do pó obtido em uma peneira. Assim, o método de difração a laser que depende do eixo geométrico principal da partícula fibrosa às vezes produz cifras maiores do que a o do método Ro-tap que depende do eixo geométrico menor da partícula fibrosa.

(5) Forma cristalina

Uma análise de difração de raio-X foi conduzida em medidor de difração de raio-X e a forma cristalina foi determinada do padrão de raio-X.

(6) Tamanho médio de partícula (μm) de partículas secas

5 O tamanho médio de partícula da amostra de pó foi medido usando um agitador de peneira Ro-Tap (Taira Kosakusho Ltd., tipo Sieve Shaker A (nome comercial), e peneira padrão JIS (Z8801-1987) por peneiração de 10 g da amostra durante 10 min e expressado como o peso acumulado de 50% do tamanho de partícula.

10 (7) Área de superfície específica (m^2/g)

A medida foi feita pelo método BET usando TriSTAR (Micrometrics Co., nome comercial) e nitrogênio como um gás de absorção. Cerca de um grama de cada amostra foi colocado em uma célula e medido. Cada pó de amostra usado para a medida foi secado a 110°C durante 3 horas
15 sob pressão reduzida.

(8) Volume de poro intraparticular (cm^3/g) e diâmetro de poro mediano (μm)

A distribuição de tamanho de poro foi obtida pela porosimetria de mercúrio usando um tipo de autopore 9520 (nome comercial, feito por
20 Shimadzu Corporation). Cada pó de amostra usado para a medida foi secado em temperatura ambiente durante 15 h sob pressão reduzida. A partir da distribuição de tamanho de poro obtida por medida na pressão inicial de 20 kPa, "a área de pico nítido" na faixa de diâmetro de poro de 0,1-15 μm foi calculada como o volume de poro intraparticular. Além disso, o topo do pico
25 do "pico nítido" observado na faixa de diâmetro de poro de 0,1-15 μm foi considerado como o diâmetro de poro mediano a partir da distribuição de tamanho de poro obtida e o valor foi registrado.

(9) Volume específico aparente (cm^3/g)

A amostra de pó foi despejada em um cilindro de medida de 100 cm³ usando um alimentador quantitativo ou outro em 2-3 min e a camada de topo da amostra de pó foi tornada plana usando uma escova macia e o volume foi lido. O volume específico aparente foi obtido por divisão deste volume com o peso da amostra de pó. O peso da amostra de pó foi fixado de modo
5 apropriado de modo que o volume foi 70- 100 cm³.

(10) Observação da superfície de partícula e poros por SEM

Cada amostra de celulose foi colocada em uma plataforma de amostra coberta com uma fita de carbono e revestida a vácuo com platina/
10 paládio (espessura da película depositada com vapor é de 20 nm ou menos), e observada usando JSM-5510V (nome comercial) feito por JASCO Corporation, a uma tensão de aceleração de 6 kV a uma ampliação de x250-
x1500. Uma amostra foi considerada O quando ela tinha uma estrutura de partícula de agregado secundário, consistindo de partículas primárias
15 continuamente agregadas, em que o limite entre as partículas primárias estava nítido e o diâmetro de poro mediano confirmado foi 0,1 µm ou acima. Uma amostra tendo uma estrutura diferente disto foi considerada X.

(11) Desintegração de partículas de celulose em água

Cada amostra de celulose de 0,1 g foi colocada em um tubo de
20 teste de vidro, misturada com 10 g de água pura e tratado com ultra-som durante 1 min. As observações foram feitas usando um microscópio (feito por Keyence Corporation, VH-7000 (nome comercial) com ou sem tratamento ultra-sônico, e a presença ou ausência de desintegração de partículas foi monitorada. A amostra em que a desintegração foi observada foi O e a não
25 observada foi x.

(12) Reatividade a um fármaco

Aspirina (aspirina cristalina da Farmacopéia Japonesa) foi tratada com um triturador pequeno φ 0,5 mm, com tratamento de 1 passe e cada

amostra de celulose foi misturada a 5/5 (total 0,5 g) em condições secas e então colocada em um frasco de amostra de vidro e misturados. O frasco foi armazenado em um forno (feito por Tabai Espec Corp. Perfect Oven (nome comercial) com a tampa fechada firmemente (a 60°C) durante duas semanas e

5 então a taxa de decomposição foi medida. Sulfato de sódio férrico (III) 12 hidratado 8 g foi colocado em um frasco de medida de 100 ml, misturado com água pura para levar o volume até 100 ml para fazer uma solução de teste colorida. 0,25 g de aspirina armazenada (total 0,5 g do pó misturado) foi introduzido em um frasco de medida de 50 ml, misturado com etanol para

10 levar o volume até 50 ml e a mistura foi agitada durante 5 minutos. A solução de etanol obtida foi filtrada, o filtrado transferido para um frasco de medida de 100 ml e etanol adicionado para levar o volume até 100 ml. Um mililitro desta solução de etanol e 1 ml da solução de teste colorida descrita acima foram introduzidos a um frasco de medida de 50 ml, misturados com água

15 pura para levar o volume até 50 ml e a absorção foi medida no comprimento de onda de 532 nm usando um medidor de absorção de UV (feito por JASCO Corporation). A taxa de decomposição foi calculada da seguinte fórmula.

$$\text{Taxa de decomposição (\%)} = (1 - (\text{absorção após o armazenamento} / \text{absorção antes do armazenamento})) \times 100$$

20 A amostra mostrando uma taxa de decomposição acima de 15%, que é a taxa de decomposição de aspirina sozinha foi julgada como sendo reativa.

(13) Ângulo de repouso (°)

Usando um dispositivo medidor do ângulo de repouso de tipo

25 Sugihara (tamanho da fenda: profundidade 10 mm x largura 50 mm x altura 140 mm, um protractor foi colocado na posição de largura de 50 mm), a auto-fluidez dinâmica foi medida quando o pó de celulose foi despejado em uma fenda a 3 g/minuto usando um alimentador quantitativo. O ângulo entre o

fundo do dispositivo e a camada de topo do pó de celulose é o ângulo de repouso.

(14) Grau de intumescimento

O grau de intumescimento foi obtido do volume (V_1) de cerca de 10 g de pó que foi lentamente despejado em um recipiente cilíndrico tendo uma capacidade de 100 cm³ e o volume (V_2) do mesmo pó quando cerca de 50 cm³ de água pura foram adicionados ao pó e o resultado é misturado de modo que o pó foi completamente umedecido e então deixado durante 8 h, pela seguinte fórmula:

$$\text{Grau de intumescimento (\%)} = (V_2 - V_1) / V_1 \times 100$$

(14) Compactação por compressão de uma amostra de celulose sozinha

0,5 g de cada pó de celulose foi pesado, colocado em uma matriz (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, material SUS2, 3 foi usado), comprimido com um socador plano circular com um diâmetro de 1,1 cm (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, material SUS2, 3 foi usado) até a pressão de 10 MPa e 20 Mpa ser atingida (AIKOH ENGINEERING CO. LTD. PCM-1A foi usado. A taxa de compressão foi 1 cm/minuto), e mantida na pressão alvo durante 10 segundos, e então o corpo moldado cilíndrico foi retirado.

(15) Prensagem giratória dos comprimidos a partir do pó formulado

55 partes em peso de acetaminofeno (API Corporation, tipo de pó), 0,25 partes em peso de ácido silícico anidro leve (Nippon NIPPON AEROSIL CO. LTD. nome comercial: Aerosil 200), 27 partes em peso de pó de celulose obtido nos exemplos e exemplos comparativos, 2 partes em peso de crospovidona (BASF, nome comercial Collidone CL) e 15 partes em peso de lactose granular (Lactose New Zealand, nome comercial Super-Tab), em uma misturador de tipo V escala de 100 L (Dalton Co, Ltd.) e misturando

durante 30 min, e então adicionadas 0,5 partes em peso de estearato de magnésio (TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD, origem de planta), e misturados por mais 5 min para obter o pó formulado. Aqui, a quantidade total dos pós de entrada foi de 25 kg. O pó formulado assim obtido
5 é submetido à prensagem do comprimido usando uma prensa rotativa (KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, nome comercial LIBRA II, 36 linhas, mesa giratória ϕ 410 mm) e o pó formulado foi fornecido a um alimentador com agitação. A prensagem do comprimido foi realizada usando um socador com diâmetro de 8 mm e 12 R, em uma velocidade de mesa giratória de 50 rpm, a
10 uma força de compressão de 7,5 kN para obter comprimidos pesando 200 mg cada.

(16) Variação da massa do comprimido (%)

Vinte comprimidos obtidos pela prensagem giratória foram pesados, e o peso médio e o desvio padrão do peso foram calculados, e a
15 variação da massa foi avaliada a partir do coeficiente de variação definido pela fórmula (desvio padrão/ peso médio) x 100. Quanto menor for o coeficiente de variação, menor é a variação.

(17) Dureza dos comprimidos (N)

Usando um aparelho de teste de dureza Schleuniger (Freund
20 Corporation tipo 6D (nome comercial)), um corpo moldado cilíndrico ou um comprimido foi submetido à uma carga da direção do diâmetro até ser destruído e a carga neste momento foi medida. A dureza foi expressada como uma média de 10 amostras.

(18) Tempo de desintegração (segundos)

25 O teste de desintegração foi conduzido de acordo com o método de teste de desintegração de comprimidos, em geral o método de teste da 14a. edição da Farmacopéia Japonesa. Para um corpo moldado cilíndrico ou um comprimido, o tempo de desintegração foi obtido em água pura a 37 °C

usando um aparelho de teste de desintegração (Toyama Sangyo Co., Ltd., tipo NT-40HS (nome comercial), no caso de celulose sozinha: com disco; no caso de formulação: sem disco). O tempo de desintegração foi expressado como a média de 6 amostras.

5 (19) Friabilidade do comprimido (% em peso)

Vinte comprimidos foram pesados (W_a), colocados em um aparelho de teste de friabilidade (Japan Machinery Company, tipo PTF-3RA (nome comercial), girado a 25 rpm durante 4 minutos, e então o pó fino fixado aos comprimidos foi removido. O peso (W_b) dos comprimidos foi
10 medido novamente e a friabilidade foi calculada a partir da seguinte fórmula:

$$\text{Friabilidade} = 100 \times (W_a - W_b) / W_a$$

(20) Incidência de problemas na prensagem de comprimidos (%)

Cem comprimidos obtidos por uma prensa giratória de comprimidos foram aleatoriamente selecionados e submetidos a uma inspeção
15 visual. O número de comprimidos com divisão (laminação), ruptura (aparas) e destacamento (revestimento) foi contado, e o número total destes comprimidos foi dividido pelo número dos comprimidos inspecionados para obter a porcentagem (%).

(21) Grau de polimerização uniforme de pasta de madeira

20 Dez gramas de pasta de madeira foram retalhados, hidrolisados sob a condição de 2,5 N ácido clorídrico, a uma temperatura de ebulição durante 15 minutos e então purificados. O pó seco assim obtido foi submetido à medida de acordo com o método de viscosidade (método de etilenodiamina de cobre) descrito no teste de confirmação de celulose cristalina (13) da 13a.
25 edição da Farmacopéia Japonesa para obter o grau de polimerização.

(22) Brancura da pasta de madeira

Este valor é medido de acordo com ISO (filtro R457). A medida foi feita por medidor de diferença de cor usando um filtro azul com relação ao

branco perfeito como 100%. O grau de brancura foi definido a uma taxa de reflexão em um comprimento de onda central de transmissão de 457 μm .

(22) S_{10} , S_{18} da pasta de madeira

Um valor medido de acordo com Tappi T253m-60.

5

S_{10} :

100 cm^3 de NaOH a 10% foram colocados em um recipiente de vidro, resfriado a 20 °C durante 30 min, e 1,6 g de pasta retalhada (peso seco é G) foram adicionados e imersos bem em álcali. A mistura foi então agitada a 2300-2800 rpm para dissolver a pasta completamente. Após resfriar o
 10 recipiente de vidro com água, 10 cm^3 de 0,4 N dicromato de potássio e 30 cm^3 de ácido sulfúrico concentrado foram adicionados a 10 cm^3 da solução filtrada, e então 100 cm^3 de água pura foram adicionados e a mistura resfriada em água durante 30 min. Após adição de 10 cm^3 de 10% KI e permanência, a
 15 mistura foi titulada com 0,1 N tiosulfato de sódio. O volume de tiosulfato de sódio no ponto final foi A (cm^3). Para 10 cm^3 de NaOH a 10% antes de adicionar a pasta, a titulação descrita acima foi realizada. O volume de tiosulfato de sódio no ponto final foi B (cm^3). S_{10} é calculado a partir da seguinte fórmula.

$$S_{10} (\%) = (B-A) \times 0,685/G$$

20

$$G = \text{peso de pasta} \times (100 - \text{teor de água da pasta}) / 100$$

O teor de água da pasta é calculado secando a pasta a 125°C durante 1,5 horas.

S_{18} :

25 Foi medido de acordo com o mesmo método como S_{10} exceto que foram usados 18% de NaOH.

(Exemplo 1)

Dois kg de pasta retalhada comercialmente disponível (pasta dissolvida em celulose natural derivada de madeira, grau médio de

polimerização: 1030, largura média de fibra das partículas primárias de celulose: cerca de 39 μm , espessura média: cerca de 8 μm) foram imersos em água e, na condição contendo cerca de 70% de água, passados através de um moinho cortador (URSCHEL LABORATORIES, INC. “Comitrol” (nome comercial), modelo 1700, espaço de micro-topo/lâmina: 2,029 mm, taxa de rotação do impulsor: 9000 rpm) e misturados com água pura para preparar uma dispersão de celulose de cerca de 2% de concentração, que foi tratada duas vezes com um homogeneizador de pressão elevada (MFIC Corp. Nome comercial “Microfluidizer” tipo M-140K, pressão de processo: 200 MPa) e então centrifugados em uma força centrífuga de 19600 m/s^2 para obter o precipitado após descartar o sobrenadante.. Os precipitados foram secados a 40°C durante 16 h, e cerca de 2 kg dos precipitados secados e 30 l de solução de ácido clorídrico 4 N foram colocados em um agitador em baixa velocidade (Ikebukuro Horo Kogyo Co., Ltd., 50LGL Reactor (nome comercial)). A hidrólise foi realizada a 40°C durante 48 h enquanto agitando para obter um resíduo insolúvel em ácido. Após lavagem suficiente com água pura, o resíduo insolúvel em ácido assim obtido foi filtrado, introduzido em um recipiente de polietileno de 90 l, misturado com água pura para levar a concentração da fração de sólidos total a 20% em peso e neutralizado com água amoniacal enquanto agitando com um motor 3-1 (o pH após neutralização foi 7,5- 8,0). A largura média de fibra das partículas primárias de celulose nesta dispersão de celulose contendo 20% em peso da fração de sólidos foi cerca de 19 μm , a espessura média foi cerca de 3 μm e o tamanho médio de partícula foi 38 μm . Esta dispersão de celulose foi secada por pulverização (taxa de fornecimento de dispersão: 6 kg/h, temperatura de entrada: 180- 220°C, temperatura de saída: 50- 70°C) para obter a partícula de celulose A que é o agregado de celulose. As propriedades físicas da partícula de celulose A são mostradas na tabela 1.

A figura 1 mostra os resultados da medição da distribuição de tamanho de poro da partícula de celulose A por porosimetria de mercúrio, e a figura 6 mostra uma micrografia eletrônica da seção transversal da partícula de celulose A. Como mostrado na figura 1, na partícula de celulose A, um “pico nítido” que foi derivado dos poros intraparticulares foi confirmado na faixa de 0,1- 15 μm . Este é cerca do mesmo tamanho do tamanho de poro mostrado na micrografia eletrônica por SEM. Além disso, o pico mostrado na faixa de 10-50 μm na figura 1 é derivado do espaço entre as partículas. Como mostrado na figura 6, o desenvolvimento dos poros intraparticulares tendo o diâmetro de poro que correspondeu ao “pico nítido” mostrado na figura 1 também foi observado.

(Exemplo 2)

Submetendo-se árvores de folhas largas a um tratamento de pasta e tratamento de branqueamento conhecidos, foi obtida uma pasta tendo uma largura média de fibra da partícula primária de celulose de cerca de 19 μm , espessura média de cerca de 3 μm , grau de polimerização uniforme de 140-220, teor de água de 5-10%, brancura de 92-97%, viscosidade de 5-40 cps, S_{10} a 5-15%, S_{18} a 1-8%, índice de cobre de 0,5-1,5 e extratos de diclorometano de 0,03 ppm ou menos. Dois quilogramas desta pasta e 30 l de solução de ácido clorídrico 4 N foram colocados em um agitador em baixa velocidade (Ikebukuro Horo Kogyo Corp., Ltd., 50LGL Reactor (nome comercial)). A hidrólise foi realizada a 40°C durante 48 h enquanto agitando para obter um resíduo insolúvel em ácido. Após lavagem suficiente com água pura, o resíduo insolúvel em ácido assim obtido foi filtrado, introduzido em um recipiente de polietileno de 90 l, misturado com água pura para levar a concentração da fração de sólidos total a 15% em peso e neutralizado com água amoniacal enquanto agitando com um motor 3-1 (o pH após neutralização foi 7,5- 8,0). A largura média de fibra das partículas primárias

de celulose nesta dispersão de celulose contendo 15% em peso da fração de sólidos foi cerca de 22 μm , a espessura média foi cerca de 2,5 μm e o tamanho médio de partícula foi 38 μm . Esta dispersão de celulose foi secada por pulverização (taxa de fornecimento de dispersão: 6 kg/h, temperatura de entrada: 180- 220°C, temperatura de saída: 50- 70°C) para obter a partícula de celulose B que é o agregado de celulose. As propriedades físicas da partícula de celulose B são mostradas na tabela 1.

(Exemplo 3)

Submetendo-se árvores de folhas largas a um tratamento de pasta e tratamento de branqueamento conhecidos, foi obtida uma pasta tendo uma largura média de fibra da partícula primária de celulose de cerca de 19 μm , espessura média de cerca de 3 μm , grau de polimerização uniforme de 14-200, teor de água de 5-10%, brancura de 92-97%, viscosidade de 5-40 cps, S_{10} a 5-15%, S_{18} a 1-8%, índice de cobre de 0,5-1,5 e extratos de diclorometano de 0,03 ppm ou menos. Dois quilogramas desta pasta e 30 l de solução de ácido clorídrico 5 N foram colocados em um agitador em baixa velocidade (Ikebukuro Horo Kogyo Co., Ltd., 50LGL Reactor (nome comercial)). A hidrólise foi realizada a 40°C durante 20 h enquanto agitando para obter um resíduo insolúvel em ácido. Após lavagem suficiente com água pura, o resíduo insolúvel em ácido assim obtido foi filtrado, introduzido em um recipiente de polietileno de 90 l, misturado com água pura para levar a concentração da fração de sólidos total a 15% em peso e neutralizado com água amoniacal enquanto agitando com um motor 3-1 (o pH após neutralização foi 7,5-8,0). A largura média de fibra das partículas primárias de celulose nesta dispersão de celulose contendo 18% em peso da fração de sólidos foi cerca de 22 μm , a espessura média foi cerca de 2,5 μm e o tamanho médio de partícula foi 35 μm . Esta dispersão de celulose foi secada por pulverização (taxa de fornecimento de dispersão: 6 kg/h, temperatura de

entrada: 180-220°C, temperatura de saída: 50-70°C) para obter a partícula de celulose C que é o agregado de celulose. As propriedades físicas da partícula de celulose C são mostradas na tabela 1.

(Exemplo 4)

- 5 Dois quilogramas de pasta retalhada comercialmente disponível (pasta dissolvida em celulose natural derivada de madeira, grau médio de polimerização: 1030, largura média de fibra das partículas primárias de celulose: cerca de 39 μm , espessura média: cerca de 8 μm) foram imersos em água e, na condição contendo cerca de 70% de água, passados através de um
- 10 moinho cortador (URSCHEL LABORATORIES, INC., “Comitrol” (nome comercial), modelo 1700, espaço de micro-topo/ lâmina: 2,029 mm, taxa de rotação do impulsor: 9000 rpm) e misturados com água pura para preparar uma dispersão de celulose de cerca de 2% de concentração, que foi tratada 4 vezes com um homogeneizador em pressão elevada (MFIC Corp. nome
- 15 comercial “Microfluidizer” tipo M-140K, pressão de processo: 200 MPa) e então centrifugados em uma força centrífuga de 19600 m/s^2 para obter os precipitados após descartar o sobrenadante. Os precipitados foram secados a 40°C durante 16 h, e cerca de 2 kg dos precipitados secados e 30 l de solução de ácido clorídrico 5 N foram colocados em um agitador em baixa velocidade
- 20 (Ikebukuro Horo Kogyo Co., Ltd., 50LGL Reactor (nome comercial)). A hidrólise foi realizada a 40°C durante 20 h enquanto agitando para obter um resíduo insolúvel em ácido. Após lavagem suficiente com água pura, o resíduo insolúvel em ácido assim obtido foi filtrado, introduzido em um recipiente de polietileno de 90 l, misturado com água pura para levar a
- 25 concentração da fração de sólidos total a 20% em peso e neutralizado com água amoniacal enquanto agitando com um motor 3-1 (o pH após neutralização foi 7,5-8,0). A largura média de fibra das partículas primárias de celulose nesta dispersão de celulose contendo 20% em peso da fração de

sólidos foi cerca de 15 μm , a espessura média foi cerca de 1,5 μm e o tamanho médio de partícula foi 31 μm . Esta dispersão de celulose foi secada por pulverização (taxa de fornecimento de dispersão: 6 kg/h, temperatura de entrada: 180-220°C, temperatura de saída: 50-70°C) para obter a partícula de
5 celulose D que é o agregado de celulose. As propriedades físicas da partícula de celulose D são mostradas na tabela 1.

(Exemplo 5)

Dois quilogramas de pasta retalhada comercialmente disponível (pasta dissolvida em celulose natural derivada de madeira, grau médio de
10 polimerização: 1030, largura média de fibra das partículas primárias de celulose: cerca de 39 μm , espessura média: cerca de 8 μm) foram imersos em água e, na condição contendo cerca de 70% de água, passados através de um moinho cortador (URSCHEL LABORATORIES, INC., "Comitrol" (nome comercial), modelo 1700, espaço de micro-topo/ lâmina: 2,029 mm, taxa de
15 rotação do impulsor: 9000 rpm) e misturados com água pura para preparar uma dispersão de celulose de cerca de 2% de concentração, que foi tratada 6 vezes com um homogeneizador em pressão elevada (MFIC Corp. nome comercial "Microfluidizer" tipo M-140K, pressão de processo: 200 MPa) e
20 então centrifugados em uma força centrífuga de 19600 m/s^2 para obter os precipitados após descartar o sobrenadante. Os precipitados foram secados a 40°C durante 16 h, e cerca de 2 kg dos precipitados secados e 30 l de solução de ácido clorídrico 5 N foram colocados em um agitador em baixa velocidade (Ikebukuro Horo Kogyo Co., Ltd., 50LGL Reactor (nome comercial)). A hidrólise foi realizada a 40°C durante 48 h enquanto agitando para obter um
25 resíduo insolúvel em ácido. Após lavagem suficiente com água pura, o resíduo insolúvel em ácido assim obtido foi filtrado, introduzido em um recipiente de polietileno de 90 l, misturado com água pura para levar a concentração da fração de sólidos total a 15% em peso e neutralizado com

água amoniacal enquanto agitando com um motor 3-1 (o pH após neutralização foi 7,5-8,0). A largura média de fibra das partículas primárias de celulose nesta dispersão de celulose contendo 15% em peso da fração de sólidos foi cerca de 8 μm , a espessura média foi cerca de 0,6 μm e o tamanho médio de partícula foi 18 μm . Esta dispersão de celulose foi secada por pulverização (taxa de fornecimento de dispersão: 6 kg/h, temperatura de entrada: 180-220°C, temperatura de saída: 50-70°C) para obter a partícula de celulose E que é o agregado de celulose. As propriedades físicas da partícula de celulose E são mostradas na tabela 1.

10 (Exemplo Comparativo 1)

Dois quilogramas de pasta retalhada comercialmente disponível (pasta dissolvida em celulose natural derivada de madeira, grau médio de polimerização: 1030, largura média de fibra das partículas primárias de celulose: cerca de 39 μm , espessura média: cerca de 8 μm) e 30 l de solução de ácido clorídrico 0,14 N foram colocados em um agitador em baixa velocidade (Ikebukuro Horo Kogyo Co., Ltd., 50LGL Reactor (nome comercial)). A hidrólise foi realizada a 121°C durante 1 h enquanto agitando para obter um resíduo insolúvel em ácido. Após lavagem suficiente com água pura, o resíduo insolúvel em ácido assim obtido foi filtrado, introduzido em um recipiente de polietileno de 90 l, misturado com água pura para levar a concentração da fração de sólidos total a 17% em peso e neutralizado com água amoniacal enquanto agitando com um motor 3-1 (o pH após neutralização foi 7,5-8,0). A largura média de fibra das partículas primárias de celulose nesta dispersão de celulose contendo 17% em peso da fração de sólidos foi cerca de 39 μm , a espessura média foi cerca de 8 μm e o tamanho médio de partícula foi 36 μm . Esta dispersão de celulose foi secada por pulverização (taxa de fornecimento de dispersão: 6 kg/h, temperatura de entrada: 180-220°C, temperatura de saída: 50-70°C) para obter os agregados

de celulose. Estes agregados de celulose foram moídos usando um moinho de jato (SEISHIN ENTERPRISE CO., LTD., Single Track Jet Mill STJ-200 (nome comercial)) para obter pó de celulose F (correspondente ao exemplo 1 no documento de patente 6). As propriedades físicas da partícula de celulose F são mostradas na tabela 1.

Os resultados da observação SEM do pó de celulose B indicaram que as partículas não têm poros intraparticulares, as partículas primárias existiam sozinhas sem terem a estrutura de agregados secundários e que não foi observada nenhuma desintegração das partículas em água.

(Exemplo Comparativo 2)

As operações similares foram realizadas como o exemplo comparativo 1 exceto que a condição de hidrólise foi solução de ácido clorídrico 3N, a 40°C, durante 40 h e secagem na concentração do sólido de 8% para obter o pó de celulose G (correspondente ao exemplo 5 no documento de patente 9). As propriedades físicas do pó de celulose G assim obtido são mostradas na tabela 1. A largura média de fibra das partículas primárias de celulose na dispersão de celulose antes de secar foi 39 μm , a espessura média foi 8 μm e o tamanho médio de partícula foi 47 μm .

(Exemplo Comparativo 3)

As operações similares foram realizadas como no exemplo comparativo 1 exceto que a condição de hidrólise foi solução de ácido clorídrico 3 N, a 40°C, durante 20 h e secagem na concentração da fração de sólido de 6% para obter o pó de celulose H (correspondente ao exemplo 7 no documento de patente 9). As propriedades físicas do pó de celulose H assim obtido são mostradas na tabela 1. A largura média de fibra das partículas primárias de celulose na dispersão de celulose antes da secar foi 39 μm , a espessura média foi 8 μm e o tamanho médio de partícula foi 49 μm .

Além disso, a figura 2 mostra um padrão de distribuição de poro

do pó de celulose H medido por porosimetria de mercúrio. Para o pó de celulose H nenhum “pico nítido”, como o visto nos agregados de celulose porosa do exemplo 1, foi confirmado. Os poros não tendo nenhum “pico nítido” são intrínsecos às partículas primárias de celulose originais. Ainda
5 mais, considerando a distribuição do tamanho de partícula do pó, o pico visto na faixa de 10-50 μm foi derivado do espaço entre as partículas.

(Exemplo Comparativo 4)

As operações similares foram realizadas como no exemplo comparativo 1 exceto que a condições de hidrólise foi solução de ácido
10 clorídrico 4 N, a 40°C, durante 48 h e secagem na concentração da fração de sólidos de 16% para obter o pó de celulose I (correspondente ao exemplo 4 no documento de patente 9). As propriedades físicas do pó de celulose I assim obtido são mostradas na tabela 1. A largura média de fibra das partículas primárias de celulose na dispersão de celulose antes de secar foi 39 μm , a
15 espessura média foi 8 μm e o tamanho médio de partícula foi 44 μm .

(Exemplo Comparativo 5)

FMC Co., Ltd., produto “Abicel” PH-200 foi designado como sendo o pó de celulose J. As propriedades físicas do pó de celulose J são mostradas na tabela 1.

20 (Exemplo Comparativo 6)

Os agregados de celulose obtidos no exemplo comparativo 1 e acetaminofeno, Farmacopéia Japonesa (MERCK HOEI CO., LTD.) moídos usando um moinho tipo bantam (produzido por Hosokawa Tekkosho, tamanho de tela: 2 mm) foram introduzidos em um granulador agitando em
25 alta velocidade (produzido por GOKYO SEISAKUSHO CO., LTD., NSK250 (nome comercial)) em uma composição de celulose a 50% em peso e acetaminofeno a 50% em peso, total de 500 g da mistura de pó, bem misturados girando em uma lâmina de agitação em 500 rpm durante 1 min,

ainda misturados durante 2 min enquanto adicionando 245- 255 g de solução de etanol a 50% em peso para obter grânulos esféricos. Os grânulos assim obtidos foram secados a 50°C durante 12 h, e, então, após frações de malha 12 ou maiores serem descartadas como partículas grandes grosseiras, acetaminofeno foi extraído com acetona durante 20 h usando um aparelho de extração Soxhlet. Foi de novo secado a 50°C durante 12 h para obter o pó de celulose K (corresponde ao exemplo 2 no documento de patente 2). As propriedades físicas do pó de celulose K assim obtido são dadas na tabela 1.

A figura 3 mostra uma micrografia eletrônica da partícula de celulose K em uma ampliação de x250 e a figura 5 mostra uma micrografia eletrônica em uma ampliação de x1500.

No pó de celulose K, um “pico nítido” foi confirmado na faixa de 0,1- 10 µm da distribuição de tamanho de poro a partir dos resultados da medição da distribuição de tamanho de poro por porosimetria de mercúrio. No entanto, a micrografia eletrônica (figuras 3 e 5) por SEM confirmou que a estrutura de partícula não foi a “estrutura de agregados secundários da agregação das partículas primárias”, mas a “estrutura de septo semelhante a película contínua homogeneamente densa”. A partir das figuras 3 e 5, observa-se que as partículas primárias de celulose tornaram-se partículas microfinas que se ligam firmemente umas às outras no processo de secagem formando a “estrutura de septo semelhante a película contínua homogeneamente densa” resultando em que os limites entre as partículas primárias não se tornam muito nítidos. Além disso, as partículas não desintegram em água. Além disso, o corpo moldado cilíndrico (pressão de compressão de 10 MPa) obtido da partícula de celulose K foi muito mais frágil e friável.

(Exemplo Comparativo 7)

Uma pasta dissolvida comercialmente disponível foi retalhada e

hidrolisada em solução de ácido clorídrico 7 N a 7% a 105°C, durante 20 min, e um bolo úmido foi obtido neutralizando, lavando, filtrando e desidratando o resíduo insolúvel em ácido assim obtido. O bolo úmido (teor de água: 50% em peso) foi dispersado em álcool isopropílico e submetido à dois ciclos de
5 filtração, desidratação e re-dispersão, e ainda submetido ao tratamento de dispersão três vezes usando um homogeneizador Manton-Goring (produzido por NIHONSEIKI KAISHA LTD. Tipo 15M (nome comercial)) em uma pressão de tratamento de 400 kg/cm² para obter uma dispersão de celulose tendo uma concentração de fração de sólidos de 9,8% em peso, teor de água
10 de 2,5% em peso, álcool isopropílico de 87,7% em peso. O tamanho médio de partícula das partículas primárias de celulose da dispersão de celulose tendo a concentração de fração de sólidos de 9,8% em peso foi 1 µm. Esta dispersão de celulose foi secada por pulverização usando um secador por pulverização do tipo de circulação de nitrogênio. A amostra assim obtida foi peneirada
15 através de uma peneira padrão JIS para cortar a fração grosseira de 250 µm ou acima para obter o pó de celulose L (correspondente ao exemplo 2 no documento de patente 3). As propriedades físicas do pó de celulose L assim obtido são mostradas na tabela 1.

Na partícula de celulose L, um “pico nítido” foi confirmado a 0,1
20 µm ou abaixo a partir dos resultados da medição da distribuição de tamanho de poro por porosimetria de mercúrio. Também, a micrografia eletrônica por SEM confirmou que a estrutura das partículas não foi a “estrutura de agregado secundário da agregação das partículas primárias”, mas a “estrutura de septo semelhante a película contínua homogeneamente densa”. Os limites entre as
25 partículas primárias não são nítidos nos septos. As partículas não desintegram em água, e a taxa de decomposição de aspirina foi mais alta do que a do fármaco sozinha.

(Exemplo Comparativo 8)

Dois quilogramas de pasta comercialmente disponível retalhada (pasta dissolvida em celulose natural derivada de madeira, grau médio de polimerização: 1030, largura média de fibra das partículas primárias de celulose: cerca de 39 μm , espessura média: cerca de 8 μm) e 30 l de solução de ácido clorídrico 0,14 N foram colocados em um agitador em baixa velocidade (Ikebukuro Horo Kogyo, Co., Ltd., 50LGL Reactor (nome comercial)). A hidrólise foi realizada a 121°C durante 1 h enquanto agitando para obter um resíduo insolúvel em ácido. Após lavagem suficiente com água pura, o resíduo insolúvel em ácido assim obtido foi filtrado, introduzido em um recipiente de polietileno de 90 l, misturado com água pura para levar a concentração da fração de sólidos total a 17% em peso e neutralizado com água amoniacal enquanto agitando com um motor 3-1 (pH após neutralização foi 7,5-8,0). A largura média de fibra das partículas primárias de celulose nesta dispersão de celulose contendo 17% em peso da fração de sólidos foi cerca de 39 μm , a espessura média foi cerca de 8 μm e o tamanho médio de partícula foi 36 μm . Esta dispersão de celulose foi secada por pulverização (taxa de fornecimento de dispersão: 6 kg/h, temperatura de entrada: 180-220°C, temperatura de saída: 50-70°C) para obter o pó de celulose M (correspondente ao exemplo no documento de patente 4).

As propriedades físicas do pó de celulose M são mostradas na tabela 1. Também uma micrografia eletrônica do pó de celulose M em uma ampliação x250 é mostrado na figura 4.

Da figura 4, é visto que a estrutura das partículas do pó de celulose M é a “estrutura de agregados secundários da agregação das partículas primárias”. No entanto, uma vez que isto é o produto de secagem da dispersão das partículas de celulose tendo um tamanho médio de partícula médio, o volume de poros intracelulares é pequeno, e nenhum pico nítido foi observado na faixa de 0,1-10 μm na distribuição de tamanho de poro dos

resultados da medição da distribuição de tamanho de poros por porosimetria de mercúrio.

Além disso, a figura 7 é uma vista em seção transversal da partícula do pó de celulose M por um microscópio de elétron, e uma estrutura
5 firmemente ligada pode ser confirmada que foi formada pela ligação firme das partículas de celulose. Os poros intraparticulares foram esparsos e não estavam bem desenvolvidos e o volume de poros medido por porosimetria de mercúrio também é pequeno.

(Exemplo Comparativo 9)

10 Dois quilogramas de uma pasta Kraft comercialmente disponível foram retalhados e hidrolisados em solução aquosa de ácido clorídrico a 0,7% em peso, a 125°C, durante 150 min, e o resíduo insolúvel em ácido assim obtido foi filtrado e neutralizado. O floco úmido assim obtido foi
15 suficientemente pulverizado em um amassador, misturado com um volume igual de etanol, prensado e filtrado e secado em ar.

A largura média de fibra da partícula primária de celulose em dispersão de água/etanol de celulose antes de secar foi 31 μm , a espessura média foi 8 μm e o tamanho de partícula médio foi 28 μm . Após secagem em ar, ela foi moída por um moinho de martelo normal, e a fração grosseira foi
20 removida peneirando através de uma peneira de malha 40 para obter o pó de celulose N (correspondente ao exemplo 1 no documento de patente 5). As várias propriedades físicas do pó de celulose N assim obtido são mostradas na tabela 1.

(Exemplo Comparativo 10)

25 Uma pasta dissolvida comercialmente disponível foi retalhada e hidrolisada em solução aquosa de ácido clorídrico a 10% em peso, a 105°C, durante 30 minutos. O resíduo insolúvel em ácido obtido foi filtrado, lavado, e neutralizado para obter uma dispersão com uma concentração de fração de

sólidos de 17% em peso. As partículas primárias de celulose na dispersão de celulose tinham uma largura média de fibra de 39 μm , uma espessura média de 8 μm , e um tamanho médio de partícula de 33 μm . A dispersão de celulose obtida foi secada com um secador de tambor (nome do produto KDD-1 de
5 Kusunoki Kikai Seisakusho Co., Ltd., em uma pressão de vapor de 0,35 Mpa, uma temperatura de tambor de 136°C, uma velocidade de tambor de 2 rpm, e temperatura de dispersão em reservatório de 100°C). Isto foi então moído com um moinho de martelo e as partículas de massa foram removidas com uma peneira tendo um tamanho de malha de 425 μm , provendo um pó de celulose
10 O (corresponde ao exemplo 1 no documento de patente 7). Várias propriedades do pó de celulose O obtido são mostradas na tabela 1.

(Exemplo Comparativo 11)

Uma peneira de jato de ar foi usada no pó de celulose K obtido do exemplo comparativo 10 e as partículas largas foram removidas com uma
15 peneira de 75 μm e as partículas finas removidas com peneira de 38 μm . Isto deu o pó de celulose P (corresponde ao exemplo no documento de patente 8). Várias propriedades físicas do pó de celulose P obtido são dadas na tabela 1.

(Exemplo Comparativo 12)

Um agitador em alta velocidade e granulador (modelo FS-10
20 (nome comercial) de Fukae Industries Co., Ltd.) foi usado com 1,5 kg de pó de celulose M obtido do exemplo comparativo 8 e 1,5 kg de água destilada foram adicionados. O amassamento foi realizado durante 5 min. O Marumerizer Q-230 (nome comercial, Fuji Paudal Co., Ltd.) foi usado em 1,0 kg do pó úmido para formar esferas por rolamento durante 10 min em 500
25 rpm. Ao mesmo tempo, 200 g de água destilada foram adicionados em uma taxa de 20 g/min. Então, o pó foi deixado durante a noite a 40°C para secar, após o que uma malha 16 (tamanho de malha 1 mm) foi usada para obter partículas esféricas Q (corresponde ao exemplo 1 no documento de patente

12). As várias propriedades físicas das partículas esféricas obtidas são mostradas na tabela 1.

As partículas esféricas de celulose Q são extremamente pesadas e provêm fluidez superior, mas quase não se nota área de superfície específica ou volume de poro intraparticular. Um corpo moldado não pode ser formado em pressões de compressão padrões de 10, 20 MPa.

(Exemplo Comparativo 13)

Como no exemplo 1, uma pasta Kraft comercialmente disponível foi retalhada e hidrolisada em uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10% em peso, a 105°C, durante 30 min. O resíduo insolúvel em ácido obtido foi filtrado para obter um bolo de celulose cristal com uma concentração de sólidos de 40% (o grau de polimerização do bolo foi 153). O bolo foi triturado durante 1 h com um misturador/agitador para vários fins (modelo número 5DM-03-R (nome comercial) de San-Ei Seisakusho, Ltd.). Água foi adicionada ao bolo triturado e um misturador homogeneizante (modelo número TK Homomixer Mark II de Tokushu kika Kogyo) foi usado para formar uma dispersão de celulose com 12,5% em peso de teor de sólidos com ajustes feitos para tamanho de partícula, pH e IC. As partículas primárias de celulose na dispersão de celulose resultante tinham um tamanho médio de partícula de 7 μm . A dispersão foi secada por pulverização usando uma mesa giratória de aproximadamente 8 cm em uma velocidade de rotação de 5000 rpm, uma taxa de fluxo de 6 l/h, uma temperatura de entrada de 170°C, e uma temperatura de saída de 85°C. As partículas largas foram removidas com uma peneira tendo um tamanho de malha de 177 μm para obter um pó de celulose R. As propriedades físicas da partícula de celulose R obtida (corresponde ao exemplo 1 no documento de patente 14) são dadas na tabela 1.

As partículas de celulose R também são pesadas e apresentam uma fluidez superior, mas a área de superfície específica e o volume de poro

intraparticular são baixos. Enquanto um corpo moldado pode ser formado em pressões de compressão padrões de 10, 20 MPa, o corpo moldado era frágil, com ocorrência de friabilidade quando da liberação. O corpo moldado pode ser facilmente destruído manualmente.

5 (Exemplo Comparativo 14)

Um agitador em baixa velocidade (reator 30LGL de Ikebukuro Horo Kogyo Co., Ltd., aproximadamente 30 cm de diâmetro de lâmina) foi usado com 2 kg de pasta retalhada comercialmente disponível (com um grau de polimerização de 790) e 30 l de ácido clorídrico aquoso 4 N. A
10 hidrolisação foi realizada durante 48 h a 40°C enquanto agitando em uma velocidade de agitação de 5 rpm, resultando em resíduo insolúvel em ácido com um grau médio de polimerização de 270. O resíduo insolúvel em ácido obtido foi filtrado em uma concentração de sólidos de 40% usando um funil de sucção. O resíduo filtrado foi então lavado com água pura e neutralizado
15 com água amoniacal. Isto foi colocado em um recipiente de polietileno de 90 l. Água pura foi adicionada e o resultado agitado em uma velocidade de agitação de 5 rpm usando um motor 3-1 (tipo 1200G de Heidon, 8 M/M, diâmetro de lâmina médio de 5 cm). Isto deu uma dispersão de celulose com uma concentração de sólidos de 22%. As partículas primárias de celulose na
20 dispersão de celulose tinham uma largura média de fibra de 39 µm, uma espessura média de 8 µm, e um tamanho médio de partícula de 54 µm. Esta foi secada por pulverização (taxa de fornecimento de dispersão: 6 l/h, temperatura de entrada: 180-220°C, temperatura de saída: 50-70°C), resultando em um pó de celulose S. As várias propriedades físicas das
25 partículas de celulose S obtidas (corresponde ao exemplo no documento de patente 10) são mostradas na tabela 1. Enquanto as partículas de celulose S deram um alto grau de dureza no corpo moldado a 10, 20 MPa, o volume específico aparente foi muito alto, resultando em fluidez (ângulo de repouso)

e propriedade de desintegração inferiores.

(Exemplo Comparativo 15)

Um agitador em baixa velocidade (reator 30LGL (nome comercial) de Ikebukuro Horo Kogyo Co., Ltd.) foi usado com 2 kg de pasta
5 retalhada comercialmente disponível derivada de madeira) e 30 l de ácido
clorídrico aquoso 4 N. A hidrolisação foi realizada durante 48 h a 40°C
enquanto agitando, resultando em resíduo insolúvel em ácido. Após lavar
completamente com água pura o resíduo insolúvel em ácido obtido, o resíduo
foi filtrado, resultando em um floco úmido (o tamanho médio de partícula das
10 partículas de celulose dispersadas no resíduo insolúvel em ácido foi 55 µm).
Do floco úmido obtido, 60% em peso foram ainda lavados completamente
com água pura, neutralizados, re-filtrados e secados em ar para produzir um
floco seco. Este floco seco foi retalhado com um misturador doméstico e
então ainda esmagado em um moinho de jato (moinho de jato de trilha única
15 STJ-200 de SEISHIN ENTERPRISE CO., LTD.) para obter um produto
esmagado (o tamanho da partícula de celulose foi 3 µm. O produto esmagado
obtido e o resíduo insolúvel em ácido úmido descritos acima foram colocados
em um recipiente de polietileno de 90 l em uma composição de 60 partes em
peso para 40 partes em peso (base seca). Água pura foi adicionada para uma
20 concentração de fração de sólidos total de 25% em peso. Enquanto agitando
com um motor 3-1, a mistura foi neutralizada com água amoniacal (o pH após
neutralização foi 7,5-8,0). Esta foi então secada por pulverização (taxa de
fornecimento de dispersão: 6 kg/h, temperatura de entrada: 180-220°C,
temperatura de saída: 50-70°C), resultando em um pó de celulose T
25 (corresponde ao exemplo 2 no documento de patente 1). As várias
propriedades físicas do pó de celulose T são mostradas na tabela 1.

(Exemplo Comparativo 16)

Um agitador em baixa velocidade (reator 30LGL (nome

comercial) de Ikebukuro Horo Kogyo Co., Ltd.) foi usado com 2 kg de pasta comercialmente disponível retalhada (uma pasta dissolvida de celulose natural derivada de madeira) e 30 l de ácido clorídrico aquoso 3 N. A hidrolisação foi realizada durante 24 h a 40°C enquanto agitando, resultando em resíduo insolúvel em ácido. Após lavar completamente com água pura o resíduo insolúvel em ácido obtido, o resíduo foi filtrado, resultando em um floco úmido (o tamanho médio de partícula das partículas de celulose dispersadas no resíduo insolúvel em ácido foi 55 µm. Do floco úmido obtido, 10% em peso foram ainda completamente lavados com água pura, neutralizados, re-filtrados e secados em para produzir um floco secado. O floco secado foi retalhado com um misturador doméstico e então ainda esmagado em um moinho de jato (moinho de jato de trilha única STJ-200 de SEISHIN ENTERPRISE CO., LTD.) para obter um produto esmagado (o tamanho da partícula de celulose foi 3 µm). O produto esmagado obtido e o resíduo insolúvel em ácido úmido descrito acima foram colocados em um recipiente de polietileno de 90 l em uma composição de 10 partes em peso para 90 partes em peso (base seca). Água pura foi adicionada para uma concentração de fração de sólidos total de 35% em peso. Enquanto agitando com um motor 3-1, a mistura foi neutralizada com água amoniacal (o pH após neutralização foi 7,5-8,0). Isto foi então secado por pulverização (taxa de fornecimento de dispersão: 6 kg/h, temperatura de entrada: 180-220°C, temperatura de saída: 50-70°C), resultando em um pó de celulose U (corresponde ao exemplo 5 no documento de patente 1). As várias propriedades físicas do pó de celulose U são mostradas na tabela 1.

25 (Exemplo Comparativo 17)

Um agitador de baixa velocidade (reator 30LGL (nome comercial) de Ikebukuro Horo Kogyo Co., Ltd., foi usado com 2 kg de pasta comercialmente disponível retalhada (uma pasta Kraft de celulose natural

derivada de fiapos de algodão) e 30 l de ácido clorídrico aquoso 0,14 N. A hidrolisação foi realizada durante 1 h a 121°C enquanto agitando, resultando em resíduo insolúvel em ácido. Após lavar completamente com água pura o resíduo insolúvel em ácido obtido, o resíduo foi filtrado, resultando em um

5 floco úmido (o tamanho médio de partícula das partículas de celulose dispersadas no resíduo insolúvel em ácido foi 36 µm. Do floco úmido obtido, 90% em peso foram ainda lavados completamente com água pura, e então friabilidade com um misturador planetário (as partículas de celulose dispersadas no floco úmido tornadas friáveis tinham um tamanho médio de

10 partícula de 1 µm. O floco úmido tornado friável e o floco úmido não tornado friável foram colocados em um recipiente de polietileno de 90 l em uma composição de 90 partes em peso para 10 partes em peso (base seca). Água pura foi adicionada para uma concentração de fração de sólidos total de 30% em peso. Enquanto agitando com um motor 3-1, a mistura foi neutralizada

15 com água amoniacal (o pH após neutralização foi 7,5-8,0). Esta foi então secada por pulverização (taxa de fornecimento de dispersão: 6 kg/h, temperatura de entrada: 180-220°C, temperatura de saída: 50-70°C). resultando em um pó de celulose V (corresponde ao exemplo 7 no documento de patente 1). As várias propriedades físicas do pó de celulose V são

20 mostradas na tabela 1 e tabela 1-2.

Dentre os pós de celulose convencionais, somente os exemplos comparativos 15-17, correspondentes aos exemplos no documento de patente 1, reúnem as faixas dos agregados de celulose porosa do presente pedido: a

25 faixa de ângulo de repouso; a faixa de dureza de um corpo moldado cilíndrico moldado a 10 MPa; e a faixa de dureza de um corpo moldado cilíndrico moldado a 20 MPa; e a faixa de tempo de desintegração de um corpo moldado cilíndrico moldado a 20 MPa. A vantagem dos agregados de celulose porosa do presente pedido é que o tempo de desintegração é mais curto para dureza

similar (exemplo 5 e exemplo comparativo 15, exemplo 2 e exemplo comparativo 16, e exemplo 3 e exemplo comparativo 17), permitindo, assim, corpos moldados cilíndricos serem desintegrados aproximadamente na metade do tempo. Isto é devido ao fato de que, com os agregados de celulose porosa no documento de patente 1, mesmo os diâmetros de poro centrais maiores foram aproximadamente de 1,5 μm , enquanto os diâmetros de poro central dos agregados de celulose porosa do presente pedido são pelo menos aproximadamente 3,0 μm . Assim, os diâmetros de poro central maiores provêem uma taxa de permeação de água mais rápida.

[Tabela 1-1]

	Pó celulose	Propriedades físicas de partículas primárias de celulose		Propriedades físicas de dispersão de celulose	
		Largura da fibra (μm)	Espessura da fibra (μm)	Tamanho de partícula médio (μm)	Quantidade de partículas finas (%)
Exemplo	1	A	19	3	
	2	B	22	2,5	6
	3	C	22	2,5	5
	4	D	15	1,5	9
	5	E	8	0,6	8
Exemplo comparativo	1	F	39	8	2
	2	G	39	8	susp.não formada
	3	H	39	8	47
	4	I	39	8	49
	5	J	39	8	44
	6	K	39	8	37
	7	L	0,4	8	susp.não formada
	8	M	39	0,3	1
	9	N	31	8	36
	10	O	39	8	28
	11	P	39	8	33
	12	Q	39	8	susp.não formada
	13	R	39	8	susp.não formada
	14	S	39	8	7
	15	T	39	8	54
	16	U	39	8	25
	17	V	0,8	0,3	44
				5	60

[Tabela 1-1] (continuação)

Propriedades físicas de pó							
	Forma cristal	Área de superfície específica (m ² /g)	Reatividade fármaco	Diâm. poro médio (µm)	Volume poro intrap. (cm ³ /g)	Estrutura de partícula por SEM (agregação secundária)	
Exemplo	1	I	0,8	não	4,5	0,41	o
	2	I	1,5	não	6,0	1,00	o
	3	I	1,4	não	11,0	0,55	o
	4	I	5,0	não	8,0	0,70	o
	5	I	12,0	não	3,0	1,50	o
Exemplo comparativo	1	I	1,4	não	não nítido	0,264	x
	2	I	1,5	não	não nítido	0,245	o
	3	I	1,7	não	não nítido	0,24	o
	4	I	1	não	não nítido	0,245	o
	5	I	1,1	não	não nítido	0,203	o
	6	I	5	não	2	0,5067	x
	7	I	24,1	sim	menos que 0,1	0,89	x (diâmetro poro mediano menor que 0,1 µm)
	8	I	1	não	não nítido	0,258	o
	9	I	0,6	não	não nítido	0,23	o
	10	I	1,9	não	não nítido	0,24	o
	11	I	2,4	não	não nítido	0,235	o
	12	I	0,05	não	não nítido	0,048	x
13	I	0,3	não	não nítido	0,098	x	
14	I	1,2	não	não nítido	0,239	x	
15	I	12,5	não	1,5	0,82	o	
16	I	3,5	não	1	0,65	o	
17	I	2,2	não	0,7	0,265	o	

[Tabela 1-2]

	Pó celulose	Propriedades físicas de pó					
		Propriedade para desintegrar em água	Grau de intumescimento (%)	Tamanho médio de partícula (μm)	Volume específico aparente (cm^3/g)	Ângulo de repouso ($^{\circ}\text{C}$)	
Exemplo	1	A	desintegração	28,0	51	4,2	39
	2	B	desintegração	10,0	230	5,1	40
	3	C	desintegração	38,0	90	3,5	34
	4	D	desintegração	48,0	31	3,0	28
	5	E	desintegração	6,0	150	5,5	42
Exemplo Comparativo	1	F	sem desintegração	0,5	28	4,5	55
	2	G	desintegração	0,0	45	5,3	51
	3	H	desintegração	1,0	38	6,3	54
	4	I	desintegração	0,0	105	4,4	44
	5	J	desintegração	21,0	203	3,1	36
	6	K	sem desintegração	-4,5	174	2,1	35
	7	L	sem desintegração	-5,0	48	4,5	48
	8	M	desintegração	19,0	49	3,2	44
	9	N	desintegração	40,0	35	2	41
	10	O	desintegração	0,0	47	5,4	56
	11	P	desintegração	1,0	50	6,3	59
	12	Q	sem desintegração	0,0	220	1,1	26
	13	R	sem desintegração	1,0	93	1,3	32
	14	S	desintegração	0,0	50	7,5	50
	15	T	desintegração	2	31	4	43
	16	U	desintegração	3	248	5	38
	17	V	desintegração	4	190	2	26

[Tabela 1-2] (continuação)

		Propriedades físicas de corpo moldado cilíndrico		
		Dureza 10MPa (N)	Dureza 20MPa (N)	Desintegração 20MPa (segundos)
Exemplo	1	89	230	16
	2	95	260	10
	3	65	170	5
	4	70	180	10
	5	145	410	30
Exemplo Comparativo	1	90	254	289
	2	110	309	76
	3	72	203	110
	4	66	190	35
	5	52	150	16
	6	45	127	245
	7	80	225	210
	8	57	161	12
	9	40	113	11
	10	101	188	150
	11	106	210	220
	12	0	0	---
	13	5	10	---
	14	108	280	268
	15	145	409	75
	16	90	254	22
	17	60	169	9

(Exemplo 6 e Exemplos Comparativos 18-28)

Os seguintes foram colocados em um misturador tipo V em escala de 100 L (Dalton Co., Ltd.) e misturados durante 30 min: 55 partes de acetaminofeno (tipo de pó, API Corporation); 0,25 partes em peso de ácido silícico anidro leve (Aerosil 200 (nome comercial) de NIPPON AEROSIL CO., LTD.; 27 partes em peso do pó de celulose A obtido do exemplo 1 ou os pós de celulose B, C, E-L e O obtidos dos exemplos comparativos 1, 2 e 4-11, 14; 2 partes em peso de crospovidona (Kollidon CL (nome comercial) de BASF); e 15 partes de lactose granular (Super-Tab (nome comercial) de Lactose New Zealand). Então, 0,5 parte em peso de estearato de magnésio (com base em planta, produzido por TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) é adicionada e misturada durante 5 min para obter um pó formulado. A entrada total de pós foi 25 kg. O pó formulado foi usado em uma prensa rotativa de comprimidos (LIBRA-II (nome comercial) de KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., 36 postos, diâmetro da mesa giratória 410 mm). A prensagem foi realizada com um socador 12R, diâmetro de 8 mm, com uma velocidade de mesa giratória de 50 rpm e uma força de compressão de 7,5 kN, resultando em comprimidos pesando 200 mg. Os comprimidos foram amostrados 60 min após início da prensagem dos comprimidos, e as taxas de peso dos comprimidos, dureza, friabilidade e de defeitos de prensagem de comprimidos foram medidas. As propriedades físicas do comprimido obtido são mostradas na tabela 2.

Uma vez que esta fórmula contém uma grande quantidade de fármacos com aptidão à compactação inferior, é difícil a obtenção de uma dureza de 50 N ou maior, a dureza considerada prática para comprimidos. A obtenção de comprimidos com a dureza prática também se torna difícil devido à tendência de ocorrerem defeitos na prensagem de comprimidos, isto é, pegajosidade em baixas pressões e revestimento em pressões elevadas. Além

dos exemplos comparativos, os exemplos comparativos 18, 19, 26, 27, 28 provêm um comprimido com a dureza prática de 50 N ou maior, mas a variação de 1,8-3,5% no peso do comprimido foi muito maior do que 0,8% dos exemplos, tornando difícil a implementação na prática.

5 [Tabela 2]

		Pó de celulose	Propriedades físicas dos comprimidos obtidos por formação de comprimidos em velocidade elevada			
			Variação de peso do comprimido (%)	Dureza do comprimido (N)	Friabilidade comprimido (%)	Taxa defeito prensagem comprimido (%)
Ex. comp.	Exemplo 6	A	0,8	60	0,4	0
	18	F	2,3	65	0,6	0
	19	G	1,8	67	0,6	0
	20	I	1,1	42	6,0	30
	21	J	0,6	38	15,0	88
	22	K	0,7	32	12,0	48
	23	L	1,5	48	5,0	15
	24	M	1,1	35	19,0	72
	25	N	0,8	30	22,7	90
	26	O	2,4	55	0,9	0
	27	P	2,3	57	0,8	0
	28	S	3,5	100	0,1	0

(Formas de realização 7, 8 e Exemplos Comparativos 29-39)

Os seguintes foram colocados em um misturador do tipo V em escala de 100 L (Dalton Co., Ltd.) e misturados durante 30 min: 40 partes de acetaminofeno (tipo de pó de API Corporation, esmagado, diâmetro de partícula médio 6 μ m); 0,5 parte em peso de ácido silícico anidro leve (Aerosil 200 (nome comercial) de NIPPON AEROSIL CO., LTD.; 30 partes em peso dos pós de celulose C e D obtidos do exemplo 3 e exemplo 4 e os pós de celulose G, I-P, S e V obtidos dos exemplos comparativos 2, 4-11, 14 e 17; 2 partes em peso de croscarmelose de sódio (Kiccolate ND-2HS (nome comercial) produzida por NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. E

distribuída por Asahi Kasel Chemicals Corporation; e 27,5 partes de lactose granular (Super-Tab (nome comercial) de Lactose New Zealand). Então, 0,5 parte em peso da relação externa de estearato de magnésio (com base em planta, produzido por TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) foi
5 adicionado e misturado durante 5 min para obter um pó formulado. A entrada total dos pós foi 2 kg. O pó formulado foi usado em uma prensa de mesa giratória (Clean Press-12HUK (nome comercial) de KIKUSUI SEISAKUSHO LTD,m 12 postos). A prensagem foi realizada com um socador 12R, diâmetro de 8 mm, com uma velocidade de mesa giratória de 54
10 rpm e uma força de compressão de 5 kN, resultando em comprimidos pesando 180 mg. Os comprimidos foram amostrados 10 min após início de prensagem de comprimidos, e as taxas de peso de comprimidos, dureza de comprimidos, friabilidade, e de defeito de prensagem de comprimidos, e tempos de desintegração (sem disco) foram medidos. As propriedades do comprimido
15 obtido são mostradas na tabela 3.

O tipo de fármaco desta fórmula foi o mesmo como na seção anterior, mas a fluidez desta fórmula é inferior uma vez que o fármaco é esmagado. Assim, o teor de fármaco é mais baixo, tornando difícil a redução de variações de peso de comprimido, enquanto a obtenção de um comprimido
20 com a dureza prática de 50 N ou maior é difícil. A obtenção de comprimidos com a dureza prática também torna-se difícil devido à tendência de defeitos de prensagem de comprimidos ocorrerem, isto é, pegajosidade em baixas pressões e revestimento em pressões elevadas. Além dos exemplos comparativos, os exemplos comparativos 29, 30, 33, 36, 37, 38, 39 deram um
25 comprimido com a dureza prática de 50 N ou maior, mas além do exemplo comparativo 39 a variação de 1,6- 3,5% em peso de comprimido foi muito maior do que a de 0,2-0,5% dos exemplos, tornando difícil a implementação na prática. Com o exemplo comparativo 39, as variações em dureza de

comprimido e peso de comprimido foram similares às dos agregados de celulose porosa da presente invenção, mas o tempo de desintegração em durezas similares foi inferior. Na prensagem direta de comprimidos, produção estável pode ser difícil por causa de uma tendência para haver diferenças entre

5 lotes de fármacos, especialmente em granularidade. Assim, em termos de granularidade de fármaco, pode ser preferível esmagar os fármacos, mas nestes casos, a fluidez do fármaco esmagado é inadequada, prevenindo o aumento do teor de fármaco. Dentre os agregados de celulose porosa da presente invenção, os com boa fluidez, isto é, com ângulos de repouso em

10 uma faixa baixa de 25- 36°C, são especialmente utilizáveis na superação deste problema. Também, para os fármacos provendo aptidão à compactação inferior dos comprimidos, o excipiente deve ser adicionado para prover dureza prática. Assim, o excipiente por si mesmo deve ter boa fluidez e, a fim de aumentar o teor de fármaco tanto quanto possível, o excipiente deve ter um

15 grau de aptidão à compactação elevado o bastante que uma quantidade limitada pode prover dureza prática. Os agregados de celulose porosa da presente invenção provêm vantagens não disponíveis nos pós de celulose convencionais em que fluidez e aptidão à compactação são ambas altas o suficiente para superar o problema acima.

[Tabela 3]

		Pó celulose	Propriedades físicas de comprimidos que são obtidos por formação de comprimidos em em velocidade elevada				
			Variação de peso comprimido (%)	Dureza de comprimido (N)	Friabilidade de comprimido (%)	Taxa de defeitos na prensagem do comprimido (%)	Tempo de desintegração (segundos)
Exemplo	7	C	0,5	52	0,5	0	11
	8	D	0,2	57	0,3	0	15
Exemplo Comparativo	29	G	2,1	70	0,1	0	44
	30	I	1,6	50	0,4	0	35
	31	J	0,5	40	2,0	30	28
	32	K	0,4	35	5,0	40	55
	33	L	1,9	60	0,3	0	50
	34	M	1,5	45	0,7	0	25
	35	N	0,9	29	15,0	80	23
	36	O	3,1	65	0,2	0	45
	37	P	3,5	68	0,1	0	50
	38	S	2,0	69	0,1	0	59
	39	V	0,2	50	0,6	0	26

(Formas de realização 9, 10, e Exemplos Comparativos 40-51)

Os seguintes foram colocados em um misturador do tipo V em escala de 5 L (Dalton Co., Ltd.) e misturados durante 30 min: 60 partes de etenzamida (API Corporation, tipo de pó esmagado com um esmagador compacto); 0,5 parte em peso de ácido silícico anidro leve (Aerosil 200 (nome comercial) de NIPPON AEROSIL CO., LTD.); 10 partes em peso dos pós de celulose B e E obtidos dos exemplos 2 e 5 e os pós de celulose G, I-P e S-U obtidos dos exemplos comparativos 2, 4-11, e 14-16; 1,5 partes em peso de croscarmelose de sódio (Kiccolate ND-2HS (nome comercial) produzida por NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. e distribuída por Asahi Kasei Chemicals Corporation; e 28 partes de lactose granular (Super-Tab (nome comercial) de Lactose New Zeland). Então, 0,5 parte em peso da relação externa de estearato de magnésio (com base em planta, produzido por TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) é adicionado e misturado durante 5 min para obter um pó formulado. A entrada total para os pós foi 2 kg. O pó formulado foi usado em uma prensa giratória para comprimido (Clean Press – 12HUK (nome comercial) de KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., 12 postos). A prensagem foi realizada com um socador 12R, diâmetro de 8 mm, com uma velocidade de mesa giratória de 54 rpm e uma força de compressão de 8 kN, resultando em comprimidos pesando 180 mg. Os comprimidos foram amostrados 10 min após início da prensagem de comprimidos, e taxas de peso de comprimidos, dureza, friabilidade, de defeitos de prensagem de comprimidos, e tempos de desintegração (sem disco) foram medidos. As propriedades físicas do comprimido obtido são mostradas na tabela 4.

Uma vez que, nesta fórmula, um fármaco difícil de ser solúvel em água, é esmagado, as propriedades de desintegração em água foram inferiores e a fluidez foi inferior, tornando difícil reduzir as variações no peso

dos comprimidos. Além disso, esta fórmula resulta em defeitos de prensagem de comprimidos na forma de revestimentos em pressões elevadas, assim tornando a mesma um exemplo de uma fórmula em que a implementação na prática com um teor elevado de fármaco é difícil. Além dos exemplos comparativos, os exemplos comparativos 40, 41, 64, 47-51 deram comprimidos com uma dureza na prática de 50 N ou maior, mas a variação de 1,6-4,0% em peso do comprimido foi muito maior do que os 0,5-0,7% das formas de realização, tornando difícil a implementação na prática. Com os exemplos comparativos 50, 51, as variações de dureza do comprimido e peso do comprimido foram similares às dos agregados de celulose porosa da presente invenção, mas o tempo de desintegração em durezas similares foi inferior. Com solubilidade mais baixa do fármaco em água, o tempo de desintegração é o fator limitante da taxa, e o tempo de eluição para o fármaco é aumentado. Para absorção rápida no corpo, desintegração rápida é necessária. À medida que a solubilidade em água do fármaco torna-se mais baixa, está claro que a diferença em tempo de desintegração entre os agregados de celulose porosa da presente invenção e os agregados de celulose porosa no documento de patente 1 aumenta. Assim, a presente invenção é superior aos agregados de celulose porosa no documento de patente 1 especialmente em termos da desintegração rápida de fármacos difíceis de serem solúveis em água.

[Tabela 4]

	Pó celulose	Propriedades físicas de comprimidos que são obtidos por formação de comprimidos em velocidade elevada				
		Varição de peso do comprimido (%)	Dureza de comprimido (N)	Friabilidade de comprimido (%)	Taxa de defeitos prensagem comprimido (%)	Tempo de desintegração (segundos)
Exemplo	9	0,5	70	0,4	0	15
	10	0,7	100	0,1	0	20
Exemplo Comparativo	40	2,3	63	0,5	0	40
	41	1,6	50	7,0	50	35
	42	0,3	44	8,0	60	20
	43	0,2	38	13,0	80	80
	44	1,7	64	0,6	0	75
	45	1,5	49	10,0	70	16
	46	0,7	30	21,0	88	15
	47	3,1	90	0,2	0	50
	48	4,0	95	0,2	0	76
	49	2,0	97	0,2	0	85
	50	0,8	100	0,1	0	42
	51	0,7	70	0,5	0	25

(Formas de realização 11, 12 e Exemplos Comparativos 52-63)

Os seguintes foram colocados em um misturados do tipo V em escala de 5 L (Dalton Co., Ltd.) e misturados durante 30 min: 55 partes de ácido ascórbico (de Ebisu Co., Ltd., esmagado); 30 partes em peso dos pós de
5 celulose B e E obtidos dos exemplos 2 e 5 e os pós de celulose G, I-P e S-U obtidos dos exemplos comparativos 2, 4-11, e 14-16; 1,5 partes em peso de croscarmelose de sódio (Kiccolate ND-2HS (nome comercial) produzida por NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. e distribuída por Asahi Kasei Chemicals Corporation); e 13 partes de lactose granular (Super-Tab (nome
10 comercial) de Lactose New Zealand). Então, 2,0 partes em peso de relação externa de estearato de magnésio (com base em planta, produzido por TAHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) são adicionadas e misturadas durante 5 min para obter um pó formulado. A entrada total para os pós foi 2 kg. O pó formulado foi usado em uma prensa giratória de comprimidos
15 (Clean Press – 12HUK (nome comercial) de KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., 12 postos). A prensagem foi realizada com um socador 12R, diâmetro de 8 mm, com uma velocidade de mesa giratória de 54 rpm e uma força de compressão de 10 kN, resultando em comprimidos pesando 180 mg. Os comprimidos foram amostrados 10 min após início de prensagem de
20 comprimidos, e taxas de peso de comprimidos, dureza, friabilidade, e defeito de prensagem de comprimidos, e tempos de desintegração (sem disco) foram medidos. As propriedades físicas do comprimido obtido são dadas na tabela 5.

O fármaco usado nesta fórmula proporciona uma fluidez relativamente boa mesmo quando esmagado. No entanto, à medida que o teor
25 de fármaco é aumentado, a fluidez da fórmula diminui gradualmente, tornando, assim, mais difícil reduzir as variações em peso do comprimido quando teor de fármaco mais elevado é usado. Também, o fármaco usado nesta fórmula leva a defeitos de prensagem de comprimidos, isto é,

pegajosidade em baixas pressões e revestimento em pressões elevadas, tornando a mesma um exemplo de uma fórmula com a qual os comprimidos são difíceis de implementar praticamente em teores de fármaco mais elevados. Além dos exemplos comparativos, os exemplos comparativos 52, 56, 59-63 deram um comprimido com a dureza prática de 50 N ou maior, mais diferente da dos exemplos comparativos 62, 63, a variação de 1,8- 2,6% em peso de comprimido foi muito maior do que os 0,7-0,8% das formas de realização, tornando difícil a implementação na prática. Com os exemplos comparativos 62,63, as variações de dureza do comprimido e peso do comprimido foram similares às dos agregados de celulose porosa da presente invenção, mas o tempo de desintegração em durezas similares foi inferior. O fármaco usado nesta fórmula tem solubilidade em água relativamente maior, mas estearato de magnésio repelindo água deve ser adicionado para evitar defeitos na prensagem de comprimidos. Nestes casos, a umectabilidade do comprimido em água é reduzida, tendendo a retardar o tempo de desintegração mesmo se a solubilidade em água do fármaco for elevada. Especialmente nos casos onde a umectabilidade do comprimido ou semelhante é obstruída por um aditivo repelente à água ou semelhante na fórmula, a diferença nos tempos de desintegração entre os agregados de celulose porosa da presente invenção e os agregados de celulose porosa no documento de patente 1 aumenta claramente. Assim, a presente invenção é superior aos agregados de celulose porosa no documento de patente 1.

[Tabela 5]

		Pó celulose	Propriedades físicas de comprimidos que são obtidos por formação de comprimidos em velocidade elevada				
			Variação de peso comprimido (%)	Dureza de comprimido (N)	Friabilidade de comprimido (%)	Taxa de defeitos prensagem de comprimidos (%)	Tempo de desintegração (segundos)
Exemplo	11	B	0,7	75	0,3	0	25
	12	E	0,8	105	0,1	0	60
Exemplo Comparativo	52	G	1,8	51	0,9	0	79
	53	I	1,2	45	2,5	5	65
	54	J	0,6	44	5,0	30	30
	55	K	0,5	40	10,0	40	110
	56	L	2,1	70	0,4	0	100
	57	M	1,1	48	1,9	21	29
	58	N	0,7	35	25,0	50	25
	59	O	2,3	85	0,2	0	90
	60	P	2,6	88	0,3	0	105
	61	S	1,9	90	0,1	0	119
	62	T	0,8	105	0,1	0	90
	63	U	0,7	73	0,5	0	35

(Forma de realização 13)

Cinco gramas de pó de celulose A foram adicionados a 20 g de uma solução de componente ativo em que uma solução de ibuprofeno polietilenoglicol (relação 1:5) é diluída por 10 com etanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., reagente), e isto foi misturado em um béquer com um agitador magnético durante 5 min. A solução misturada resultante foi secada a vácuo com um evaporador para produzir um pó. Uma matriz (de KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., feita com SUS 2, 3) foi carregada com 0,2 g do pó obtido, e um socador plano circular (de KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., feito com SUS 2, 3) com um diâmetro de 0,8 cm foi usado para aplicar compressão até a pressão alcançar 100 MPa (PCM-1A (nome comercial) de AIKOH ENGINEERING CO., LTD. foi usado com uma taxa de compressão de 1 cm/min). O corpo moldado cilíndrico foi liberado após a pressão alvo ser mantida durante 10 s. A superfície do corpo moldado, moldado por compressão, foi observada e nenhuma efusão de componentes fluidos foi observada. Também, 100 ml de água pura foram colocados em um béquer e agitados com um agitador. Uma peneira com um tamanho de malha de 1000 μm foi colocada sobre o agitador, e o corpo moldado foi colocado em uma peneira e deixado durante um minuto e observado. Os resultados são mostrados na tabela 6.

(Exemplo Comparativo 64)

Um corpo moldado com um componente fluido foi produzido usando operações similares às do exemplo 13, exceto que as partículas de celulose A foram substituídas com o pó de celulose K (corresponde ao exemplo 2 no documento de patente 2). Os testes de efusão de componente fluido e de desintegração foram conduzidos. Os resultados são mostrados na tabela 6.

(Exemplo Comparativo 65)

Um corpo moldado com um componente fluido foi produzido usando operações similares às do exemplo 13 exceto que as partículas de celulose A foram substituídas com o pó de celulose L (corresponde ao exemplo 2 no documento de patente 3). Os testes de efusão de componente fluido e de desintegração foram conduzidos. Os resultados são mostrados na tabela 6.

(Exemplo Comparativo 66)

Um corpo moldado com um componente fluido foi produzido usando operações similares às do exemplo 13 exceto que as partículas de celulose A foram substituídas com o pó de celulose M (corresponde à forma de realização no documento de patente 4). Os testes de efusão de componente fluido e de desintegração foram conduzidos. Os resultados são mostrados na tabela 6.

(Exemplo Comparativo 67)

Um corpo moldado com um componente fluido foi produzido usando operações similares às do exemplo 13 exceto que as partículas de celulose A foram substituídas com o pó de celulose N (corresponde ao exemplo 1 no documento de patente 5). Os testes de efusão de componente fluido e de desintegração foram conduzidos. Os resultados são mostrados na tabela 6.

(Exemplo de Comparação 68)

Um corpo moldado com um componente fluido foi produzido usando operações similares às do exemplo 13 exceto que as partículas de celulose A foram substituídas com o pó de celulose G (corresponde ao exemplo 5 no documento de patente 9). Os testes de efusão de componente fluido e de desintegração foram conduzidos. Os resultados são mostrados na tabela 6.

(Exemplo Comparativo 69)

Um corpo moldado com um componente fluido foi produzido usando operações similares às do exemplo 13 exceto que as partículas de celulose A foram substituídas com o pó de celulose S (corresponde ao exemplo 2 no documento de patente 10). Os testes de efusão de componente fluido e de desintegração foram conduzidos. Os resultados são mostrados na tabela 6.

[Tabela 6]

	Partícula celulose	Propriedades físicas de corpo moldado por compressão	
		Efusão de componentes líquidos	Propriedade de desintegração
Exemplo 13	A	sem efusão	desintegração
Exemplo Comp. 64	K	sem efusão	sem desintegração
Exemplo Comp. 65	L	sem efusão	sem desintegração
Exemplo Comp. 66	M	efusão	desintegração
Exemplo Comp. 67	N	efusão	desintegração
Exemplo Comp. 68	G	efusão	desintegração
Exemplo Comp. 69	S	sem efusão	sem desintegração

(Forma de realização 14)

Partículas de celulose A foram usadas. Um ibuprofeno comercialmente disponível (um componente ativo indicado como sendo quase completamente insolúvel em água de acordo com a Farmacopéia Japonesa 14) foi adicionado em polietileno glicol (Macrogol 400 de Sanyo Kasei Co., Ltd.) em uma proporção de 1:5, e então diluído por 10 com etanol. Isto foi adicionado às partículas de celulose A para resultar em 10% em peso. A mistura foi agitada em uma matriz. Uma matriz (de KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, feita com SUS 2, 3) foi carregada com 0,2 g do pó obtido, e um socador

plano circular (de KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, feito com SUS 2, 3) com um diâmetro de 0,8 cm foi usado para aplicar compressão até a pressão alcançar 100 MPa (PCM-1A (nome comercial) de AIKOH ENGINEERING CO., LTD. foi usado com uma taxa de compressão de 1 cm/min). O corpo

5 moldado cilíndrico foi liberado após a pressão alvo ser mantida durante 10 s. A efusão de componente fluido sobre a superfície do corpo moldado foi observada, e a eluição do corpo moldado cilíndrico (testes de eluição foram conduzidos com um espectrômetro de absorção de ultra-violeta da JASCO Corporation, em uma velocidade de pás de 100 rpm e 900 mL de líquido da

10 Farmacopéia I, em que a absorbância do fluido foi medida e a taxa de eluição foi calculada 3 minutos depois) e o tempo de desintegração dos corpos moldados cilíndricos foi medido. Os resultados são mostrados na tabela 7. Não se nota efusão de polietileno glicol do corpo moldado cilíndrico, e a propriedade de desintegração foi boa com uma taxa de eluição de fármaco

15 elevada após 3 minutos, sendo confirmado que a dissolução foi rápida.

(Exemplo Comparativo 70)

Um corpo moldado foi produzido usando operações similares às do exemplo 14, exceto que as partículas de celulose A foram substituídas pelo pó de celulose K (corresponde ao exemplo 2 no documento de patente 2). A

20 efusão do componente fluido sobre a superfície do corpo moldado foi observada, a taxa de eluição de fármaco do corpo moldado cilíndrico foi medida, e a aptidão à desintegração foi observada. Os resultados são mostrados na tabela 7. A efusão do componente fluido não foi observada sobre a superfície do corpo moldado cilíndrico, mas no teste de eluição, os

25 comprimidos não desintegraram em 3 minutos e flutuaram sobre a superfície do líquido ao contrário, e a propriedade de desintegração foi insatisfatória.

(Exemplo Comparativo 71)

Um corpo moldado foi produzido usando operações similares às

do exemplo 14, exceto que as partículas de celulose A foram substituídas pelo pó de celulose L (corresponde ao exemplo 2 no documento de patente 3). A efusão do componente fluido sobre a superfície do corpo moldado foi observada, a taxa de eluição de fármaco do corpo moldado cilíndrico foi
5 medida, e a aptidão à desintegração foi observada. Os resultados são mostrados na tabela 7. A efusão do componente fluido não foi observada sobre a superfície do corpo moldado cilíndrico, mas no teste de eluição, os comprimidos não desintegraram em 3 minutos e flutuaram sobre a superfície do líquido ao contrário, e a aptidão à desintegração foi insatisfatória.

10 (Exemplo Comparativo 72)

Um corpo moldado foi produzido usando operações similares às do exemplo 14, exceto que as partículas de celulose A foram substituídas pelo pó de celulose IM (corresponde à forma de realização no documento de patente 4). A efusão do componente fluido sobre a superfície do corpo
15 moldado foi observada, a taxa de eluição de fármaco do corpo moldado cilíndrico foi medida, e a aptidão à desintegração foi observada. Os resultados são mostrados na tabela 7. A efusão do componente fluido foi observada sobre a superfície do corpo moldado cilíndrico, e os testes de eluição não puderam ser realizados porque os comprimidos não puderam ser formados.

20 (Exemplo Comparativo 73)

Um corpo moldado foi produzido usando operações similares às do exemplo 14, exceto que as partículas de celulose A foram substituídas pelo pó de celulose N (corresponde ao exemplo 1 no documento de patente 5). A efusão do componente fluido sobre a superfície do corpo moldado foi
25 observada, a taxa de eluição de fármaco do corpo moldado cilíndrico foi medida, e a aptidão à desintegração foi observada. Os resultados são mostrados na tabela 7. A efusão do componente fluido foi observada sobre a superfície do corpo moldado cilíndrico. Os comprimidos não foram formados

e os testes de eluição não puderam ser conduzidos.

(Exemplo Comparativo 74)

Um corpo moldado foi produzido usando operações similares às do exemplo 14, exceto que as partículas de celulose A foram substituídas pelo pó de celulose G (corresponde ao exemplo 5 no documento de patente 9). A efusão do componente fluido sobre a superfície do corpo moldado foi observada, a taxa de eluição de fármaco do corpo moldado cilíndrico foi medida, e a aptidão à desintegração foi observada. Os resultados são mostrados na tabela 7. A efusão do componente fluido foi observada sobre a superfície do corpo moldado cilíndrico. Os comprimidos não foram formados e os testes de eluição não puderam ser conduzidos.

(Exemplo Comparativo 75)

Um corpo moldado foi produzido usando operações similares às do exemplo 14, exceto que as partículas de celulose A foram substituídas pelo pó de celulose S (corresponde ao exemplo 2 no documento de patente 10). A efusão do componente fluido sobre a superfície do corpo moldado foi observada, a taxa de eluição de fármaco do corpo moldado cilíndrico foi medida, e a aptidão à desintegração foi observada. Os resultados são mostrados na tabela 7. A efusão do componente fluido não foi observada sobre a superfície do corpo moldado cilíndrico, mas a aptidão à desintegração não foi boa, não ocorrendo desintegração em 3 minutos no teste de efusão.

[Tabela 7]

		Propriedades físicas de corpo moldado por compressão		
		Condição de corpo moldado	Condição de desintegração	Taxa de eluição após 3 min (%)
Exemplo 14	A	sem efusão, solidificação	desintegração	97
Exemplo Comp. 70	K	sem efusão, solidificação	sem desintegração	35

Exemplo Comp. 71	L	sem efusão, solidificação	sem desintegração	38
Exemplo Comp. 72	M	efusão, sem solidificação	não realizado	não pode ser feito
Exemplo Comp. 73	N	efusão, sem solidificação	não realizado	não pode ser feito
Exemplo Comp. 74	G	efusão, sem solidificação	não realizado	não pode ser feito
Exemplo Comp. 75	S	sem efusão, solidificação	sem desintegração	10

(Forma de realização 15)

Uma solução foi formada por dissolução de etenzamida (API Corporation, tipo de pó esmagado com um esmagador compacto) em etanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., reagente químico) em uma proporção de 5:95. Um grama de partículas de celulose A foi adicionado a 10 mL da solução, e esta foi agitada durante 3 minutos com um agitador magnético. A dispersão resultante foi colocada em um evaporador para realizar a remoção de solvente completa, resultando em uma amostra de pó. Este pó foi usado como no exemplo 14 exceto que a compressão foi realizada a 50 MPa quando formando o corpo moldado cilíndrico. Um teste de eluição foi realizado. Os resultados são mostrados na tabela 8.

(Exemplo comparativo 76)

Um teste de eluição foi realizado em etenzamida recentemente esmagada de acordo com o exemplo 15. Os resultados são mostrados na tabela 8.

[Tabela 8]

	Propriedades físicas de corpo moldado por compressão	
	Celulose	Taxa de eluição após 1 hora (%)

Exemplo 15	A	100
Exemplo comparativo 76	pó de material de etenzamida	9

(Forma de realização 16)

Partículas de celulose A foram usadas. Um ibuprofeno comercial (um componente ativo indicado como sendo quase completamente insolúvel em água de acordo com a Farmacopéia Japonesa 14) foi dissolvido em etanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., reagente químico) em uma proporção de 1:5, e foi adicionado às partículas de celulose A para resultar em 10% em peso. A mistura foi agitada em uma matriz. O etanol foi completamente removido da mistura de pó úmido resultante usando um evaporador, fornecendo um pó seco. Uma matriz (de KIKUSUI SEISAKUSHO LTD, feita com SUS 2, 3) foi carregada com 0,2 g do pó obtido, e um socador plano circular (de KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., feito com SUS 2, 3) com um diâmetro de 0,8 cm foi usado para aplicar compressão até a pressão alcançar 100 MPa (PCM-1A (nome comercial) de AIKOH ENGINEERING CO., LTD. foi usado com uma taxa de compressão de 1 cm/min). O corpo moldado cilíndrico foi liberado após a pressão alvo ser mantida durante 10 s. Uma centena dos corpos moldados cilíndricos foi colocada em um frasco e selado durante 2 semanas a 40 °C. Uma névoa no frasco foi observada. Também, para os corpos moldados cilíndricos obtidos, testes foram conduzidos para eluição dos componentes ativos (testes de eluição foram conduzidos com um espectrômetro de absorção de ultra-violeta da JASCO Corporation, em uma velocidade de pás de 100 rpm e 900 mL de líquido da Farmacopéia I, em que a absorbância do fluido foi medida 1 minutos depois e a taxa de eluição foi calculada 3 minutos após começar o teste) e a propriedade de desintegração dos corpos moldados foi observada. Os resultados são mostrados na tabela 9.

(Exemplo Comparativo 77)

Operações similares às do exemplo 16 foram realizadas, exceto

que as partículas de celulose A foram substituídas com pó de celulose K (corresponde ao exemplo 2 do documento de patente 2). A turvação dos frascos após vedação nos corpos moldados cilíndricos foi observada, os testes de eluição foram realizados, e a aptidão à desintegração foi observada. Os resultados são mostrados na tabela 9. Não foi observada turvação dos frascos, mas os comprimidos não desintegraram em 1 minuto e, ao contrário, flutuaram na superfície do líquido.

(Exemplo Comparativo 78)

Operações similares às do exemplo 16 foram realizadas, exceto que as partículas de celulose A foram substituídas com pó de celulose L (corresponde ao exemplo 2 do documento de patente 3). A turvação dos frascos após vedação nos corpos moldados cilíndricos foi observada, os testes de eluição foram realizados, e a aptidão à desintegração foi observada. Os resultados são mostrados na tabela 9. Não foi observada turvação dos frascos, mas os comprimidos não desintegraram em 1 minuto e, ao contrário, flutuaram na superfície do líquido.

(Exemplo Comparativo 79)

Operações similares às do exemplo 16 foram realizadas, exceto que as partículas de celulose A foram substituídas com pó de celulose M (corresponde à forma de realização do documento de patente 4). A turvação dos frascos após vedação nos corpos moldados cilíndricos foi observada, os testes de eluição foram realizados, e a aptidão à desintegração foi observada. Os resultados são mostrados na tabela 9. Foi observada turvação do frasco devido à recristalização das paredes do frasco de ibuprofeno sublimado.

[Tabela 9]

	Partícula celulose	Propriedades físicas de corpo moldado por compressão		
		Turvação do frasco	Propriedade desintegração	Taxa de eluição (%)

Exemplo 16	A	sem	desintegração	95
Exemplo Comp.77	K	sem	Sem desintegração	32
Exemplo Comparativo 78	L	Sem	Sem desintegração	30
Exemplo Comp. 79	M	presente	desintegração	18

(Forma de realização 17)

Vinte gramas de acetaminofeno (tipo pó, API Corporation, esmagado com um esmagador compacto, de modo que o acetaminofeno resultante tem um tamanho médio de partícula de 16 μm e 20 g de talco (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) foram colocados em um saco de polietileno e misturados completamente a mão durante 3 min. Além destes 40 g de pó misturado, os seguintes foram colocados em um misturador de tipo V de capacidade de 5 L (Dalton Co., Ltd) e misturados durante 30 minutos: 952 g de lactose malha 100 (Pharmatose 100M (nome comercial) de DMV Corporation); e 408 g de amido de milho da Farmacopéia Japonesa (NIPPON STARCH CHEMICAL CO., LTD.). Isto foi usado como um modelo de componente A tendo fluidez baixa. Após 30 minutos de mistura, o ângulo de repouso foi medido como sendo de 47°.

A seguir, 20 g de acetaminofeno (tipo de pó, API Corporation, esmagado com um esmagador compacto, de modo que o acetaminofeno resultante tem um tamanho médio de partícula de 16 μm e 20 g de talco (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) foram colocados em um saco de polietileno e misturados completamente a mão durante 3 min. Além destes 40 g de pó misturado, os seguintes foram colocados em um misturador de tipo V de capacidade de 5 L (Dalton Co., Ltd) e misturados durante 30 minutos: 952 g de lactose malha 100 (Pharmatose 100M (nome comercial) de DMV Corporation); 408 g de amido de milho da Farmacopéia Japonesa (NIPPON

STARCH CHEMICAL CO., LTD.). e 600 g de partículas de celulose porosa A. Após 30 minutos de mistura, 10 g de estearato de magnésio (0,5% relação externa) foram adicionados e o resultado foi misturado durante mais 5 minutos. O ângulo de repouso foi medido para o pó de fórmula final
 5 (composição final : acetaminofeno/ talco/ lactose malha 100/ amido de milho/ agregado de celulose porosa/ estearato de magnésio = 1,0/1,0/47,6/ 20,4/30,0/0,5). Os resultados são mostrados na tabela 10.

O pó formulado final foi usado em uma prensa de mesa giratória (LIBRA-II (nome comercial) de KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., 36 postos,
 10 diâmetro da mesa giratória 410 mm). A prensagem foi realizada com um socador 12R, diâmetro de 8 mm, com uma velocidade de mesa giratória de 50 rpm (108.000 comprimidos por hora) e uma força de compressão de 10 kN, resultando em comprimidos pesando 180 mg. Os comprimidos foram amostrados 10 min após início da prensagem dos comprimidos, e a variação
 15 do peso, dureza e friabilidade do comprimido foram medidas. As propriedades físicas do comprimido obtido são mostradas na tabela 10.

(Exemplos Comparativos 80-83)

Operações similares às do exemplo 17 foram realizadas exceto que as partículas de celulose porosa A foram substituídas com pó de celulose
 20 K, M, N ou G. Os resultados são mostrados na tabela 10.

(Forma de realização 18)

Os seguintes foram colocados um misturador de tipo V de escala de 5 L (Dalton Co., Ltd) e misturados durante 30 minutos: 200 g de acetaminofeno (tipo de pó, API Corporation, esmagados com um esmagador
 25 compacto, de modo que o acetaminofeno resultante tem um tamanho médio de partícula de 16 µm; 760 g de lactose granular (SUPER-TAB (Nome comercial) feita pela Lactose New Zealand, vendida por Asahi Kasei Chemicals Corporation); e 40 g de croscarmelose de sódio (Kiccolate ND-

2HS (Nome comercial) produzido por NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES LTD. e distribuído por Asahi Kasei Chemicals Corporation). Este foi usado como um componente modelo B tendo uma baixa fluidez. Após 30 min de misturação, o ângulo de repouso foi medido como sendo 50°.

- 5 A seguir, os seguintes foram colocados em um misturador de tipo V de capacidade de 5 L (Dalton Co. Ltd). e misturados durante 30 min; 200 g de acetaminofeno (tipo de pó, API Corporation, esmagados com um esmagador compacto, de modo que o acetaminofeno resultante tem um tamanho médio de partícula de 16 µm; 760 g de lactose granular (SUPER-
- 10 TAB (Nome comercial) feita pela Lactose New Zealand, vendida por Asahi Kasei Chemicals Corporation); 40 g de croscarmelose de sódio (Kiccolate ND-2HS (Nome comercial) produzido por NICHIRIN CHEMICAL INDUSTRIES LTD. e distribuído por Asahi Kasei Chemicals Corporation), e 1000 g de pasta de celulose porosa A. Após 30 min de misturação, 10 g de
- 15 estearato de magnésio (0,5% de relação externa) foram adicionados ao pó da fórmula e o resultado foi misturado durante 5 minutos mais. O ângulo de repouso foi medido para o pó de fórmula final (composição final: acetaminofeno/ lactose granular/ croscarmelose de sódio/ agregado de celulose porosa/ estearato de magnésio = 10/38,0/2,0/50,0/0,5). Os resultados
- 20 são mostrados na tabela 10.

- A seguir, o pó formulado final foi usado em uma prensa rotativa de comprimidos (LIBRA-II (nome comercial) de KIKUSUI SEISAKUSHO LTD., 36 postos, diâmetro da mesa giratória 410 mm). A prensagem foi realizada com um socador 12R, diâmetro de 8 mm, com uma velocidade de
- 25 mesa giratória de 50 rpm (108.000 comprimidos por hora) e uma força de compressão de 10 kN, resultando em comprimidos pesando 180 mg. Os comprimidos foram amostrados 10 min após início da prensagem dos comprimidos, e a variação do peso, dureza e friabilidade dos comprimidos

foram medidas. As propriedades físicas do comprimido obtido são mostradas na tabela 10.

(Exemplos Comparativos 84-87)

Operações similares às do exemplo 18 foram realizadas exceto
5 que as partículas de celulose porosa A foram substituídas com o pó de celulose K, M, N ou G. Os resultados são mostrados na tabela 10.

(Forma de realização 19)

Acetaminofeno (tipo pó, API Corporation, esmagado com um
esmagador compacto, de modo que o acetaminofeno resultante tem um
10 tamanho médio de partícula de 16 μm) foi usado como um componente modelo C tendo fluidez baixa. O ângulo de repouso foi medido para ser 55°.

A seguir, 200 g de acetaminofeno (tipo pó, API Corporation,
esmagado com um esmagador compacto, de modo que o acetaminofeno
resultante tem um tamanho médio de partícula de 16 μm) e 18.000 g de
15 partículas de celulose porosa A foram misturados durante 30 min em um misturador de tipo V de capacidade de 5 L (Dalton Co. Ltd.). Após 30 min de mistura, 10 g de cada (0,5% de relação externa de cada) de ácido silícico anidro leve e estearato de magnésio foram adicionados ao pó da fórmula e misturados durante 5 mais minutos. O ângulo de repouso foi medido para o
20 pó de fórmula final (composição final: acetaminofeno/ agregado de celulose porosa/ ácido silícico anidro leve/ estearato de magnésio = 10/90/0,5/0,5). Os resultados são mostrados na tabela 10.

A seguir, o pó formulado final foi usado na prensa rotativa de comprimidos (LIBRA-II (nome comercial) de KIKUSUI SEISAKUSHO
25 LTD., 36 postos, diâmetro da mesa giratória 410 mm). A prensagem foi realizada com um socador 12R de 8 mm de diâmetro, com uma velocidade de mesa giratório de 50 rpm (108.000 comprimidos por hora) e uma força de compressão de 2 kN, resultando em comprimidos pesando 180 mg. Os

comprimidos foram amostrados 10 minutos após início da prensagem dos comprimidos, e a variação do peso, dureza e friabilidade dos comprimidos foram medidas. As propriedades físicas do comprimido obtido são mostradas na tabela 10.

5 (Exemplos Comparativos 88-91)

As operações similares às do exemplo 19 foram realizadas exceto que as partículas de celulose porosa A foram substituídas com o pó de celulose K, M, N ou G. Os resultados são mostrados na tabela 10.

10 Dentre os exemplos comparativos, os exemplos comparativos com uma dureza prática de comprimido de 50 N ou maior tem variações significantes no peso do comprimido, tornando difícil a implementação na prática. Os com uma variação menor no teor de fármaco no pó final e peso do comprimido não forneceu uma dureza prática, tornando difícil a implementação na prática.

[Tabela 10]

	Celulose	Modelo componente	Ângulo de repouso (°)		Valor CV do teor de fármaco pó final	Peso comprimido CV (%)	Dureza comprimido (N)
			Antes da adição de celulose	Após adição de celulose			
Ex. 17	A	A	47	42	1,4	0,5	60
Ex. comp. 80	K			39	3,0	0,3	32
Ex. comp. 81	M			46	2,0	1,1	30
Ex. comp. 82	N			44	2,5	0,8	15
Ex. comp. 83	G			49	1,5	2,5	55
Ex. 18	A	B	50	43	0,8	0,8	55
Ex. comp. 84	K			40	2,0	0,6	25
Ex. comp. 85	M			47	1,6	1,8	20
Ex. comp. 86	N			45	1,9	1,1	9
Ex. comp. 87	G			50	1,1	3,0	51
Ex. 19	A	C	55	44	0,6	1,5	74
Ex. comp. 88	K			42	1,8	1,4	40
Ex. comp. 89	M			48	1,1	2,5	32
Ex. comp. 90	N			46	1,2	1,8	17
Ex. comp. 91	G			52	0,8	3,5	56

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

Um agregado de celulose porosa de elevada fluidez, e uma composição de compactação contendo as partículas de celulose do mesmo e, pelo menos, um tipo de ingrediente ativo de acordo com a presente invenção

5 proporcionam uma aptidão à compactação e propriedade de desintegração superiores. Na presente invenção, a estrutura porosa tem uma estrutura de cristal I e uma agregação de partículas primárias; a área de superfície específica está em uma faixa pré-determinada; o volume de poro intraparticular é grande; a desintegração ocorre rapidamente em água; o

10 ângulo de repouso é baixo. A presente invenção pode ser usada de modo efetivo, primariamente no campo médico.

REIVINDICAÇÕES

1. Agregado de celulose porosa, caracterizado pelo fato de ter uma estrutura de agregado secundário formada por agregação de partículas primárias de celulose, um volume de poro dentro de uma partícula de 0,265 cm³/g - 2,625 cm³/g, contendo cristais de tipo I, e tendo um tamanho médio de partícula acima de 30 µm e 250 µm, ou menor, uma área de superfície específica de 0,1 m²/g ou maior, e menor que 20 m²/g, um ângulo de repouso de 25° ou mais, e menor que 44°, um grau de intumescimento de 5% ou maior, e propriedades para desintegrar em água.

2. Agregado de celulose porosa de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um corpo moldado como um cilindro, obtido por compressão de referidos agregados de celulose porosa a 10 MPa, tem uma dureza de 70-160 N e um ângulo de repouso de acima de 36° e menor que 44°.

3. Agregado de celulose porosa de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um corpo moldado como um cilindro, obtido por compressão de referidos agregados de celulose porosa a 10 MPa, tem uma dureza de 60-100 N e um ângulo de repouso de 25° ou maior, e 36° ou menor.

4. Agregado de celulose porosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, caracterizado pelo fato de que poder ser obtido por um método de produção compreendendo:

uma etapa de obter uma dispersão (a seguir também designada como uma dispersão de celulose) compreendendo um material de celulose natural em que partículas primárias de celulose tem um tamanho médio de partícula de 10 µm ou maior e menor que 50 µm, largura média de 2-30 µm, e espessura média de 0,5-5 µm, e

uma etapa de secar a dispersão de celulose assim obtida.

5. Agregado de celulose porosa de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que referida dispersão de celulose contém 10 % em

peso ou menos de partículas que não são sedimentadas em uma condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s^2 .

6. Método para produzir o agregado de celulose porosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, caracterizado pelo fato de compreender:

uma etapa de obter uma dispersão (a seguir também designada como uma dispersão de celulose) contendo um material de celulose natural em que partículas primárias de celulose tem um tamanho médio de partícula de $10 \text{ }\mu\text{m}$ ou maior e menor que $50 \text{ }\mu\text{m}$, largura média de $2\text{-}30 \text{ }\mu\text{m}$, e espessura média de $0,5\text{-}5 \text{ }\mu\text{m}$, e

uma etapa de secar a dispersão de celulose assim obtida.

7. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que referida dispersão de celulose contém 10 % em peso ou menos de partículas, que não são sedimentadas em uma condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s^2 .

8. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o cisalhamento e a agitação são realizados durante uma etapa de submeter referida substância de celulose natural a um tratamento mecânico como esmagamento e trituração, ou um tratamento químico como hidrólise, ou uma combinação de ambos os tratamentos, ou agitação é realizada durante uma etapa após estes tratamentos.

9. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o cisalhamento e agitação são realizados durante uma etapa de submeter referida substância de celulose natural a um tratamento mecânico como esmagamento e trituração e, então, durante a etapa de hidrólise.

10. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que referida substância de celulose natural é submetida a agitação durante uma etapa de hidrólise, ou durante a etapa a seguir.

11. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que referida dispersão de celulose contém 10 % em peso ou menos de partículas que não são sedimentadas em uma condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s^2 .

5 12. Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que referida dispersão de celulose contém 10 % em peso ou menos de partículas que não são sedimentadas em uma condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s^2 .

10 13. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que referida dispersão de celulose contém 10 % em peso ou menos de partículas que não são sedimentadas em uma condição centrífuga de força centrífuga de 4900 m/s^2 .

15 14. Agregado de celulose porosa de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que referida substância de celulose natural é uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

20 15. Agregado de celulose porosa de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que referida substância de celulose natural é uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

25 16. Método para produzir o agregado de celulose porosa de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que referida substância de celulose natural é uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

17. Método para produzir o agregado de celulose porosa de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que referida substância de celulose natural é uma pasta de madeira tendo um grau de

polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

5 18. Método para produzir o agregado de celulose porosa de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que referida substância de celulose natural é uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

10 19. Método para produzir o agregado de celulose porosa de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que referida substância de celulose natural é uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

15 20. Método para produzir o agregado de celulose porosa de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que referida substância de celulose natural é uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

20 21. Método para produzir o agregado de celulose porosa de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que referida substância de celulose natural é uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

25 22. Método para produzir o agregado de celulose porosa de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que referida substância de celulose natural é uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

23. Método para produzir o agregado de celulose porosa de

acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que referida substância de celulose natural é uma pasta de madeira tendo um grau de polimerização uniforme de 130-250, uma brancura de 90-99%, S_{10} de 5-20% e S_{18} de 1-10%.

5 24. Composição de compactação, caracterizada pelo fato de compreender um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3.

10 25. Composição de compactação, caracterizada pelo fato de compreender um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa de acordo com a reivindicação 4.

26. Composição de compactação caracterizada pelo fato de compreender um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa de acordo com a reivindicação 5.

15 27. Composição de compactação caracterizada pelo fato de compreender um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa que pode ser obtido pelo método de acordo com a reivindicação 6.

20 28. Composição de compactação caracterizada pelo fato de compreender um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa que pode ser obtido pelo método de acordo com a reivindicação 7.

25 29. Composição de compactação caracterizada pelo fato de compreender um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa que pode ser obtido pelo método de acordo com qualquer uma das reivindicações 8-10.

30. Composição de compactação caracterizada pelo fato de compreender um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa que pode ser obtido pelo método de acordo com a

reivindicação 11.

5 31. Composição de compactação caracterizada pelo fato de compreender um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa que pode ser obtido pelo método de acordo com a reivindicação 12.

32. Composição de compactação caracterizada pelo fato de compreender um ou mais grupos de ingredientes ativos e o agregado de celulose porosa que pode ser obtido pelo método de acordo com a reivindicação 13.

10 33. Composição de compactação de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de ser um comprimido.

34. Composição de compactação de acordo com qualquer uma das reivindicações 25-28, caracterizada pelo fato de ser um comprimido.

15 35. Composição de compactação de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de ser um comprimido.

36. Composição de compactação de acordo com qualquer uma das reivindicações 30-32, caracterizada pelo fato de ser um comprimido.

1/4

FIG.1

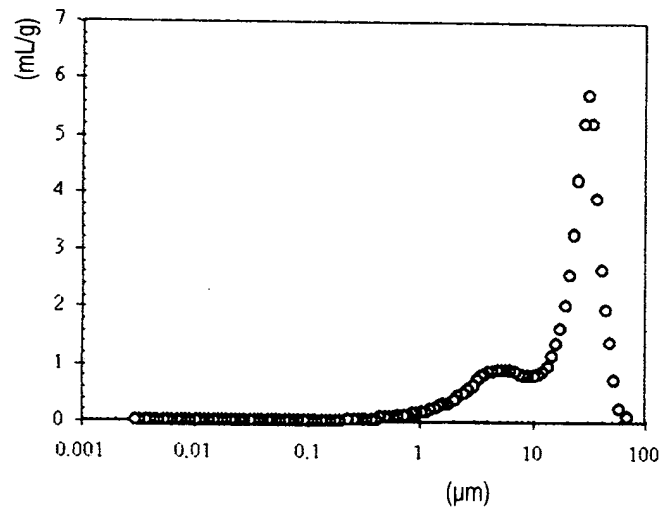


FIG.2

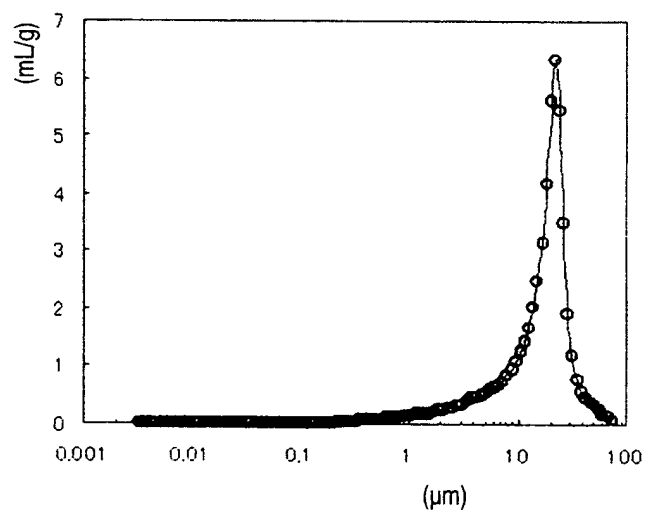


FIG.3

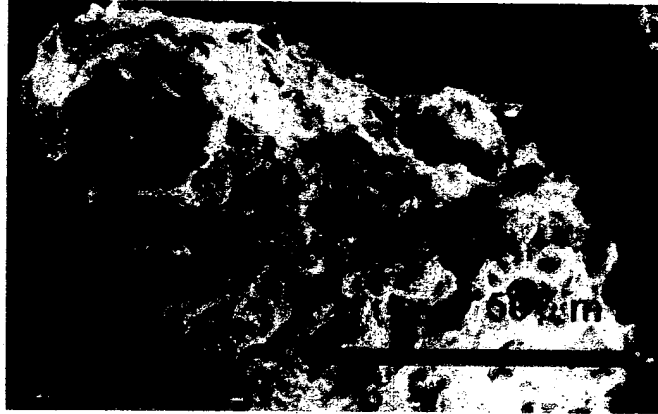
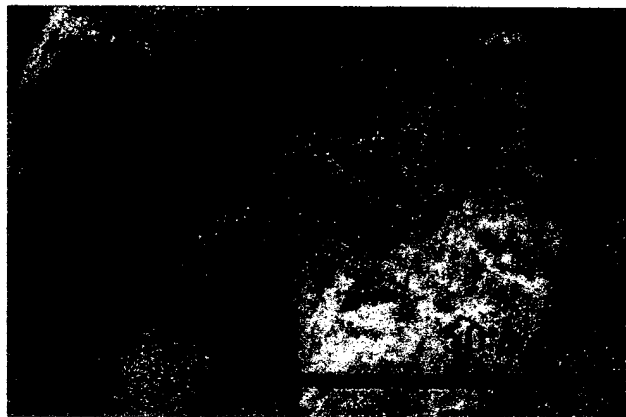


FIG.4



3/4

FIG.5

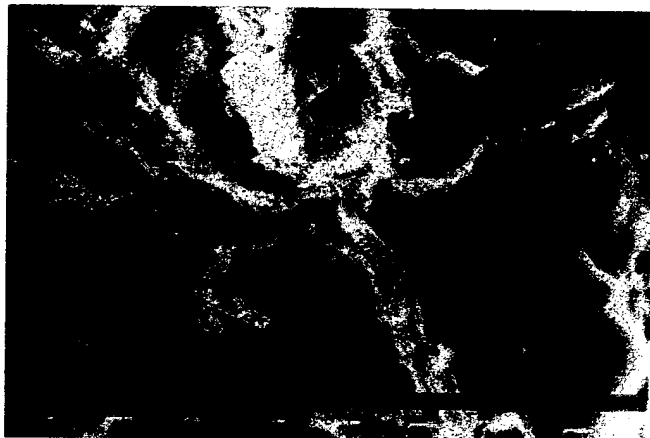


FIG.6



FIG.7



RESUMO

"AGREGADO DE CELULOSE POROSA, MÉTODO PARA PRODUIR O MESMO, E, COMPOSIÇÃO DE COMPACTAÇÃO"

5 Um agregado de celulose porosa caracterizado por ter uma estrutura de agregado secundário resultante da agregação de partículas primárias de celulose, tendo um volume de poro dentro de uma partícula de 0,265 a 2,625 cm³/g, contendo cristais de tipo I e tendo um tamanho médio de partícula de acima de 30 a 250 µm, uma área de superfície específica de 0,1 a menos que 20 m²/g, um ângulo de repouso de 25° a menos que 44°, e um grau de intumescimento de 5% ou mais, e caracterizado por ter a propriedade de desintegrar em água.

10