

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 522**

51 Int. Cl.:

C08B 11/08 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2010 PCT/JP2010/070867**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2011 WO11065350**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2010 E 10833196 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2492284**

54 Título: **Micropartículas de hidroxialquilcelulosa**

30 Prioridad:

24.11.2009 JP 2009266821

14.06.2010 JP 2010135622

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.02.2018

73 Titular/es:

NIPPON SODA CO., LTD. (50.0%)
2-1 Ohtemachi 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-8165, JP; y
TAKEUCHI, HIROFUMI (50.0%)

72 Inventor/es:

TAKEUCHI HIROFUMI;
ABE SATORU;
SHIMOTORI TAKESHI y
NEMOTO GENTARO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 656 522 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Micropartículas de hidroxialquilcelulosa

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a micropartículas de hidroxialquilcelulosa, a un método de producción de las mismas, y a una preparación sólida que contiene las micropartículas.

Antecedentes de la técnica

10 Los métodos de compresión directa y métodos de compresión de gránulos y similares son ejemplos conocidos de métodos de producción de preparaciones sólidas. Los métodos de compresión directa tienen menos etapas que los métodos de compresión de gránulos, que requieren una operación de granulación, y también son superiores desde el punto de vista de validación. Sin embargo, los métodos de compresión directa se ven más fácilmente afectados por las propiedades del polvo y, por tanto, el control apropiado de las propiedades del polvo del agente principal y cualquier aditivo, y la selección apropiada del equipo y el proceso de producción son factores importantes desde el punto de vista de conseguir una producción de comprimidos estables. La capacidad para el moldeo por compresión puede ser particularmente problemática en el método de compresión directa. Si la capacidad para el moldeo por compresión es baja, entonces los comprimidos obtenidos tras el moldeo tienden a tener baja dureza y adolecer de una elevada friabilidad. Como resultado, los comprimidos tienen tendencia a ser propensos a dañarse durante las etapas de envasado y llenado, y durante el transporte. Típicamente se usa un aglutinante para mejorar la capacidad para el moldeo por compresión. Sin embargo, hay muy pocos compuestos que puedan usarse de forma satisfactoria como aglutinante que puedan usarse en un método de compresión directa en seco y puedan generar una resistencia de unión apropiada en pequeñas cantidades.

15 Como aglutinante y como material de base de moldeo se usa hidroxialquilcelulosa para la adición a preparaciones sólidas tales como gránulos y comprimidos de medicamentos, como aglutinante para producir cerámica, como agente de revestimiento para películas, y como modificador de la viscosidad, dispersante y agente de pegajosidad.

25 La hidroxialquilcelulosa se suministra usualmente en forma de polvo. Se han descrito métodos de pulverizado en seco como métodos de preparación de partículas de hidroxipropilcelulosa. Cuando se usa un método de pulverizado en seco, las partículas deben prepararse a partir de una solución diluida con el fin de obtener partículas deseadas, lo cual es problemático desde un punto de vista de la productividad. Adicionalmente, el Documento de patente 1 describe partículas de hidroxipropilcelulosa que tienen un tamaño de partículas de 1 a 150 μm para su uso en una capa pegajosa para un parche. Adicionalmente, el Documento de patente 2 y el Documento de patente 3 describen partículas de hidroxipropilcelulosa de calidad de baja sustitución para su uso en preparaciones sólidas, teniendo las partículas un tamaño promedio de partículas en volumen medido por un método de difracción por láser en seco no mayor de 25 μm . Estas partículas de hidroxipropilcelulosa se preparan como gránulos en lecho fluidizado usando un polvo obtenido de un molino vibratorio o similar.

Documentos de la técnica relacionada**35 Documentos de patente**

[Documento de patente 1] Solicitud de Patente Japonesa sin examinar, Primera publicación número Hei 06-199660

[Documento de patente 2] Solicitud de Patente Japonesa sin examinar, Primera publicación número 2001-200001

[Documento de patente 3] Solicitud de Patente Japonesa sin examinar, Primera publicación número 2001-322927

[Documento de patente 4] Solicitud de Patente Japonesa sin examinar, Primera publicación número 2008-133258

40 [Documento de patente 5] Solicitud de Patente Japonesa sometida a examen, Segunda publicación número Hei 06-33939

[Documento de patente 6] Solicitud de Patente Japonesa sin examinar, Primera publicación número 2006-90571

[Documento de patente 7] Solicitud de Patente Japonesa sin examinar, Primera publicación número 2002-207030

Compendio de la invención**45 Problemas a resolver por la invención**

50 En estos documentos de patente, aunque las reivindicaciones incluyen una descripción completa que incluye micropartículas de hidroxialquilcelulosa que tienen un tamaño promedio de partículas en volumen menor de 15 μm , los Documentos de patente 1 a 3 no describen un método de producción para obtener micropartículas de hidroxialquilcelulosa menores de 15 μm , y no incluyen descripción que sugiera que las micropartículas de hidroxialquilcelulosa menores de 15 μm fueran realmente posibles de producir. La hidroxialquilcelulosa en forma de

partículas realmente producida y usada en el Documento de patente 1 tiene un tamaño promedio de partículas de 70 a 130 μm , y las partículas de hidroxipropilcelulosa con calidad de baja sustitución realmente producidas y usadas en el Documento de patente 2 y el Documento de patente 3 tienen un tamaño promedio de partículas en volumen de 15 a 23 μm . Adicionalmente, basándose en el hecho de que otros documentos de la técnica relacionada han indicado que si el tamaño promedio de partículas es menor de 10 μm , entonces la cohesividad aumenta y existe una posibilidad de que la fluidez de las partículas pueda deteriorarse (por ejemplo, véase el Documento de patente 4), no se han realizado intentos para producir micropartículas de hidroxialquilcelulosa que tengan un tamaño promedio de partículas menor de 10 μm , y luego el uso real de tales micropartículas en preparaciones sólidas y similares. Adicionalmente, las partículas de hidroxialquilcelulosa obtenidas usando un dispositivo de molienda tal como un molino son casi siempre partículas con forma de copos angulares o formas irregulares.

Estos tipos de partículas de hidroxialquilcelulosa convencionales presentan características de compresión no satisfactorias durante la producción de comprimidos por el método de compresión directa, y las propiedades de resistencia a la tensión y de disgregación de los comprimidos obtenidos no siempre son totalmente satisfactorias.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar micropartículas de hidroxialquilcelulosa que sean adecuadas para obtener una preparación sólida que tenga excelentes propiedades de resistencia a la tensión y disgregación.

Medios para resolver los problemas

Como resultado de una intensa investigación destinada a conseguir el objeto anterior, los autores de la presente invención descubrieron un método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa, incluyendo el método generar una onda de choque por impulsos, y suministrar una solución acuosa de hidroxialquilcelulosa a la región de generación de la onda de choque por impulsos, triturando y secando de este modo la solución acuosa de hidroxialquilcelulosa. Los autores de la invención descubrieron que este método de producción permitía que las micropartículas de hidroxialquilcelulosa que tuvieran un tamaño promedio de partículas en volumen de al menos 0,1 μm pero menor de 15 μm se obtuvieran con facilidad. Adicionalmente, los autores de la invención también descubrieron que cuando una preparación sólida tal como un comprimido se producía por un método de compresión directa usando las micropartículas de hidroxialquilcelulosa obtenidas a partir de este método de producción, se mejoraba la resistencia a la tensión de la preparación sólida, y la fluctuación en las propiedades de disgregación causadas por fluctuaciones en la presión de compresión era extremadamente pequeña. Como resultado de una posterior investigación basada en estos hallazgos, los autores de la invención pudieron completar la presente invención.

En otras palabras, el método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con la presente invención incluye los aspectos descritos a continuación.

<1> Un método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa, incluyendo el método generar una onda de choque por impulsos, y suministrar una solución acuosa de hidroxialquilcelulosa a la región de generación de la onda de choque por impulsos, triturando y secando de este modo la solución acuosa de hidroxialquilcelulosa.

<2> El método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con <1> anterior, donde la concentración de la solución acuosa de hidroxialquilcelulosa está en un intervalo de 1 a 5% en peso.

<3> El método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con <1> o <2> anterior, donde la forma de las micropartículas de hidroxialquilcelulosa obtenidas es esférica.

<4> El método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <3> anteriores, donde la hidroxialquilcelulosa suministrada como una solución acuosa tiene una viscosidad a 20°C para una solución acuosa al 2% que está en un intervalo de 2,0 a 20,0 mPa·s.

<5> El método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <4> anteriores, donde la hidroxialquilcelulosa suministrada como una solución acuosa tiene un contenido en grupos hidroxialquilo en un intervalo de 40 a 80% en peso.

<6> El método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <5> anteriores, donde la hidroxialquilcelulosa suministrada como una solución acuosa es una hidroxipropilcelulosa.

<7> Un método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa, incluyendo el método suministrar una solución acuosa de hidroxialquilcelulosa como materia prima a un aparato de triturado y secado, conteniendo el aparato de triturado y secado un combuster por impulsos, un orificio de suministro de materia prima situado cerca de la salida de un conducto de escape del combuster por impulsos, y un dispositivo de regulación de gas que ajusta de forma modificable el número de Reynolds de las partículas de un gas de escape del combuster por impulsos que rodea las partículas de la materia prima suministrada para aplicar ondas no lineales generadas de forma continua a la materia prima, triturando y secando de este modo la materia prima.

<8> El método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con <7> anterior, donde la

temperatura del gas de escape está en un intervalo de 70 a 90°C.

<9> El método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con <7> o <8> anteriores, donde la concentración de la solución acuosa de hidroxialquilcelulosa está en un intervalo de 1 a 5% en peso.

5 <10> El método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con uno cualquiera de <7> a <9> anteriores, donde la forma de las micropartículas de hidroxialquilcelulosa obtenidas es esférica.

<11> El método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con uno cualquiera de <7> a <10> anteriores, donde la hidroxialquilcelulosa suministrada como una solución acuosa tiene una viscosidad a 20°C para una solución acuosa al 2% que está en un intervalo de 2,0 a 20,0 mPa·s.

10 <12> El método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con uno cualquiera de <7> a <11> anteriores, donde la hidroxialquilcelulosa suministrada como una solución acuosa tiene un contenido en grupos hidroxialquilo en un intervalo de 40 a 80% en peso.

<13> El método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con uno cualquiera de <7> a <12> anteriores, donde la hidroxialquilcelulosa suministrada como una solución acuosa es una hidroxipropilcelulosa.

15 Las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con la presente invención incluyen los aspectos descritos a continuación.

<14> Micropartículas de hidroxialquilcelulosa obtenidas usando el método de acuerdo con uno cualquiera de <1> a <6> anteriores.

<15> Micropartículas de hidroxialquilcelulosa obtenidas usando el método de acuerdo con uno cualquiera de <7> a <13> anteriores.

20 <16> Micropartículas de hidroxialquilcelulosa, que tienen un tamaño promedio de partículas en volumen de al menos 0,1 µm pero menor de 15 µm.

<17> Las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con <16> anterior, donde el tamaño promedio de partículas en volumen es al menos 0,1 µm pero menor de 10 µm.

25 <18> Las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con <16> o <17> anteriores, donde la forma de las micropartículas es esférica.

<19> Las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con uno cualquiera de <16> a <18> anteriores, donde una solución acuosa al 2% de las micropartículas de hidroxialquilcelulosa tiene una viscosidad a 20°C en un intervalo de 2,0 a 20,0 mPa·s.

30 <20> Las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con uno cualquiera de <16> a <18> anteriores, donde una solución acuosa al 2% de las micropartículas de hidroxialquilcelulosa tiene una viscosidad a 20°C en un intervalo de 2,0 a 10,0 mPa·s.

<21> Las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con uno cualquiera de <16> a <20> anteriores, donde el contenido en grupos hidroxialquilo está en un intervalo de 40 a 80% en peso.

35 <22> Las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con uno cualquiera de <16> a <21> anteriores, donde la hidroxialquilcelulosa es una hidroxipropilcelulosa.

<23> Las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con uno cualquiera de <14> a <22> anteriores, donde las micropartículas de hidroxialquilcelulosa se usan en una preparación sólida.

La presente invención también incluye los aspectos descritos a continuación.

40 <24> Una preparación sólida, que contiene las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de uno cualquiera de <14> a <22> anteriores.

<25> Un comprimido disgregable oralmente, que contiene las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de uno cualquiera de <14> a <22> anteriores.

45 <26> Un método de producción de una preparación sólida, incluyendo el método mezclar un agente principal con las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de uno cualquiera de <14> a <22> para obtener una mezcla, y someter la mezcla a una compresión para preparar comprimidos.

Efecto de la invención

De acuerdo con el método de producción de la presente invención, pueden obtenerse con facilidad micropartículas de hidroxialquilcelulosa que tienen un tamaño promedio de partículas en volumen menor de 15 µm.

Adicionalmente, las micropartículas de hidroxialquilcelulosa pueden usarse de forma favorable en la producción de preparaciones sólidas tales como comprimidos usando un método de compresión directa. Al producir una preparación sólida tal como un comprimido por un método de compresión directa usando las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de la presente invención, se incrementa la resistencia a la tensión, y se reduce la fluctuación en las propiedades de disgregación causada por fluctuaciones en la presión de compresión. Adicionalmente, usando las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de la presente invención, puede aumentarse la resistencia de unión y puede prolongarse el tiempo de disgregación de la preparación sólida, lo que significa que pueden impartirse más fácilmente a la preparación propiedades de liberación sostenida.

Breve descripción de los dibujos

- 10 FIG. 1 es un diagrama que ilustra la presión de deformación plástica de las micropartículas de hidroxialquilcelulosa.
- FIG. 2 es un diagrama que ilustra el valor EE/CE de micropartículas de hidroxialquilcelulosa.
- FIG. 3 es un diagrama que ilustra la resistencia a la tensión de comprimidos obtenidos que usan hidroxialquilcelulosa.
- FIG. 4 es un diagrama que ilustra el tiempo de disgregación de comprimidos que usan hidroxialquilcelulosa.
- 15 FIG. 5 es un diagrama que ilustra el efecto que una diferencia en la presión de compresión tiene sobre la resistencia a la tensión de comprimidos.
- FIG. 6 es un diagrama que ilustra el efecto que una diferencia en la presión de compresión tiene sobre el tiempo de disgregación de comprimidos.
- 20 FIG. 7 es un diagrama que ilustra el efecto que una diferencia en el método de producción de las micropartículas de hidroxialquilcelulosa tiene sobre la resistencia a la tensión de comprimidos.
- FIG. 8 es un diagrama que ilustra el efecto que diferencias en la viscosidad de la hidroxialquilcelulosa y la concentración de la solución acuosa suministrada al proceso de secado tiene sobre la resistencia a la tensión de comprimidos.
- 25 FIG. 9 es un diagrama que ilustra el efecto que tienen las diferencias en la viscosidad de la hidroxialquilcelulosa y la concentración de la solución acuosa suministrada al proceso de secado sobre el tiempo de disgregación de comprimidos.
- FIG. 10 es un diagrama que ilustra el efecto que tiene la adición de un agente de disgregación sobre la resistencia a la tensión de comprimidos.
- FIG. 11 es un diagrama que explica la Energía de Expansión (EE) y la Energía de Ciclo (CE).
- 30 FIG. 12 es un diagrama que ilustra una fotografía al microscopio electrónico de barrido de un polvo a granel de una hidroxipropilcelulosa HPC L.
- FIG. 13 es un diagrama que ilustra una fotografía al microscopio electrónico de barrido de micropartículas de hidroxipropilcelulosa obtenidas a partir de una solución acuosa al 2% en el Ejemplo 1.
- 35 FIG. 14 es un diagrama que ilustra una fotografía al microscopio electrónico de barrido de micropartículas de hidroxipropilcelulosa obtenidas a partir de una solución acuosa al 10% en el Ejemplo 3.
- FIG. 15 es un diagrama que ilustra una fotografía al microscopio electrónico de barrido de micropartículas de hidroxipropilcelulosa obtenidas a partir de una solución acuosa al 20% en el Ejemplo 3.
- FIG. 16 es un diagrama que ilustra una fotografía al microscopio electrónico de barrido de micropartículas de hidroxipropilcelulosa obtenidas a partir de una solución acuosa al 20% en el Ejemplo 4.
- 40 FIG. 17 es un diagrama que ilustra una fotografía al microscopio electrónico de barrido de micropartículas de hidroxipropilcelulosa obtenidas en el Ejemplo comparativo 1.
- FIG. 18 es un diagrama que ilustra una fotografía al microscopio electrónico de barrido de micropartículas de hidroxipropilcelulosa obtenidas en el Ejemplo comparativo 2.
- 45 FIG. 19 es un diagrama que ilustra la dureza y tiempo de disgregación de comprimidos que contienen lactosa y almidón de maíz obtenidos en el Ejemplo 6, el Ejemplo 7 y en el Ejemplo comparativo 3.
- FIG. 20 es un diagrama que ilustra la distribución del tamaño de partículas de micropartículas de hidroxipropilcelulosa SSL2.

FIG. 21 es un diagrama que ilustra la dureza y tiempo de disgregación de comprimidos que contienen paracetamol, lactosa y almidón de maíz obtenidos en el Ejemplo 8 y en el Ejemplo comparativo 4.

FIG. 22 es un diagrama que ilustra la dureza y tiempo de disgregación de comprimidos que contienen micropartículas de hidroxipropilcelulosa, glucosamina y un éster de azúcar obtenidos en el Ejemplo 9.

5 Modos para llevar a cabo la invención

El método de producción de micropartículas de hidroxialquilcelulosa de acuerdo con la presente invención incluye generar una onda de choque por impulsos y suministrar una solución acuosa de hidroxialquilcelulosa a la región de generación de onda de choque por impulsos, triturando y secando de este modo la solución acuosa de hidroxialquilcelulosa. Un aparato de triturado y secado que contiene un combustor por impulsos y un orificio de suministro de materia prima dispuestos cercanos a la salida del conducto de escape del combustor por impulsos puede usarse de forma favorable en este método de producción. Un aparato de triturado y secado que contiene un combustor por impulsos y un orificio de suministro de materia prima dispuestos cercanos a la salida del conducto de escape del combustor por impulsos, y que también contiene un dispositivo de regulación de gas que ajusta de forma alternativa el número de Reynolds de partículas del gas de escape desde el combustor por impulsos que rodea las partículas de la materia prima suministrada para aplicar las ondas no lineales generadas de forma continua a la materia prima puede usarse de forma particularmente favorable.

La hidroxialquilcelulosa usada en la presente invención se obtiene, por ejemplo, haciendo reaccionar hidróxido de sodio con una celulosa materia prima para formar una celulosa alcalina, y llevando a cabo a continuación una reacción de sustitución entre la celulosa alcalina y un óxido de etileno. Después de la reacción de sustitución, se añade a la solución de reacción un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico para neutralizar el hidróxido de sodio, y el producto puede purificarse seguidamente. Como resultado de la reacción de sustitución, parte o todos los grupos $-OH$ en las unidades de anillo de glucosa la celulosa están sustituidos con grupos $-O-(R-O)_m-H$. Aquí, R representa un grupo alquileo divalente, m es un número natural igual o mayor que 1.

Ejemplos de óxidos de alquileo que pueden usarse en la reacción de sustitución incluyen óxido de etileno y óxido de propileno. De estos, puede usarse de forma particularmente favorable en la presente invención óxido de propileno. Cuando la reacción de sustitución se lleva a cabo usando óxido de propileno, se obtiene una hidroxipropilcelulosa.

La hidroxialquilcelulosa suministrada en la forma de una solución acuosa tiene un contenido en grupos hidroxialquilo que varía en un intervalo de 53 a 78% en peso. Además, la hidroxialquilcelulosa es hidroxipropilcelulosa.

Por otro lado, la hidroxialquilcelulosa suministrada como una solución acuosa tiene una viscosidad a $20^{\circ}C$ para una solución acuosa al 2% que está preferiblemente en un intervalo de 2,0 a 20,0 mPa·s, y más preferiblemente en un intervalo de 2,0 a 10,0 mPa·s.

La solución acuosa de hidroxialquilcelulosa suministrada a la región de generación de ondas de choque por impulsos tiene una concentración que está preferiblemente en un intervalo de 1 a 30% en peso, más preferiblemente de 1 a 20% en peso, aún más preferiblemente de 1 a 10% en peso, y lo más preferiblemente de 1 a 5% en peso.

Las ondas de choque por impulsos (en lo sucesivo también denominadas como "chorro por impulsos" o "ondas no lineales") son ondas de presión sónica ultra alta generadas en asociación con la combustión del combustor por impulsos. Estas ondas de presión sónica ultra alta superan típicamente 150 dB. El combustor por impulsos tiene una cámara de combustión y un conducto de escape. Se suministran aire y un combustible a la cámara de combustión a través de respectivas tuberías de suministro para formar un gas de mezcla. Tras la activación, una bujía prende el gas de mezcla en la cámara de combustión. Como resultado de la combustión del gas de mezcla, la presión en el gas de combustión aumenta, y dicho gas a alta presión se inyecta a chorro desde el conducto de escape a alta velocidad. Incluso después de completarse la combustión, la acción de inercia causa que continúe el chorro. El chorro de gases de combustión provoca una presión negativa en el interior de la cámara de combustión y, como resultado, son succionados aire nuevo y combustible en la cámara de combustión y el gas de combustión a alta temperatura en el interior del conducto de escape fluye de nuevo a la cámara de combustión. Una vez que la temperatura del combustor por impulsos ha aumentado como resultado de la operación continua, y el gas de combustión ha alcanzado una temperatura suficientemente alta, el gas de mezcla nuevo succionado en la cámara de combustión se autoenciende debido al flujo de retorno del gas de combustión, y el combustor por impulsos opera bajo una "combustión por impulsos" continua por así decirlo, en la que se producen explosiones repetidamente, a una velocidad entre cien y varias decenas de veces a varios cientos por segundo, incluso sin el uso de la bujía. Disponiendo un orificio de suministro de materia prima cerca de la salida del conducto de escape del combustor por impulsos, a saber bien en el interior o el exterior del extremo del conducto de escape, y suministrando la solución acuosa de hidroxialquilcelulosa que representa el material a secar a través del orificio de soporte de materia prima, el material a secar es triturado así como secado mediante una separación sólido-líquido debida a la acción de las ondas de choque por impulsos. Las ondas de choque por impulsos combinan una onda de presión sónica alta con una corriente de aire caliente generada por la combustión. Como resultado, el material a secar puede dispersarse en partículas muy finas y secarse de forma instantánea a medida que la capa límite de aire en la superficie de las

partículas es destruida y toda humedad en la vecindad de la superficie de las partículas es eliminada. Estas ondas de choque por impulsos también se describen en el Documento de patente 5 y el Documento de patente 6.

5 En la presente invención, el "número de Reynolds de partículas" es una cantidad adimensional que, basándose en la diferencia en la velocidad entre una partícula y un gas circundante, representa la relación entre la fuerza viscosa impartida por el gas y la fuerza de inercia del gas. Con el fin de conseguir una configuración que permita que el número de Reynolds se altere, se operan el volumen de suministro de combustible, el volumen de aire primario (el volumen de aire para la combustión), el volumen de aire secundario (el volumen de aire en el gas de combustión o el volumen de aire soplado alrededor del gas de combustión), el volumen de suministro de materia prima o el modo de suministro de la materia prima. El modo de suministro de la materia prima incluye, por ejemplo, la presión de inyección en aquellos casos en los que la materia prima es inyectada a través de una boquilla, la presión y volumen de aire o similar inyectado con la materia prima, y el tamaño de partículas de la materia prima (tamaño de partículas primario) en el momento de la inyección que se determina por las propiedades anteriores. No hay limitaciones particulares en el dispositivo de regulación del gas que ajuste de forma alternativa el número de Reynolds de partículas, y puede usarse cualquier otro dispositivo que permita alterar el volumen de suministro de combustible, volumen de aire primario, volumen de aire secundario, volumen de suministro de materia prima o modo de suministro de la materia prima.

20 La temperatura del gas de escape en la región a la cual la solución acuosa de hidroxialquilcelulosa es suministrada está preferiblemente en un intervalo de 50 a 100°C, y más preferiblemente en un intervalo de 70 a 90°C. Si la temperatura del gas de escape es demasiado elevada, entonces es más posible la degradación térmica de la hidroxialquilcelulosa. Si la temperatura del gas de escape es demasiado baja, entonces la eficiencia de la trituración y secado tiende a deteriorarse.

25 Las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de la presente invención tienen un tamaño de partículas promedio en volumen que es al menos 0,1 µm pero menor de 15 µm, más preferiblemente al menos 0,1 µm pero menor de 10 µm, y aún más preferiblemente al menos 1 µm pero menor de 9 µm. Aunque no hay limitaciones particulares respecto de la forma de las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de la presente invención, se prefiere una forma esférica o una forma esférica aplastada, a saber, una forma sustancialmente sin porciones angulares y que tiene una superficie general redondeada. El tamaño de partículas promedio en volumen se refiere al tamaño de partículas D_{50} en el punto en el que el volumen acumulado alcanza el 50% en una distribución de tamaño de partículas obtenido llevando a cabo medidas usando un dispositivo de medida de la distribución del tamaño de partículas de difusión láser (por ejemplo, LDSA-2400 fabricado por Tonichi Computer Applications K.K.) bajo condiciones que incluyen presión de aire de 3,0 kgf/cm² y una longitud focal de 100 mm. Además, la forma de las partículas puede confirmarse por observación usando un microscopio electrónico de barrido (por ejemplo, JSM-7330 fabricado por Jeol Ltd.).

35 En las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de la presente invención, el contenido en grupo hidroxialquilo (-(R-O)_m-H) está preferiblemente en un intervalo de 40 a 80% en peso, y más preferiblemente de 53 a 78% en peso. Siempre que el contenido en grupo hidroxialquilo esté en este intervalo, puede obtenerse más fácilmente una preparación sólida que tiene excelentes propiedades de resistencia a la tensión y disgregación. La forma de las partículas tiende a hacerse más parecida a una forma esférica a medida que disminuye el contenido en grupo hidroxialquilo. El contenido de grupo hidroxialquilo puede determinarse usando el método descrito en USP24 (Farmacopea de los Estados Unidos) o un método de acuerdo con el método descrito en el Documento de patente 7. Además, las micropartículas de hidroxialquilcelulosa son preferiblemente micropartículas de hidroxipropilcelulosa.

40 Las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de la presente invención tienen una viscosidad a 20°C para una solución acuosa al 2% de las micropartículas de hidroxialquilcelulosa que está en un intervalo de 2,0 a 20,0 mPa·s, y más preferiblemente en un intervalo de 2,0 a 10,0 mPa·s. La viscosidad es un indicador del grado de polimerización de la hidroxialquilcelulosa. Siempre que la viscosidad esté en el tipo de intervalo especificado anterior, la facilidad para trabajar asociada con los gránulos o comprimidos obtenidos o similares es favorable. Una mayor viscosidad tiende a dar lugar a una resistencia a la tensión ligeramente menor para la preparación sólida obtenida. Una viscosidad menor tiende a dar lugar a un menor tiempo de disgregación para la preparación sólida obtenida.

50 Las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de la presente invención pueden usarse como un material base aglutinante o de moldeo para la adición a preparaciones sólidas tales como gránulos o comprimidos (incluyendo comprimidos revestidos de azúcar, comprimidos revestidos de película, comprimidos sublinguales y comprimidos disgregables oralmente), como un aglutinante para producir cerámica, como un agente de película o revestimiento, y también como un modificador de la viscosidad, un dispersante o un agente de pegajosidad o similares. Entre estas posibles aplicaciones, las micropartículas de hidroxialquilcelulosa de la presente invención se usan preferiblemente en preparaciones sólidas tales como gránulos o comprimidos (incluyendo comprimidos revestidos de azúcar, comprimidos revestidos de película, comprimidos sublinguales y comprimidos disgregables oralmente), y se usan de forma particularmente preferible en preparaciones sólidas preparadas por métodos de compresión directa en seco.

60 Una preparación sólida de la presente invención se prepara formulando micropartículas de hidroxialquilcelulosa de la presente invención que tiene las propiedades antes citadas. En la presente invención, una preparación sólida se refiere a gránulos o comprimidos (incluyendo comprimidos revestidos de azúcar, comprimidos revestidos de película, comprimidos sublinguales y comprimidos disgregables oralmente), o similares, y la preparación sólida de la presente

invencción es preferiblemente un comprimido (incluyendo comprimidos revestidos de azúcar, comprimidos revestidos de película, comprimidos sublinguales y comprimidos disgregables oralmente). La preparación sólida contiene típicamente un agente principal como componente medicinal, y también incluye aditivos tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes de liberación sostenida, materiales base, colorantes, reguladores del pH, tampones de pH, tensioactivos, estabilizadores, acidificantes, saborizantes y fragancias, fluidificadores, refrescantes, edulcorantes, potenciadores del sabor y potenciadores del dulzor según se requiera. En la preparación sólida de la presente invencción, las micropartículas de hidroxialquilcelulosa están típicamente incluidas como un material que tiene la función de un aglutinante o material base.

Ejemplos del agente principal incluyen medicamentos, compuestos agroquímicos y componentes alimentarios saludables y similares. Ejemplos de los medicamentos incluyen analgésicos, analgésicos antipiréticos, medicamentos para el tratamiento de cefaleas, antitusígenos, expectorantes, sedantes, antiespasmódicos, antihistamínicos, agentes antialérgicos, agentes antiplasmina, broncodilatadores, medicamentos para el tratamiento del asma, medicamentos para el tratamiento de la diabetes, medicamentos para el tratamiento de enfermedad hepática, medicamentos para el tratamiento de úlceras, medicamentos para el tratamiento de gastritis, digestivos, activadores de la motilidad gastrointestinal, medicamentos para el tratamiento de la hipertensión, medicamentos para el tratamiento de angina, agentes antihipertensores, medicamentos para el tratamiento de la hipotensión, medicamentos para el tratamiento de hiperlipidemia, medicamentos hormonales, antibióticos, medicamentos antivíricos, medicamentos sulfa, medicamentos antiinflamatorios, medicamentos para siconeurosis, agentes reductores de la presión intraocular, antieméticos, medicamentos antidiarreicos, medicamentos para el tratamiento de gota, medicamentos para el tratamiento de arritmia, vasoconstrictores, digestivos, medicamentos para inducir el sueño o la hipnosis, simpatolíticos, medicamentos para el tratamiento de anemia, medicamentos antiepilépticos, agentes para el vértigo, medicamentos para el tratamiento de desequilibrios, medicamentos para el tratamiento de tuberculosis, medicamentos para el tratamiento de déficit vitamínico, medicamentos para el tratamiento de demencia, medicamentos para el tratamiento de enuresis, agentes contra el mareo, bactericidas orales, parasiticidas, vitaminas, aminoácidos y minerales. Entre los componentes medicinales, los componentes de medicamentos en bruto presentan peor capacidad de moldeo del comprimido y, por tanto, se prefiere la aplicación de la preparación sólida de la presente invencción.

Ejemplos de los compuestos agroquímicos incluyen agentes antibacterianos, agentes antivíricos, fungicidas, miticidas, insecticidas, nematocidas, venenos para ratas, herbicidas, reguladores del crecimiento de plantas, fertilizantes y agentes para reducir los efectos perjudiciales de los medicamentos.

No hay limitaciones en cuanto a los componentes alimenticios para la salud, con tal que sean sustancias que se van a formular con el fin de potenciar la salud, y ejemplos específicos de los mismos incluyen polvo de zumos de verduras verdes, alglicona, agárico, bufera, astaxantina, acerola, aminoácidos (tales como valina, leucina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, histidina, cistina, tirosina, arginina, alanina, ácido aspártico, alga en polvo, glutamina, ácido glutámico, glicina, prolina y serina), ácido algínico, extracto de Ginkgo biloba, péptidos de sardinas, turmérico, ácido urónico, equinácea, ginseng siberiano, oligosacáridos, ácido oleico, nucleoproteínas, péptidos de pez listado secos, catequina, potasio, calcio, carotenoides, garcinia cambogia, L-carnitina, quitosano, ácido linoléico conjugado, aloe candelabro, extracto de *Gymnema sylvestre*, ácido cítrico, *Orthosiphon stamineus*, glicéridos, glicenol, glucagón, glutamina, glucosamina, L-glutamina, clorella, extracto de arándano, *Uncaria tomentosa*, germanio, enzimas, extracto de ginseng coreano, coenzima Q10, colágeno, péptidos de colágeno, forskolina, condroitina, cáscara de psyllium en polvo, extracto de espinillo blanco, saponina, lípidos, L-cistina, extracto de albahaca japonesa, citrimax, ácidos grasos, fitoesteroides, extractos de semillas, espirulina, escualeno, *Salix alba*, ceramida, selenio, extracto de hipérico, isoflavonas de soja, saponina de soja, péptidos de la soja, lecitina de soja, monosacáridos, proteínas, extracto de árbol casto, hierro, cobre, ácido docosahexaenoico, tocotrienol, nattoquinasa, extracto de cultivo de *Bacillus natto*, niacina sódica, ácido nicotínico, disacáridos, bacterias de ácido láctico, ajo, palma enana, brotes de arroz, extracto de cebada perlada, extractos de hierbas, extracto de valeriana, ácido pantoténico, ácido hialurónico, biotina, picolinato de cromo, vitaminas A y A2, vitaminas B1, B2 y B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K, hidroxitirosol, bifidobacterias, levadura de cerveza, fructooligosacáridos, flavonoides, extracto de rusco, cohosh negro, arándanos, extracto de ciruela, proantocianidina, proteínas, propóleo, bromelaína, probióticos, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, β -caroteno, péptidos, extracto de cartamo, extracto de *Grifola frondosa*, extracto de maca, magnesio, *Silybum marianum*, manganeso, mitocondria, minerales, mucopolisacáridos, melatonina, *Fomes yucatanensis*, extracto de meliloto en polvo, molibdeno, polvos de verduras, ácido fólico, lactosa, licopeno, ácido linoleico, ácido lipoico, fósforo, luteína, lecitina, ácido rosmarínico, jalea real, DHA y EPA.

Entre los aditivos anteriores, ejemplos de excipientes que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen oligosacáridos (tales como lactosa), azúcares, almidones, almidones procesados, alcoholes de azúcar (tales como manitol, sorbitol, xilitol y lactitol), sales de ácidos inorgánicos, sulfato de calcio y complejos y óxidos de silicato de magnesio. Ejemplos específicos de excipientes de sales inorgánicas incluyen sales fosfóricas tales como difosfato de calcio dihidratado e hidrosulfatos.

Ejemplos de aglutinantes que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen povidona, lactosa, almidones, almidones procesados, azúcares, goma arábiga, goma tragacanto, goma guar, pectina, aglutinantes a base de ceras, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolividona, gelatina y alginato de

sodio.

Ejemplos de disgregantes que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, carboximetil almidón sódico, almidón de maíz e hidroxipropilcelulosa de calidad poco sustituida.

- 5 Ejemplos de lubricantes que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio, talco, cera de carnauba, aceites vegetales hidrogenados, aceites minerales, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio y ésteres de ácidos grasos de la sacarosa (de ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido oleico, ácido láurico, ácido behénico y ácido erúxico y similares).

- 10 Ejemplos de agentes de liberación sostenida que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen alginato de sodio, polímeros de carboxivinilo y polímeros basados en ácido acrílico, tales como copolímero RS de metacrilato de aminometilo (Eudragit RS (nombre de producto), fabricado por Rohm Pharma GmbH) y suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo (Eudragit NE (nombre de producto, fabricado por Rohm Pharma GmbH).

- 15 Ejemplos de materiales base que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen materiales base de revestimiento de azúcar, materiales base de revestimiento de película solubles en agua, materiales base de revestimiento de película entéricos y materiales base de revestimiento de película de liberación sostenida.

Ejemplos de materiales base de revestimiento de azúcar incluyen azúcar blando blanco, talco, carbonato de calcio precipitado, fosfato de calcio, sulfato de calcio, gelatina, goma arábica, polivinilpirrolidona y pululano.

- 20 Ejemplos de materiales base de revestimiento de película soluble en agua incluyen: compuestos poliméricos sintéticos tales como poli(alcohol vinílico), copolímeros de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol, copolímeros de poli(alcohol vinílico)-ácido acrílico-metacrilato de metilo, polivinil acetal dietilaminoacetato, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, polivinilpirrolidona y macrogol; y polisacáridos tales como pululano.

- 25 Ejemplos de materiales base de revestimiento de película entérica incluyen: derivados de ácido acrílico tales como copolímero L de ácido metacrilóico, copolímero LD de ácido metacrílico y copolímero S de ácido metacrílico; y materiales naturales tales como goma laca.

Ejemplos de materiales base de revestimiento de película de liberación sostenida incluyen derivados de ácido acrílico tales como copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo y emulsión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo.

- 30 Ejemplos de colorantes que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen colorantes alimentarios tales como amarillo alimentario número 5, rojo alimentario número 2 y azul alimentario número 2, colorantes laca alimentarios y sequióxido de hierro.

- 35 Ejemplos de reguladores del pH que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen cualquier compuesto para uso farmacéutico, y ejemplos específicos de los mismos incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido glutárico, ácido salicílico y ácido tartárico y sales de los mismos.

Ejemplos de tampones de pH que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen tampones basados en amina y tampones basados en carbonato.

- 40 Ejemplos de tensioactivos que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen laurilsulfato de sodio, polisorbato 80, aceite hidrogenado y polioxietilenglicol (160) y polioxipropilenglicol (30).

Ejemplos de estabilizadores que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen tocoferol, edetato tetrasódico, nicotinamida y ciclodextrinas.

Ejemplos de acidificantes que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico y ácido ascórbico.

- 45 Ejemplos de saborizantes y fragancias que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen: diversas fragancias de frutas, tales como de fresa, o yogur; esencia de limón, esencia de naranja y mentol.

Ejemplos de fluidificadores que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen ácido silícico anhidro ligero, dióxido de silicona hidratado y talco.

- 50 Ejemplos de refrescantes que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen compuestos a base de terpeno (tales como alcohol monoterpénico) tales como mentol, alcanfor y borneol.

5 Ejemplos de edulcorantes que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen: edulcorantes artificiales y naturales, tales como aspartamo, acesulfamo potásico, sacarina, sacarina sódica, sucralosa, edulcorantes de azúcares (tales como xilosa, ribosa, glucosa, manosa, galactosa, fructosa, dextrosa, sacarosa, maltosa y almidones parcialmente hidrogenados (tales como jarabe de maltitol y jarabe de maíz sólido)), alcoholes de azúcares (tales como sorbitol, xilitol, manitol y glicerina), y combinaciones de los mismos.

Ejemplos de potenciadores del sabor que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen ácido glutámico, ácido inosínico y sales de los mismos.

Ejemplos de potenciadores del dulzor que pueden añadirse además de la hidroxialquilcelulosa incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, sales de ácido orgánico y sales fosfóricas.

10 No hay limitaciones particulares en la cantidad de las micropartículas de hidroxialquilcelulosa en la preparación sólida de la presente invención, pero la cantidad está preferiblemente en un intervalo de 0,5 a 15% en peso, y más preferiblemente de 1 a 10% en peso, de la preparación sólida.

15 No hay limitaciones particulares en el método de producción de la preparación sólida. Ejemplos de los mismos incluyen: un método en el que un excipiente, un disgregante y similares se añaden a, y se mezclan con el agente principal, se añade un aglutinante (las micropartículas de hidroxialquilcelulosa) a, y se amasan con la mezcla, la mezcla amasada se granula usando un granulador, los gránulos resultantes se secan y clasifican, se mezcla un lubricante tal como estearato de magnesio con los gránulos clasificados, y a continuación la mezcla resultante se somete a compresión de los comprimidos (a saber, un método compresión de gránulos por vía húmeda o un método de compresión de gránulos por vía seca); y un método en el que el agente principal se mezcla con un excipiente y un material base (las micropartículas de hidroxialquilcelulosa), se mezcla un lubricante con lo anterior, y la mezcla resultante se somete a continuación a compresión de los comprimidos (a saber, un método de compresión directa por vía seca). Entre los métodos, en la presente invención se emplea preferiblemente el método de compresión directa por vía seca o un método de compresión de gránulos por vía seca.

EJEMPLOS

25 La presente invención se describe a continuación con más detalle basándose en una serie de ejemplos. Sin embargo, la presente invención no queda limitada en modo alguno por estos ejemplos.

En el siguiente ejemplos, las propiedades físicas se evaluaron usando los métodos descritos a continuación.

30 Se mezclaron entre sí minuciosamente para obtener una preparación A 10% en peso de micropartículas de hidroxipropilcelulosa o un polvo a granel, 0,5% de una sílice (SYLYSIA 350, fabricada por Fuji Silysia Chemical Ltd.), 1% en peso de estearato de magnesio y 88,5% en peso de eritritol.

35 Un mortero que tenía un diámetro de 8 mm que se había lubricado externamente usando una suspensión en acetona de estearato de magnesio (10 mg/ml) se rellenó con 200 mg de la preparación A antes citada, y se usó una máquina de ensayos de tensión y compresión (AUTOGRAPH, fabricada por Shimadzu Corporation) para comprimir la preparación bajo condiciones que incluyen una presión de compresión de 100 MPa y una velocidad de compresión de 10 mm/minuto. Se determinaron la energía de ciclo (CE) y la energía de expansión (EE), y se calculó el valor EE/CE (%) usando la fórmula siguiente.

$$EE/CE (\%) = [(Energía \text{ de Expansión}) / (Energía \text{ de Ciclo})] \times 100$$

La región B en la FIG. 11 corresponde con EE, y la región compuesta por la combinación de A y B corresponde con CE.

40 Un mortero que tenía un diámetro de 8 mm se rellenó con 200 mg de la preparación A, se usó un analizador de proceso de compresión (Tab-All, fabricado por Okada Seiko Co., Ltd.) para comprimir la preparación bajo condiciones que incluyen una presión de compresión de 200 MPa y una velocidad de compresión de 10 spm, y se determinó la presión de deformación plástica basándose en la ecuación de Heckel. Esta prueba proporcionó un comprimido A.

45 [Ecuación de Heckel]

$$\ln(1/(1-D)) = KxP+A$$

50 D representa la densidad relativa aparente, P representa la presión de compresión (MPa), K representa la pendiente de la porción de línea recta obtenida representando la presión de compresión P en un eje x y el valor de $\ln(1/(1-D))$ en un eje y, y A representa el valor obtenido cuando la porción de línea recta se extrapola al punto en el que la presión de compresión P = 0 MPa (a saber, la intersección del eje y de la línea recta extrapolada). La presión de deformación plástica se calcula como el valor de 1/K.

Para el comprimido A, se usó un medidor de dureza de comprimido tipo célula de carga (PORTABLE CHECKER PC-30, fabricado por Okada Seiko Co., Ltd.) para medir la dureza bajo condiciones que incluyen velocidad de

fractura de 30 mm/minuto (en la dirección del diámetro, y la resistencia a la tensión del comprimido se calculó usando la siguiente ecuación.

$$TS = 2P/(\pi DT)$$

5 TS representa la resistencia a la tensión (MPa) del comprimido, P representa la dureza (N) del comprimido, π es la relación de la circunferencia a diámetro, D representa el diámetro (mm) del comprimido, y T representa el grosor (mm) del comprimido.

Adicionalmente, de acuerdo con el método de prueba de disgregación prescrito en la edición décimo quinta de la Farmacopea Japonesa, se colocaron 200 mg del comprimido en agua purificada a 37°C, y se midió el tiempo de disgregación.

10 Ejemplo 1 (Preparación de micropartículas de hidroxialquilcelulosa)

15 Un polvo a granel de hidroxipropilcelulosa que se adapta a la Farmacopea Japonesa ("HPC L" fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., viscosidad a 20°C de una solución acuosa al 2%: 6,0 a 10,0 mPa·s) se disolvió en agua para preparar soluciones acuosas que tienen concentraciones de 1%, 2%, 5% y 10% respectivamente. El polvo a granel de la hidroxipropilcelulosa HPC L tenía un tamaño de partículas promedio en volumen de 103,6 μ m y era amorfo (véase la FIG. 12).

Cada una de las soluciones acuosas de hidroxipropilcelulosa anteriores se suministró a un aparato de triturado y secado que tiene un combustor por impulsos (HYPULCON, fabricado por Ohkawara Kakohki Co., Ltd.), y el chorro por impulsos se aplicó a la solución acuosa para conseguir la trituración y secado. La temperatura del gas de escape en la región a la cual la solución acuosa se suministra se fijó a 80°C.

20 Este triturado y secado proporcionó micropartículas de hidroxipropilcelulosa. Estas micropartículas eran todas formas esféricas ligeramente aplanadas (véase la FIG. 13). Los tamaños de partículas D_{16} , D_{50} y D_{84} de cada muestra de micropartículas fueron como se muestra en la Tabla 1. La viscosidad a 20°C de una solución acuosa al 2% de las micropartículas de hidroxipropilcelulosa obtenida fue la misma que la del polvo a granel en cada caso, confirmando que no se ha producido degradación térmica de la hidroxipropilcelulosa durante el proceso de secado.

25 [Tabla 1]

Tabla 1

	Tamaño de partículas [μ m]		
	D_{16}	D_{50}	D_{84}
Ejemplo 1			
Polvo a granel HPC L	41,0 \pm 2,4	103,6 \pm 6,7	192,9 \pm 14,7
Solución acuosa al 1%	3,6 \pm 0,5	7,2 \pm 0,6	12,2 \pm 1,3
Solución acuosa al 2%	3,8 \pm 0,2	6,5 \pm 0,5	9,7 \pm 0,8
Solución acuosa al 5%	3,9 \pm 0,4	6,0 \pm 0,3	8,7 \pm 0,3
Solución acuosa al 10%	2,9 \pm 0,1	5,5 \pm 0,2	8,6 \pm 0,6

Ejemplo 2

30 Con la excepción de reemplazar la solución acuosa al 2% de la hidroxipropilcelulosa del Ejemplo 1 por una solución acuosa al 2% de una hidroxipropilcelulosa ("HPC SL" fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., viscosidad a 20°C de la solución acuosa al 2%: 3,0 a 5,9 mPa·s), se obtuvieron micropartículas de hidroxipropilcelulosa usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1. Los tamaños de partículas D_{16} , D_{50} y D_{84} de las micropartículas fueron como se muestra en la Tabla 2. Las micropartículas eran formas esféricas ligeramente aplanadas. La viscosidad a 20°C de una solución acuosa al 2% de las micropartículas de hidroxipropilcelulosa obtenidas fue la misma que la del polvo a granel. El polvo a granel de la hidroxipropilcelulosa HPC SL tenía un tamaño de partículas
35 promedio en volumen de 83,3 μ m y tenía una forma irregular angular.

Ejemplo 3

5 Con la excepción de usar soluciones acuosas al 10% o 20% de la hidroxipropilcelulosa (“HPC L” fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., viscosidad a 20°C de una solución acuosa al 2%: 6,0 a 10,0 mPa·s), se obtuvieron micropartículas de hidroxipropilcelulosa usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1. Los tamaños de partículas D_{16} , D_{50} y D_{84} de las micropartículas fueron como se muestra en la Tabla 2. Las micropartículas tuvieron formas esféricas ligeramente aplanadas (véase la FIG. 14 y FIG. 15). La viscosidad a 20°C de una solución acuosa al 2% de las micropartículas de hidroxipropilcelulosa obtenidas fue la misma que la del polvo a granel.

[Tabla 2]

10

Tabla 2

	Tamaño de partículas [μm]		
	D_{16}	D_{50}	D_{84}
Ejemplo 2			
Polvo a granel HPC SL	$33,4 \pm 1,7$	$83,3 \pm 3,3$	$160,6 \pm 5,4$
Solución acuosa al 2%	$3,9 \pm 0,2$	$7,5 \pm 0,7$	$12,6 \pm 2,9$
Ejemplo 3			
Solución acuosa al 10%	$6,1 \pm 0,1$	$11,6 \pm 0,7$	$23,6 \pm 1,5$
Solución acuosa al 20%	$7,1 \pm 0,2$	$13,9 \pm 1,3$	$26,6 \pm 4,9$

Ejemplo 4

15 Con la excepción de reemplazar la solución acuosa al 20% de la hidroxipropilcelulosa del Ejemplo 3 por una solución acuosa al 20% de una hidroxipropilcelulosa (“HPC SSL” fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., viscosidad a 20°C de una solución acuosa al 2%: 2,0 a 2,9 mPa·s), se obtuvieron micropartículas de hidroxipropilcelulosa usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 3. Los tamaños de partículas D_{16} , D_{50} y D_{84} de las micropartículas fueron como se muestra en la Tabla 3. Las micropartículas tenían formas esféricas ligeramente aplanadas (véase la FIG. 16). La viscosidad a 20°C de una solución acuosa al 2% de las micropartículas de hidroxipropilcelulosa obtenidas fue la misma que la del polvo a granel. El polvo a granel de la hidroxipropilcelulosa HPC SSL tenía una forma irregular angular.

20

Ejemplo comparativo 1

25 Una solución acuosa al 1% de hidroxipropilcelulosa (“HPC L” fabricada por Nippon Soda Co., Ltd., viscosidad a 20°C de una solución acuosa al 2%: 6,0 a 10,0 mPa·s) se secó a 150°C usando un método de secado por pulverización. Este secado proporcionó una hidroxipropilcelulosa SD1. La forma de la SD1 se mostró en la FIG. 17. Los tamaños de partículas D_{16} , D_{50} y D_{84} de SD1 fueron como se muestra en la Tabla 3.

25

Ejemplo comparativo 2

30 Con la excepción de alterar la concentración de la solución acuosa a 2% y alterar la temperatura de secado usada en el método de secado por pulverización hasta 180°C, se obtuvo una hidroxipropilcelulosa SD2 usando el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo comparativo 1. La forma de la SD2 se mostró en la FIG. 18. Los tamaños de partículas D_{16} , D_{50} y D_{84} de SD2 fueron como se muestra en la Tabla 3.

30

[Tabla 3]

Tabla 3

	Tamaño de partículas [μm]		
	D ₁₆	D ₅₀	D ₈₄
Ejemplo 4			
Solución acuosa al 20%	5,9 \pm 0,6	13,3 \pm 1,9	26,2 \pm 6,3
Ejemplo comparativo 1			
SD1	4,8 \pm 0,1	10,5 \pm 0,6	20,8 \pm 1,3
Ejemplo comparativo 2			
SD2	14,1 \pm 0,5	27,1 \pm 1,6	47,8 \pm 4,3

El polvo a granel de hidroxipropilcelulosa HPC L (en lo sucesivo abreviado como "L"), las micropartículas de hidroxipropilcelulosa que tienen un tamaño promedio de partículas en volumen de 6,5 μm obtenidas en el Ejemplo 1 (en lo sucesivo abreviado como "LM"), el polvo a granel de hidroxipropilcelulosa HPC SL (en lo sucesivo abreviado como "SL"), las micropartículas de hidroxipropilcelulosa que tienen un tamaño promedio de partículas en volumen de 7,5 μm obtenidas en el Ejemplo 2 (en lo sucesivo abreviado como "SLM"), las micropartículas de hidroxipropilcelulosa que tienen un tamaño promedio de partículas en volumen de 11,6 μm obtenidas en el Ejemplo 3 (en lo sucesivo abreviado como "L10"), las micropartículas de hidroxipropilcelulosa que tienen un tamaño promedio de partículas en volumen de 13,9 μm obtenidas en el Ejemplo 3 (en lo sucesivo abreviado como "L20"), el polvo a granel de hidroxipropilcelulosa HPC SSL (en lo sucesivo abreviado como "SSL"), las micropartículas de hidroxipropilcelulosa que tienen un tamaño promedio de partículas en volumen de 13,3 μm obtenidas en el Ejemplo 4 (en lo sucesivo abreviado como "SSL20"), la hidroxipropilcelulosa que tiene un tamaño promedio de partículas de 10,5 μm obtenidas en el Ejemplo comparativo 1 (en lo sucesivo abreviado como "SD1"), y las micropartículas de hidroxipropilcelulosa que tienen un tamaño promedio de partículas en volumen de 27,1 μm obtenidas en el Ejemplo comparativo 2 (en lo sucesivo abreviado como "SD2") se evaluaron en términos de sus propiedades físicas. Los resultados se muestran en las FIG. 1 a FIG. 9.

Basándose en las FIG. 1 y FIG. 2, es evidente que usando las micropartículas de hidroxipropilcelulosa (LM o SLM) de la presente invención, la presión de deformación plástica y el valor EE/CE disminuyen, dando lugar a una facilidad de trabajo más favorable durante la compresión de los comprimidos.

Además, basándose en las FIG. 3 y FIG. 4, es evidente que los comprimidos formados usando micropartículas de hidroxipropilcelulosa (LM o SLM) de la presente invención tuvieron una mayor resistencia a la tensión y un mayor tiempo de disgregación. En la comparación de SL y SLM, las cuales usaron ambas la hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad a 20°C para una solución acuosa al 2% de 3,0 a 5,9 mPa·s, se observó una marcada diferencia en el tiempo de disgregación.

La resistencia a la tensión y el tiempo de disgregación se compararon para comprimidos obtenidos llevando a cabo la compresión de comprimidos a una presión de compresión de 100 MPa y comprimidos obtenidos llevando a cabo la compresión de comprimidos a una presión de compresión de 200 MPa (véase la FIG. 5 y FIG. 6). Es evidente a partir de los resultados que el uso de micropartículas de hidroxipropilcelulosa (LM) de la presente invención proporcionó un aumento significativo en la resistencia a la tensión. Adicionalmente, usando las micropartículas de hidroxipropilcelulosa (LM) de la presente invención, el tiempo de disgregación permanece sin afectar por la presión de compresión. Basándose en los resultados, es evidente que incluso si las condiciones de compresión de los comprimidos fluctúan, la fluctuación en las propiedades de liberación sostenida del comprimidos es improbable.

Adicionalmente, como se muestra en la FIG. 7, aunque los comprimidos formados usando la hidroxipropilcelulosa (SD2) obtenida por un método de secado por pulverización que representa un método de secado típico convencional exhibieron un aumento en la resistencia a la tensión comparados con los comprimidos formados directamente usando el polvo a granel, la resistencia a la tensión todavía fue considerablemente menor que la de los comprimidos formados usando las micropartículas de hidroxipropilcelulosa (LM) de la presente invención.

Como se ilustra en las FIG. 8 y FIG. 9, es evidente que la resistencia y el tiempo de disgregación de los comprimidos era alterable ajustando la viscosidad a 20°C de una solución acuosa al 2% de las micropartículas y/o la concentración de la solución acuosa suministrada al proceso de trituración y secado.

Ejemplo 5

Se mezclaron minuciosamente entre sí para obtener las preparaciones B-1, B-2 y B-3, respectivamente 3% en peso de micropartículas de hidroxipropilcelulosa (LM), 0,5% en peso una sílice (SYLYSIA 350, fabricada por Fuji Silysia Chemical Ltd.), 1% en peso de estearato de magnesio, 10% en peso, 15% en peso o 20% en peso de crospovidona (disgregante), y 85,5% en peso, 80,5% en peso o 75,5% en peso de eritritol.

Con la excepción de usar las preparaciones B-1, B-2 y B-3, se obtuvieron comprimidos B-1, B-2 y B-3 usando el mismo procedimiento descrito antes para el método de producción del comprimido A. Para cada uno de los comprimidos, se determinó la resistencia a la tensión del comprimido usando el mismo procedimiento descrito antes. Los resultados se muestran en la FIG. 10. Es evidente que la adición del disgregante aumenta aún más la resistencia a la tensión. Adicionalmente, las preparaciones B-1, B-2 y B-3 tienen cada una un tiempo de disgregación igual o menor a 30 segundos en la prueba de disgregación descrita antes.

Ejemplo 6 y Ejemplo comparativo 3

Se mezclaron entre sí minuciosamente para obtener una preparación C 10% en peso de una hidroxipropilcelulosa, 63% en peso de lactosa (Dailactose S, fabricada por Freund Corporation), 27% en peso de un almidón de maíz (Corn Starch W, fabricado por Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.) y 0,5% en peso de estearato de magnesio (en porcentaje exterior). Con la excepción de usar la preparación C, se obtuvo un comprimido C usando el mismo procedimiento descrito antes para el método de producción del comprimido A. Para el comprimido C, se determinaron la dureza y el tiempo de disgregación del comprimido usando los mismos procedimientos descritos antes. Estos resultados se muestran en la FIG. 19.

Para la hidroxipropilcelulosa, se usaron, respectivamente, micropartículas de hidroxipropilcelulosa L2 que tienen un tamaño de partículas promedio en volumen de 12 μm obtenidas usando el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 3, micropartículas de hidroxipropilcelulosa SSL2 que tienen un tamaño de partículas promedio en volumen de 12 μm obtenidas usando el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 4, y una hidroxipropilcelulosa obtenida haciendo pasar el polvo a granel de hidroxipropilcelulosa HPC L a través de un tamiz de malla 100 (en lo sucesivo abreviado como LB, tamaño de partículas promedio en volumen: 44 μm). La distribución del tamaño de partículas de las micropartículas de hidroxipropilcelulosa SSL2 se muestra en la FIG. 20.

Ejemplo 7

Se mezclaron entre sí minuciosamente para obtener una preparación D 2,5% en peso de una hidroxipropilcelulosa, 73,1% en peso de lactosa (Dailactose S, fabricado por Freund Corporation), 24,4% en peso de un almidón de maíz (Corn Starch W, fabricado por Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.) y 0,5% en peso de estearato de magnesio (en porcentaje exterior). Con la excepción de usar la preparación D, se obtuvo un comprimido D usando el mismo procedimiento descrito antes para el método de producción del comprimido A. Para el comprimido D, se determinaron la dureza y el tiempo de disgregación del comprimido usando los mismos procedimientos descritos antes. Estos resultados se muestran en la FIG. 19.

Para la hidroxipropilcelulosa, se usaron micropartículas de hidroxipropilcelulosa SSL2 que tienen un tamaño de partículas promedio en volumen de 12 μm obtenidas usando el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 4. Es evidente que añadiendo una pequeña cantidad de las micropartículas de hidroxipropilcelulosa SSL2, pueden obtenerse comprimidos que tienen un alto grado de dureza y un tiempo de disgregación corto.

Ejemplo 8

Se mezclaron entre sí minuciosamente para obtener una preparación E 5% en peso de una hidroxipropilcelulosa, 50% en peso de paracetamol (polvo fino, fabricado por Yamamoto Corporation), 31,5% en peso de lactosa (Dailactose S, fabricada por Freund Corporation), 13,5% en peso de un almidón de maíz (Corn Starch W, fabricado por Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.) y 0,5% en peso de estearato de magnesio (en porcentaje exterior). Con la excepción de usar la preparación E, se obtuvo un comprimido E usando el mismo procedimiento descrito antes para el comprimido A. Para el comprimido E, se determinaron la dureza y el tiempo de disgregación del comprimido usando los mismos procedimientos descritos antes. Estos resultados se muestran en la FIG. 21.

Para la hidroxipropilcelulosa, se usaron micropartículas de hidroxipropilcelulosa SL2 que tienen un tamaño de partículas promedio en volumen de 13 μm obtenidas usando el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 2, y a hidroxipropilcelulosa obtenida haciendo pasar el polvo a granel de hidroxipropilcelulosa HPC SL a través de un tamiz de malla 100 (en lo sucesivo abreviado como SLB, tamaño de partículas promedio en volumen: 40 μm).

Ejemplo comparativo 4

Se mezclaron entre sí minuciosamente para obtener una preparación F 50% en peso de paracetamol (polvo fino, fabricado por Yamamoto Corporation), 35% en peso de lactosa (Dailactose S, fabricada por Freund Corporation), 15% en peso de un almidón de maíz (Corn Starch W, fabricado por Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.) y 0,5% en peso

de estearato de magnesio (en porcentaje exterior). Con la excepción de usar la preparación F, se obtuvo un comprimido F usando el mismo procedimiento descrito antes para el método de producción del comprimido A. Para el comprimido F, se determinaron la dureza y el tiempo de disgregación del comprimido usando los mismos procedimientos descritos antes. Estos resultados sin aglutinante se muestran en la FIG. 21.

5 Ejemplo 9

Se mezclaron entre sí minuciosamente para obtener una preparación G 10% en peso de una hidroxipropilcelulosa, 86% en peso de glucosamina (Glucosamine GM, fabricada por Protein Chemical Co., Ltd.) y 4% en peso de un éster de azúcar (S-370F, fabricado por Mitsubishi Chemical Corporation). Con la excepción de usar la preparación G, se obtuvo un comprimido G usando el mismo procedimiento descrito antes para el método de producción del comprimido A. Para el comprimido G, se determinaron la dureza y el tiempo de disgregación del comprimido usando los mismos procedimientos descritos antes. Estos resultados se muestran en la FIG. 22.

Para la hidroxipropilcelulosa, se usaron la hidroxipropilcelulosa LB obtenida haciendo pasar el polvo a granel de hidroxipropilcelulosa HPC L a través de un tamiz de malla 100, y micropartículas de hidroxipropilcelulosa SSL2 que tienen un tamaño de partículas promedio en volumen de 12 µm obtenidas usando el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 4.

15 Ejemplo 10

Se sometieron a una compresión de comprimidos a una presión de compresión de 200 MPa 3 partes en peso de micropartículas de hidroxipropilcelulosa SSL2 que tienen un tamaño de partículas promedio en volumen de 12 µm obtenidas usando el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 4, 1 parte en peso de estearato de magnesio (lubricante), 1 parte en peso de crospovidona (disgregante) y 95 partes en peso de eritritol, proporcionando un comprimido H. Se sometieron a una compresión de comprimidos a una presión de compresión de 200 MPa 3 partes en peso de SSL2, 3 partes en peso de un éster de ácido graso de sacarosa (SE, S-170, fabricado por MITSUBISHIKAGAKU FOODS CORPORATION) (lubricante), 1 parte en peso de crospovidona (disgregante) y 93 partes en peso de eritritol, proporcionando un comprimido I. Se sometieron a una compresión de comprimidos a una presión de compresión de 200 MPa 2 partes en peso de SSL2, 3 partes en peso de un éster de ácido graso de sacarosa (SE, S-170, fabricado por MITSUBISHIKAGAKU FOODS CORPORATION) (lubricante), 1 parte en peso de crospovidona (disgregante) y 94 partes en peso de eritritol, proporcionando un comprimido J. Se sometieron a una compresión de comprimidos a una presión de compresión de 200 MPa 1,5 partes en peso de SSL2, 3 partes en peso de un éster de ácido graso de sacarosa (SE, S-170, fabricado por MITSUBISHIKAGAKU FOODS CORPORATION) (lubricante), 1 parte en peso de crospovidona (disgregante) y 94,5 partes en peso de eritritol, proporcionando un comprimido K.

La resistencia a la tensión, tiempo de disgregación y tiempo de disgregación intraoral para los comprimidos H a K fueron como se muestra en la Tabla 4. El "tiempo de disgregación intraoral" se refiere al tiempo promedio, para seis adultos varones y mujeres, determinado aclarando la boca con agua destilada, colocando un comprimido en la boca y midiendo el tiempo requerido para disgregar el comprimido totalmente sin masticar.

La resistencia a la tensión disminuyó a medida que se redujo la cantidad de micropartículas de hidroxipropilcelulosa, pero incluso para la formulación que contiene 1,5 partes en peso de micropartículas de hidroxipropilcelulosa (comprimido K), se obtuvo una resistencia a la tensión de 1 MPa. El tiempo de disgregación fue sustancialmente el mismo para todas las formulaciones. Adicionalmente, el tiempo de disgregación intraoral para el comprimido K fue aproximadamente 20 segundos. Estos resultados confirman que usando las micropartículas de hidroxipropilcelulosa, podían prepararse comprimidos que tienen excelentes propiedades de disgregación intraoral.

[Tabla 4]

Tabla 4

	Resistencia a la tensión (MPa)	Tiempo de disgregación (segundos)	Tiempo de disgregación intraoral (segundos)
Comprimido H	1,5 ± 0,1	18,8 ± 1,3	45,7 ± 4,6
Comprimido I	1,5 ± 0,1	18,0 ± 0,8	36,5 ± 3,4
Comprimido J	1,2 ± 0,1	17,8 ± 1,5	27,0 ± 4,8
Comprimido K	1,0 ± 0,1	18,0 ± 1,4	21,8 ± 2,7

REIVINDICACIONES

1. Micropartículas de hidroxipropilcelulosa, que tienen un tamaño de partículas promedio en volumen de al menos 0,1 μm pero menor de 15 μm , preferiblemente de al menos 0,1 μm pero menor de 10 μm , caracterizadas por que el contenido en grupos hidroxipropilo está en un intervalo de 53 a 78% en peso.
- 5 2. Las micropartículas de hidroxipropilcelulosa según la reivindicación 1, donde una forma de las micropartículas de hidroxipropilcelulosa es esférica.
3. Las micropartículas de hidroxipropilcelulosa según la reivindicación 1 o 2, donde una solución acuosa al 2% de las micropartículas de hidroxipropilcelulosa tiene una viscosidad a 20°C en un intervalo de 2,0 a 20,0 mPa·s, preferiblemente en un intervalo de 2,0 a 10,0 mPa·s.
- 10 4. Un método de producción de micropartículas de hidroxipropilcelulosa, comprendiendo el método generar una onda de choque por impulsos, y suministrar una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa a una región de generación de ondas de choque por impulsos, triturando y secando de este modo la solución acuosa de hidroxipropilcelulosa, caracterizado por que la hidroxipropilcelulosa suministrada como una solución acuosa tiene un contenido en grupos hidroxipropilo en un intervalo de 53 a 78% en peso.
- 15 5. El método de producción de micropartículas de hidroxipropilcelulosa según la reivindicación 4, caracterizado por que se usa un aparato de triturado y secado, comprendiendo el aparato de triturado y secado un combustor por impulsos, un orificio de suministro de materia prima situado cerca de una salida de un conducto de escape del combustor por impulsos, y un dispositivo de regulación de gas que ajusta de forma modificable un número de Reynolds de partículas de un gas de escape proveniente del combustor por impulsos que rodea las partículas de la
- 20 solución acuosa de hidroxipropilcelulosa suministrada para aplicar ondas no lineales generadas de forma continua a la solución acuosa de hidroxipropilcelulosa suministrada.
6. El método de producción de micropartículas de hidroxipropilcelulosa según la reivindicación 4 o 5, donde una concentración de la solución acuosa de hidroxipropilcelulosa está en un intervalo de 1 a 5% en peso.
- 25 7. El método de producción de micropartículas de hidroxipropilcelulosa según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, donde una forma de las micropartículas de hidroxipropilcelulosa obtenidas es esférica.
8. El método de producción de micropartículas de hidroxipropilcelulosa según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, donde la hidroxipropilcelulosa suministrada como una solución acuosa tiene una viscosidad a 20°C para una solución acuosa al 2% que está en un intervalo de 2,0 a 20,0 mPa·s.
- 30 9. El método de producción de micropartículas según la reivindicación 5, donde una temperatura del gas de escape está en un intervalo de 70 a 90°C.
10. El uso de micropartículas de hidroxipropilcelulosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de una preparación sólida.
11. El uso según la reivindicación 10, caracterizado por que la preparación sólida es un comprimido disgregable oralmente.

35

FIG. 1

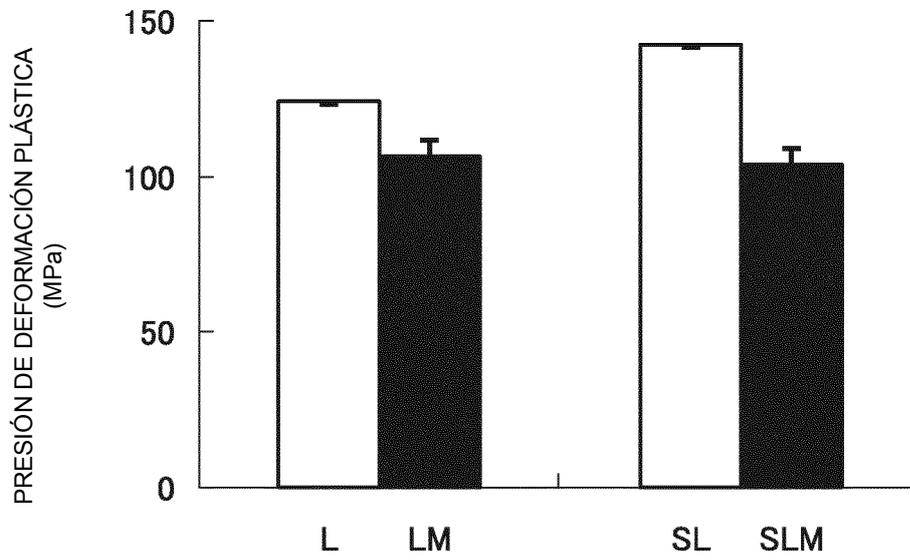


FIG. 2

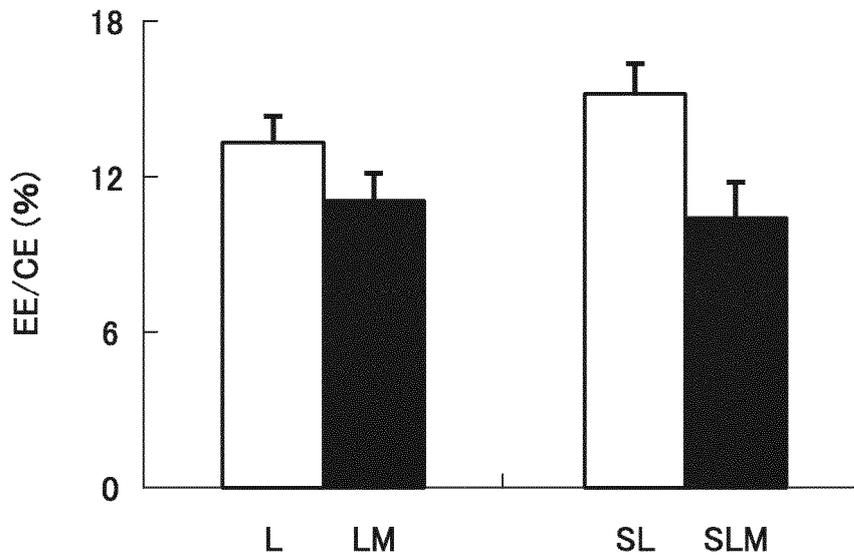


FIG. 3

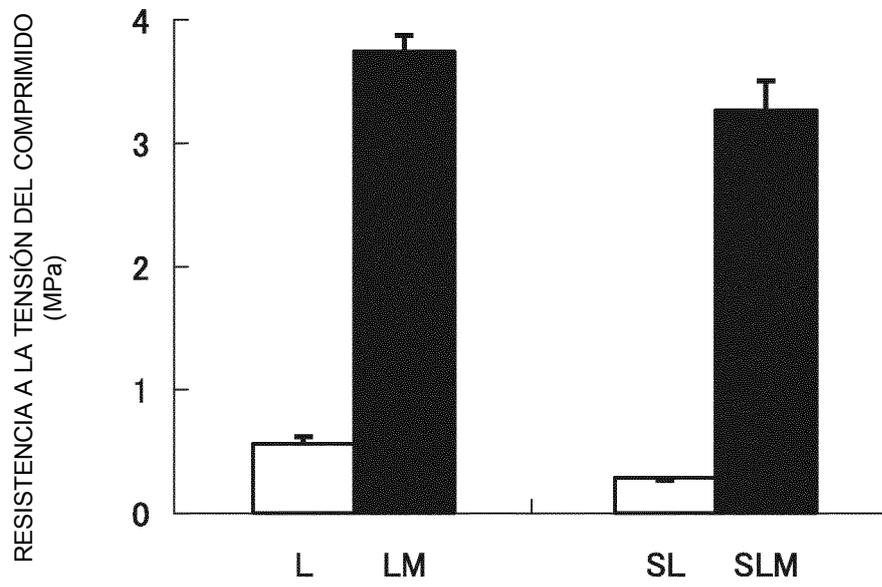


FIG. 4

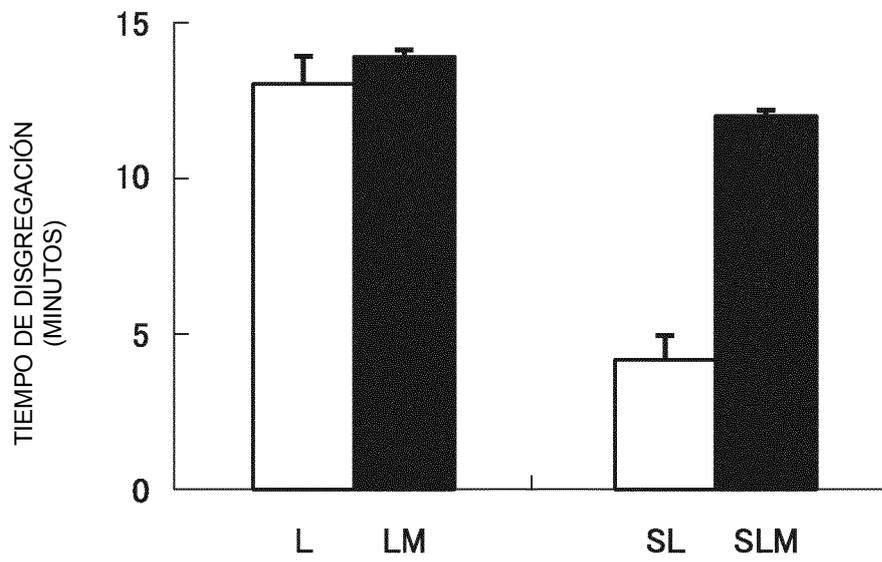


FIG. 5

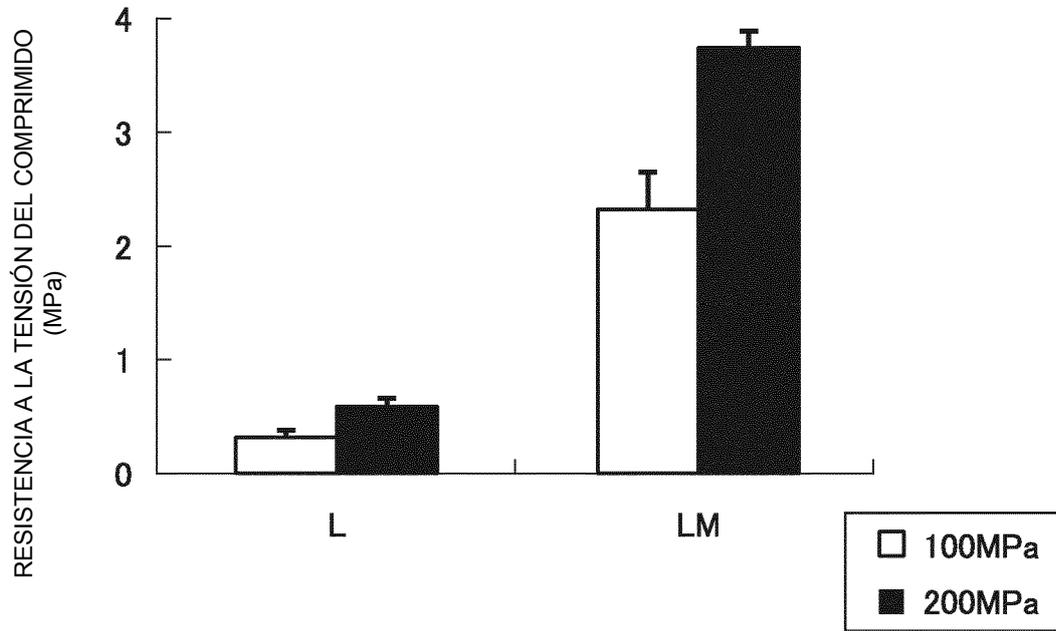


FIG. 6

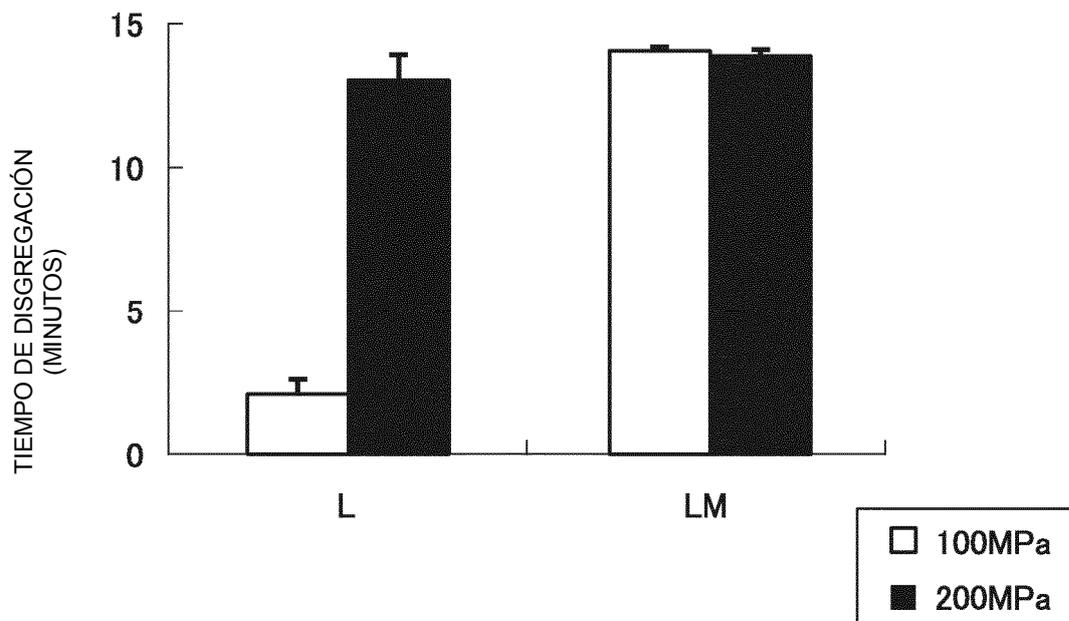


FIG. 7

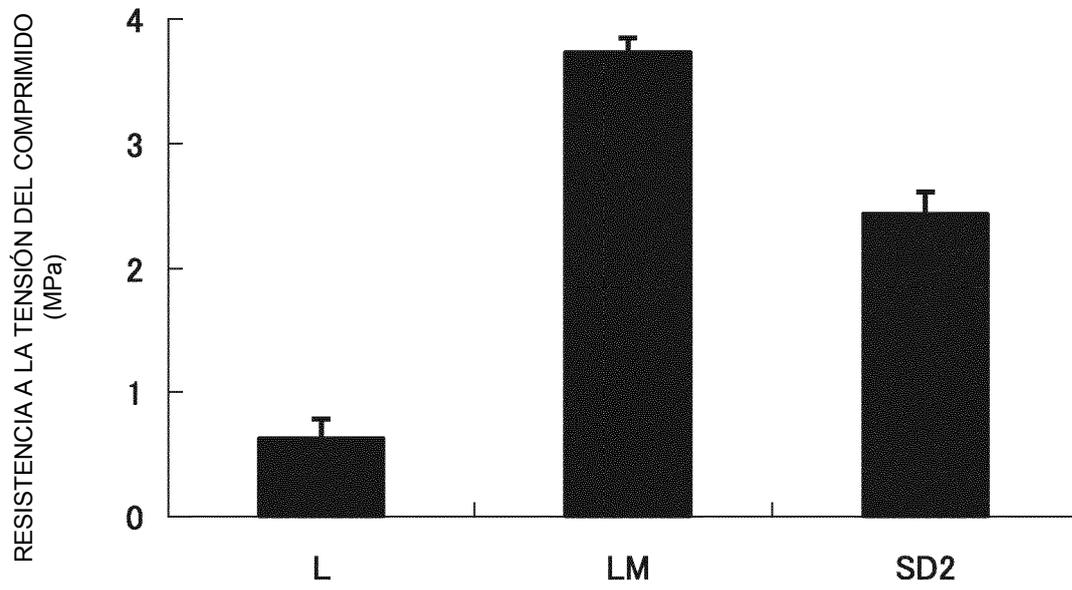


FIG. 8

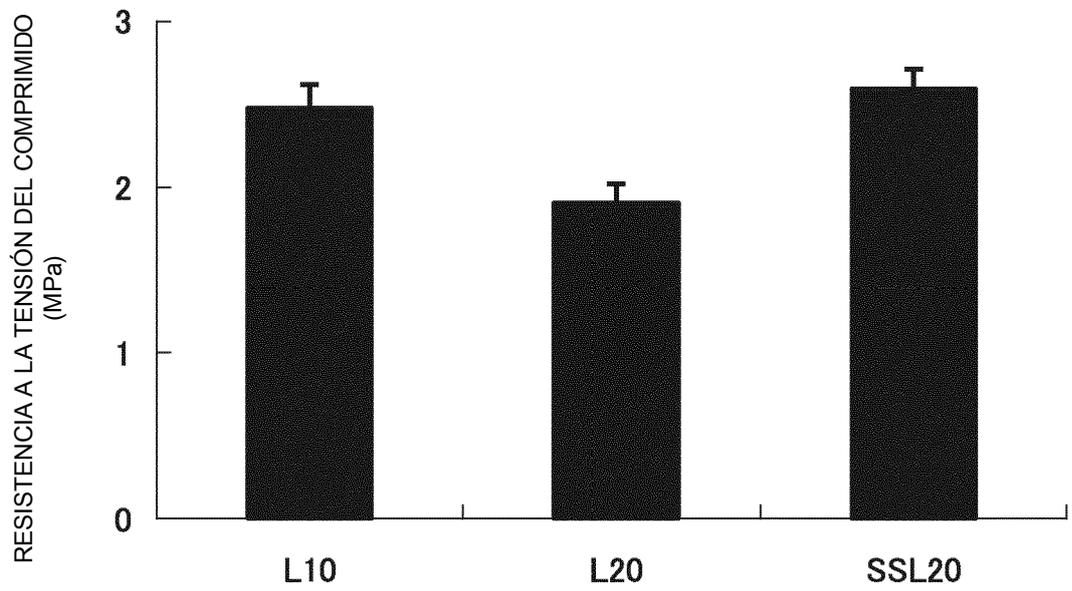


FIG. 9

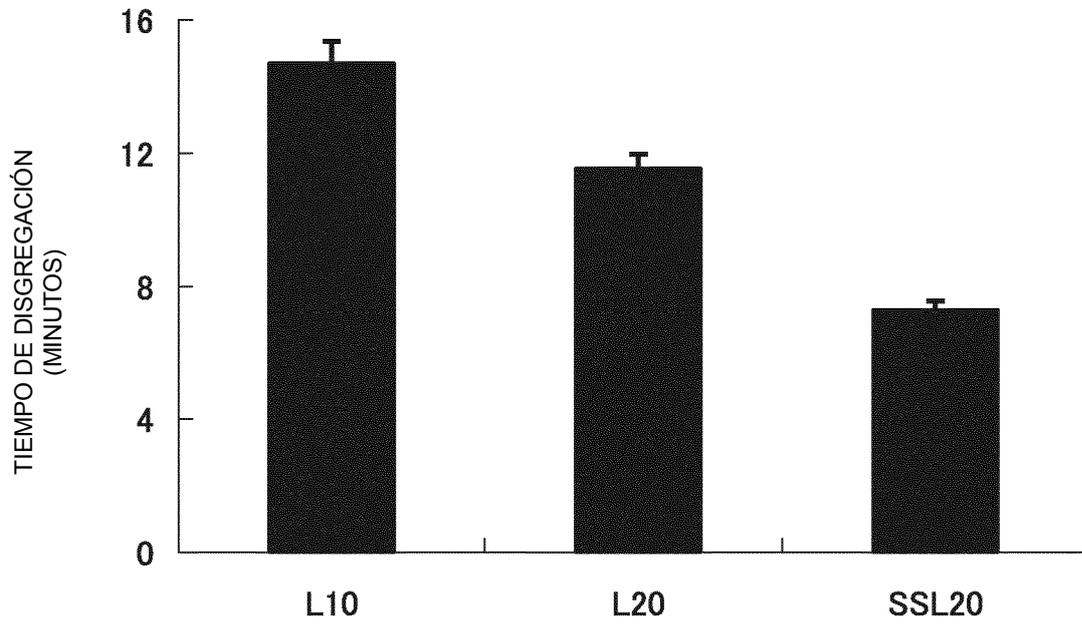


FIG. 10

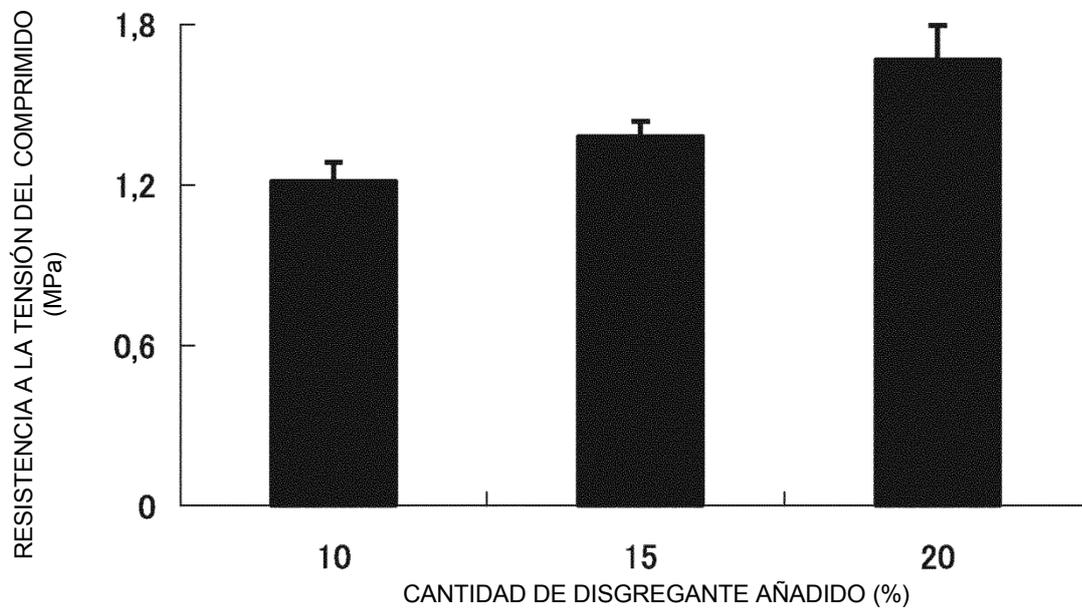


FIG. 11

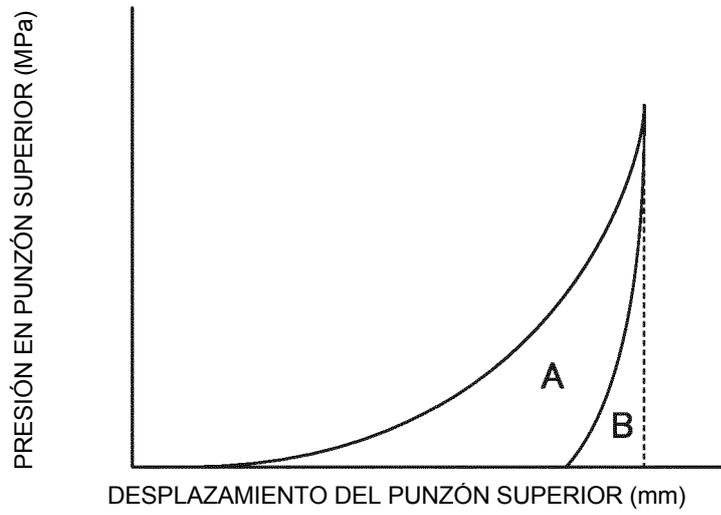


FIG. 12

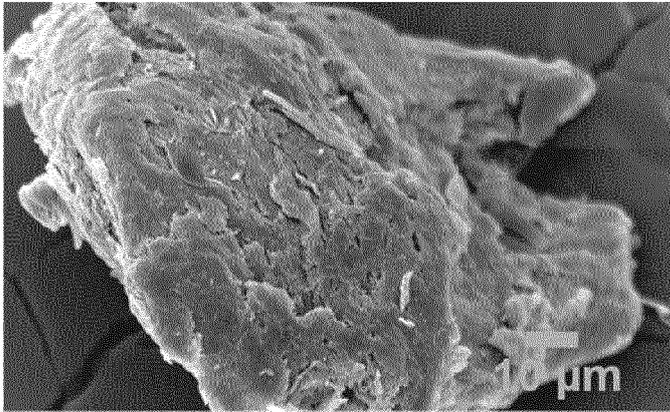


FIG. 13

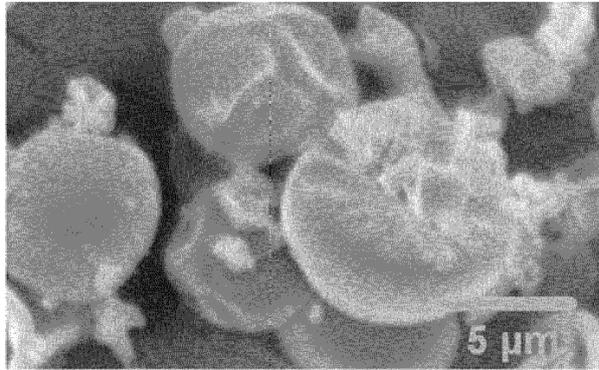


FIG. 14

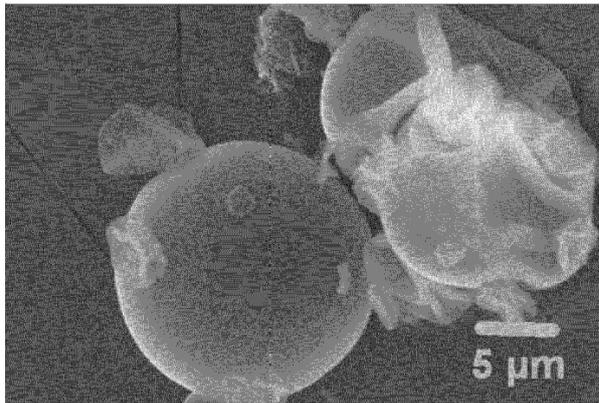


FIG. 15

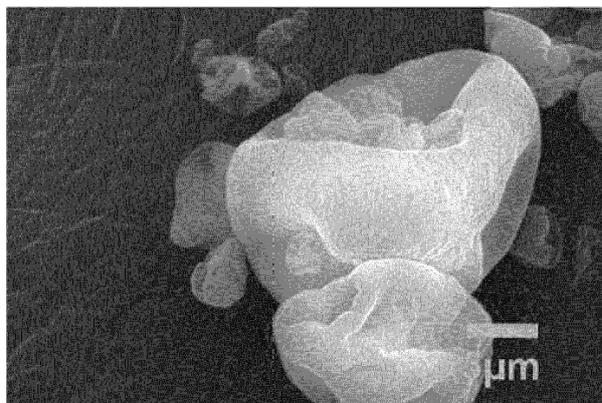


FIG. 16

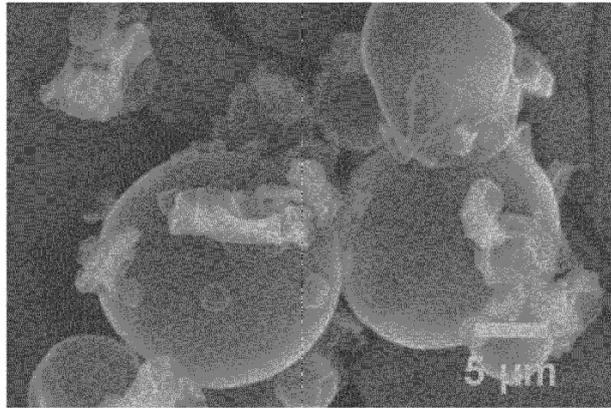


FIG. 17

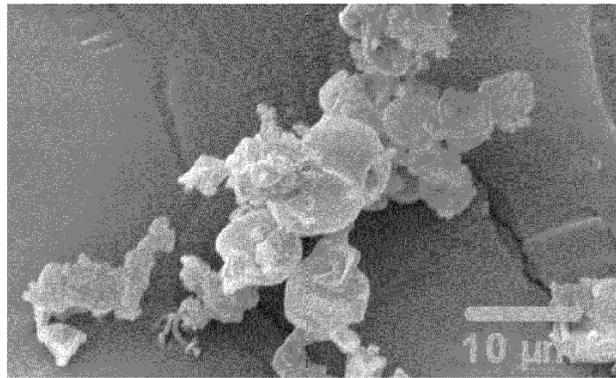


FIG. 18

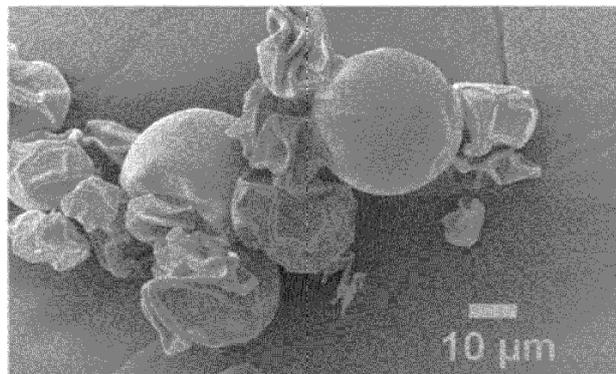


FIG. 19

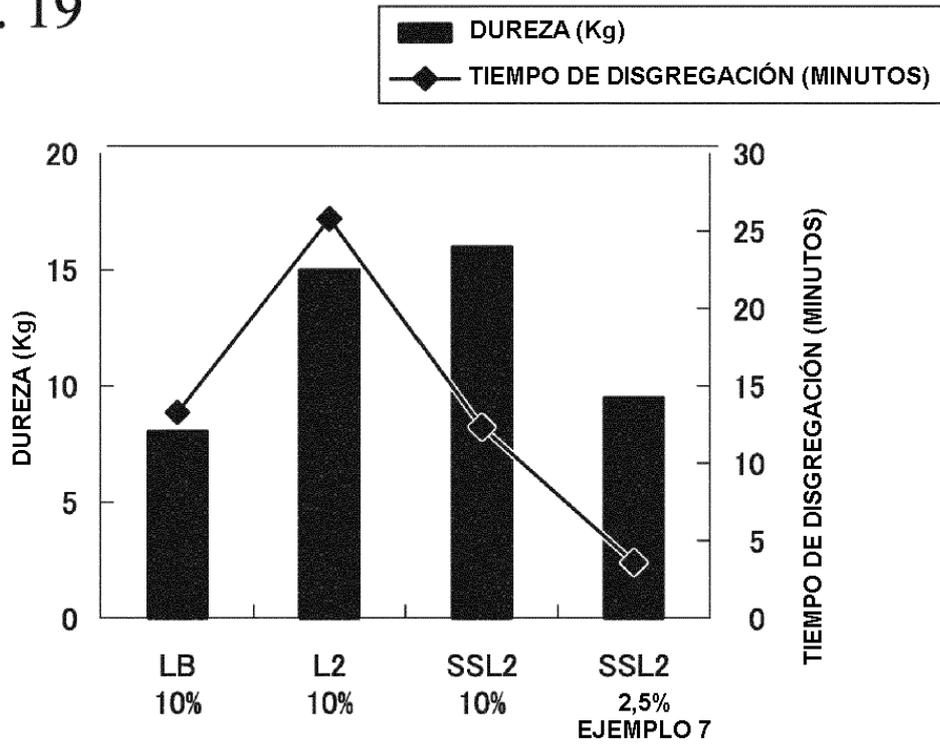


FIG. 20

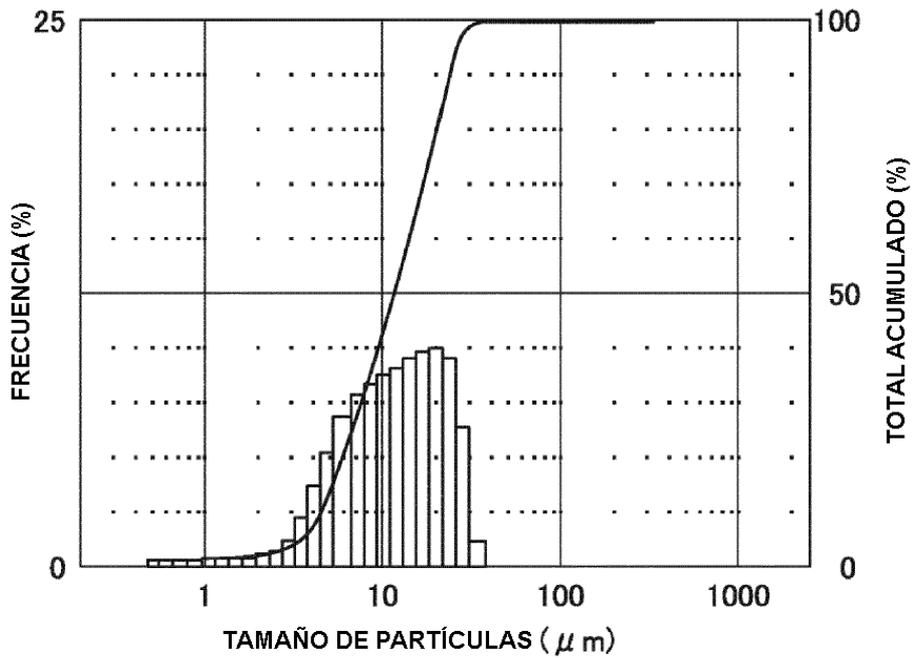


FIG. 21

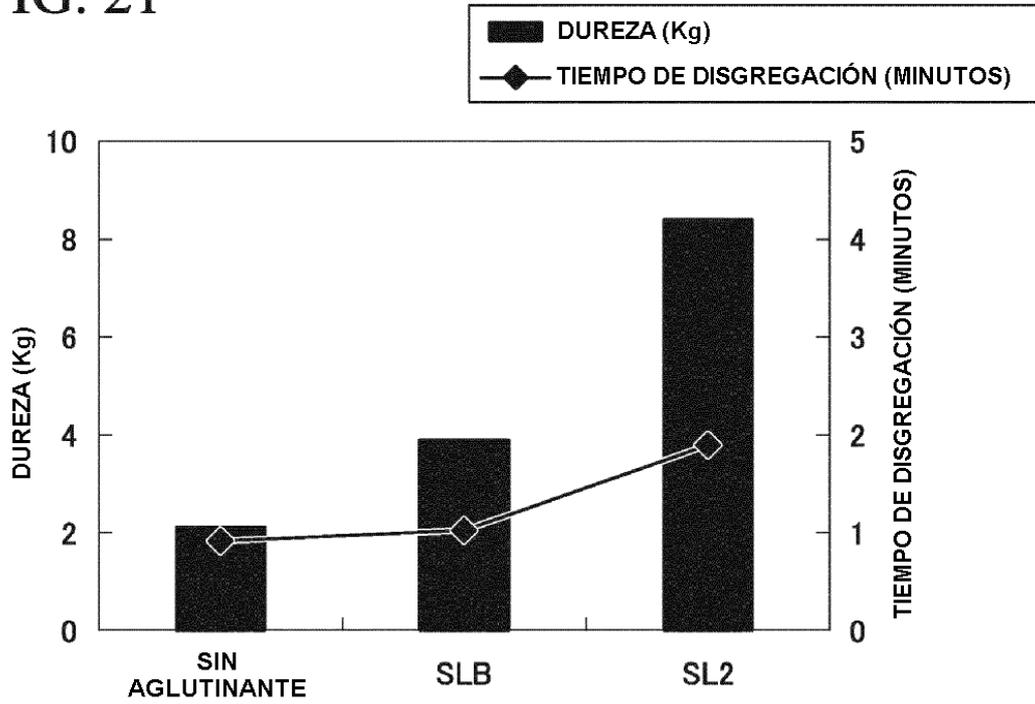


FIG. 22

