

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 621**

51 Int. Cl.:

C08B 11/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2011** **E 11155896 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012** **EP 2366720**

54 Título: **Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución y preparación sólida que la comprende**

30 Prioridad:

18.03.2010 JP 2010062484

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

08.03.2013

73 Titular/es:

SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
6-1, Ohtemachi 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo

72 Inventor/es:

MARUYAMA, NAOSUKE y
HIRAMA, YASUYUKI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 397 621 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).

DESCRIPCION

Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución y preparación sólida que la comprende.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a, en los campos farmacéutico y alimentario, una hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución la cual tiene una excelente compresibilidad, fluidez, desintegración y textura en la cavidad oral, y la cual es insoluble en agua e hinchable cuando absorbe agua; y a una preparación sólida que la usa que se desintegra rápidamente.

Descripción de la técnica relacionada

10 En el campo farmacéutico o alimentario recientemente se han requerido preparaciones de alta calidad. Particularmente, en el campo farmacéutico, el número de fármacos inestables está aumentando entre los nuevos fármacos desarrollados y los aditivos usables para ellos han sido limitados desde el punto de vista de su interacción. Bajo tal situación, la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución es un aditivo preferible porque tiene tanto una excelente estabilidad, debido a su naturaleza no iónica, como una excelente compresibilidad. Sin embargo, la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución convencionalmente comercializada contiene demasiadas
15 partículas fibrosas y, por lo tanto, carece de fluidez. Por consiguiente, debe usarse en combinación con otro aditivo que tenga buena fluidez cuando se aplica compresión directa. Además, también está limitada la cantidad a añadir de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución.

20 En la Publicación sin Examinar de Patente Japonesa No. 2008-133432, se propone una hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que tiene mejor compresibilidad y fluidez, lo cual ha ampliado su intervalo de aplicación a la compresión directa. Sin embargo, la desintegración de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución es igual a la de la convencional de modo que se requiere una mejora adicional de la desintegración.

25 La Publicación sin Examinar de Patente Japonesa No. 2000-103731 describe una preparación sólida que se desintegra rápidamente que comprende un componente farmacéutico, un azúcar, e hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que tiene un contenido de hidroxipropoxilo de 5% en peso o mayor pero menor que 7% en peso. Sin embargo, la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución descrita en la Publicación sin Examinar de Patente Japonesa No. 2000-103731 es fibrosa y de inferior fluidez, y tiene una capacidad de hinchamiento deteriorada, lo cual algunas veces aumenta el tiempo de desintegración.

Por lo tanto, existe una demanda para que se desarrolle un aditivo que tenga excelente compresibilidad, fluidez, desintegración y textura en la cavidad oral.

30 Compendio de la invención

La invención se ha realizado para superar los inconvenientes de la técnica anteriormente descrita. Un objeto de la invención es proporcionar una hidroxipropilcelulosa no iónica y muy estable con bajo grado de sustitución que tenga mejor compresibilidad y fluidez, y que además tenga mejor desintegración y textura en la cavidad oral.

35 Como resultado de una intensa investigación para conseguir el objeto, la invención proporciona una hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que tiene una cristalinidad de 60% o menos, un grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo de 5 a 9% en peso, y una relación de aspecto de menos que 2,5, en la que la cristalinidad se calcula en base a la intensidad de difracción mediante medidas de rayos X de ángulo ancho según la siguiente fórmula (1):

$$\text{Cristalinidad (\%)} = \{(I_c - I_a) / I_c\} \times 100 \quad (1)$$

40 en la que I_c significa la intensidad de difracción a un ángulo de difracción 2θ de $22,5^\circ$ e I_a significa la intensidad de difracción a un ángulo de difracción 2θ de $18,5^\circ$.

45 La invención también proporciona un método para preparar hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que comprende al menos las etapas de: mezclar pasta en polvo con una disolución acuosa de hidróxido de sodio en una relación en peso (a) de hidróxido de sodio a celulosa anhidra en la pasta de 0,15 a 0,50 y una relación en peso (b) de hidróxido de sodio a agua de 0,45 a 0,60 para obtener una celulosa alcalina; hacer reaccionar la celulosa alcalina con óxido de propileno para obtener hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución; y someter la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución resultante a compactación y subsiguiente molienda en un molino, o a compactación y molienda simultáneas en un molino.

50 Según el método de preparación de la invención, puede prepararse hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de superior compresibilidad, fluidez y desintegración a la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución preparada por el método convencional.

Puesto que la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la invención tiene alta compresibilidad, alta fluidez y excelente desintegración y textura en la cavidad oral, puede producir una preparación sólida que tenga una

alta dureza del comprimido y una excelente desintegración en un campo tal como el farmacéutico y el alimentario. Particularmente, una preparación sólida de la invención tiene excelente desintegración de modo que puede usarse para el tratamiento o la prevención de varias enfermedades como un comprimido oral que se desintegra rápidamente y que los ancianos o los niños pueden tomar fácilmente sin agua.

5 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra el máximo poder de hinchamiento y la velocidad de hinchamiento de hidroxipropilcelulosas con bajo grado de sustitución obtenidas en los ejemplos 1 a 3 y en el Ejemplo comparativo 1; y

La FIG. 2 muestra la dureza y el tiempo de desintegración de comprimidos de hidroxipropilcelulosas con bajo grado de sustitución obtenidas en los ejemplos 5 y 6 y en los ejemplos comparativos 4 a 6.

10 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

El grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la invención es preferiblemente 5 a 9% en peso, más preferiblemente 7 a 9% en peso. El grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo puede determinarse sobre la base del análisis cuantitativo de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la Farmacopea Japonesa. Cuando el grado es menor que 5% en peso, no se puede producir una preparación que se pretenda desintegre rápidamente porque la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución resultante no puede hincharse bien durante la absorción con agua y puede tener una menor desintegración. Cuando el grado es más que 9% en peso, la velocidad de hinchamiento disminuye a pesar del aumento de la cantidad de hinchamiento y no se puede producir una preparación que se pretenda desintegre rápidamente. Por consiguiente, existe un intervalo óptimo para el grado de sustitución.

Se sabe que el patrón de difracción de rayos X de ángulo ancho de la celulosa natural, materia prima de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, tiene una estructura cristalina de Celulosa tipo I y se observa un fuerte pico de difracción a ángulos de difracción 2θ de $14,7^\circ$, $16,5^\circ$ y $22,5^\circ$ en difracción de rayos X de ángulo ancho. En particular, el plano 002 muestra característicamente el pico más alto a un ángulo de difracción 2θ de $22,5^\circ$ (el cual de aquí en adelante se designará como "Ic"). Segal et al. proponen en Text. Res. J. 29, 786, (1959) un método para determinar la cristalinidad a partir de esta intensidad del pico de difracción del plano 002 y la intensidad del pico de difracción de una fracción amorfa a 2θ de $18,5^\circ$ (el cual de aquí en adelante se designará como "Ia"). La cristalinidad (%) en la invención puede determinarse según la siguiente fórmula (1):

$$\text{Cristalinidad (\%)} = \{(Ic - Ia / Ic)\} \times 100 \quad (1)$$

La difracción de rayos X de ángulo ancho es un método para analizar una estructura cristalina haciendo uso del fenómeno mediante el que las redes cristalinas difractan los rayos X. Pueden usarse difractómetros comercialmente disponibles. Por ejemplo, puede usarse "MXLabo" (nombre comercial; producto de Bruker AXS).

La cristalinidad de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la invención es 60% o menos. La hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que tenga una cristalinidad que supere 60% no puede proporcionar una preparación que se pretenda desintegre rápidamente incluso si tiene un grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo dentro del anterior intervalo porque tiene un menor poder y velocidad de hinchamiento. Aunque no se impone ninguna limitación particular sobre el límite inferior de la cristalinidad, se considera que el límite menor de la cristalinidad de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución es aproximadamente 40%. Esto es porque se dice que el de las celulosas regeneradas comúnmente usadas, tales como el rayón, es aproximadamente 40%.

En una región cristalina, los puentes de hidrógeno impiden la penetración de agua en las moléculas, permitiendo que sólo su superficie absorba el agua. En una región amorfa, el agua absorbida penetra en la molécula y ensancha la cadena molecular de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, lo que conduce a un poder de hinchamiento más fuerte. Además, los enlaces intermoleculares son más débiles en la región amorfa que en la cristalina de modo que las moléculas de agua se introducen en la región amorfa más rápidamente y la velocidad de hinchamiento es más alta. Esto significa que la cristalinidad es una importante propiedad que tiene influencia sobre la propiedad de hinchamiento de un agente desintegrante. Cuando la cristalinidad es menor y la región amorfa se torna más ancha, el poder de hinchamiento y la velocidad de hinchamiento aumentan.

El máximo poder de hinchamiento en la invención es preferiblemente 25 N o mayor, más preferiblemente 30 N o mayor. Cuando el máximo poder de hinchamiento es menor que 25 N, el tiempo de desintegración puede ser largo, puede que un fármaco no se libere rápidamente, y puede que no se exhiba la eficacia medicinal pretendida. Cuando el poder de hinchamiento de un agente desintegrante es más alto, el comprimido o gránulo que comprende el agente desintegrante muestra mejor eficacia medicinal debido al corto tiempo de desintegración y la rápida liberación del fármaco. Por lo tanto, no se impone ninguna limitación particular sobre el límite superior, y puede ser aproximadamente 50 N. El poder de hinchamiento puede determinarse usando un analizador de textura tal como "TA-XT plus" (nombre comercial; producto de Stable Micro Systems, Ltd.).

La velocidad de hinchamiento es preferiblemente 1 N/s o mayor, más preferiblemente 1,5 N/s o mayor. Cuando la velocidad de hinchamiento es menor que 1 N/s, el tiempo de desintegración puede ser largo. Cuando la velocidad de hinchamiento es mayor, el tiempo de desintegración del comprimido o gránulo puede disminuirse de modo que no se impone ninguna limitación particular sobre el límite superior, pero puede ser aproximadamente 5 N/s.

- 5 Shimizu et al, informan en Chem. Pharm. Bull. 51(10), 1121-1127 (2003) que la palatabilidad de un aditivo para comprimidos orales que se desintegran rápidamente es importante y la palatabilidad es mejor cuando el grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo de una hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución es menor. Shimizu et al., explican la razón como sigue. Cuando la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución absorbe agua y se hincha con la misma, se agota gran cantidad de agua de modo que un recipiente tiene una desagradable textura
10 seca tal como comer papel. Hay una correlación entre este fenómeno (la desagradable textura seca) y la viscosidad de la dispersión acuosa de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución. Cuando el grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo es menor, la viscosidad de la dispersión acuosa se torna menor de modo que la textura en la cavidad oral mejora.

- 15 La viscosidad de una dispersión acuosa de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la invención es preferiblemente 50 mPa·s o menos. Cuando la viscosidad es mayor que 50 mPa·s, la textura en la cavidad oral puede deteriorarse. La viscosidad de una dispersión acuosa de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución se determina de la siguiente manera; se añaden 25 g de muestra a 225 g de agua pura a 20°C, la mezcla resultante se agita durante 10 minutos a una velocidad de aproximadamente 200 rpm usando una pala de agitación para preparar una dispersión acuosa que tenga una concentración de 10% en peso, y se mide el valor dos minutos
20 después del funcionamiento de un viscosímetro tipo Brookfield a una velocidad rotacional de 30 rpm a 20°C.

- Los presentes inventores han encontrado que no sólo el grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo sino también la relación de aspecto, que es la relación del diámetro largo al corto, de las partículas de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución tienen influencia sobre la palatabilidad en la cavidad oral. Esto significa que incluso cuando el grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo es el mismo, las partículas fibrosas
25 que tienen una mayor relación de aspecto son probablemente de inferior textura en la cavidad oral porque su dispersión acuosa tiene una viscosidad alta.

Además, la relación de aspecto tiene influencia no sólo sobre la viscosidad de una dispersión acuosa de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución y la textura en la cavidad oral sino también sobre la fluidez de los polvos.

- 30 La hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la invención tiene una relación de aspecto de menos que 2,5, preferiblemente 2,3 ó menos. Las partículas de hidroxipropilcelulosa convencional con bajo grado de sustitución contienen muchas partículas fibrosas derivadas de la forma de la pasta de la materia prima. Como se describe en las páginas 5 a 6 del folleto de L-HPC publicado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., la hidroxipropilcelulosa convencional con bajo grado de sustitución tiene una relación de aspecto que varía de 2,5 a 5,0. La
35 hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que contiene muchas fibras largas y que tiene una relación de aspecto de 2,5 ó mayor carece de fluidez en forma de polvo de modo que debe usarse junto con otro aditivo que tenga una buena fluidez cuando se aplica compresión directa. Además, puede existir una limitación en la cantidad a añadir de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución.

- 40 La relación de aspecto se determina midiendo el diámetro largo y el diámetro corto con un microscopio óptico común con un aumento de aproximadamente 100, y calculando la relación del diámetro largo al diámetro corto. Aproximadamente, se miden y promedian 50 a 200 partículas.

- La distribución del tamaño de partícula de los polvos es un indicador que influye sobre la compresibilidad y fluidez de las partículas. La distribución del tamaño de partícula puede medirse usando un método para medir el tamaño de partícula con difracción láser. Por ejemplo, para la medida puede usarse "HELOS & RODOS" (nombre comercial;
45 producto de Japan Laser Corp.).

- La hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la presente invención tiene un tamaño medio de partícula de preferiblemente 10 a 80 µm, más preferiblemente 20 a 60 µm, aún más preferiblemente 30 a 60 µm con el fin de mantener una alta compresibilidad, alta fluidez y excelente desintegración. El polvo de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que tiene un tamaño medio de partícula de menos que 10 µm puede tener una mayor
50 capacidad de aglomeración, una menor fluidez y también menor desintegración. El polvo que tiene un tamaño medio de partícula de más que 80 µm puede tener una menor compresibilidad porque no puede asegurarse un área superficial específica suficiente.

Un método de preparación preferible en la invención de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución se describirá en la presente memoria de aquí en adelante.

- 55 La materia prima de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la invención puede incluir pasta de material y pasta de borra. Se usa la pasta en forma de polvo. Para obtener pasta en polvo puede emplearse cualquier método de molienda. El tamaño medio de partícula de la pasta en polvo es preferiblemente de 60 a 300

µm. Industrialmente, puede ser ineficiente preparar pasta en polvo que tenga un tamaño medio de partícula menor que 60 µm, mientras que la pasta en polvo que tiene un tamaño medio de partícula que supere 300 µm puede tener una inferior miscibilidad con una disolución acuosa de hidróxido de sodio.

5 En una etapa de preparación de celulosa alcalina, la celulosa alcalina puede preferiblemente prepararse añadiendo a la pasta en polvo una disolución acuosa de hidróxido de sodio gota a gota o en forma semejante a la atomizada y mezclándolas. En esta etapa, la fuerte estructura cristalina de la celulosa es destruida por la disolución acuosa de hidróxido de sodio y se produce la mercerización. La mercerización mejora la reactividad en la eterificación subsiguiente de la celulosa alcalina.

10 La celulosa alcalina puede preferiblemente prepararse mezclando en un reactor tipo de agitación interna y sometiendo a continuación a una reacción de eterificación en el reactor. Alternativamente, la celulosa alcalina preparada en un mezclador puede colocarse en un reactor y someterse a continuación a una reacción de eterificación.

15 La celulosa alcalina está compuesta de celulosa, hidróxido de sodio y agua. Se ha encontrado que el contenido de hidróxido de sodio y el contenido de agua, cada uno en la celulosa alcalina, tienen influencia no sólo sobre la eficiencia de la reacción de eterificación sino también sobre las características de hinchamiento del producto final.

20 Con respecto a la composición óptima de la celulosa alcalina en la invención, la relación en peso de hidróxido de sodio a celulosa anhidra (pasta después de la separación de agua) es de 0,15 a 0,50, preferiblemente de 0,19 a 0,50. Cuando la relación en peso es menor que 0,15, la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución así obtenida puede tener una alta cristalinidad, un menor poder de hinchamiento, y menor desintegración. Cuando la relación en peso es mayor que 0,50, la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución así obtenida tiene una menor velocidad de hinchamiento y una menor eficiencia de eterificación debido a un aumento de la porción en peso de hidróxido de sodio, lo cual puede conducir a ineficiencia industrial.

25 La relación en peso de hidróxido de sodio a agua {(peso de hidróxido de sodio)/(peso de agua)} es de 0,45 a 0,60, preferiblemente de 0,50 a 0,60. Es necesario controlar la relación en peso de hidróxido de sodio a celulosa anhidra y la relación en peso de hidróxido de sodio a agua cae dentro de los intervalos anteriores, respectivamente, con el fin de conseguir la composición óptima de la celulosa alcalina. Cuando la relación en peso de hidróxido de sodio a agua es menor que 0,45 ó más que 0,60, la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución así obtenida tiene una alta cristalinidad, un menor poder y velocidad de hinchamiento, y una menor desintegración.

30 La concentración de la disolución acuosa de hidróxido de sodio a usar para la preparación de la celulosa alcalina es preferiblemente de 20 a 50% en peso.

35 En una etapa de llevar a cabo la reacción de eterificación, la celulosa alcalina se coloca en un reactor y preferiblemente después de purgar con nitrógeno, el reactor se carga con óxido de propileno como agente de eterificación. Preferiblemente, se usa óxido de propileno en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1,0 mol por mol de unidad de glucosa anhidra. Preferiblemente, la temperatura de reacción puede ser aproximadamente 40 a 80°C y el tiempo de reacción puede ser aproximadamente 1 a 5 horas.

40 La reacción de la etapa de eterificación puede ser seguida, si es necesario, por una etapa de disolución. La etapa de disolución comprende disolver en agua o agua caliente una parte o la totalidad del producto bruto de reacción obtenido mediante la reacción de eterificación. La cantidad de agua o de agua caliente difiere dependiendo de la cantidad del producto bruto de reacción a disolver. La cantidad de agua en la que se disuelve el producto bruto de reacción puede ser típicamente 0,5 a 10 en términos de la relación en peso de la cantidad de agua a la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución en el producto bruto de reacción.

En consideración de la carga en la etapa de lavado/deshidratación mencionada más adelante y una mejora adicional en la compresibilidad del éter de celulosa con bajo grado de sustitución, es más preferido no realizar esta etapa de disolución.

45 La etapa de neutralización subsiguiente puede preferiblemente comprender introducir el producto bruto de reacción en agua o en agua caliente que contenga un ácido, en la que la cantidad de ácido es equivalente a la de hidróxido de sodio que se usa como catalizador y permanece en el producto de reacción. Alternativamente, la etapa de neutralización puede comprender añadir, al producto de reacción, agua o agua caliente que contenga una cantidad equivalente de un ácido. Ejemplos del ácido usado para la neutralización puede incluir ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético.

50 La siguiente etapa de lavado/deshidratación puede comprender deshidratar el producto neutralizado preferiblemente por separación centrífuga, filtración a presión reducida o filtración a presión, mientras que se le lava preferiblemente con agua o agua caliente. La hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución en la torta así obtenida por deshidratación está en forma fibrosa similar a la forma de la pasta materia prima. Desde el punto de vista de la compresibilidad, la molienda de la celulosa en forma fibrosa puede dar un producto que tiene a alta área superficial específica y una alta capacidad enlazante.

La etapa de secado puede comprender secar el producto deshidratado preferiblemente de 60 a 120°C con un secador tal como un secador de lecho fluido o un secador de tambor.

La etapa de molienda puede comprender someter el producto secado obtenido de la manera anterior a compactación y molienda usando un molino, la cual es una etapa de compactación y subsiguiente molienda, o una etapa de compactación y molienda simultáneas. En la compactación y molienda, puede usarse un molino tal como un molino de rodillos, un molino de bolas, un molino de perlas o un molino tipo mortero. El molino de rodillos es un molino en el cual un rodillo o una bola rueda mientras comprime/cizalla una diana de molienda sobre la pared del molino mediante una fuerza centrífuga o una carga de gravedad que acompaña el movimiento rotacional del rodillo o bola. El molino de rodillos puede incluir "molino IS" fabricado por Ishikawajima-Harima Heavy Industries Co., Ltd., "molino VXi" fabricado por Kurimoto, Ltd., "molino de rodillos MS" fabricado por MASUNO SEISAKUSHO LTD. Un molino de bolas es un molino que usa como medio de molienda una bola de acero, una bola magnética, un guijarro o un material análogo a los mismos. El molino de bolas puede incluir un molino de bolas vibrante fabricado por Chuo Kakohki Co., Ltd., un molino de bolas fabricado por Kurimoto, Ltd., un molino de tubos fabricado por Otsuka Iron Works y un molino de bolas planetario fabricado por FRITSCH. Un molino de perlas es similar al molino de bolas, pero es diferente en que el diámetro de la bola es más pequeño y la aceleración de la bola puede aumentarse más por rotación a alta velocidad de la porción interna del dispositivo. El molino de perlas puede incluir un molino de perlas fabricado por Ashizawa Fintech Ltd. Un molino tipo mortero es un molino que puede moler polvo con un mortero que gira a alta velocidad y en un espacio estrecho. El molino tipo mortero puede incluir "Serendipiter" fabricado por MASUKO SANGYO CO., LTD.

Estos molinos pueden desmenuzar partículas fibrosas largas y reducir su número. Como resultado, el polvo así obtenido tiene una pequeña relación de aspecto y adquiere excelente fluidez. Además, la compactación y molienda hace que una porción de las partículas fibrosas se transforme en microfibrillas, aumentando de este modo su área superficial específica. Esto es efectivo para mejorar la compresibilidad.

La hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la invención puede usarse como aglomerante o agente desintegrante para preparaciones sólidas tales como comprimidos y gránulos. Los comprimidos pueden obtenerse por cualquiera de los métodos de fabricación existentes tales como compresión directa vía seca, compresión de granulación con agitación vía húmeda, compresión por granulación en lecho fluido y compresión por granulación vía seca.

La compresión directa por vía seca es un método que comprende las etapas de mezclar en seco polvo de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, un fármaco, el otro excipiente, un lubricante y aditivos semejantes y comprimir a continuación la mezcla resultante. El método de compresión directa por vía seca ofrece alta productividad porque es un método de fabricación sencillo sin una etapa de granulación. La compresión de granulación con agitación vía húmeda es un método que comprende las etapas de granular el polvo de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, un fármaco y el otro excipiente con agua o una disolución de aglomerante soluble en agua en un granulador de agitación a alta velocidad, secar el granulado resultante, mezclar el granulado secado con un lubricante, y a continuación comprimir la mezcla. El método de compresión de granulación con agitación vía húmeda puede proporcionar comprimidos que tienen un contenido uniforme de fármaco. La compresión por granulación en lecho fluido es un método que comprende las etapas de granular el polvo de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, un fármaco y el otro excipiente con agua o una disolución de un aglomerante soluble en agua en un granulador de lecho fluido, secar el granulado resultante, mezclar el granulado secado con un lubricante, y comprimir a continuación la mezcla resultante. El método de compresión por granulación en lecho fluido puede proporcionar comprimidos que tienen un contenido uniforme del fármaco, similarmente al método de compresión de granulación con agitación vía húmeda. La compresión por granulación vía seca es un método que comprende las etapas de granular el polvo de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, un fármaco, el otro excipiente y los aditivos semejantes por compresión y a continuación comprimir el granulado resultante. El método de compresión por granulación vía seca es efectivo para fármacos sensibles al agua o a los disolventes.

La hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la invención puede usarse como un aglomerante para gránulos o como un desintegrante. Los gránulos pueden obtenerse por cualquiera de los métodos anteriores tales como granulación por agitación vía húmeda, granulación en lecho fluido y granulación vía seca.

Los gránulos con forma de columna obtenidos por medio de la granulación por extrusión o un granulado obtenido por medio de la granulación por extrusión pueden hacerse esféricos usando un "marumizador" (máquina para obtener formas esféricas). Alternativamente, puede llevarse a cabo una estratificación dispersando polvos mixtos de polvo de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, un fármaco en polvo, el otro excipiente y los aditivos semejantes en un núcleo verdaderamente esférico fabricado de azúcar o material semejante, mientras se pulveriza sobre el mismo una disolución aglomerante.

Además, la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la invención también puede usarse para comprimidos orales que se desintegran rápidamente, los cuales se han desarrollado activamente en años recientes y que se desintegran rápidamente en la cavidad oral incluso sin agua o con una pequeña cantidad de agua. Son efectivos para los ancianos o los niños que tienen dificultad para tragar las formas de dosificación convencionales.

- La preparación oral de la invención que se desintegra rápidamente puede fabricarse mezclando la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la invención, un ingrediente activo, y un azúcar tal como lactosa o un azúcar alcohol (tal como sorbitol, manitol, maltitol, sacárido de almidón reducido, xilitol, palatinosa reducida o eritritol), mezclando la mezcla resultante con un lubricante, y comprimiendo directamente la mezcla obtenida. Alternativamente, la preparación oral de la invención que se desintegra rápidamente puede fabricarse llevando a cabo una granulación con agitación vía húmeda, granulación en lecho fluido o un método semejante para formar gránulos que comprenden la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la invención, un componente activo, y un azúcar tal como lactosa o un azúcar alcohol (tal como sorbitol, manitol, maltitol, sacárido de almidón reducido, xilitol, palatinosa reducida o eritritol), y comprimiendo a continuación los gránulos.
- 5 El contenido del ingrediente activo difiere dependiendo de la naturaleza fármaco, pero puede ser preferiblemente 0,1 a 30% en peso, más preferiblemente 1 a 20% en peso en la totalidad de la preparación.
- El contenido del azúcar puede ser preferiblemente 5 a 97% en peso, más preferiblemente 10 a 90% en peso en la preparación completa.
- 10 El contenido de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución puede ser preferiblemente 1 a 30% en peso, más preferiblemente 5 a 10% en peso en la preparación completa.
- El fármaco a usar para la preparación que comprende la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la invención puede incluir, pero no limitarse a, un fármaco para el sistema nervioso central, un fármaco para el sistema circulatorio, un fármaco para el sistema respiratorio, un fármaco para el sistema digestivo, antibióticos, agentes quimioterapéuticos, un fármaco para el sistema metabólico y un fármaco tipo vitamina.
- 20 El fármaco para el sistema nervioso central puede incluir diazepam, idebenona, aspirina, ibuprofeno, paracetamol, naproxeno, piroxicam, diclofenac, indometacina, sulindac, lorazepam, nitrazepam, fenitoina, acetaminofeno, etenzamida y ketoprofeno.
- El fármaco para el sistema circulatorio puede incluir molsidomina, vinpocetina, propranolol, metildopa, dipiridamol, furosemida, triamtereno, nifedipina, atenolol, espironolactona, metoprolol, pindolol, captopril y nitrato de isosorbida.
- 25 El fármaco para el sistema respiratorio puede incluir amlexanox, dextrometorfano, teofilina, pseudoefedrina, salbutamol y guaifenesina.
- El fármaco para el sistema digestivo puede incluir un fármaco basado en benzimidazol que tiene actividad anti-úlceras tal como 2-[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridil]metilsulfinil]benzimidazol y 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metilsulfinil]benzimidazol, cimetidina, ranitidina, pancreatina, bisacodilo y ácido 5-aminosalicílico.
- 30 Los antibióticos y agentes quimioterapéuticos pueden incluir cefalexina, cefaclor, cefradina, amoxicilina, pivampicilina, bacampicilina, eritromicina, estearato de eritromicina, lincomicina, doxiciclina y trimetoprim/sulfametoxazol.
- El fármaco para el sistema metabólico puede incluir serrapeptasa, cloruro de lisozima, adenosina trifosfato, glibenclamida y cloruro de potasio.
- 35 El fármaco tipo vitamina puede incluir vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6 y vitamina C.
- El método de fabricación de la preparación oral que se desintegra rápidamente en la invención no requiere ningún aparato o técnica especial. La preparación puede obtenerse por un método empleado normalmente usando un granulador o máquina de fabricar comprimidos empleada normalmente. Así, el método tiene amplia utilidad, lo cual se consigue mediante la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la invención a usar como aglomerante y agente desintegrante.
- 40 La preparación sólida de la invención que se desintegra rápidamente puede comprender un aditivo usado para producir una preparación común en tanto y cuanto no perturbe la desintegración rápida o la resistencia de la preparación. Puede añadirse en una cantidad usada para producir una preparación común. El aditivo puede incluir un aglomerante, y un acidulante, un agente espumante, un edulcorante artificial, un saborizante, un lubricante, un agente colorante, un agente estabilizante, un excipiente y un agente desintegrante.
- 45 El aglomerante puede incluir hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina, α -almidón, polivinilpirrolidona, goma arábiga en polvo, gelatina y pululano. Pueden usarse dos o más de estos aglomerantes en una relación apropiada. Puede preferirse producir la preparación oral que se desintegra rápidamente para usar la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución como aglomerante sin usar el aglomerante anterior soluble en agua, porque puede obtenerse una preparación sólida que tenga una mayor resistencia a la vez que se mantiene una excelente capacidad oral de desintegrarse rápidamente.
- 50

Ejemplos

La presente invención se describirá en detalle de aquí en adelante basándose en los ejemplos. No debe interpretarse que la invención esté limitada a o por ellos.

Ejemplo 1

- 5 Se cargó un reactor tipo de 10 L con agitación interna con 829 g de pasta en polvo (800 g base anhidra). El reactor se cargó adicionalmente con 621,8 g de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 35% en peso. Se mezclaron a 45°C durante 30 minutos para producir celulosa alcalina que tenía una relación en peso de hidróxido de sodio a celulosa anhidra de 0,272 y una relación en peso de hidróxido de sodio a agua de 0,502.
- 10 Después de purgar con nitrógeno, se añadieron 108 g (0,135 partes en peso basadas en la celulosa anhidra) de óxido de propileno a la celulosa alcalina resultante, seguido por una reacción a una temperatura de la camisa de 60°C para obtener un producto de reacción bruto de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución.
- 15 Después, se añadieron 327 g de ácido acético glacial a 10 L de agua caliente en un reactor, y se añadió al mismo el producto de reacción bruto de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución obtenido anteriormente para neutralizar. A continuación, el producto neutralizado se lavó con agua caliente en un filtro de vacío discontinuo. A continuación, el producto resultante deshidratado se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura del aire de entrada de 80°C hasta que la temperatura del aire de salida llegó a ser 60°C.
- 20 A continuación, el producto secado se molió durante 120 minutos en un molino de bolas vibrante, seguido por filtración a través de un tamiz que tenía una apertura de 75 μm para obtener hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que tenía un grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo de 8,4% en peso (número de moles de sustituyente por unidad de glucosa anhidra: 0,194) y un tamaño medio de partícula de 47 μm medido por difracción láser.

Ejemplo 2

- 25 Se cargó un reactor tipo de 10 L con agitación interna con 829 g de pasta en polvo (800 g base anhidra). El reactor se cargó adicionalmente con 631,6 g de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 37% en peso. Se mezclaron a 45°C durante 30 minutos para producir celulosa alcalina que tenía a relación en peso de hidróxido de sodio a celulosa anhidra de 0,292 y una relación en peso de hidróxido de sodio a agua de 0,547.
- Después de purgar con nitrógeno, se añadieron 104 g (0,13 partes en peso basadas en la celulosa anhidra) de óxido de propileno a la celulosa alcalina resultante, seguido por una reacción a una temperatura de la camisa de 60°C para obtener un producto de reacción bruto de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución.
- 30 Después, se añadieron 351 g de ácido acético glacial a 10 L de agua caliente en un reactor, y se añadió al mismo el producto de reacción bruto de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución obtenido anteriormente para neutralizar. A continuación, el producto neutralizado se lavó con agua caliente en un filtro de vacío discontinuo. A continuación, el producto resultante deshidratado se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura del aire de entrada de 80°C hasta que la temperatura del aire de salida llegó a ser 60°C.
- 35 A continuación, el producto secado se molió durante 120 minutos en un molino de bolas vibrante, seguido por filtración a través de un tamiz que tenía una apertura de 75 μm para obtener hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que tenía un grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo de 8,2% en peso (número de moles de sustituyente por unidad de glucosa anhidra: 0,189) y un tamaño medio de partícula de 49 μm medido por difracción láser.

Ejemplo 3

- Se cargó un reactor tipo de 10 L con agitación interna con 829 g de pasta en polvo (800 g base anhidra). El reactor se cargó adicionalmente con 473,7 g de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 33% en peso. Se mezclaron a 45°C durante 30 minutos para producir celulosa alcalina que tenía una relación en peso de hidróxido de sodio a celulosa anhidra de 0,195 y una relación en peso de hidróxido de sodio a agua de 0,451.
- 45 Después de purgar con nitrógeno, se añadieron 100 g (0,125 partes en peso basadas en la celulosa anhidra) de óxido de propileno a la celulosa alcalina resultante, seguido por una reacción a una temperatura de la camisa de 60°C para obtener un producto de reacción bruto de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución.
- Después, se añadieron 234,5 g de ácido acético glacial a 10 L de agua caliente en un reactor, y se añadió al mismo el producto de reacción bruto de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución obtenido anteriormente para neutralizar. A continuación, el producto neutralizado se lavó con agua caliente en un filtro de vacío discontinuo. A continuación, el producto resultante deshidratado se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura del aire de entrada de 80°C hasta que la temperatura del aire de salida llegó a 60°C.
- 50

A continuación, el producto secado se molió durante 120 minutos en un molino de bolas vibrante, seguido por filtración a través de un tamiz que tenía una apertura de 75 μm para obtener hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que tenía un grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo de 7,8% en peso (número de moles de sustituyente por unidad de glucosa anhidra: 0,179) y un tamaño medio de partícula de 50 μm medido por difracción láser.

Ejemplo 4

Se cargó un reactor tipo de 10 L con agitación interna con 829 g de pasta en polvo (800 g base anhidra). El reactor se cargó adicionalmente con 576,7 g de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 39% en peso. Se mezclaron a 45°C durante 30 minutos para producir celulosa alcalina que tenía una relación en peso de hidróxido de sodio a celulosa anhidra de 0,281 y una relación en peso de hidróxido de sodio a agua de 0,591.

Después de purgar con nitrógeno, se añadieron 80 g (0,10 partes en peso basadas en la celulosa anhidra) de óxido de propileno a la celulosa alcalina resultante, seguido por una reacción a una temperatura de la camisa de 60°C para obtener un producto de reacción bruto de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución.

Después, se añadieron 337,4 g de ácido acético glacial a 10 L de agua caliente en un reactor, y se añadió al mismo el producto de reacción bruto de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución obtenido anteriormente para neutralizar. A continuación, el producto neutralizado se lavó con agua caliente en un filtro de vacío discontinuo. A continuación, el producto resultante deshidratado se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura del aire de entrada de 80°C hasta que la temperatura del aire de salida llegó a 60°C.

A continuación, el producto secado se molió durante 120 minutos en un molino de bolas vibrante, seguido por filtración a través de un tamiz que tenía una apertura de 75 μm para obtener hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que tenía un grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo de 6,2% en peso (número de moles de sustituyente por unidad de glucosa anhidra: 0,141) y un tamaño medio de partícula de 47 μm medido por difracción láser.

Ejemplo 5

Se cargó un reactor tipo de 10 L con agitación interna con 829 g de pasta en polvo (800 g base anhidra). El reactor se cargó adicionalmente con 1105,3 g de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 35% en peso. Se mezclaron a 45°C durante 30 minutos para producir celulosa alcalina que tenía una relación en peso de hidróxido de sodio a celulosa anhidra de 0,484 y una relación en peso de hidróxido de sodio a agua de 0,518.

Después de purgar con nitrógeno, se añadieron 108 g (0,135 partes en peso basadas en la celulosa anhidra) de óxido de propileno a la celulosa alcalina resultante, seguido por una reacción a una temperatura de la camisa de 60°C para obtener un producto de reacción bruto de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución.

Después, se añadieron 581 g de ácido acético glacial a 10 L de agua caliente en un reactor, y se añadió al mismo el producto de reacción bruto de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución obtenido anteriormente para neutralizar. A continuación, el producto neutralizado se lavó con agua caliente en un filtro de vacío discontinuo. A continuación, el producto resultante deshidratado se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura del aire de entrada de 80°C hasta que la temperatura del aire de salida llegó a 60°C.

A continuación, el producto secado se molió durante 120 minutos en un molino de bolas vibrante, seguido por filtración a través de un tamiz que tenía una apertura de 75 μm para obtener hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que tenía un grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo de 6,8% en peso (número de moles de sustituyente por unidad de glucosa anhidra: 0,155) y un tamaño medio de partícula de 45 μm medido por difracción láser.

Ejemplo comparativo 1

Se cargó un reactor tipo de 10 L con agitación interna con 829 g de pasta en polvo (800 g base anhidra). El reactor se cargó adicionalmente con 138,2 g de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 35% en peso. Se mezclaron a 45°C durante 30 minutos para producir celulosa alcalina que tenía una relación en peso de hidróxido de sodio a celulosa anhidra de 0,06, una relación en peso de agua a celulosa anhidra de 0,149, y una relación en peso de hidróxido de sodio a agua de 0,407.

Después de purgar con nitrógeno, se añadieron 120 g (0,15 partes en peso basadas en la celulosa anhidra) de óxido de propileno a la celulosa alcalina resultante, seguido por una reacción a una temperatura de la camisa de 60°C para obtener un producto de reacción bruto de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución.

Después, se añadieron 72 g de ácido acético glacial a 10 L de agua caliente en un reactor, y se añadió al mismo el producto de reacción bruto de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución obtenido anteriormente para neutralizar. A continuación, el producto neutralizado se lavó con agua caliente en un filtro de vacío discontinuo. A

continuación, el producto resultante deshidratado se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura del aire de entrada de 80°C hasta que la temperatura del aire de salida llegó a 60°C.

- 5 A continuación, el producto secado se molió durante 120 minutos en un molino de bolas vibrante, seguido por filtración a través de un tamiz que tenía una apertura de 75 µm para obtener hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que tenía un grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo de 8,7% en peso (número de moles de sustituyente por unidad de glucosa anhidra: 0,201) y un tamaño medio de partícula de 51 µm medido por difracción láser.

Ejemplo comparativo 2

- 10 De una manera similar a la descrita en el ejemplo de la Publicación sin Examinar de Patente Japonesa No. 2000-103731, se sumergió pasta de madera en una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 49% en peso y se comprimió para producir celulosa alcalina que tenía una relación en peso de hidróxido de sodio a celulosa anhidra de 0,491 y una relación en peso de hidróxido de sodio a agua de 0897.

- 15 Se cargó un reactor tipo de 10 L con agitación interna con 1632 g de la celulosa alcalina así obtenida (800 g en términos de celulosa anhidra). Después de purgar con nitrógeno, se añadieron a la misma 80 g (0,1 partes en peso basadas en la celulosa anhidra) de óxido de propileno, seguido por una reacción a una temperatura de la camisa de 60°C para obtener un producto de reacción bruto de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución.

- 20 Después que se colocaran 4000 g de agua caliente y 58 g de ácido acético glacial en una amasadora discontinua, se añadió a la misma la cantidad total del producto bruto y se disolvió en la misma. A continuación, se añadió a la misma 1772 g de ácido acético al 30% en peso a una velocidad fija y se llevó a cabo la neutralización y precipitación. El producto neutralizado se lavó entonces con agua caliente en un filtro de vacío discontinuo. A continuación, el producto resultante deshidratado se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura del aire de entrada de 80°C hasta que la temperatura del aire de salida llegó a 60°C.

- 25 El producto secado se molió a continuación en un molino de impacto de alta velocidad de rotación, seguido por filtración a través de un tamiz que tenía una apertura de 75 µm para obtener hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que tenía un grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo de 5,8% en peso (número de moles de sustituyente por unidad de glucosa anhidra: 0,131) y un tamaño medio de partícula de 45 µm medido por difracción láser.

Ejemplo comparativo 3

- 30 De una manera similar a la descrita en el ejemplo de la Publicación sin Examinar de Patente Japonesa No. 2008-133432, se cargó un reactor tipo de 10 L con agitación interna con 829 g de pasta en polvo (800 g base anhidra); a continuación, se cargó adicionalmente con 323,6 g de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 26% en peso. Se mezclaron a 45°C durante 30 minutos para producir celulosa alcalina que tenía una relación en peso de hidróxido de sodio a celulosa anhidra de 0,105, una relación en peso de agua a celulosa anhidra de 0,336, y una relación en peso de hidróxido de sodio a agua de 0,313.

- 35 Después de purgar con nitrógeno, se añadieron 135 g (0,169 partes en peso basadas en la celulosa anhidra) de óxido de propileno a la celulosa alcalina resultante, seguido por una reacción a una temperatura de la camisa de 60°C para obtener un producto de reacción bruto de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución.

- 40 Después, se añadieron 126 g de ácido acético glacial a 10 L de agua caliente en un reactor, y se añadió al mismo el producto de reacción bruto de hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución obtenido anteriormente para neutralizar. A continuación, el producto neutralizado se lavó con agua caliente en un filtro de vacío discontinuo. A continuación, el producto resultante deshidratado se secó en un secador de lecho fluido a una temperatura del aire de entrada de 80°C hasta que la temperatura del aire de salida llegó a 60°C.

- 45 El producto secado se molió a continuación en un molino de bolas planetario durante 60 minutos, seguido por filtración a través de un tamiz que tenía una apertura de 75 µm para obtener hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que tenía un grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo de 11,8% en peso (número de moles de sustituyente por unidad de glucosa anhidra: 0,28) y un tamaño medio de partícula de 45 µm medido por difracción láser.

- 50 Las hidroxipropilcelulosas con bajo grado de sustitución obtenidas en los ejemplos 1 a 5 y en los ejemplos comparativos 1 a 3 se evaluaron respecto a su cristalinidad, relación de aspecto, viscosidad de una dispersión acuosa, máximo poder de hinchamiento, velocidad de hinchamiento, y textura en la cavidad oral usando los métodos descritos a continuación y los resultados se muestran en la tabla 1.

Medida de la cristalinidad

Se midió usando un difractómetro de rayos X de ángulo ancho para polvos "MX-Labo" (nombre comercial; producto de Bruker AXS) en las siguientes condiciones: radiación Cu-K α (30 kV, 40 mA), intervalo de ángulos de barrido 2 θ : 10° a 40°, y velocidad de barrido de 2 °/min.

$$5 \quad \text{Cristalinidad (\%)} = \{(I_c - I_a / I_c)\} \times 100 \quad (1)$$

La cristalinidad se determinó según la fórmula (1) anterior a partir de la intensidad del pico de difracción del plano 002 a 2 θ = 22,5° (designado como I_c) y la intensidad del pico de difracción de la fracción amorfa a 2 θ = 18,5° (designado como I_a).

Medida de la relación de aspecto

- 10 Se midieron el diámetro largo y corto de 100 partículas usando un microscopio digital "VHX-200" (nombre comercial; producto de Keyence) con un aumento de 75. Las relaciones de aspecto se calcularon y se encontró un promedio. La relación de aspecto significa la relación del diámetro largo al corto.

Medidas del máximo poder de hinchamiento y de la velocidad de hinchamiento

- 15 El poder de hinchamiento se midió usando un analizador de textura "TA-Xt plus" (nombre comercial; producto de SMS) en las siguientes condiciones y el valor que se mantuvo constante después del aumento del poder de hinchamiento con el paso del tiempo se determinó como el máximo poder de hinchamiento. Además, se midió el tiempo requerido para alcanzar el máximo poder de hinchamiento y la velocidad de hinchamiento se calculó según la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de hinchamiento (N/s)} = (\text{máximo poder de hinchamiento}) / (\text{tiempo requerido para alcanzar el máximo poder de hinchamiento})$$

- 20 Cantidad de muestra: 1 g, programa de medida: HLDD, área transversal para la absorción de agua: 5,31 cm², velocidad de pre-ensayo: 2,0 mm/s, velocidad de ensayo: 1,0 mm/s, velocidad después del ensayo: 10 mm/s, fuerza: 20 g, fuerza de disparo: 5 g.

Medida de la viscosidad de la dispersión acuosa

- 25 Después de añadir 25 g de muestra a 225 g de agua pura a 20°C, la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos para preparar una dispersión acuosa al 10% en peso. La viscosidad de la dispersión acuosa resultante se midió después del funcionamiento de un viscosímetro Brookfield a 20°C durante 2 minutos a una velocidad de rotación de 30 rpm.

Evaluación de la textura en la cavidad oral

- 30 Se administró a cada uno de seis adultos saludables 0,5 g de muestra y se les pidió que evaluaran su suavidad en la cavidad oral. Se evaluó con el número de adultos que sintieron que la muestra era polvorienta y seca.

Tabla 1

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ej. Comp.1	Ej. Comp.2	Ej. Comp.3
Condiciones de preparación	Relación en peso de hidróxido de sodio ¹⁾	0,292	0,195	0,281	0,484	0,060	0,491	0,105
	Relación en peso de NaOH a agua ²⁾	0,547	0,451	0,591	0,518	0,407	0,897	0,313
	Molienda	Compactación-molienda	Compactación-molienda	Compactación-molienda	Compactación-molienda	Compactación-molienda	Compactación-molienda	Compactación-molienda
Propiedad	Grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo (% en peso)	8,2	7,8	6,2	6,8	8,7	5,8	11,8
	Cristalinidad (%)	52,1	59,9	48,3	44,9	65,7	63,2	61,5
	Máximo poder de hinchamiento (N)	36	32	28	30	21	15	24
	Velocidad de hinchamiento (N/s)	1,98	1,84	1,64	2,80	0,61	0,50	0,55
	Relación de aspecto	2,2	2,3	2,4	2,4	2,2	3,8	2,4
	Viscosidad de la dispersión acuosa (mPa.s)	34	38	42	34	41	72	110
	Textura en la cavidad oral	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	2/6	6/6
1) Relación en peso de hidróxido de sodio a celulosa anhidra. 2) Relación en peso de hidróxido de sodio a agua								

Las hidroxipropilcelulosas con bajo grado de sustitución obtenidas en los ejemplos 1 a 5 mostraron un mayor máximo poder de hinchamiento y una mayor velocidad de hinchamiento que las obtenidas en los ejemplos comparativos 1 a 3.

El máximo poder de hinchamiento y la velocidad de hinchamiento se compararon entre las hidroxipropilcelulosas con bajos grados de sustitución obtenidas en los ejemplos 1 a 3 y el ejemplo comparativo 1, en los cuales las hidroxipropilcelulosas con bajos grados de sustitución fueron de grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo similar pero de diferente cristalinidad. Como se muestra en la FIG. 1, las obtenidas en los ejemplos 1 a 3 que tienen una cristalinidad de 60% o menos exhibieron un mayor máximo poder de hinchamiento y una mayor velocidad de hinchamiento que la obtenida en el ejemplo comparativo 1. Es evidente que la cristalinidad es una importante propiedad que determina el máximo poder de hinchamiento y la velocidad de hinchamiento.

Además, las hidroxipropilcelulosas con bajos grados de sustitución obtenidas en los ejemplos 1 a 5 usando un sistema de compactación y molienda tienen una relación de aspecto más pequeña, superior fluidez, una menor viscosidad que una dispersión acuosa, y superior textura en la cavidad oral comparadas con la obtenida en el ejemplo comparativo 2 (que corresponde a la Publicación sin Examinar de Patente Japonesa No. 2000-103731) obtenida usando un sistema de molienda por impacto. La hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución obtenida en el ejemplo comparativo 3 (que corresponde a la Publicación sin Examinar de Patente Japonesa No. 2008-133432) usando un sistema de compactación y molienda tiene por lo tanto una pequeña relación de aspecto. Sin embargo, debido a que tiene un grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo tan alto como 11,8%, su dispersión acuosa tiene una alta viscosidad y la textura en la cavidad oral es inferior.

Ejemplo 6

Se preparó un comprimido oral que se desintegraba rápidamente llevando a cabo la granulación en lecho fluido con la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución del ejemplo 1 como aglomerante y agente desintegrante.

Se pulverizó una dispersión acuosa de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución obtenida en el ejemplo 1, dispersión que tuvo la siguiente composición, para dar el siguiente polvo en las siguientes condiciones.

Tabla 2A. Composición para granular

Polvo	Acetaminofeno	15 g	5 partes en peso
	Lactosa de malla 200	285 g	95 partes en peso
Líquido	Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución	15 g	5 partes en peso
	Lactosa de malla 200	15 g	5 partes en peso
	Agua purificada	270 g	90 partes en peso

Tabla 2B. Condiciones para granular

Granulador	Multiulex MP-01 de Powlex Corporation
Temp. aire de entrada	60°C
Temp. aire de salida	25 a 27°C
Caudal de aire	0,6 m ³ /min
Velocidad de pulverización	15 g/min
Presión del aire para pulverizar	150 kPa
Secado subsiguiente	Secado a una temperatura del aire de entrada de 60°C hasta que la temperatura del aire de salida llegó a 45°C.

Después de que se añadieran 0,5 partes en peso de estearato de magnesio a 100 partes en peso de los gránulos así obtenidos y se mezclaran, se realizó una compresión en continuo en las siguientes condiciones.

Tabla 3. Condiciones de formación de comprimidos

Máquina de compresión	Máquina rotatoria de formación de comprimidos producida por Kikusui Seisakujo Ltd.
Tamaño de comprimido	200 mg/comprimido, D-8 mm, R-12 mm
Presión de compresión	5,0 kN a 12,5 kN
Velocidad	40 rpm

La dureza del comprimido obtenido a cada una de las presiones de compresión se midió usando un sistema automático de ensayos de comprimidos para parámetros físicos "TM-5" (nombre comercial; producto de Kikusui Seisakujo Ltd.). Se evaluó el tiempo de desintegración del comprimido en agua pura según el Ensayo de Desintegración de la Farmacopea Japonesa. Los resultados se muestran en la FIG. 2. Además, el comprimido se formó ajustando la presión de compresión para dejar que la dureza del comprimido cayera dentro de un intervalo de 70 a 75 N. El comprimido así obtenido se evaluó respecto al tiempo de desintegración en la cavidad oral y la textura en la cavidad oral basados en el siguiente método. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Medida del tiempo de desintegración en la cavidad oral y de la textura en la cavidad oral

Se administró el comprimido a cada uno de los seis adultos saludables; se midió el tiempo requerido para la desintegración del comprimido en la cavidad oral; y los valores del tiempo se registraron y promediaron. Además, se les pidió que evaluaran su suavidad en la cavidad oral.

Ejemplo 7

Se preparó un comprimido oral que se desintegraba rápidamente realizando la granulación en lecho fluido con la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución del ejemplo 3 como aglomerante y agente desintegrante.

La granulación y compresión se realizaron en condiciones similares a las empleadas en el ejemplo 6 excepto por el uso de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución del ejemplo 3 en lugar de la del ejemplo 1.

La dureza del comprimido obtenido a cada una de las presiones de compresión se midió usando un sistema automático de ensayos de comprimidos para parámetros físicos "TM-5" (nombre comercial; producto de Kikusui Seisakujo Ltd.) y se evaluó el tiempo de desintegración del comprimido en agua pura según el Ensayo de Desintegración de la Farmacopea Japonesa. Los resultados se muestran en la FIG. 2. Además, el comprimido se formó ajustando la presión de compresión para dejar que la dureza del comprimido cayera dentro de un intervalo de 70 a 75 N. El comprimido así obtenido se evaluó respecto al tiempo de desintegración en la cavidad oral y la textura en la cavidad oral. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Ejemplo comparativo 4

Se preparó un comprimido oral que se desintegraba rápidamente llevando a cabo la granulación en lecho fluido con la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución del ejemplo comparativo 2 como aglomerante y agente desintegrante.

La granulación y compresión se realizaron en condiciones similares a las empleadas en el ejemplo 6 excepto por el uso de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución del ejemplo comparativo 2 en lugar de la del ejemplo 1.

La dureza del comprimido obtenido a cada una de las presiones de compresión se midió usando un sistema automático de ensayos de comprimidos para parámetros físicos "TM-5" (nombre comercial; producto de Kikusui Seisakujo Ltd.) y se evaluó el tiempo de desintegración del comprimido en agua pura según el Ensayo de Desintegración de la Farmacopea Japonesa. Los resultados se muestran en la FIG. 2. Además, el comprimido se formó ajustando la presión de compresión para dejar que la dureza del comprimido cayera dentro de un intervalo de 70 a 75 N. El comprimido así obtenido se evaluó respecto al tiempo de desintegración en la cavidad oral y la textura en la cavidad oral. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Ejemplo comparativo 5

Se preparó un comprimido oral que se desintegraba rápidamente llevando a cabo la granulación en lecho fluido con la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución del ejemplo comparativo 3 como aglomerante y agente desintegrante.

La granulación y compresión se realizaron en condiciones similares a las empleadas en el ejemplo 6 excepto por el uso de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución del ejemplo comparativo 3 en lugar de la del ejemplo 1.

La dureza del comprimido obtenido a cada una de las presiones de compresión se midió usando un sistema automático de ensayos de comprimidos para parámetros físicos "TM-5" (nombre comercial; producto de Kikusui Seisakujo Ltd.) y se evaluó el tiempo de desintegración del comprimido en agua pura según el Ensayo de

Desintegración de la Farmacopea Japonesa. Los resultados se muestran en la FIG. 2. Además, el comprimido se formó ajustando la presión de compresión para dejar que la dureza del comprimido cayera dentro de un intervalo de 70 a 75 N. El comprimido así obtenido se evaluó respecto al tiempo de desintegración en la cavidad oral y la textura en la cavidad oral. Los resultados se muestran en la tabla 4.

- 5 Es evidente en la FIG. 2 que los comprimidos obtenidos en los ejemplos 6 y 7 tienen un mayor poder de hinchamiento y una mayor velocidad de hinchamiento que los comprimidos obtenidos en los ejemplos comparativos 4 y 5 de modo que muestran una desintegración rápida excelente incluso a una dureza del comprimido alta. Es evidente en la tabla 4 que los comprimidos obtenidos en los ejemplos 6 y 7 son útiles como comprimidos orales que se desintegran rápidamente porque se desintegran en la cavidad oral más rápidamente y son de textura superior en la cavidad oral comparados con los obtenidos en los ejemplos comparativos 4 y 5.

- 10 Se considera que la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución de la invención muestra excelente desintegración porque tiene un grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo de 5 a 9% en peso y una cristalinidad de 60% o menos y, por lo tanto, tiene un alto poder de hinchamiento y una alta velocidad de hinchamiento. También se considera que tiene una textura excelente en la cavidad oral porque tiene una relación de aspecto de menos que 2,5.

Tabla 4

	Tiempo de desintegración en la cavidad oral (segundos)	Textura en la cavidad oral
Ejemplo 6	18	Buena. Ninguno dejó sensación a polvo
Ejemplo 7	22	Buena. Ninguno dejó sensación a polvo
Ej. Comp. 4	55	Dos de seis tuvieron sensación a polvo
Ej. Comp. 5	41	Cinco de seis tuvieron sensación a polvo

REIVINDICACIONES

1. Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución que tiene una cristalinidad de 60% o menos, un grado de sustitución con grupos hidroxipropoxilo de 5 a 9% en peso, y una relación de aspecto de menos que 2,5, en la que la cristalinidad se calcula en base a la intensidad de difracción medida por difracción de rayos X de ángulo ancho según la siguiente fórmula (1):

$$\text{Cristalinidad (\%)} = \{(I_c - I_a / I_c)\} \times 100 \quad (1)$$

en la que I_c significa la intensidad de difracción a un ángulo de difracción 2θ de $22,5^\circ$ e I_a significa la intensidad de difracción a un ángulo de difracción 2θ de $18,5^\circ$.

2. La hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución según la reivindicación 1, en la que una dispersión acuosa al 10% en peso de la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución tiene una viscosidad de 50 mPa·s o menos a 20°C .

3. Una preparación sólida, que comprende la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución según la reivindicación 1 ó 2.

4. La preparación sólida según la reivindicación 3, la cual es una preparación sólida que se desintegra oral y rápidamente.

5. Un método para preparar la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución según la reivindicación 1 ó 2, que comprende al menos las etapas de:

mezclar pasta en polvo y una disolución acuosa de hidróxido de sodio en una relación en peso de hidróxido de sodio a celulosa anhidra de 0,15 a 0,50 y una relación en peso de hidróxido de sodio a agua de 0,45 a 0,60 para obtener una celulosa alcalina;

hacer reaccionar la celulosa alcalina con óxido de propileno para obtener hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución; y

someter la hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución a compactación y subsiguiente molienda en un molino, o a compactación y molienda simultáneas en un molino.

FIG.1

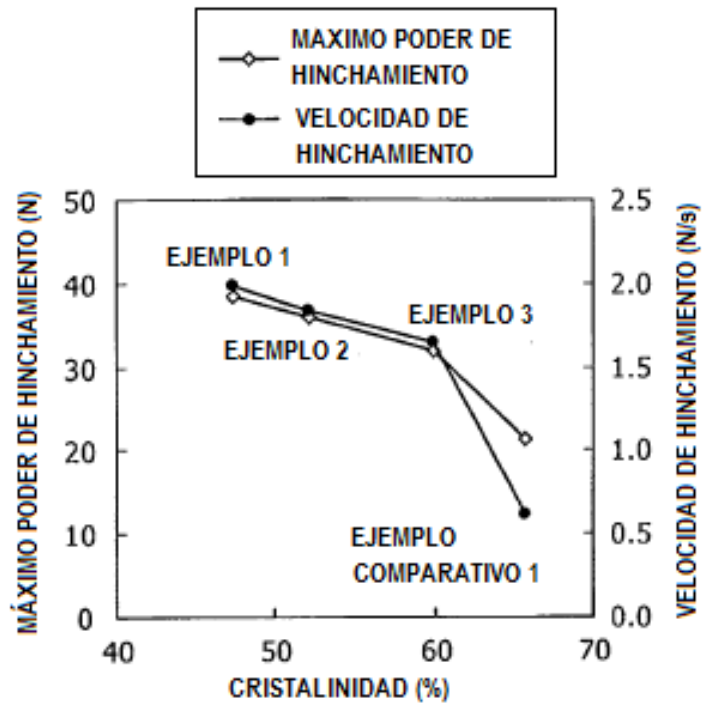


FIG.2

