

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 987**

51 Int. Cl.:

C08B 11/08 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2010 E 10813678 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2474559**

54 Título: **Partículas de hidroxipropil celulosa**

30 Prioridad:

02.09.2009 JP 2009202246

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

16.04.2015

73 Titular/es:

**NIPPON SODA CO., LTD. (100.0%)
2-1, Ohtemachi 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-8165, JP**

72 Inventor/es:

MASUE, YUSUKE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 533 987 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

Partículas de hidroxipropil celulosa.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a partículas de hidroxipropil celulosa. Más específicamente, la presente invención se refiere a partículas de hidroxipropil celulosa que se disuelven en agua o disolventes orgánicos para su uso.

10 Técnica anterior

La hidroxipropil celulosa es un hidroxí éter que se obtiene haciendo reaccionar óxido de propileno con celulosa. Hidroxipropil celulosa se usa como aglutinante o material de base de formación que se añade a preparaciones farmacéuticas sólidas tales como gránulos y comprimidos, como aglutinante para la fabricación de materiales cerámicos, como película o agente de revestimiento, o como aditivo alimentario, espesante, estabilizador, agente de formación de gel, agente de pasta, emulsionante, dispersante, adhesivo y similares.

Hidroxipropil celulosa se suministra de forma común en forma de partículas. Como hidroxipropil celulosa en forma de partículas, por ejemplo, el Documento de Patente 1 divulga partículas de hidroxipropil celulosa con un tamaño de partícula de 1-150 μm para su uso en la capa adhesiva de un parche adhesivo. Además, el Documento de Patente 2 y el Documento de Patente 3 registran partículas de hidroxipropil celulosa de baja sustitución con un tamaño medio de partícula en volumen de 25 μm o menos, medido por medio de un método de difracción láser en seco, para su uso en preparación sólidas.

El documento JP 10-287701 A describe un método para granular y secar derivados de hidroxialquilcelulosa. El documento JP 10-05984 A describe una composición en forma de polvo para administración dérmica. El documento JP 05-163162A describe gránulos de hidroxipropil celulosa de baja sustitución.

Referencias de la Técnica Anterior - Documentos de Patente

- Documento de Patente 1 - Solicitud de Patente Japonesa No Examinada, Primera Publicación N° H06-199660
- Documento de Patente 2 - Solicitud de Patente Japonesa No Examinada, Primera Publicación N° 2001-200001
- Documento de Patente 3 - Solicitud de Patente Japonesa No Examinada, Primera Publicación N° 2001-322927
- Documento de Patente 4 - Solicitud de Patente Japonesa No Examinada, Primera Publicación N° 2002-207030

Divulgación de la invención**Problemas a solucionar por la invención**

Cuando se someten las partículas de hidroxipropil celulosa de pequeño tamaño divulgadas en estos documentos de patente a infusión en agua, con frecuencia aparecen partículas no disueltas en estado grumoso.

El objetivo de la presente invención es ofrecer partículas de hidroxipropil celulosa que se disuelven rápidamente en agua sin formación de grumos, y que inhiben la presencia de partículas no disueltas.

Medios para solucionar el problema

Como resultado de un estudio diligente con el objetivo de solucionar el problema anteriormente mencionado, el presente inventor descubrió que se mejora la solubilidad en agua cuando se usan partículas de hidroxipropil celulosa de distribución de partícula específica. La presente invención se mejoró por medio de un estudio adicional basado en este descubrimiento.

Es decir, la presente invención incluye partículas de hidroxipropil celulosa de acuerdo con la reivindicación 1. Generalmente, en la presente memoria se describen:

- (1) Partículas de hidroxipropil celulosa que contienen un 50-100 % en peso de partículas con un tamaño mayor de 150 μm y no mayor de 355 μm .
- (2) Las partículas de hidroxipropil celulosa registradas en (1), en las que las partículas de hidroxipropil celulosa anteriormente mencionadas contienen un 100 % en peso de partículas con un tamaño de partícula mayor de 150 μm y no mayor de 355 μm
- (3) Partículas de hidroxipropil celulosa que contienen un 50-100 % en peso de partículas con un tamaño de partícula que es mayor de 250 μm y no mayor de 355 μm .
- (4) Las partículas de hidroxipropil celulosa registradas en (3), en las que las partículas de hidroxipropil celulosa anteriormente mencionadas contienen un 100 % en peso de partículas con un tamaño de partícula mayor de 250 μm y no mayor de 355 μm .

(5) Partículas de hidroxipropil celulosa que contienen 50-100 % en peso de partículas con un tamaño de partículas que es mayor de 180 μm y no mayor de 250 μm .

(6) Las partículas de hidroxipropil celulosa registradas en (5), en las que las partículas de hidroxipropil celulosa anteriormente mencionadas contienen un 100 % en peso de partículas con un tamaño de partícula mayor de 180 μm y no mayor de 250 μm .

(7) Las partículas de hidroxipropil celulosa registradas en una cualquiera de (1), (3) y (5), en las que el contenido de grupos hidroxipropilo es de un 53,4-77,5 % en peso, y la viscosidad a 20 °C en una solución acuosa al 2 % está dentro de un intervalo de 100-5000 mPa·s.

10 Efectos de la invención

Cuando se someten las partículas de hidroxipropil celulosa de la presente invención a infusión en agua, se disuelven de forma rápida en agua sin formación de grumos, e inhiben la presencia de partículas no disueltas.

15 Por medio de la disolución de las partículas de hidroxipropil celulosa de la presente invención en agua o un disolvente orgánico, es posible favorecer el control de viscosidad, la formación de gel y la estabilización de la solución.

20 Mejor modo de llevar a cabo la invención

Con respecto a las partículas de hidroxipropil celulosa, las partículas con un tamaño de partícula que es mayor de 150 μm y no mayor de 355 μm son un 50-100 % en peso, preferentemente un 80-100 % en peso, y más preferentemente un 100 % en peso de las partículas totales.

25 Con respecto a las partículas de hidroxipropil celulosa preferidas de la presente invención, las partículas con un tamaño de partícula que es mayor de 250 μm y no mayor de 355 μm son un 100 % en peso de las partículas totales.

Además, con respecto a las partículas de hidroxipropil celulosa, es preferible que las partículas con un tamaño de partícula que no es mayor de 150 μm sean un 20 % en peso o menos de las partículas totales. Además, con respecto a las partículas de hidroxipropil celulosa, es preferible que las partículas con un tamaño de partícula que no es mayor de 250 μm sean un 30 % en peso o menos de las partículas totales.

30 Cuando se someten las partículas de hidroxipropil celulosa que tienen una distribución de tamaño específica a infusión en agua, se disuelven rápidamente sin formación de grumos, e inhiben la presencia de partículas no disueltas.

La distribución de tamaño de partícula de la presente invención se clasifica usando un tamiz de 150 μm , un tamiz de 180 μm , un tamiz de 250 μm , un tamiz de 355 μm , y un tamiz de 500 μm , y se calcula a partir de las respectivas cantidades anteriores por encima y por debajo del tamiz.

40 Hidroxipropil celulosa se obtiene, por ejemplo, por medio de la producción de celulosa alcalina a partir de la acción de hidróxido de sodio sobre materia prima de celulosa, y posteriormente provocando una reacción de sustitución de celulosa alcalina y óxido de propileno. Como resultado de esta reacción de sustitución, una parte o la totalidad de los grupos -OH de la unidad de anillo de glucosa de la celulosa se sustituye por grupos -O-(CH₂CH(CH₃)O)_m-H. En este caso, m es un número natural de 1 ó más. Tras la reacción de sustitución, se neutraliza el hidróxido de sodio por medio de la adición de un ácido, tal como ácido acético o ácido clorhídrico al líquido de reacción, y posteriormente se pueden obtener las partículas de hidroxipropil celulosa por medio de purificación, granulación y clasificación. No existen limitaciones particulares sobre el método de granulación. Por ejemplo, se pueden citar métodos tales como pulverización, secado por pulverización y cristalización.

50 El polvo bruto obtenido de la forma anterior se clasifica para obtener la distribución de tamaño de partícula anteriormente mencionada. Como en el caso del método de clasificación, se pueden citar, por ejemplo, métodos tales como tamizado, clasificación centrífuga y clasificación gravitacional - de estos, se prefiere el tamizado.

55 Con respecto a las partículas de hidroxipropil celulosa de la presente invención, el contenido de grupos de hidroxipropilo (-i(CH₂CH(CH₃)O)_m-H) está dentro de un intervalo de un 53,4-77,5 % en peso, y preferentemente dentro de un intervalo de un 62-77,5 % en peso. Cuando el contenido de grupos hidroxipropilo está dentro del presente intervalo, se facilita la obtención de partículas de hidroxipropil celulosa con baja solubilidad en agua. El contenido de grupos hidroxipropilo se puede obtener por medio del método de USP24 (United States Pharmacopeia), o por medio del método registrado en el Documento de Patente 4.

60 Con respecto a las partículas de hidroxipropil celulosa de la presente invención, preferentemente, la viscosidad a 20 °C en solución acuosa del 2 % está dentro de un intervalo de 100-5000 mPa·s, y más preferentemente dentro de un intervalo de 150-4000 mPa·s. La viscosidad es un indicador que expresa el grado de polimerización de la hidroxipropil celulosa. Cuando la viscosidad se encuentra dentro del intervalo anteriormente mencionado, es posible

obtener de forma sencilla las propiedades físicas deseadas con adiciones de pequeñas cantidades.

Las partículas de hidroxipropil celulosa de la presente invención se pueden usar como aglutinante o material de base de formación que se añade a las preparaciones sólidas tales como gránulos o comprimidos, como aglutinante con fines de fabricación de materiales cerámicos, como película o agente de revestimiento, o como agente de control de viscosidad, dispersante, autoadhesivo y similares. Entre estos, las partículas de hidroxipropil celulosa de la presente invención se adaptan bien a un modo de uso por medio de disolución en agua o disolvente orgánico. Por ejemplo, se pueden usar preferentemente como aditivos alimentarios, espesantes, estabilizadores, agentes de formación de gel, pastas, emulsionantes, dispersantes, adhesivos y similares.

Ejemplos

A continuación, se presentan los ejemplos para describir la presente invención con mayor detalle. La presente invención no se encuentra limitada por estos ejemplos de trabajo.

Ejemplo de Trabajo 1

Se obtuvo una muestra por medio de mezcla minuciosa de 2 g de partículas de hidroxipropil celulosa (CELNY-M, fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.) y 2 g de dextrosa. Las partículas de hidroxipropil celulosa contienen un 42 % en peso de partículas mayores de 150 μm y no mayores de 350 μm . Se vertieron 396 g de agua destilada a temperatura ambiente en un vaso de precipitados alto de 500 ml, y se dejó reposar. Se añadió la muestra a esto. Tras la adición, se llevó a cabo la agitación durante aproximadamente 10 segundos a nivel 4 en la escala de intensidad de agitación usando un dispositivo de rotación octogonal con un agitador magnético (modelo AMG-H, fabricado por ASH Co.). Posteriormente, se rebajó la agitación hasta el nivel 2 en la escala de intensidad de agitación, y se agitó durante 15 segundos. Se observó visualmente el estado de disolución de la muestra en el vaso de precipitados. Como resultado de ello, se observó que tuvo lugar la formación de grumos sobre la superficie, y que aparecieron partículas no disueltas en la parte inferior, pero estuvo dentro del alcance que permitió el uso.

Ejemplos de Trabajo 2-4, ejemplos comparativos 1-3

(Preparación de partículas de hidroxipropil celulosa)

Se prepararon partículas de hidroxipropil celulosa de la siguiente manera. Se pulverizó una lámina de hidroxipropil celulosa (viscosidad a 20 °C en solución acuosa de 2 %: 352-414 mPa·s) en un molino de corte para obtener un polvo bruto. Este se clasificó con un tamiz de 150 μm , un tamiz de 180 μm , un tamiz de 250 μm , un tamiz de 355 μm y un tamiz de 500 μm para obtener respectivamente partículas con un tamaño de partícula mayor de 355 μm y no mayor de 500 μm , partículas con un tamaño de partícula mayor de 150 μm y no mayor de 180 μm , partículas con un tamaño de partícula mayor de 180 μm y no mayor de 250 μm , partículas con un tamaño de partícula mayor de 250 μm y no mayor de 355 μm , partículas con un tamaño de partícula mayor de 150 μm y no mayor de 355 μm , y partículas con un tamaño de partícula no mayor de 150 μm . Se llevó a cabo el ensayo de solubilidad (ejemplos de trabajo 2-4, ejemplos comparativo 1-3) por medio del mismo método que en el ejemplo de trabajo 1, y los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

	Intervalo de tamaño de partícula (μm)	Estado de la solución		
		Inmediatamente después de la adición	Al comienzo de la agitación	Tras 15 minutos de agitación
Ejemplo de trabajo 2	Mayor de 150 μm y no mayor de 355 μm	No precipita incluso cuando permea, y flota sobre la superficie	Existen pequeños grumos que se dispersan al momento	La mayoría se disuelve, pero existe una cantidad mínima de partículas no disueltas
Ejemplo de trabajo 3	Mayor de 250 μm y no mayor de 355 μm	Inmediatamente experimenta permeabilidad, y precipita	Dispersión satisfactoria, sin formación de grumos	La mayoría se disuelve, pero existe una cantidad mínima de partículas no disueltas
Ejemplo de trabajo 4	Mayor de 180 μm y no mayor de 250 μm	Experimenta permeabilidad, y precipita	Dispersión satisfactoria, sin formación de grumos	La mayoría se disuelve, pero existe una cantidad pequeña de partículas no disueltas
Ejemplo Comparativo 1	Mayor de 150 μm y no mayor de 180 μm	No precipita	Dispersión satisfactoria, sin formación de grumos	Existen partículas no disueltas del orden de 1 cm sobre la superficie

Ejemplo Comparativo 2	No mayor de 150 μm	La dispersión es pobre	Formación de pequeños grumos. Partículas no dispersadas en la región central de agitación	Grumos grandes de más de 2 cm sobre la superficie. No existen partículas no disueltas en la parte inferior.
Ejemplo Comparativo 3	Mayor de 355 μm y no mayor de 500 μm	Experimenta permeabilidad y precipita	Existe dispersión sin formación de grumos	Existen muchas partículas no disueltas

Aplicabilidad industrial

5 Cuando se someten las partículas de hidroxipropil celulosa de la presente invención a infusión en agua, se disuelven de forma rápida en agua sin formación de grumos, y se inhiben las partículas no disueltas. Por consiguiente, las partículas de hidroxipropil celulosa de la presente invención se pueden disolver en agua o un disolvente orgánico para lograr el control de viscosidad, la formación de gel y la estabilización de la solución, exhibiendo utilidad industrial.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Partículas de hidroxipropil celulosa que contienen un 100 % en peso de partículas con un tamaño de partícula que es mayor de 250 μm y no mayor de 350 μm , o que contienen un 100 % en peso de partículas con un tamaño de partícula que es mayor de 180 μm y no mayor de 250 μm , y en el que el contenido de grupos hidroxipropilo es del 53,4-77,5 % en peso.
- 10 2. Las partículas de hidroxipropil celulosa de acuerdo con la reivindicación 1, que contienen un 100 % en peso de partículas con un tamaño de partícula que es mayor de 250 μm y no mayor de 355 μm .
3. Las partículas de hidroxipropil celulosa de acuerdo con la reivindicación 1, que contienen un 100 % en peso de partículas con un tamaño de partícula que es mayor de 180 μm y no mayor de 250 μm .
- 15 4. Las partículas de hidroxipropil celulosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las que la viscosidad a 20 °C en una solución acuosa al 2 % está dentro del intervalo de 100-5000 mPa·s.