

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 853**

51 Int. Cl.:

C09D 101/26 (2006.01)

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.08.2010 PCT/JP2010/064686**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2011 WO11027728**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2010 E 10813677 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2474582**

54 Título: **Agente de recubrimiento que comprende hidroxialquilcelulosa**

30 Prioridad:

02.09.2009 JP 2009202247

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

28.02.2018

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 2 656 853 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

Agente de recubrimiento que comprende hidroxialquilcelulosa

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a un agente de recubrimiento que contiene una hidroxialquilcelulosa. Más específicamente, la presente invención se refiere a un agente de recubrimiento adecuado para obtener una película de recubrimiento de preparaciones sólidas para medicina, productos químicos para agricultura o alimentos.

10 Se reivindica prioridad sobre la solicitud de patente japonesa n.º 2009-202247, presentada el 2 de septiembre de 2009.

[Antecedentes de la técnica]

15 Las hidroxipropilcelulosas son polímeros no iónicos en los que un grupo hidroxilo en la unidad de glucosa ($C_6H_{10}O_5$) que sirve como unidad estructural de celulosa se eterifica con un grupo hidroxipropilo. Con respecto a las hidroxipropilcelulosas, se conocen aquellas en las que el contenido de grupos hidroxipropoxilo es del 53,4 al 77,5 % en masa y aquellas en las que el contenido de grupos hidroxipropoxilo es del 5 al 16 % en masa. En general, estas
20 últimas se denominan hidroxipropilcelulosas de baja sustitución (refiérase al Documento de Patente 1 o similar).

Se conoce la solución de una hidroxialquilcelulosa en agua para ser utilizada como una película de recubrimiento de preparaciones sólidas. Sin embargo, esta película de recubrimiento de hidroxialquilcelulosa puede provocar la agregación denominada bloqueo.

25 Por lo tanto, El Documento de Patente 2 ha propuesto una hidroxipropilcelulosa que tiene un número promedio de sustitución molar de 2 a 3, en la que la proporción de los productos no sustituidos y los productos altamente sustituidos con un número de sustitución molar de grupos hidroxipropilo de 4 o más es baja, con lo que se puede conseguir el antibloqueo en el ambiente de 25 °C y 75 % de HR.

30 Además, en el Documento de Patente 3, se ha propuesto una composición de recubrimiento que contiene una hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, talco, propilenglicol y polietilenglicol, con la que se ha mostrado que se puede proporcionar un comprimido sin la propiedad de adhesión. El documento WO2006/088953 A1 describe hidroxietilcelulosas sustituidas de forma no uniforme que presentan un comportamiento asociativo tanto en
35 soluciones puras como en sistemas rellenos.

[Lista de citas]

[Documentos de patente]

40 [Documento de Patente 1] Solicitud de Patente Japonesa no examinada, Primera Publicación N.º 2001-31701
[Documento de Patente 2] Solicitud de Patente Japonesa no examinada, Primera Publicación N.º Hei 9-202801
[Documento de Patente 3] Solicitud de Patente Japonesa no examinada, Primera Publicación N.º 2007-1873
[Documento de Patente 4] Solicitud de Patente Japonesa no examinada, Primera Publicación N.º 2002-207030

45 [Sumario de la invención]

[Problema técnico]

50 Sin embargo, los agentes de recubrimiento convencionales tuvieron problemas en cuanto a que la película de recubrimiento se vuelve pegajosa debido a la absorción de humedad que provoca el bloqueo en un ambiente de temperatura elevada y humedad elevada de alrededor de 50 °C y 90 % de HR.

La presente invención tiene el objetivo de proporcionar un agente de recubrimiento adecuado para obtener una
55 película de recubrimiento que sea menos propensa a provocar el bloqueo incluso en ambientes de temperatura elevada y humedad elevada.

[Solución al Problema]

60 Los inventores de la presente invención han realizado estudios intensos y extensos para lograr conseguir el objetivo anterior. Como resultado, descubrieron que el bloqueo se puede prevenir incluso en ambientes de temperatura elevada y humedad elevada usando un agente de recubrimiento que contiene una hidroxialquilcelulosa en la que el contenido de grupos hidroxialquilo está en el intervalo de 40 a 50 % en masa. La presente invención se ha conseguido mediante estudios adicionales basados en estos descubrimientos.

65 Es decir, la presente invención incluye los siguientes aspectos.

El uso de una hidroxipropilcelulosa para recubrir un comprimido, teniendo la hidroxipropilcelulosa un contenido de grupos hidroxipropilo en un intervalo de 42 a 48 % en masa.

[Efectos ventajosos de la Invención]

5 Una película de recubrimiento obtenida utilizando un agente de recubrimiento según la presente invención apenas provoca pegajosidad y es menos propensa a provocar el bloqueo incluso cuando se deja reposar en un ambiente de temperatura elevada y humedad elevada de 50 °C y 90 % de HR.

10 Las preparaciones sólidas recubiertas con un agente de recubrimiento según la presente invención no presentan prácticamente ninguna adhesión entre las preparaciones incluso cuando se dejan reposar en un ambiente de temperatura elevada y humedad elevada de 50 °C y 90 % de HR. Además, el nivel de adhesión entre la preparación y el recipiente se reduce de manera que se puede suprimir la ruptura de la película de recubrimiento al desprender la preparación del recipiente.

15 **[Breve Descripción de los Dibujos]**

La FIG. 1 es un diagrama que ilustra un método para evaluar la pegajosidad de los comprimidos recubiertos.

20 La FIG. 2A es un diagrama que muestra la superficie de un comprimido recubierto del Ejemplo Comparativo después de haber dispuesto un único comprimido en una placa de Petri y haberse dejado reposar durante 24 horas en un ambiente de 50 °C y 90 % de HR.

La FIG. 2B es un diagrama que muestra la superficie de un comprimido recubierto según la presente invención después de haber dispuesto un único comprimido en una placa de Petri y haberse dejado reposar durante 24 horas en un ambiente de 50 °C y 90 % de HR.

25 **[Descripción de las Realizaciones]**

Un agente de recubrimiento de la presente invención contiene una hidroxialquilcelulosa, específicamente una hidroxipropilcelulosa.

30 La hidroxialquilcelulosa se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar hidróxido de sodio con celulosa que sirve como materia prima para producir una álcali celulosa, y después dejando que se produzca una reacción de sustitución entre la álcali celulosa y un óxido de alquileo.

35 La hidroxipropilcelulosa se puede obtener mediante la reacción de sustitución utilizando óxido de propileno.

Algunos o todos los grupos -OH en la unidad del anillo de glucosa de la celulosa se sustituyen con grupos -O-(RO)_m-H mediante la reacción de sustitución. En la fórmula, R representa un grupo alquilo divalente. R es CH₂-CH(CH₃). m es un número natural de 1 o más. Después de la reacción de sustitución, el hidróxido de sodio se puede neutralizar añadiendo ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico a la solución de reacción, seguido de purificación.

40 La hidroxialquilcelulosa incluida en el agente de recubrimiento de la presente invención es de tal manera que el contenido de grupo hidroxialquilo en la misma está en un intervalo de 42 a 48 % en masa. Cuando el contenido de grupo hidroxialquilo está en el intervalo, la pegajosidad de la película de recubrimiento se reduce, haciendo que el bloqueo sea menos probable. Cabe indicar que el contenido de grupo hidroxialquilo se puede determinar de acuerdo con el método basado en USP24 (Farmacopea de los EE. UU.) o el método descrito en el Documento de Patente 4.

45 La hidroxialquilcelulosa utilizada en la presente invención tiene una viscosidad a 20 °C en una solución acuosa al 2 %, que está preferentemente en un intervalo de 2,0 a 10,0 mPa·s, y más preferentemente en un intervalo de 3,0 a 5,9 mPa·s. La viscosidad es un índice que indica el grado de polimerización de la hidroxialquilcelulosa. Si la viscosidad está en el intervalo anterior, se mejora la trabajabilidad al obtener comprimidos.

50 El agente de recubrimiento de la presente invención se puede obtener disolviendo o dispersando la hidroxialquilcelulosa anteriormente mencionada en un disolvente.

55 Se utiliza agua generalmente como disolvente. Un disolvente orgánico, tal como acetona, etanol o alcohol isopropílico, también se puede utilizar.

60 Aunque el contenido de la hidroxialquilcelulosa anteriormente mencionada en el agente de recubrimiento de la presente invención no está particularmente limitado, es normalmente al menos el 0,5 % en masa y preferentemente al menos el 1,0 % en masa, con respecto a la masa seca del agente de recubrimiento.

65 En el agente de recubrimiento de la presente invención se puede incorporar un agente conocido de preparación de compuestos, que se puede mezclar en agentes de recubrimiento para comprimidos, además de la hidroxialquilcelulosa anteriormente mencionada. Ejemplos del mismo incluyen polvos tales como talco, óxido de titanio, amarillo de óxido férrico, sesquióxido de hierro, pigmentos legales, ácido silícico anhídrido ligero y dióxido de

silicio hidratado; lubricantes tales como polietilenglicol, polipropilenglicol, citrato de trietilo, mono-, di- o tri-acetato de glicerol y 1,2-propilenglicol; promotores de adhesión tales como sacarosa, polivinilpirrolidona, dextrosa, sorbitol, manitol, sacarosa, polivinilpirrolidona, lactosa, almidón, glicolato sódico de almidón, etilcelulosa y maltodextrinas; y agentes formadores de película tales como ftalato acetato de celulosa, celulosa microcristalina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginatos, goma arábica, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metilcelulosa.

Los comprimidos no recubiertos que se recubren por el agente de recubrimiento según la presente invención se preparan por el método de producción habitual. Por ejemplo, se puede obtener un comprimido no recubierto de tamaño adecuado mezclando y amasando fármacos y excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes o similares con una pequeña cantidad de agua, disolventes orgánicos o similares, seguido de los pasos de granulación, secado, control del tamaño de las partículas y, en caso necesario, formación de comprimidos.

Cabe indicar que el recubrimiento se puede realizar normalmente utilizando una paila de recubrimiento con azúcar o una máquina de recubrimiento poroso, normalmente a temperatura ambiente, o mientras que se calienta a de 20 a 200 °C en algunos casos.

La forma de la preparación sólida que se debe obtener es comprimidos recubiertos.

Además, la preparación sólida obtenida en la presente invención se puede preparar como un comprimido recubierto de azúcar o similar. Además, si se requiere brillo, se puede realizar un recubrimiento céreo con cera de carnauba o similares de acuerdo con los métodos convencionales.

[Ejemplos]

A continuación, la presente invención se describe con más detalle, basándose en una serie de ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada de manera alguna por estos ejemplos.

[Producción de hidroxipropilcelulosa]

Se colocaron 176 g de pasta molida en un reactor equipado con un agitador, y después 68,2 g de una solución acuosa de NaOH al 20 % se añadieron a la misma, seguido de la adición de 602 g de tolueno. Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos y se ajustó la temperatura en el interior del reactor a 30 °C. Se realizó una reacción de mercerización durante 1 hora aplicando presión con nitrógeno mientras que se agitaba el interior del reactor.

Después de liberar la presión, se añadió óxido de propileno a esto, y la temperatura en el interior del reactor se aumentó a aproximadamente 80 °C. Se llevó a cabo una reacción de eterificación manteniendo la temperatura a 80 °C durante aproximadamente 1 hora con agitación. Posteriormente, la temperatura en el interior del reactor se redujo a 45 °C o menos. Después de 1 hora desde el comienzo del enfriamiento, la temperatura se elevó a 85 °C y se mantuvo a 85 °C durante 1,5 horas. Posteriormente, la temperatura en el interior del reactor se redujo a 40 °C o menos.

El producto se enjuagó del reactor con agua hirviendo. El producto obtenido por lavado se colocó en un matraz y se eliminó el tolueno por destilación. Después de la destilación, se dejó reposar la solución resultante. Se precipitó un gel. Se decantó el sobrenadante.

Se vertió agua hirviendo sobre el gel, y el producto resultante se agitó durante 10 minutos y se dejó reposar de nuevo. Se precipitó un gel. Se decantó el sobrenadante. Se vertió agua hirviendo sobre el gel. Se añadió ácido acético al 60 % al mismo cada pocas decenas de minutos con agitación a aproximadamente 85 °C hasta que se consiguió el pH de 4,9 o menos. La temperatura del producto resultante se ajustó después a 90 °C, y una cantidad predeterminada de modificador de la viscosidad se añadió al mismo con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 14 horas a 90 °C.

Una solución acuosa de NaOH al 20 % se añadió después a la misma cada pocas decenas de minutos con agitación a aproximadamente 85 °C hasta que se consiguió el pH de 7,5. La solución resultante se dejó reposar a continuación. Se precipitó un gel. Se decantó el sobrenadante. Se vertió agua hirviendo sobre el gel. El producto resultante se agitó durante 10 minutos y después se dejó reposar de nuevo. Se precipitó un gel. Se decantó el sobrenadante.

Se recogió el gel del matraz y se vertió en una placa plana hecha de resina fluorada. El producto resultante se secó al vacío a 70 °C.

De esta manera se obtuvo hidroxipropilcelulosa.

Cabría indicar que la cantidad añadida de óxido de propileno en la anterior reacción de eterificación se ajustó a 5,99 y 4,28 en términos de proporción molar con respecto a la pasta. El contenido de grupos hidroxipropilo en la hidroxipropilcelulosa obtenida fue 56,6 % en masa y 45,7 % en masa, respectivamente. La viscosidad en la solución

ES 2 656 853 T3

acuosa al 2 % a 20 °C fue 5,8 mPa·s y 4,8 mPa·s, respectivamente. Nótese que la viscosidad de la solución acuosa al 2 % se midió a 20 °C y 60 rpm utilizando un viscosímetro digital/viscosímetro tipo B (DV-II + Pro, fabricado por Brookfield Engineering Laboratories).

5 [Evaluación del recubrimiento]

70 partes en peso de lactosa, 30 partes en peso de almidón de maíz, 3 partes en peso de hidroxipropilcelulosa (producto HPC-L, fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.) y 2 partes en peso de ésteres de azúcar se mezclaron y después se sometieron a formación de comprimidos y moldeo para obtener comprimidos no recubiertos, pesando cada comprimido aproximadamente 180 mg. Los comprimidos no recubiertos presentaron una dureza de comprimido de 6,8 Kg y un tiempo de desintegración de 10,3 minutos.

150 g de comprimidos no recubiertos se recubrieron con la solución acuosa al 8 % de hidroxipropilcelulosa (HPC que tenía un contenido de sólidos del 3 %) obtenida como se ha descrito anteriormente, utilizando la máquina totalmente automatizada de recubrimiento con azúcar/recubrimiento con películas (New Hi-Coater HCT-MINI; fabricada por Freund Corporation).

La dureza anterior se obtuvo como un valor promedio de 20 comprimidos utilizando el dispositivo de ensayo de dureza ERWEKA (modelo TBH28, fabricado por ERWEKA GmbH), y el tiempo de desintegración anterior se obtuvo midiendo un tiempo de desintegración promedio de 6 comprimidos en las condiciones de agua destilada y 37 °C utilizando un dispositivo de ensayo de desintegración (tipo NT-2, fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd.).

[Evaluación de la pegajosidad de un comprimido recubierto]

25 Los comprimidos recubiertos obtenidos se colocaron en una placa de Petri en una disposición apilada de dos comprimidos (A) o en una disposición de un único comprimido (B), como se muestra en la FIG. 1, y cada uno de los 5 conjuntos se dejó reposar en un ambiente de 50 °C y 90 % de HR.

30 Se observó el estado de adhesión de los comprimidos recubiertos y también se midió la velocidad de absorción de la humedad de los comprimidos recubiertos después de que los comprimidos recubiertos se dejaran reposar durante 1 hora, 2,5 horas, 4,5 horas y 24 horas. Con respecto a la velocidad de absorción de la humedad, los comprimidos que se dejaron reposar en un ambiente de 50 °C y 90 % de HR se extrajeron en cada punto temporal, y se midió el aumento de peso para calcular el porcentaje de peso del aumento como la velocidad de absorción de la humedad.

35 Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

| Agente de recubrimiento | Ejemplo comparativo | Ejemplo según la presente invención | |
|---|---------------------|---|---|
| Contenido de grupo hidroxipropilo [% en masa] | 56,6 | 45,7 | |
| viscosidad [mPa·s] | 5,8 | 4,8 | |
| Comprimido recubierto | | | |
| Dureza del comprimido [Kg] | 7,8 | 8,2 | |
| Tiempo de desintegración [min] | 10,1 | 10,6 | |
| Evaluación de la pegajosidad | | | |
| Disposición apilada de dos comprimidos | 1 hora | Ninguna adhesión | Ninguna adhesión |
| | 2,5 horas | Ligera adhesión Adhesión en 2 conjuntos de 5 conjuntos | Ligera adhesión Adhesión en 1 conjunto de 5 conjuntos |
| | 4,5 horas | Adhesión Adhesión en los 5 conjuntos | Ligera adhesión Adhesión en 3 conjuntos de 5 conjuntos |
| | 24 horas | Adhesión Adhesión en los 5 conjuntos | Ligera adhesión Ninguna adhesión en algunos casos |
| Disposición en un único comprimido | 1 hora | Ninguna adhesión | Ninguna adhesión |
| | 2,5 horas | Ligera adhesión Marca de adhesión en el centro | Poca adhesión Ninguna marca de adhesión |
| | 4,5 horas | Adhesión Ruptura de superficie | Ligera adhesión Marca de adhesión en el centro |

| | 24 horas | Adhesión Ruptura de superficie | Adhesión Ruptura parcial |
|--------------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Velocidad de absorción de humedad | 1 hora | 3,7 % | 3,5% |
| | 2,5 horas | 4,4% | 4,4% |
| | 4,5 horas | 4,5% | 4,6% |
| | 24 horas | 4,6% | 4,8% |

No hubo ninguna diferencia entre el Ejemplo según la presente invención y el Ejemplo Comparativo en términos de dureza del comprimido, tiempo de desintegración y velocidad de absorción de humedad.

- 5 5 conjuntos de comprimidos recubiertos del Ejemplo Comparativo que se dispusieron en una pila de dos comprimidos se adhirieron todos entre sí después de transcurrir 4,5 horas. Por otra parte, el agente de recubrimiento en el Ejemplo según la presente invención que se dispuso en una pila de dos comprimidos fue solo ligeramente adherente incluso después de transcurrir 24 horas.
- 10 El comprimido recubierto del Ejemplo Comparativo en una disposición en un único comprimido se adhirió a la placa de Petri de manera suficiente para dejar una marca de adhesión después de transcurrir 2,5 horas, y se adhirió de manera que la superficie del mismo se rompió considerablemente de manera similar a un cráter después de transcurrir 4,5 horas (FIG. 2A). Por otra parte, el agente de recubrimiento en el Ejemplo según la presente invención en una disposición de un único comprimido fue adherente para dejar una marca de adhesión solo después de transcurrir 4,5 horas, y fue adherente de manera que solo una porción de la superficie del mismo se rompió después de transcurrir 24 horas (FIG. 2B).

[Aplicabilidad Industrial]

- 20 Una película de recubrimiento obtenida utilizando un agente de recubrimiento de la presente invención apenas provoca pegajosidad y es menos propensa a provocar bloqueo incluso cuando se deja reposar en el ambiente de temperatura elevada y humedad elevada de 50 °C y 90 % de HR. Además, las preparaciones sólidas recubiertas con un agente de recubrimiento de la presente invención prácticamente no presentan adhesión alguna entre las preparaciones incluso cuando se dejan reposar en el ambiente de temperatura elevada y humedad elevada de 50 °C y 90 % de HR. Además, el nivel de adhesión entre la preparación y el recipiente se reduce de manera que se puede reducir la ruptura de la película de recubrimiento al desprender la preparación del recipiente.

[Lista de signos de referencia]

- 30 A Disposición apilada de dos comprimidos
 B Disposición de un único comprimido
 1 Marca de adhesión
 2 Ruptura

REIVINDICACIONES

1. El uso de una hidroxipropilcelulosa para recubrir un comprimido, teniendo la hidroxipropilcelulosa un contenido de grupos hidroxipropilo en un intervalo del 42 al 48 % en masa.

5

FIG.1

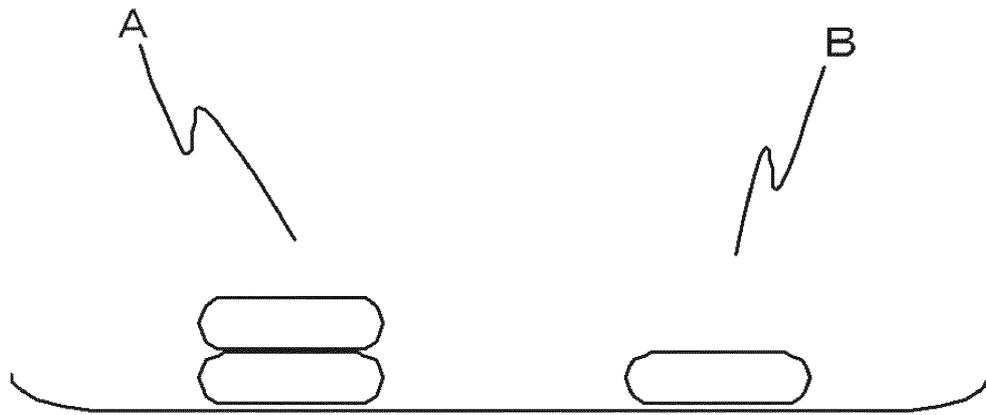


FIG.2A

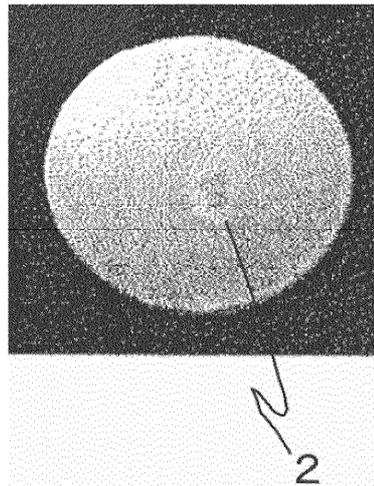


FIG.2B

