

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 002**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

**A61K 9/36** (2006.01)

**A61K 9/52** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2015 PCT/US2015/018390**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2015 WO15156922**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2015 E 15711352 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 3129060**

54 Título: **Dispersión que comprende un éter de celulosa esterificado**

30 Prioridad:

**08.04.2014 US 201461976726 P**  
**30.07.2014 US 201462030751 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.07.2018**

73 Titular/es:

**DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC (100.0%)**  
**2040 Dow Center**  
**Midland, MI 48674, US**

72 Inventor/es:

**FETNER, NEAL J.;**  
**MALOTKY, DAVID L.;**  
**ZHAO, JIN;**  
**KNARR, MATTHIAS;**  
**DEVON, MICHAEL J. y**  
**ADDEN, ROLAND**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 675 002 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

Dispersión que comprende un éter de celulosa esterificado

**Campo**

5 Esta invención se refiere a composiciones acuosas que comprenden éteres de celulosa esterificados dispersos, a procedimientos para producir las composiciones y a formas de dosificación reenvolturas y envolturas de cápsulas preparadas a partir de las composiciones acuosas.

**Introducción**

10 Los ésteres de éteres de celulosa, sus usos y procesos para prepararlos son generalmente conocidos en la técnica. Los métodos conocidos para producir ésteres de éteres de celulosa incluyen la reacción de un éter de celulosa con un anhídrido de ácido monocarboxílico alifático o un anhídrido de ácido dicarboxílico o una combinación de los mismos, por ejemplo como se divulga en las patentes de Estados Unidos Nos. 4.226.981 y 4.365.060.

15 Varios éteres de celulosa esterificados conocidos son útiles como polímeros entéricos para formas de dosificación farmacéuticas, tales como ftalato de metilcelulosa (MCP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), succinato de metilcelulosa (MCS) o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). Los éteres de celulosa esterificados se usan para recubrir formas de dosificación, tales como comprimidos, micropartículas o cápsulas. Los polímeros entéricos protegen el fármaco de la inactivación o degradación en el entorno ácido o evitan la irritación del estómago por el fármaco, pero se disuelven en los conductos intestinales para liberar el fármaco contenido en el mismo. La Patente de Estados Unidos No. 4.365.060 divulga cápsulas enterosolubles que se dice que tienen un excelente comportamiento de enterosolubilidad.

20 Los recubrimientos entéricos o cápsulas se pueden preparar a partir de soluciones orgánicas o acuosas de éteres de celulosa esterificados. Las solicitudes de patente europea EP 0 662 323 y EP 0 677 322 divulgan métodos para preparar una emulsión acuosa para recubrir preparaciones farmacéuticas sólidas en las que se disuelve un polímero celulosico en un disolvente orgánico miscible con agua o en una mezcla del disolvente orgánico con agua para producir una solución polimérica que tiene una concentración de polímero de no más de 10% en peso, la solución se  
25 mezcla con agua (adicional) para dispersar la solución en agua, y luego se elimina el disolvente orgánico. La solicitud de patente japonesa publicada JP8109124-A divulga la producción de polvos de recubrimiento a partir de tales emulsiones mediante la adición de un tensioactivo aniónico y deshidratación por aspersion. Sin embargo, los disolventes orgánicos a menudo no son deseables para usos farmacéuticos o nutricionales. Por otro lado, los éteres de celulosa esterificados solo tienen una solubilidad limitada en agua. La solicitud de patente europea EP 0 648 487  
30 divulga una dispersión acuosa que comprende de 5 a 15% en peso de una base de recubrimiento entérico, tal como HPMCAS o HPMCP. La dispersión acuosa comprende adicionalmente 15-40% en peso de un plastificante, tal como citrato de trietilo o triacetina, y 0,1-10% en peso de un tensioactivo aniónico, tal como alquil sulfato de sodio, o una sal de sodio o de potasio de un ácido graso, tal como el oleato de sodio o sorbato de potasio, basado en el peso de HPMCAS o HPMCP. Sin embargo, la necesidad de usar una cantidad tan grande de plastificante es una desventaja  
35 significativa.

La solicitud de patente japonesa publicada JP7070203A divulga un proceso en el que un derivado de celulosa de tipo hidroxicarboxílico se esparce en agua y se pulveriza mediante un pulverizador que tiene un diseño específico para producir un derivado de celulosa que tiene un tamaño de partícula medio inferior a 7 micras, especialmente inferior a 5 micras.

40 La solicitud internacional de patente WO 2013/164122 divulga una composición acuosa para la fabricación de envolturas de cápsulas que comprende 5-50% en peso de una amplia gama de polímeros funcionales. En la mayoría de los ejemplos, las cápsulas se producen a partir de una dispersión CPD 30 Aquacoat, que es una dispersión acuosa al 30% en peso que comprende 23% en peso de acetato ftalato de celulosa (CAP) no salificado y 7% en peso de Poloxámero, opcionalmente mezclado con una cantidad menor de una suspensión de HPMCAS. A menudo  
45 se pueden obtener películas uniformes. También se divulga una dispersión de HPMCAS que comprende un 14% de sólidos. Aunque se usa 20% de citrato de trietilo como adyuvante de formación de película, cuando se calientan pernos a 50°C y se sumergen en la dispersión, el polímero HPMCAS se agrega pero la película se colapsa rápidamente y fluye hacia abajo. Sería deseable un contenido de HPMCAS de más del 14% en una dispersión acuosa para aumentar la eficacia de la preparación de películas y cápsulas. Desafortunadamente, un contenido mayor de sólidos de HPMCAS en la dispersión acuosa tiene la desventaja de una mayor viscosidad a temperatura ambiente, es decir, a 20°C. Sin embargo, es altamente deseable una viscosidad suficientemente baja a aproximadamente 20°C. La dispersión debe tener una buena fluidez a 20°C para facilitar su manipulación. Enfriar la dispersión por debajo de 20°C agrega complejidad y aumenta los costos de energía y, por lo tanto, no es deseable.

55 El documento EP 0648 487 divulga dispersiones acuosas que comprenden partículas de HPMCP que tienen un tamaño medio de partícula de menos de 10 µm y laurilsulfato de sodio o sales de un ácido graso como tensioactivo aniónico.

5 Las partículas de HPMCAS se vuelven pegajosas y se aglomeran en dispersiones acuosas a temperaturas elevadas. Esto es deseable cuando la dispersión acuosa no está sometida a alto cizallamiento, por ejemplo, cuando la dispersión acuosa se calienta para formar películas sin agitación o solo agitación suave. Sin embargo, la adhesividad y la aglomeración de las partículas de HPMCAS es indeseable cuando las partículas de HPMCAS se someten a alto cizallamiento, por ejemplo, cuando las partículas de HPMCAS deben mezclarse con otros materiales durante la preparación de las dispersiones de HPMCAS a temperaturas superiores a 30°C.

10 De acuerdo con esto, es un objetivo de la presente invención proporcionar composiciones acuosas que comprenden éteres de celulosa esterificados dispersos que tienen una viscosidad suficientemente baja a una temperatura de 20°C para permitir una buena fluidez de las composiciones acuosas. Un objetivo preferido de la presente invención es que se alcance una viscosidad suficientemente baja a 20°C incluso cuando las composiciones acuosas comprenden al menos 15% en peso de éter de celulosa esterificado, o incluso al menos 20% en peso de éter de celulosa esterificado, o bajo condiciones optimizadas incluso al menos 25% en peso de éter de celulosa esterificado. Es otro objetivo preferido de la presente invención minimizar la adhesividad o aglomeración de las partículas de éter de celulosa esterificadas cuando las partículas se someten a alto cizallamiento, por ejemplo, durante la preparación de composiciones acuosas que comprenden las partículas de éter de celulosa esterificadas, incluso cuando la preparación de las composiciones acuosas bajo alto cizallamiento tienen lugar a una temperatura superior a 30°C.

### Resumen

Un aspecto de la presente invención es una composición acuosa que comprende

20 a) al menos un éter de celulosa esterificado disperso que comprende (i) grupos de la fórmula -C(O)-R-COOA o (ii) una combinación de grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula -C(O)-R-COOA, en los que R es un grupo hidrocarbonado alifático o aromático divalente y A es hidrógeno o un catión, y

b) de 0,05 a 20 por ciento de al menos una sal de un ácido graso, basado en el peso del éter de celulosa esterificado disperso,

25 en el que el tamaño medio de partícula, d50, de las partículas de éter de celulosa esterificadas dispersas es de hasta 5 micrómetros, siendo tal tamaño medio de partícula (d50) el tamaño al que 50 por ciento en masa de las partículas tienen un diámetro equivalente más pequeño y 50 por ciento en masa tienen un diámetro equivalente mayor.

Otro aspecto de la presente invención es un proceso para producir la composición acuosa antes mencionada, en el que el proceso comprende las etapas de

30 moler, en presencia de un diluyente acuoso, al menos un éter de celulosa esterificado que comprende (i) grupos de la fórmula -C(O)-R-COOA o (ii) una combinación de grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula -C(O)-R-COOA, en la que R es un grupo hidrocarbonado alifático o aromático divalente y A es hidrógeno o un catión, y

35 mezclar de 0,05 a 20 por ciento de al menos una sal de un ácido graso y opcionalmente uno o más adyuvantes con el éter de celulosa esterificado antes, durante o después de la molienda del éter de celulosa esterificado, basándose el porcentaje de la sal de ácido graso en el peso del éter de celulosa esterificado.

Aún otro aspecto de la presente invención es un proceso para producir la composición acuosa mencionada anteriormente, en el que el proceso comprende las etapas de

fundir a) un éter de celulosa esterificado que comprende

40 (i) grupos de fórmula -C(O)-R-COOA o (ii) una combinación de grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de fórmula -C(O)-R-COOA, en la que R es un grupo hidrocarbonado alifático o aromático divalente y A es hidrógeno o un catión, y

emulsificar el éter de celulosa esterificado fundido en b) un diluyente acuoso,

45 añadiendo c) de 0,05 a 20 por ciento de una sal de un ácido graso, basado en el peso del éter de celulosa esterificado disperso, y opcionalmente d) uno o más adyuvantes antes, durante o después de la etapa de emulsionar el éter de celulosa esterificado fundido en el diluyente acuoso, y

enfriar la emulsión para formar una dispersión acuosa.

Otro aspecto más de la presente invención es una forma de dosificación que se recubre con un recubrimiento preparado a partir de la composición acuosa antes mencionada.

50 Otro aspecto más de la presente invención es una envoltura de cápsula que está hecha de la composición acuosa antes mencionada.

Otro aspecto más de la presente invención es un proceso para producir una envoltura de cápsula que comprende las etapas de proporcionar la composición acuosa antes mencionada, precalentar los pernos de moldeo a una temperatura superior a la composición acuosa, sumergir los pernos de moldeo de precalentamiento en la composición acuosa, formando una película sobre dichos pernos de moldeo retirando dichos pernos de dicha composición acuosa y secando la película sobre los pernos de moldeo.

### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 ilustra la viscosidad de una composición acuosa de la presente invención y de composiciones acuosas comparativas dependiendo de su temperatura.

La Fig. 2 es una representación fotográfica de un molde de película de una composición acuosa de la presente invención.

La Fig. 3 es una representación fotográfica de otro molde de película de una composición acuosa de la presente invención.

### Descripción de formas de realización

Sorprendentemente, se ha encontrado que las nuevas composiciones acuosas como se describe a continuación tienen una viscosidad suficientemente baja a 20°C para permitir una buena fluidez de las composiciones acuosas, incluso cuando las composiciones acuosas comprenden al menos 15% en peso de éter de celulosa esterificado, o incluso al menos un 20% en peso de éter de celulosa esterificado, o en condiciones optimizadas, incluso al menos un 25% en peso de éter de celulosa esterificado.

Sorprendentemente, también se ha encontrado que pueden prepararse nuevas composiciones acuosas que comprenden un éter o ésteres de celulosa esterificados dispersos de tamaños de partícula fina como se divulga a continuación incluso a una temperatura superior a 30°C o incluso superior a 35°C, y generalmente hasta aproximadamente 45°C. El éter o ésteres de celulosa esterificados dispersos no exhiben adhesividad o aglomeración indebida durante la preparación de las nuevas composiciones acuosas. La adhesividad y aglomeración reducidas a temperaturas de más de 30°C es importante en muchas etapas de procesamiento que requieren alta cizalladura, por ejemplo, en aquellas realizaciones del proceso de producción donde las nuevas composiciones acuosas se producen moliendo partículas de éter de celulosa esterificadas en presencia de agua. El calor se genera durante el proceso de molienda. El éter de celulosa esterificado excesivamente adhesivo puede conducir a la obstrucción del aparato de molienda y fallas de funcionamiento.

El éter de celulosa esterificado comprendido en la composición de la presente invención tiene una cadena principal de celulosa que tiene unidades repetitivas de D-glucopiranosas unidas glicosidicamente en forma  $\beta$ -1,4, designadas como unidades de anhidroglucosa en el contexto de esta invención. El éter de celulosa esterificado preferiblemente es una alquil celulosa esterificada, hidroxialquil celulosa o hidroxialquil alquilcelulosa. Esto significa que en el éter de celulosa esterificado comprendido en la composición de la presente invención, al menos una parte de los grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa está sustituida por grupos alcoxilo o grupos hidroxialcoxilo o una combinación de grupos alcoxilo e hidroxialcoxilo. Los grupos hidroxialcoxilo son típicamente grupos hidroximetoxilo, grupos hidroxietoxilo y/o hidroxipropoxilo. Se prefieren grupos hidroxietoxilo y/o hidroxipropoxilo. Típicamente, están presentes uno o dos tipos de grupos hidroxialcoxilo en el éter de celulosa esterificado. Preferiblemente, está presente un solo tipo de grupo hidroxialcoxilo, más preferiblemente hidroxipropoxilo. Los grupos alcoxilo son típicamente grupos metoxilo, etoxilo y/o propoxilo. Se prefieren los grupos metoxilo. Ilustrativos de los ésteres de celulosa esterificados definidos anteriormente son alquilcelulosas esterificadas, tales como metilcelulosas esterificadas, etilcelulosas y propilcelulosas; hidroxialquilcelulosas esterificadas, tales como hidroxietilcelulosas esterificadas, hidroxipropilcelulosas e hidroxibutilcelulosas; y hidroxialquil alquilcelulosas esterificadas, tales como hidroxietil metilcelulosas esterificadas, hidroximetil etilcelulosas, etil hidroxietilcelulosas, hidroxipropil metilcelulosas, hidroxipropil etilcelulosas, hidroxibutil metilcelulosas e hidroxibutil etilcelulosas; y aquellos que tienen dos o más grupos hidroxialquilo, tales como hidroxietilhidroxipropil metilcelulosas esterificadas. Más preferiblemente, el éter de celulosa esterificado es una hidroxialquil metilcelulosa esterificada, tal como una hidroxipropil metilcelulosa esterificada.

El grado de la sustitución de grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa por grupos hidroxialcoxilo se expresa mediante la sustitución molar de grupos hidroxialcoxilo, la MS(hidroxialcoxilo). La MS(hidroxialcoxilo) es el número promedio de moles de grupos hidroxialcoxilo por unidad de anhidroglucosa en el éter de celulosa esterificado. Debe entenderse que durante la reacción de hidroxialquilación, el grupo hidroxilo de un grupo hidroxialcoxilo unido a la cadena principal de celulosa puede esterificarse adicionalmente mediante un agente alquilante, por ejemplo, un agente de metilación, y/o un agente de hidroxialquilación. Múltiples reacciones de esterificación de hidroxialquilación posteriores con respecto a la misma posición del átomo de carbono de una unidad de anhidroglucosa producen una cadena lateral, en la que múltiples grupos hidroxialcoxilo están unidos covalentemente entre sí por enlaces éter, formando cada cadena lateral como un todo, un sustituyente hidroxialcoxilo en la cadena principal de celulosa.

El término "grupos hidroxialcoxilo" debe interpretarse por lo tanto en el contexto de la MS(hidroxialcoxilo) como refiriéndose a los grupos hidroxialcoxilo como las unidades constitutivas de los sustituyentes hidroxialcoxilo, que comprenden un solo grupo hidroxialcoxilo o una cadena lateral tal como se expuso anteriormente, en donde dos o más unidades hidroxialcoxilo están unidas covalentemente entre sí por enlace éter. Dentro de esta definición, no es importante si el grupo hidroxilo terminal de un sustituyente hidroxialcoxilo está alquilado adicionalmente o no; tanto los sustituyentes hidroxialcoxilo alquilados como no alquilados se incluyen para la determinación de la MS (hidroxialcoxilo). El éter de celulosa esterificado tiene generalmente una sustitución molar de grupos hidroxialcoxilo de al menos 0,05, preferiblemente al menos 0,08, más preferiblemente al menos 0,12, y lo más preferiblemente al menos 0,15. El grado de sustitución molar generalmente no es mayor de 1,00, preferiblemente no mayor de 0,90, más preferiblemente no mayor de 0,70, y lo más preferiblemente no mayor de 0,50.

El número promedio de grupos hidroxilo sustituidos con grupos alcoxilo, tales como grupos metoxilo, por unidad de anhidroglucosa, se designa como el grado de sustitución de grupos alcoxilo, DS(alcoxilo). En la definición de DS dada anteriormente, la expresión "grupos hidroxilo sustituidos por grupos alcoxilo" debe interpretarse dentro de la presente invención para incluir no solo grupos hidroxilo alquilados directamente unidos a los átomos de carbono de la cadena principal de celulosa, sino también grupos hidroxilo alquilados de sustituyentes hidroxialcoxilo unidos a la cadena principal de celulosa. Los éteres de celulosa esterificados preferiblemente tienen un DS(alcoxilo) de al menos 1,0, más preferiblemente al menos 1,1, incluso más preferiblemente al menos 1,2, lo más preferiblemente al menos 1,4, y particularmente al menos 1,6. El DS(alcoxilo) es preferiblemente no más de 2,5, más preferiblemente no más de 2,4, incluso más preferiblemente no más de 2,2, y la mayoría no más de 2,05.

Más preferiblemente, el éter de celulosa esterificado es una hidroxipropil metilcelulosa esterificada que tiene un DS(metoxilo) dentro de los intervalos indicados anteriormente para DS(alcoxilo) y una MS(hidroxipropoxilo) dentro de los intervalos indicados anteriormente para MS(hidroxialcoxilo).

El éter de celulosa esterificado utilizado en la presente invención tiene (i) grupos de la fórmula  $-C(O)-R-COOA$  o (ii) una combinación de grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula  $-C(O)-R-COOA$ , en donde R es un grupo hidrocarbonado alifático o aromático divalente y A es hidrógeno o un catión. El catión preferiblemente es un catión amonio, tal como  $NH_4^+$  o un ion de metal alcalino, tal como el ion sodio o potasio, más preferiblemente el ion sodio. Más preferiblemente, A es hidrógeno.

Los grupos acilo monovalentes alifáticos se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en acetilo, propionilo y butirilo, tal como n-butirilo o i-butirilo.

Los grupos preferidos de la fórmula  $-C(O)-R-COOA$  son

$-C(O)-CH_2-CH_2-COOA$ , tal como  $-C(O)-CH_2-CH_2-COOH$  o  $-C(O)-CH_2-CH_2-COO^-Na^+$ ,

$-C(O)-CH=CH-COOA$ , tal como  $-C(O)-CH=CH-COOH$  o  $-C(O)-CH=CH-COO^-Na^+$ , o

$-C(O)-C_6H_4-COOA$ , tal como  $-C(O)-C_6H_4-COOH$  o  $-C(O)-C_6H_4-COO^-Na^+$ .

En los grupos de fórmula  $-C(O)-C_6H_4-COOA$ , el grupo carbonilo y el grupo carboxílico se disponen preferiblemente en posiciones orto.

Los éteres de celulosa esterificados preferidos son

i) HPMCX<sub>Y</sub>, en el que HPMC es hidroxipropil metil celulosa, X es A (acetato), o X es B (butirato) o X es Pr (propionato) y Y es S (succinato), o Y es P (ftalato) o Y es M (maleato), tal como acetato ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAP), acetato maleato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAM) o acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), o

ii) ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropil celulosa (HPCAS), propionato succinato de hidroxibutil metilcelulosa (HBMCP<sub>PrS</sub>), propionato succinato de hidroxietil hidroxipropil celulosa (HEHPC<sub>PrS</sub>); y acetato succinato de metilcelulosa (MCAS).

El acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS) es el éter de celulosa esterificado más preferido.

Los éteres de celulosa esterificados generalmente tienen un grado de sustitución de grupos acilo monovalentes alifáticos, tales como grupos acetilo, propionilo o butirilo, de no más de 1,75, preferiblemente no más de 1,50, más preferiblemente no más de 1,25, y lo más preferiblemente no más de 1,00, o incluso no más de 0,65. El grado de sustitución de los grupos acilo monovalentes alifáticos puede ser cero, pero preferiblemente es al menos de 0,05, más preferiblemente al menos de 0,10 y lo más preferiblemente al menos de 0,20.

Los éteres de celulosa esterificados generalmente tienen un grado de sustitución de grupos de fórmula  $-C(O)-R-COOA$ , tal como succinoilo, de al menos 0,05, preferiblemente al menos 0,10. El grado de sustitución de los grupos de fórmula  $-C(O)-R-COOA$  generalmente es de hasta 1,6, preferiblemente de hasta 1,30, más preferiblemente de hasta 1,00, y lo más preferiblemente de hasta 0,70 o incluso de hasta 0,60.

La suma de i) el grado de sustitución de grupos acilo monovalentes alifáticos y ii) el grado de sustitución de grupos de fórmula -C(O)-R-COOA es generalmente al menos de 0,05, preferiblemente al menos de 0,10, más preferiblemente al menos de 0,20, lo más preferiblemente al menos de 0,30, y particularmente al menos de 0,40. La suma mencionada generalmente no es más de 2,0, preferiblemente no más de 1,4, más preferiblemente no más de 1,15, lo más preferiblemente no más de 1,10 y particularmente no más de 1,00.

El contenido de los grupos éster de acetato y succinato se determina de acuerdo con "Hyromellose Acetate Succinate", United States Pharmacopeia and National Formulary, NF 29, págs. 1548-1550. Los valores informados se corrigieron por los volátiles (determinados como se describe en la sección "pérdida en el secado" en la monografía de HPMCAS anterior). El método puede usarse de manera análoga para determinar el contenido de propionilo, butirilo, ftalilo y otros grupos éster.

El contenido de grupos éter en el éter de celulosa esterificado se determina de la misma manera que la descrita para "Hyromellose", United States Pharmacopeia and National Formulary, USP 35, págs. 3467-3469.

Los contenidos de grupos éter y éster obtenidos mediante los análisis anteriores se convierten en valores de DS y MS de sustituyentes individuales de acuerdo con las fórmulas siguientes. Las fórmulas se pueden usar de manera análoga para determinar el DS y la MS de los sustituyentes de otros ésteres de éter de celulosa.

% de cadena principal de celulosa

$$= 100 - \left( \%MeO * \frac{M(OCH_3) - M(OH)}{M(OCH_3)} \right) - \left( \%HPO * \frac{M(OCH_2CH(OH)CH_3) - M(OH)}{M(OCH_2CH(OH)CH_3)} \right) - \left( \% \text{ de Acetilo} * \frac{M(COCH_3) - M(H)}{M(COCH_3)} \right) - \left( \% \text{ de Succinoilo} * \frac{M(COC_2H_4COOH) - M(H)}{M(COC_2H_4COOH)} \right)$$

$$DS(Me) = \frac{\frac{\%MeO}{M(OCH_3)}}{\frac{\% \text{ de cadena principal de celulosa}}{M(AGU)}}$$

$$MS(HP) = \frac{\frac{\%HPO}{M(HPO)}}{\frac{\% \text{ de cadena principal de celulosa}}{M(AGU)}}$$

$$DS(Acetilo) = \frac{\frac{\% \text{ de Acetilo}}{M(Acetilo)}}{\frac{\% \text{ de cadena principal de celulosa}}{M(AGU)}}$$

$$DS(Succinoilo) = \frac{\frac{\% \text{ de Succinoilo}}{M(Succinoilo)}}{\frac{\% \text{ de cadena principal de celulosa}}{M(AGU)}}$$

$$M(MeO) = M(OCH_3) = 31.03 \text{ Da}$$

$$M(HPO) = M(OCH_2CH(OH)CH_3) = 75.09 \text{ Da}$$

$$M(Acetilo) = M(COCH_3) = 43.04 \text{ Da}$$

$$M(Succinoilo) = M(COC_2H_4COOH) = 101.08 \text{ Da}$$

$$M(AGU) = 162.14 \text{ Da}$$

$$M(OH) = 17.008 \text{ Da}$$

$$M(H) = 1.008 \text{ Da}$$

Por convención, el porcentaje en peso es un porcentaje en peso promedio basado en el peso total de la unidad de repetición de celulosa, que incluye todos los sustituyentes. El contenido del grupo metoxilo se reporta basado en la masa del grupo metoxilo (es decir, -OCH<sub>3</sub>). El contenido del grupo hidroxialcoxilo se reporta basado en la masa del grupo hidroxialcoxilo (es decir, -O-alkileno-OH); tal como hidroxipropoxilo (es decir, -O-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-OH). El contenido de los grupos acilo monovalentes alifáticos se reporta basado en la masa de -C(O)-R<sub>1</sub> en la que R<sub>1</sub> es un grupo alifático monovalente, tal como acetilo (-C(O)-CH<sub>3</sub>). El contenido del grupo de fórmula -C(O)-R-COOH se reporta basado en la masa de este grupo, tal como la masa de grupos succinoilo (es decir, -C(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH).

El éter de celulosa esterificado comprendido en la composición de la presente invención generalmente tiene una viscosidad de al menos 1,2 mPa·s, preferiblemente al menos de 1,8 mPa·s, y más preferiblemente al menos de 2,4 mPa·s, y generalmente no más de 200 mPa·s, preferiblemente no más de 100 mPa·s, más preferiblemente no más de 50 mPa·s, y lo más preferiblemente no más de 30 mPa·s, medido como una solución al 2,0 por ciento en peso del éter de celulosa esterificado en NaOH acuoso al 0,43% en peso a 20°C de acuerdo con "Hypromellose Acetate Succinate", United States Pharmacopeia and National Formulary, NF 29, págs. 1548-1550".

La composición acuosa de la presente invención generalmente comprende al menos 5 por ciento, preferiblemente al menos 10 por ciento, más preferiblemente al menos 15 por ciento, lo más preferiblemente al menos 20 por ciento y en algunas condiciones incluso al menos 25 por ciento del éter o éteres de celulosa esterificados en estado disperso en la composición acuosa. La composición acuosa de la presente invención generalmente comprende hasta 40 por ciento o hasta 35 por ciento de éter o éteres de celulosa esterificados en estado disperso en la composición acuosa.

El perfil reológico de la composición acuosa es importante para su utilidad para recubrir sustratos, tales como formas de dosificación como comprimidos, y para producir envolturas de cápsulas. La composición acuosa debe tener una viscosidad razonablemente baja a 20°C para facilitar las operaciones de procesamiento durante la fabricación de la cápsula o los procesos de recubrimiento.

Al calentar la composición acuosa sin cizallamiento o con solo cizallamiento bajo, por ejemplo, a un cizallamiento de no más de  $1.000\text{ s}^{-1}$ , su viscosidad debería aumentar para adherirse a la superficie del sustrato a recubrir, tal como como comprimidos, o a los pernos de metal en el caso de la producción de cápsulas. Finalmente, las partículas de éter de celulosa esterificadas deberían coagularse y formar una película. Se sabe que incluye un tensioactivo en una dispersión acuosa que comprende un éter de celulosa esterificado para estabilizar la dispersión, es decir, para mantener las partículas de éter de celulosa esterificadas dispersas en la fase acuosa. Existe una gran variedad de tensioactivos aniónicos, catiónicos y no iónicos. Los tensioactivos aniónicos bien conocidos son alquilsulfatos de sodio, tales como dodecilsulfato de sodio. Los tensioactivos no iónicos bien conocidos son copolímeros en bloque de óxido de etileno-óxido de propileno, tales como tensioactivos Pluronic<sup>MR</sup> o monooleatos de polioxietileno sorbitán, tales como Polisorbato 80, también conocidos bajo la marca registrada Tween 80. Desafortunadamente, las composiciones acuosas que tienen una alta concentración de éter de celulosa esterificado, tal como 20% en peso o más, y un tensioactivo mencionado anteriormente tal como un tensioactivo Pluronic<sup>MR</sup> o un monooleato de polioxietileno de sorbitán tienen una viscosidad muy alta a 20°C, típicamente superior a 2.500 mPa·s, y a menudo incluso más alto que 3.000 mPa·s.

Sorprendentemente, se ha encontrado que una composición acuosa de la presente invención, incluso cuando comprende una alta concentración de éter de celulosa esterificado disperso, tiene una viscosidad razonablemente baja a 20°C cuando la composición acuosa comprende una sal de un ácido graso, preferiblemente una sal de amonio, metal alcalino o metal alcalinotérreo de un ácido graso saturado o insaturado. La viscosidad aparente es considerablemente menor que cuando la composición comprende una cantidad comparable de otro tensioactivo. La viscosidad de la composición acuosa de la presente invención es generalmente de 20 mPa·s o más, típicamente de 25 mPa·s o más, medida a 20°C. La viscosidad aparente de la composición acuosa de la presente invención generalmente no es más de 2.000 mPa·s, normalmente no más de 1.500 mPa·s, y en condiciones optimizadas no más de 1.000 mPa·s, o incluso no más de 500 mPa·s, medidos a 20°C.

Sorprendentemente, también se ha encontrado que las nuevas composiciones acuosas como se describe a continuación no exhiben adhesividad indebida o aglomeración de las partículas de éter de celulosa esterificadas durante la preparación de las nuevas composiciones acuosas bajo alto cizallamiento, por ejemplo moliendo partículas de éter de celulosa esterificadas en presencia de agua y una sal de un ácido graso, a una temperatura superior a 30°C o incluso superior a 40°C, y generalmente hasta 45°C.

Una gran ventaja de la dispersión de la presente invención es su respuesta a la deformación en un intervalo de velocidades de corte y temperaturas. Por debajo de aproximadamente  $1.000\text{ s}^{-1}$ , es decir, a bajo cizallamiento, la viscosidad de la dispersión aumenta y se adhiere a la superficie del sustrato a recubrir cuando se calienta. Finalmente, la fase continua se evapora durante el proceso de recubrimiento y secado para formar una película. A alto cizallamiento, las partículas de éter de celulosa esterificadas no exhiben una aglomeración o adhesividad sustancial cuando se calientan en un sistema sellado, por ejemplo, hasta 45°C, donde la fase continua no se evapora.

De acuerdo con esto, la composición acuosa comprende además de 0,05 a 20 por ciento de al menos una sal de un ácido graso, basado en el peso del éter de celulosa esterificado disperso. La cantidad total de la sal o sales de un ácido graso es preferiblemente de al menos 0,1 por ciento, más preferiblemente al menos 0,3 por ciento, incluso más preferiblemente al menos 0,5 por ciento, lo más preferiblemente al menos 0,8 por ciento, y particularmente al menos 1,0 por ciento, basado en el peso total del éter o éteres de celulosa esterificados. La cantidad total de la sal o las sales de un ácido graso es preferiblemente hasta del 15 por ciento, más preferiblemente hasta del 12 por ciento, incluso más preferiblemente hasta del 10 por ciento u 8 por ciento, y más preferiblemente hasta del 6,0 por ciento, o incluso solo hasta del 5,0 por ciento, basado en el peso total del éter o éteres de celulosa esterificados.

Las sales de ácido graso preferidas son sales de amonio, de metal alcalino o de metal alcalinotérreo. Un ion amonio preferido es  $\text{NH}_4^+$ . Los iones de metal alcalino preferidos son los iones sodio o potasio. Un ion de metal alcalinotérreo preferido es el ion calcio. Los ácidos grasos pueden ser saturados o insaturados. Ejemplos de ácidos grasos saturados son ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido lignocérico y ácido cerótico. Los ácidos grasos insaturados pueden ser ácidos grasos mono, di o triinsaturados, siendo preferidos los ácidos grasos monoinsaturados y diinsaturados. Ejemplos de ácidos grasos monoinsaturados son ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido oleico, ácido elaidico y ácido vaccénico. Ejemplos de ácidos grasos diinsaturados son el ácido linoleico y el ácido linoelaídico. Las sales de amonio, metal alcalino y metal alcalinotérreo de ácido esteárico o ácido oleico son las más preferidas, particularmente aquellas sales mencionadas anteriormente.

La composición acuosa de la presente invención está en forma de una dispersión acuosa, típicamente en forma de una dispersión estable. El tamaño medio de partícula,  $d_{50}$ , de las partículas de éter de celulosa esterificadas dispersas es de hasta 5 micrómetros, típicamente de hasta 3 micrómetros, y más típicamente incluso de solo hasta 2 micrómetros. El tamaño medio de partícula,  $d_{50}$ , de las partículas de éter de celulosa esterificadas dispersas es típicamente de 0,3 micrómetros o más, más típicamente de 0,5 micrómetros o más, y más típicamente de 0,7 micrómetros o más. El tamaño de partícula se mide mediante análisis de tamaño de partícula por difracción láser, por ejemplo, usando un analizador de tamaño de partícula por difracción láser Beckman Coulter que está disponible comercialmente a través de Beckman Coulter, California. El tamaño medio de partícula  $d_{50}$  es el diámetro donde 50 por ciento en masa de las partículas tienen un diámetro equivalente más pequeño y 50 por ciento en masa tienen un diámetro equivalente mayor. Típicamente,  $d_{90}$  es de 0,7 micrómetros o más, más típicamente de 1,0 micrómetros o más, y lo más típicamente de 1,5 micrómetros o más; y típicamente hasta 12 micrómetros, más típicamente hasta 10 micrómetros, incluso más típicamente hasta 9 micrómetros, más típicamente hasta 7 micrómetros y en muchos casos incluso solo hasta 5 micrómetros, siendo  $d_{90}$  el diámetro donde 90% en masa de las partículas tiene un diámetro equivalente más pequeño y el otro 10 por ciento en masa tiene un diámetro equivalente mayor. El diámetro de partícula equivalente  $d$  es el diámetro de una esfera que tiene el mismo volumen que el volumen de una partícula dada. El diámetro medio de partícula es típicamente de 0,5 micrómetros o más, más típicamente de 0,7 micrómetros o más, y lo más típicamente de 0,8 micrómetros o más; y típicamente hasta 8 micrómetros, más típicamente hasta 6 micrómetros, incluso más típicamente hasta 4 micrómetros, y más típicamente incluso solo hasta 3 micrómetros.

La composición acuosa de la presente invención comprende un diluyente acuoso. El diluyente acuoso es agua, opcionalmente mezclada con una cantidad menor de un disolvente orgánico. El diluyente acuoso preferiblemente consiste en 50-100 por ciento en peso, más preferiblemente 65-100 por ciento en peso, y lo más preferiblemente 75-100 por ciento en peso de agua y preferiblemente 0-50 por ciento en peso, más preferiblemente 0-35 por ciento en peso y lo más preferiblemente 0-25 por ciento en peso de un disolvente orgánico, basado en el peso total de agua y el disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos útiles son disolventes orgánicos polares que tienen uno o más heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno o halógeno tal como cloro. Los disolventes orgánicos más preferidos son alcoholes, por ejemplo alcoholes multifuncionales, tales como glicerol, o preferiblemente alcoholes monofuncionales, tales como metanol, etanol, isopropanol o n-propanol; éteres, tales como tetrahidrofurano, cetonas, tales como acetona; metil etil cetona o metil isobutil cetona; acetatos, tales como acetato de etilo; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno; o nitrilos, como acetonitrilo. Preferiblemente, la composición acuosa de la presente invención comprende agua sola como diluyente acuoso. La cantidad del diluyente acuoso es típicamente al menos 50 por ciento, más típicamente al menos 60 por ciento, y lo más típicamente al menos 65 por ciento, basado en el peso total de la composición acuosa. La cantidad del diluyente acuoso es típicamente no más del 85 por ciento, más típicamente no más del 80 por ciento, y lo más típicamente no más del 75 por ciento, basado en el peso total de la composición acuosa.

En una realización, la suma de a) el éter o los éteres de celulosa esterificados descritos anteriormente y b) la sal o las sales de un ácido graso asciende a al menos 50 por ciento, típicamente al menos 60 por ciento y más típicamente al menos 80 por ciento; y hasta 100 por ciento, típicamente hasta 99 por ciento, más típicamente hasta 95 por ciento, y más típicamente hasta 90 por ciento del peso total de los ingredientes de la composición acuosa excluyendo el diluyente acuoso.

La composición acuosa de la presente invención puede comprender además ingredientes opcionales, por ejemplo ingredientes activos, tales como fertilizantes, herbicidas o pesticidas, o ingredientes biológicamente activos, tales como vitaminas, hierbas y suplementos minerales y fármacos; o adyuvantes tales como uno o más plastificantes, adyuvantes de formación de película, agentes colorantes, pigmentos, opacificantes, mejoradores de aroma y el sabor, antioxidantes y cualquier combinación de los mismos. Los aditivos opcionales son preferiblemente farmacéuticamente aceptables. La cantidad de estos ingredientes opcionales es típicamente de 0 a 50 por ciento del peso total de los ingredientes de la composición acuosa, excluyendo el diluyente acuoso. Típicamente, la cantidad es del 1 por ciento o más, más típicamente del 5 por ciento o más, y más típicamente del 10 por ciento o más; y hasta 40 por ciento, más típicamente hasta 20 por ciento, y más típicamente hasta 10 por ciento del peso total de los ingredientes de la composición acuosa excluyendo el diluyente acuoso.

En una realización, la composición acuosa de la presente invención comprende además al menos un adyuvante de formación de película. El término "adyuvante de formación de película" comprende uno o más plastificantes usados convencionalmente en la fabricación de recubrimientos o envolturas de cápsulas, especialmente envolturas de

cápsulas duras, para asegurar la formación de películas cohesivas autoportantes y evitar la fragilidad de la cápsula, y/o uno o más reforzadores de la viscosidad a temperatura elevada, es decir, sustancias naturales así como sintéticas usadas convencionalmente para optimizar composiciones acuosas para fines de recubrimiento o la fabricación de moldeo por inmersión de envolturas de cápsula dura.

- 5 Los adyuvantes de formación de película que presentan propiedades de plastificación incluyen: ésteres ftálicos, tales como ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo y ftalato de diisopropilo; ésteres cítricos, tales como citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriétilo y citrato de acetiltributilo; ésteres fosfóricos, tales como fosfato de trietilo, fosfato de tricresilo y fosfato de trifenilo; lactato de alquilo; ésteres de glicol; glicerol y ésteres de glicerol, tales como triacetato de glicerol también conocido como triacetina; ésteres de sacarosa; aceites y ésteres de ácidos grasos; estearato de butilo; sebacato de dibutilo; tartrato de dibutilo; adipato de diisobutilo, tributirina; propilenglicol; y mezclas de los mismos.

15 En una realización, los auxiliares formadores de película son éteres de celulosa, tales como carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por ejemplo, HPMC tipos 2910, 2906 y/o 2208 como se define en USP30-NF25; gelatina, pululano, derivados de almidón no entéricos, tales como hidroxipropil almidón; derivados de acetato de polivinilo (PVAP); monoésteres de sorbitán; ésteres de polioxietileno sorbitán; ésteres de ácidos grasos; polietileno glicerol, ricinoleato de glicol; macroglicéridos; citrato de trietilo (TEC); citrato de acetiltrialquilo; triacetato de glicerol (triacetina); talco; y mezclas de los mismos.

20 En una realización, uno o más adyuvantes de formación de película están presentes en la composición acuosa en una cantidad que varía de 0 a 20% en peso, tal como 0 a aproximadamente 15% en peso, o 0 a 10% en peso, basado en el peso total de la composición acuosa de la presente invención.

25 En una realización, la composición acuosa de la presente invención, que comprende al menos un éter de celulosa esterificado disperso y al menos una sal de un ácido graso como se describió anteriormente, comprende adicionalmente al menos 5 por ciento, más preferiblemente al menos 10 por ciento, incluso más preferiblemente al menos 13 por ciento, y lo más preferiblemente al menos 15 por ciento de uno o más plastificantes, basado en el peso del éter de celulosa esterificado disperso. La cantidad de dichos uno o más plastificantes es generalmente hasta del 30 por ciento, preferiblemente hasta del 25 por ciento, incluso más preferiblemente hasta del 22 por ciento, y lo más preferiblemente hasta del 20 por ciento, basado en el peso del éter de celulosa esterificado disperso.

30 En una realización preferida, la composición acuosa comprende dos o tres plastificantes, más preferiblemente tres plastificantes, seleccionados entre i) éster o ésteres cítricos, ii) éster o ésteres de ácido o ácidos dicarboxílicos y iii) acetoglicérido o acetoglicéridos o copolímero o copolímeros en bloque que comprenden bloques de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), con la condición de que dos o tres plastificantes, preferiblemente tres plastificantes, se seleccionen de diferentes grupos i) - iii). El porcentaje en peso total de i) los ésteres cítricos, ii) los ésteres de ácidos dicarboxílicos, y iii) los acetoglicéridos o copolímeros en bloque que comprenden bloques de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) es preferiblemente como se describió anteriormente. En una realización más preferida, la combinación plastificante comprende al menos 1 parte en peso, preferiblemente al menos 3 partes en peso, más preferiblemente al menos 5 partes en peso, y lo más preferiblemente al menos 6 partes en peso de un éster cítrico y de un éster de ácido dicarboxílico, cada una independientemente, en peso de un acetoglicérido o un copolímero en bloque que comprende bloques de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno). La cantidad de un éster cítrico y de un éster de un ácido dicarboxílico, cada uno independientemente, es preferiblemente de hasta 30 partes en peso, más preferiblemente de hasta 20 partes en peso, incluso más preferiblemente de hasta 15 partes en peso, y lo más preferiblemente de hasta 9 partes en peso, en peso de acetoglicérido o copolímero en bloque que comprende bloques de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno).

Los ésteres cítricos preferidos del grupo i) son citrato de trietilo, tributilo, acetiltriétilo y acetiltributilo. El citrato de trietilo es el éster cítrico más preferido.

45 Los ésteres preferidos, más preferiblemente diésteres, de un ácido dicarboxílico del grupo ii) son adipatos, sebacatos o maleatos, tales como adipato de bis(2-etilhexilo), adipato de dimetilo, adipato de monometilo, sebacato de dibutilo (DBS), maleato de dibutilo, o maleato de diisobutil. El diéster más preferido de un ácido dicarboxílico es el sebacato de dibutilo.

50 Los plastificantes útiles del grupo iii) son acetoglicéridos o copolímeros en bloque que comprenden bloques de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno). Los acetoglicéridos preferidos son, por ejemplo, monoglicéridos monoacetilados, monoglicéridos diacetilados o diglicéridos monoacetilados. Se prefieren los monoglicéridos diacetilados. Los glicéridos son ésteres formados a partir de glicerol y un ácido graso. El ácido graso puede ser saturado o insaturado. Ejemplos de ácidos grasos saturados son ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido lignocérico y ácido cerótico. Los ácidos grasos insaturados pueden ser ácidos grasos mono, di o triinsaturados, siendo preferidos los ácidos grasos monoinsaturados y diinsaturados. Ejemplos de ácidos grasos monoinsaturados son ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido oleico, ácido elaidico y ácido vaccénico. Ejemplos de ácidos grasos diinsaturados son el ácido linoleico y el ácido linoelaídico. Los copolímeros en bloque preferidos que comprenden bloques de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) son copolímeros en bloque de óxido de etileno / óxido de

propileno, o copolímeros en bloque de óxido de etileno / óxido de propileno / óxido de etileno, también conocidos como poloxámeros. Los poloxámeros son copolímeros tribloque no iónicos compuestos por una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (poli(óxido de propileno)) flanqueada por dos cadenas hidrofílicas de polioxietileno (poli(óxido de etileno)). Los poloxámeros preferidos tienen un peso molecular promedio en número, medido por cromatografía de permeación en gel (GPC), de más de 500, preferiblemente de más de 900, incluso más preferiblemente de más de 2.000, y lo más preferiblemente de más de 3.500. El peso molecular medio numérico generalmente es inferior a 20.000, preferiblemente inferior a 15.000, más preferiblemente inferior a 10.000, y lo más preferiblemente inferior a 6.000. El peso de óxido de polietileno en el copolímero en bloque es generalmente al menos de 2 por ciento, preferiblemente al menos de 5 por ciento, y más preferiblemente al menos de 7 por ciento. El peso de óxido de polietileno en el copolímero en bloque es generalmente de hasta 90 por ciento, preferiblemente de hasta 50 por ciento, y más preferiblemente de hasta 20 por ciento, basado en el peso total del copolímero en bloque. Más preferiblemente, el poloxámero es líquido a 20°C y a presión atmosférica. El poloxámero más preferido está disponible comercialmente bajo la marca comercial Pluronic L121 de BASF Corporation. Otros copolímeros en bloque preferidos que comprenden bloques de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) están disponibles comercialmente bajo la marca registrada Pluronic 17R2, y Pluronic L62 de BASF Corporation. La composición acuosa de la presente invención se puede preparar por diversos métodos. Un método incluye moler el éter de celulosa esterificado en presencia de un diluyente acuoso y opcionalmente en presencia de uno o más adyuvantes. Otro método incluye fundir o ablandar el éter de celulosa esterificado a una temperatura elevada, opcionalmente en presencia de uno o más adyuvantes, y emulsionar la masa fundida o ablandada en el diluyente acuoso. La preparación de una composición acuosa simplemente mezclando físicamente un éter de celulosa esterificado, una sal de un ácido graso y un diluyente acuoso a temperatura ambiente habitualmente no es adecuada para preparar una dispersión estable.

En una realización, el proceso para producir la composición acuosa de la presente invención comprende las etapas de molienda, en presencia de un diluyente acuoso descrito anteriormente, al menos un éter de celulosa esterificado como se describió anteriormente, y una mezcla de 0,05 a 20 por ciento (basado en el peso del éter de celulosa esterificado) de al menos una sal de un ácido graso y opcionalmente uno o más adyuvantes con el éter de celulosa esterificado antes, durante o después de la molienda del éter de celulosa esterificado. Se puede usar cualquier dispositivo de molienda adecuado para moler éteres de celulosa esterificados en presencia de un diluyente acuoso hasta un tamaño medio de partícula d50 como se indicó anteriormente. Los dispositivos de molienda preferidos son unidades de molienda en húmedo tales como molinos de medios o molinos de perlas. La molienda se realiza típicamente a una temperatura de al menos 2°C, más típicamente al menos 15°C, y típicamente a una temperatura de hasta 40°C, más típicamente hasta 35°C. La molienda se lleva a cabo durante un período de tiempo suficiente para conseguir un tamaño medio de partícula antes mencionado, d50, de las partículas dispersas de éter de celulosa esterificadas.

En otra realización, el procedimiento para producir la composición acuosa de la presente invención comprende las etapas de fundir a) al menos un éter de celulosa esterificado como se describió anteriormente y emulsionar el éter de celulosa esterificado fundido en b) un diluyente acuoso descrito anteriormente, añadiendo c) de 0,05 a 20 por ciento de una sal de un ácido graso descrita anteriormente, basado en el peso del éter de celulosa esterificado disperso, y opcionalmente d) uno o más adyuvantes antes, durante o después de la etapa de emulsionar el éter de celulosa esterificado fundido en el diluyente acuoso y enfriando la emulsión para formar una dispersión acuosa. Esta realización del proceso se lleva a cabo preferiblemente en una extrusora. Alternativamente, se puede usar una amasadora presurizada de lotes para llevar a cabo esta realización de la invención.

En una realización preferida, el proceso para producir la composición acuosa de la presente invención comprende las etapas de fundir el éter de celulosa esterificado y opcionalmente uno o más adyuvantes en una zona de fusión de una extrusora para formar una masa fundida, transportar la masa fundida a una zona de emulsificación de la extrusora en la que se controlan la temperatura y la presión; alimentar el diluyente acuoso, una o más sales de un ácido graso, y opcionalmente uno o más adyuvantes en la zona de emulsificación, en la que la masa fundida se emulsiona en los componentes añadidos, transportando la emulsión producida a una zona de dilución y enfriamiento de la extrusora; y alimentar el diluyente acuoso, opcionalmente una o más sales de un ácido graso, y opcionalmente uno o más adyuvantes en la zona de dilución y enfriamiento para diluir la emulsión formando así una dispersión acuosa. Las condiciones generales del proceso y el equipo que se pueden usar para llevar a cabo el proceso se divulgan en la patente de los Estados Unidos No. 5.539.021, cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

Alternativamente, se puede usar una amasadora por lotes presurizada para llevar a cabo las etapas de fundir un éter de celulosa esterificado anteriormente descrito, emulsionar el éter de celulosa esterificado fundido en un diluyente acuoso, añadir de 0,05 a 20 por ciento de una sal de un ácido graso y opcionalmente uno o más adyuvantes antes, durante o después de la etapa de emulsionar el éter de celulosa esterificado fundido en el diluyente acuoso, y enfriar la emulsión para formar una dispersión acuosa.

En los procesos de extrusión de masa fundida descritos anteriormente, la etapa de fusión se realiza preferiblemente a una temperatura de 100 a 155°C, más preferiblemente de 125 a 145°C, y a una presión de 1 a 35 bar, más preferiblemente de 15 a 25 bar. La etapa de emulsificación se realiza preferiblemente a una temperatura de 100 a 155°C, más preferiblemente de 115 a 135°C, y a una presión de 4 a 35 bar, más preferiblemente de 15 a 25 bar. La

etapa de enfriamiento se realiza preferiblemente a una temperatura de 45 a 100°C, más preferiblemente de 70 a 90°C, y a una presión de 1 a 35 bar, más preferiblemente de 1 a 5 bar.

5 Los tipos y cantidades adecuadas y preferidas de éteres de celulosa esterificados, sales de ácidos grasos, adyuvantes opcionales y diluyentes acuosos en los procesos para producir la composición acuosa de la presente invención se describen adicionalmente más arriba. La sal o sales de un ácido graso y adyuvantes opcionales se añaden preferiblemente antes o durante la molienda del éter de celulosa esterificado o la etapa de emulsionar el éter de celulosa esterificado fundido en el diluyente acuoso. También se puede agregar una sal de un ácido graso y adyuvantes opcionales después de la molienda del éter de celulosa esterificado o después de la etapa de emulsionar el éter de celulosa esterificado fundido, pero preferiblemente al menos el 50 por ciento de la sal de un ácido graso que se usa para la preparación de la composición acuosa de la presente invención se agrega antes o durante la molienda o emulsificación del éter de celulosa esterificado.

15 En otro aspecto de la invención, la composición acuosa de la presente invención se puede usar para recubrir formas de dosificación, tales como comprimidos, gránulos, pellas, cápsulas, pastillas, grageas, supositorios, pesarios o formas de dosificación implantables, para formar una composición recubierta. Si la composición acuosa de la presente invención comprende un ingrediente activo, tal como un fármaco, se puede lograr la estratificación del fármaco, es decir, la forma de dosificación y el recubrimiento pueden comprender diferentes ingredientes activos para diferentes usos finales y/o tener diferentes cinéticas de liberación. El recubrimiento se puede llevar a cabo de manera conocida, por ejemplo mediante procesos conocidos de inmersión o pulverización.

20 En aún otro aspecto de la invención, la composición acuosa de la presente invención puede usarse para la fabricación de envolturas de cápsulas en un proceso que comprende la etapa de poner en contacto la composición acuosa con pernos de inmersión. De acuerdo con una realización, el proceso para producir envolturas de cápsulas comprende las etapas de proporcionar la composición acuosa de la presente invención como se describió anteriormente, precalentar los pernos de moldeo a una temperatura superior a la composición acuosa, sumergir los pernos de moldeo precalentados en la composición acuosa, formando una película sobre dichos pernos de moldeo retirando dichos pernos de dicha composición acuosa y secando la película sobre los pernos de moldeo. Las condiciones generales del proceso y el equipo que se pueden usar para preparar envolturas de cápsulas se describen en las solicitudes internacionales de patente Nos. WO 2013/164122 y WO 2013/164121, cuyas divulgaciones se incorporan aquí como referencia.

30 La composición acuosa de la presente invención es particularmente útil para recubrir formas de dosificación que incluyen comprimidos, cápsulas y otros, o para la formación de envolturas de cápsulas, todas preferiblemente para uso entérico, es decir, recubrimientos o envolturas de cápsulas que se disuelven en los canales del intestino para liberar el ingrediente activo como un medicamento contenido en la forma de dosificación o en las cápsulas.

Algunas realizaciones de la invención se describirán ahora en detalle en los siguientes Ejemplos.

### Ejemplos

35 A menos que se mencione lo contrario, todas las partes y porcentajes son en peso. En los ejemplos, se usan los siguientes procedimientos de prueba.

Viscosidad del acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS)

40 Se preparó una solución al 2,0% en peso de HPMCAS en NaOH acuoso al 0,43% en peso como se describe en "Hypromellose Acetate Succinate", United States Pharmacopeia and National Formulary, NF 29, páginas 1548-1550, seguido de una medición de viscosidad de Ubbelohde a 20°C de acuerdo con la norma DIN 51562-1:1999-01 (enero de 1999).

Contenido de grupos éter y éster de HPMCAS

El contenido de grupos éter en HPMCAS se determinó de la misma manera que la descrita para "Hypromellose", United States Pharmacopeia and National Formulary, USP 35, págs 3467-3469.

45 La sustitución del éster con grupos acetilo (-CO-CH<sub>3</sub>) y la sustitución del éster con grupos succinilo (-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH) se determinaron de acuerdo con Hypromellose Acetate Succinate, United States Pharmacopeia and National Formulary, NF 29, págs. 1548-1550. Los valores reportados para la sustitución del éster se corrigieron por los volátiles (determinados como se describe en la sección "pérdida en el secado" en la monografía de HPMCAS anterior).

50 Viscosidad aparente de la composición acuosa

La viscosidad aparente de la dispersión acuosa que comprende HPMCAS se midió a diversas temperaturas de acuerdo con un experimento de barrido de temperatura realizado con un reómetro Anton Paar MCR 301 con una geometría de copa CC-27 y una geometría de paleta de 4 palas ST26-4V-20 en un intervalo de temperatura de 10 a 50°C con una velocidad de calentamiento de 3°C/min y una velocidad constante de la geometría de la paleta de 40

rpm y una duración del punto de medición de 0,2721 min. Antes de esta prueba de barrido de temperatura, el material se trató con un SpeedMixer<sup>MR</sup> DAC 150.1 FV (FlackTek Inc.) a 2300 rpm durante 1 minuto para eliminar la espuma y las burbujas de aire. Se usó un volumen de muestra de 20 mL para estas mediciones. Las muestras se habían almacenado a temperatura ambiente antes de la medición de la viscosidad.

#### 5 Determinación de la temperatura de transición de fase de la composición acuosa

Los datos obtenidos de la viscosidad aparente, que se obtuvieron a partir de las mediciones de barrido de temperatura anteriores, se usaron para este análisis. La temperatura de transición de fase de la composición acuosa es la temperatura a la que las partículas de HPMCAS comienzan a gelificar y la viscosidad de la composición acuosa comienza a aumentar significativamente.

- 10 La viscosidad promedio de la composición acuosa a temperaturas de 10 a 15°C se calculó a partir de los datos de viscosidad aparente medidos para determinar la viscosidad de referencia de la composición acuosa. Se calculó la desviación estándar de la viscosidad de referencia. Cuando la desviación estándar fue de más del 25%, esto fue una indicación de que no había viscosidad constante en un intervalo de temperatura de 10 a 15°C y que la temperatura de transición de fase estaba por debajo de 15°C. Se determinó que la temperatura de transición de fase de la composición acuosa era la temperatura a la que la viscosidad de la composición acuosa alcanzaba el 150% de su viscosidad de referencia.

#### Medición del tamaño de partícula de HPMCAS en la dispersión acuosa

- 20 Para medir los tamaños de partícula, se diluyeron 1-2 g de la dispersión acuosa de HPMCAS que se había producido como se divulga a continuación en 20 mL de agua purificada. El tamaño de partícula en la dispersión diluida se midió mediante análisis de tamaño de partícula por difracción láser usando un analizador de tamaño de partícula por difracción láser Beckman Coulter LS 13 320 que está disponible comercialmente a través de Beckman Coulter, California. Se utilizaron el módulo universal de líquidos (ULM) con un modelo óptico de Fraunhofer, un sistema de dispersión diferencial de intensidad de polarización (PIDS) y una unidad de control de sonicación. En la unidad de control de sonicación, se sometió la dispersión de HPMCAS a tratamiento ultrasónico durante un período de tiempo de hasta 120 segundos durante la adición de HPMCAS (aproximadamente 30 segundos) y la medición del tamaño de partícula (aproximadamente 90 segundos).

#### Evaluación de la estabilidad

- 30 Para evaluar la estabilidad de la dispersión acuosa de HPMCAS, se repitió la medición del tamaño de partícula de HPMCAS descrita anteriormente después de aproximadamente 2 semanas. El grado de cambios en el tamaño de partícula fue una clara indicación de la estabilidad de la dispersión acuosa de HPMCAS. La dispersión también se inspeccionó visualmente.

#### Determinación del contenido de sólidos

- 35 El contenido de sólidos se determinó usando una balanza de humedad (analizador avanzado de humedad Mettler Toledo, Modelo HB43-S). Los ajustes del instrumento fueron los siguientes: dispersión de 3 g usando el programa de secado rápido con un punto de ajuste de temperatura de 120°C (40% de exceso durante los primeros 3 minutos) con el criterio de desconexión 5 (menos de 1 mg de cambio de peso durante 140 segundos). Después del secado para eliminar el agua, se pesó el contenido de sólidos residuales (incluidos todos los aditivos).

#### HPMCAS usado para preparar la dispersión acuosa en los Ejemplos 1, 2, 5, 9, 10 y los Ejemplos comparativos A-E

- 40 Se usó HPMCAS que tenía 23,7% de grupos metoxilo ( $DS_{\text{metoxilo}} = 1,93$ ), 7,1% de grupos hidroxipropoxilo ( $MS_{\text{hidroxipropoxilo}} = 0,24$ ), 9,6% de grupos acetilo ( $DS_{\text{acetilo}} = 0,56$ ), 10,5% de grupos succinoilo ( $DS_{\text{succinoilo}} = 0,26$ ) y viscosidad de 2,96 mPa·s, medida como una solución al 2,0% en peso del HPMCAS en NaOH acuoso al 0,43% en peso.

#### HPMCAS usado para preparar la dispersión acuosa en los Ejemplos 3, 4, 6, 7, 8, 11, 12 y el Ejemplo comparativo F

- 45 Se utilizó HPMCAS que tenía 23,3% de grupos metoxilo ( $DS_{\text{metoxilo}} = 1,92$ ), 7,2% de grupos hidroxipropoxilo ( $MS_{\text{hidroxipropoxilo}} = 0,24$ ), 9,8% de grupos acetilo ( $DS_{\text{acetilo}} = 0,58$ ), 10,9% de grupos succinoilo ( $DS_{\text{succinoilo}} = 0,28$ ) y una viscosidad de 2,68 mPa·s, medida como una solución al 2,0% en peso del HPMCAS en NaOH acuoso al 0,43% en peso.

#### HPMCAS usado para preparar la dispersión acuosa en el Ejemplo 13 y el Ejemplo comparativo G

- 50 Se usó HPMCAS que tenía 23,2% de grupos metoxilo ( $DS_{\text{metoxilo}} = 1,90$ ), 7,3% de grupos hidroxipropoxilo ( $MS_{\text{hidroxipropoxilo}} = 0,25$ ), 9,3% de grupos acetilo ( $DS_{\text{acetilo}} = 0,55$ ), 11,2% de grupos succinoilo ( $DS_{\text{succinoilo}} = 0,28$ ) y una viscosidad de 2,91 mPa·s, medida como una solución al 2,0% en peso del HPMCAS en NaOH acuoso al 0,43% en peso.

## Ejemplo 1-6 y Ejemplos comparativos A-E

Para producir una dispersión acuosa de HPMCAS, primero se cargó agua y se recirculó a través de un molino de medios Netzsch LAB STAR (medio de dióxido de zirconio estabilizado con itrio de 1,4 mm, tamaño de tamiz de 0,7 mm). Durante el proceso de molienda, los sólidos de HPMCAS y un tensioactivo como se enumeran en la Tabla 1 a continuación se cargaron gradualmente en agua recirculando a través del molino a una velocidad de molienda de 3.600 rev/min. El HPMCAS y el tensioactivo se añadieron en una relación en peso predeterminada para proporcionar un porcentaje de tensioactivo, basado en HPMCAS, como se enumera en la Tabla 1 a continuación. Se continuó la adición de HPMCAS y agente tensioactivo hasta que se alcanzó una carga de sólidos total de 20-30%, basado en el peso total de la composición. Los porcentajes de HPMCAS y tensioactivo, cada uno basado en el peso total de la composición, se calcularon a partir del contenido de sólidos medido y la relación en peso dada entre HPMCAS y el tensioactivo. Los resultados se enumeran en la Tabla 1 a continuación. Después de la adición de todos los sólidos, la molienda continuó hasta que se obtuvo el tamaño de partícula final.

Los Ejemplos 1-6 y los Ejemplos comparativos A, B, D y E se completaron usando un procedimiento similar. En el Ejemplo comparativo C no se obtuvo dispersión ya que la viscosidad de la dispersión causaba una presión en el molino que excedía el sistema de presión permisible.

En el Ejemplo comparativo A, no se usó ningún aditivo, es decir, sin tensioactivo. En el Ejemplo comparativo B, se usó el conocido agente tensioactivo no iónico monooleato sorbitán de polioxietileno (20), comercialmente disponible bajo la marca comercial Tween 80. En los Ejemplos comparativos C y D se usó dodecilsulfato de sodio (SDS), que es un tensioactivo aniónico bien conocido. En el Ejemplo comparativo E, se usó un copolímero en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, que está disponible comercialmente a través de BASF bajo la marca comercial Pluronic L44 NF INH, como un tensioactivo no iónico. Los resultados en la Tabla 1 a continuación ilustran que la viscosidad de las dispersiones de los Ejemplos comparativos A, B y E era indebidamente alta. Además, la dispersión del Ejemplo comparativo B tenía partículas de HPMCAS que eran muy grandes. En el Ejemplo C, no se obtuvo dispersión ya que la viscosidad de la dispersión causaba una presión en el molino que excedía la presión permisible del sistema. El Ejemplo D produjo una dispersión con una viscosidad y un tamaño de partícula aceptables, pero con cierta tendencia a aglomerarse tras el almacenamiento durante aproximadamente 2 semanas. Las dispersiones de los Ejemplos comparativos A-E no fueron adecuadas para un manejo y procesamiento razonablemente conveniente.

Los resultados en la Tabla 1 a continuación también ilustran que las dispersiones de HPMCAS del Ejemplo 1-6, que contenía una sal de un ácido graso, tenían HPMCAS de tamaño de partícula fino, y tenían una viscosidad suficientemente baja a 20°C para ser de buena fluidez a temperatura ambiente. Las dispersiones de los Ejemplos 1, 4, 5 y 6 se inspeccionaron visualmente y se midió su tamaño medio de partícula después de aproximadamente 2 semanas. Eran estables, es decir, no mostraron sedimentación excesiva ni formación de grumos. Los ejemplos 1, 4 y 6 que comprenden una sal de metal alcalino de un ácido graso como tensioactivo son muy estables y no tendieron a aglomerarse. El Ejemplo 5 que comprende menos del 0,5% en peso de estearato de potasio como tensioactivo mostró cierta aglomeración después de aproximadamente 2 semanas.

## Ejemplos 7-11 y Ejemplos comparativos F y G

Se repitió el Ejemplo 1, excepto que se usó un molino de medios Drais DCP-12 Advantis (medio de dióxido de zirconio estabilizado con itrio de 1,0 mm, tamaño de tamiz de 0,5 mm). La velocidad del molino se ajustó inicialmente a 1.600 rpm y luego se redujo según fue necesario hasta aproximadamente 1.300 rpm para controlar la temperatura de salida del molino. La cantidad de estearato de sodio y el contenido de sólidos final se alteraron como se muestra en la Tabla 1 a continuación. Los ejemplos comparativos F y G se produjeron sin tensioactivo.

Los resultados en la Tabla 1 a continuación ilustran nuevamente que las dispersiones de HPMCAS de los Ejemplos 7-11, que contenían una sal de un ácido graso, tenían una viscosidad considerablemente menor que las dispersiones de los Ejemplos comparativos F y G que se produjeron de forma comparable, pero en ausencia de una sal de un ácido graso. Además, los Ejemplos 8-11 ilustran que de acuerdo con la presente invención pueden producirse dispersiones con un contenido muy alto de sólidos y un contenido muy alto de HPMCAS, pero que todavía tienen una baja viscosidad a 20°C.

Las dispersiones de los Ejemplos comparativos F y G y de los Ejemplos 8-11 se inspeccionaron visualmente y se midió su tamaño medio de partícula después de aproximadamente 2 semanas. Las dispersiones de los Ejemplos comparativos F y G muestran aglomeración tras el almacenamiento durante aproximadamente 2 semanas. En contraste con esto, las dispersiones de los Ejemplos 8-11 no mostraron ninguna aglomeración tras el almacenamiento durante aproximadamente 2 semanas en todo el intervalo utilizado de estearato de sodio como agente tensioactivo.

## Ejemplo 12

Se repitió el Ejemplo 1, excepto que se usó un molino de medios Drais DCP-12 Advantis (medio de dióxido de zirconio estabilizado con itrio de 1,0 mm, tamaño de tamiz de 0,5 mm). La velocidad del molino se ajustó inicialmente a 1.600 rpm y luego se redujo según fue necesario hasta aproximadamente 1.400 rpm para controlar la temperatura de salida del molino. Adicionalmente, se añadió etilcelulosa durante la molienda que comprendía 48,0-49,5% en

5 peso de grupos etilo y tenía una viscosidad de 18-22 mPa.s, medida como una solución al 5% en 80% de tolueno y 20% de etanol a 25°C en un viscosímetro Ubbelohde. La etilcelulosa está disponible comercialmente a través The Dow Chemical Company como Ethocel estándar 20. Se usó como auxiliar para formación de películas. La dispersión resultante comprendía 19,1 por ciento de HPMCAS y 6,4 por ciento de etilcelulosa, basado en el peso total de la dispersión.

Los resultados en la Tabla 1 a continuación ilustran que también se consigue una dispersión de HPMCAS de tamaño de partícula fino y viscosidad suficientemente baja a 20°C cuando la dispersión comprende adicionalmente un adyuvante formador de película, tal como etilcelulosa.

#### Ejemplo 13

10 Se repitió el Ejemplo 1, excepto que se utilizó un molino de medios Drais DCP-12 Advantis (medio de dióxido de zirconio estabilizada con itrio de 1,0 mm, tamaño de tamiz de 0,5 mm) y se utilizó un oleato de metal alcalino como agente tensioactivo. La velocidad del molino se ajustó inicialmente a 1.600 rpm y luego se redujo según fue necesario hasta aproximadamente 1.400 rpm para controlar la temperatura de salida del molino.

Tabla 1

Ejemplo	Tensioactivo	HPMCAS, basado en el total [%]	Tensioactivo, basado en el total [%]	Tensioactivo, basado en el polímero <sup>2)</sup> [%]	Media (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)	Viscosidad a 20°C [mPa·s]	Temperatura de transición de fase [°C]	Desviación estándar de la viscosidad de referencia	Estabilidad después de aprox. 2 semanas	Media después de aprox. 2 semanas (µm)
A	-	20,4	0,00	0,0	3,6	3,2	6,7	5080	< 15	34	Agl.	44,8
B	Tween 80	20,0	1,12	5,6	32,4	4,5	108,1	2890	< 15	34	Agl.	91,5
C <sup>1)</sup>	Dodecil sulfato de sodio			4,8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
D	Dodecil sulfato de sodio	24,2	0,17	0,7	1,9	1,4	3,9	112	19,0	1	Agl.	6,5
E	Pluronic L-44	20,8	1,00	4,8	1,9	1,4	3,9	3140	< 15	47	Mayor tamaño de partícula	57,9
1	Estearato de sodio	19,8	0,87	4,4	1,3	0,9	2,9	808	24,0	6	No Agl.	2,3
2	Estearato de sodio	20,4	0,39	1,9	2,3	1,7	5	97	20,6	7	---	---
3	Estearato de calcio	24,3	0,61	2,5	1,4	0,8	3,2	75	26,4	3	---	---
4	Estearato de potasio	25,0	1,25	5,0	2,4	1,2	4,7	130	35,4	1	No Agl.	1,7
5	Estearato de potasio	20,3	0,49	2,4	2,1	1,6	4,6	746	25,6	1	Agl.	17,9
6	Sodio Oleato	29,1	0,99	3,4	1,9	1,4	4,1	146	33,8	1	No Agl.	3,0
F	-	20,5	0,00	0,0	2,1	1,6	4,5	683	< 15	25	Agl.	29,3
G	-	20,1	0,00	0,0	4,2	3,6	8,3	420	< 15	35	Agl.	10,5
7	Estearato de sodio	18,5	0,92	5,0	3,2	2,2	8,9	118	29,7	2	---	---
8	Estearato de sodio	28,6	1,27	4,4	2,0	1,3	4,2	243	28,4	1	No Agl.	1,6
9	Estearato de sodio	27,6	1,05	3,8	2	1,4	4,4	108	34,6	1	No Agl.	2,0
10	Estearato de sodio	29,2	0,58	2,0	2,2	1,7	4,8	38	28,9	1	No Agl.	2,2

(continuación)

Ejemplo	Tensioactivo	HPMCAS, basado en el total [%]	Tensioactivo, basado en el total [%]	Tensioactivo, basado en el polímero <sup>2)</sup> [%]	Media (µm)	d50 (µm)	d90 (µm)	Viscosidad a 20°C [mPa·s]	Temperatura de transición de fase [°C]	Desviación estándar de la viscosidad de referencia	Estabilidad después de aprox. 2 semanas	Media después de aprox. 2 semanas (µm)
11	Estearato de sodio	30,2	0,60	2,0	1,8	1,4	3,8	54	28,1	2	No Agl.	1,8
12	Estearato de sodio	19,1	0,48	1,9	1,5	1,1	3,5	252	24,0	4	No Agl.	2,1
13	Oleato de sodio	29,1	0,73	2,5	2,7	2	5,5	78	28,9	1	No Agl.	4,4

NA: <sup>1)</sup>viscosidad muy alta no evaluada, el molino era inoperable; Agl: aglomeración; No Agl: No aglomeración  
<sup>2)</sup> el peso del polímero era el peso de HPMCAS, excepto en el Ejemplo 12, en el que el peso del polímero era el peso total de HPMCAS y etilcelulosa

La Figura 1 ilustra la viscosidad de las dispersiones HPMCAS del Ejemplo 1 y de los Ejemplos comparativos A, B, D y E dependiendo de su temperatura. Las dispersiones de HPMCAS recién preparadas del Ejemplo 1 y del Ejemplo comparativo D tenían una viscosidad suficientemente baja a 20°C para ser convenientemente manejada pero con una viscosidad mayor para adherirse a la superficie de un sustrato (por ejemplo, tableta o perno de acero). Sin embargo, la dispersión de HPMCAS del Ejemplo 1 fue estable tras el almacenamiento durante aproximadamente 2 semanas; mientras que la dispersión del Ejemplo comparativo D mostró cierta aglomeración tras el almacenamiento durante aproximadamente 2 semanas. El manejo de la dispersión de los Ejemplos comparativos A, B y E a 20°C fue más difícil debido a su mayor viscosidad. Además, la dispersión de los Ejemplos comparativos A, B y E mostró aglomeración tras el almacenamiento durante aproximadamente 2 semanas.

#### 10 Ejemplo 14

La dispersión preparada en el Ejemplo 11 se usó para evaluar la formación de película. La dispersión se almacenó a temperatura ambiente. Para fundir una película, la dispersión se enfrió a 12-16°C mientras se agitaba la dispersión aplicando una cizalladura moderada. Se añadió gota a gota 10% de citrato de trietilo (TEC) con respecto a HPMCAS a la dispersión. La adición de TEC disminuyó la temperatura de transición de fase de la dispersión. El contenido de sólidos resultante de la dispersión fue del 33,8% (30,2% de HPMCAS, 0,6% de estearato de sodio y 3,1% de TEC). La agitación bajo cizallamiento moderado continuó durante 15-30 minutos adicionales a 12-16°C. Luego, la película se moldeó a temperatura ambiente en una placa de acero utilizando un dispositivo de moldeo con una abertura de 400 µm. Se formó una película libre a temperatura ambiente. La película húmeda tenía un espesor de 400 micrómetros; tras el secado a 40°C, se obtuvo un espesor de película de aproximadamente 100 micrómetros y un contenido de humedad residual del 2,6%. La Figura 2 representa una fotografía de la película moldeada.

#### Ejemplo 15

Se preparó una dispersión que comprendía 2% en peso de estearato de sodio como agente tensioactivo como se describe en el Ejemplo 10. La dispersión se almacenó a temperatura ambiente. Para moldear una película, la dispersión se enfrió a 10-15°C mientras se agitaba la dispersión durante 5 minutos a 200 rpm. Se añadió gota a gota una mezcla de 8,3% de citrato de trietilo (TEC), 8,3% de sebacato de dibutilo (DBS) y 1,1% de un poloxámero (composición plastificante), basado en el peso de HPMCAS, a la dispersión. El poloxámero era Pluronic L121, que es un copolímero en tribloque de poli(óxido de etileno) (PEO)-poli(óxido de propileno) (PPO)-poli(óxido de etileno) (PEO) de la estructura PEO<sub>5</sub>-PPO<sub>68</sub>-PEO<sub>5</sub> y está comercialmente disponible a través de BASF Corporation. El contenido de sólidos resultante de la dispersión era del 33,3% (27,8% de HPMCAS, 0,6% de estearato de sodio, 2,3% de TEC, 2,3% de DBS y 0,3% de Pluronic L121). La agitación bajo cizalladura moderada continuó a 10-15°C durante aproximadamente 15-30 minutos y a 12-18°C durante aproximadamente otros 15 minutos. A continuación, la película se moldeó en una placa antiadherente utilizando un dispositivo de moldeo con un espacio de 380 µm. La película húmeda tenía un espesor de 380 micrómetros. Después de secar a aproximadamente 75°C, se obtuvo un espesor de película de aproximadamente 125 micrómetros. Se formó una película libre que tenía una superficie lisa. La Figura 3 representa una fotografía de la película fundida.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición acuosa que comprende
- 5 a) al menos un éter de celulosa esterificado disperso que comprende (i) grupos de la fórmula  $-C(O)-R-COOA$  o (ii) una combinación de grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula  $-C(O)-R-COOA$ , en la que R es un grupo hidrocarbonado aromático o alifático divalente y A es hidrógeno o un catión, y
- b) de 0,05 a 20 por ciento de al menos una sal de un ácido graso, basado en el peso del éter de celulosa esterificado disperso,
- 10 en donde el tamaño medio de partícula,  $d_{50}$ , de las partículas de éter de celulosa esterificadas dispersas es de hasta 5 micrómetros, siendo tal tamaño medio de partícula ( $d_{50}$ ) el tamaño al que 50 por ciento en masa de las partículas tienen un diámetro equivalente más pequeño y 50 por ciento en masa tienen un diámetro equivalente mayor.
2. La composición acuosa de la reivindicación 1 que comprende de 0,5 a 10 por ciento de una sal de amonio, de metal alcalino o metal alcalinotérreo de un ácido graso saturado o insaturado, basado en el peso del éter de celulosa esterificado disperso.
- 15 3. La composición acuosa de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la sal de un ácido graso es una sal de amonio, de metal alcalino o de metal alcalinotérreo de ácido esteárico o ácido oleico.
4. La composición acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende al menos 15 por ciento en peso de dicho al menos un éter de celulosa esterificado disperso, basado en el peso total de la composición acuosa.
- 20 5. La composición acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende dos o tres agentes plastificantes seleccionados de i) ésteres cítricos, ii) ésteres de ácidos dicarboxílicos, y iii) acetoglicéridos o copolímeros en bloque que comprenden bloques de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), con la condición de que dos o tres agentes plastificantes se seleccionen de diferentes grupos i) - iii).
- 25 6. La composición acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde los grupos acilo monovalentes alifáticos en el éter de celulosa esterificado son grupos acetilo, propionilo o butirilo, y los grupos de la fórmula  $-C(O)-R-COOA$  son grupos  $-C(O)-CH_2-CH_2-COOA$ ,  $-C(O)-CH=CH-COOA$ , o  $-C(O)-C_6H_4-COOA$ .
7. La composición acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el éter de celulosa esterificado es acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa.
- 30 8. La composición acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la que el tamaño medio de partícula,  $d_{50}$ , es de hasta 3 micrómetros, siendo dicho tamaño medio de partícula ( $d_{50}$ ) el tamaño al que 50 por ciento en masa de las partículas tienen un diámetro equivalente más pequeño y 50 por ciento en masa tienen un diámetro equivalente mayor.
- 35 9. La composición acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde  $d_{90}$  de las partículas de éter de celulosa esterificadas dispersas es de hasta 12 micrómetros, siendo  $d_{90}$  el diámetro donde 90 por ciento en masa de las partículas tiene un diámetro equivalente más pequeño y el otro 10 por ciento en masa tiene un diámetro equivalente mayor.
10. La composición acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que comprende
- a) al menos 20 por ciento en peso, basado en el peso total de la composición acuosa, de partículas de acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa dispersas que tienen un tamaño medio de partícula,  $d_{50}$ , de hasta 3 micrómetros y un  $d_{90}$  de hasta 9 micrómetros y
- 40 b) de 1,0 a 5,0 por ciento de una sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo de ácido esteárico o ácido oleico, basado en el peso del éter de celulosa esterificado disperso.
11. Un procedimiento para producir la composición acuosa de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende las etapas de
- 45 moler, en presencia de un diluyente acuoso, al menos un éter de celulosa esterificado que comprende (i) grupos de la fórmula  $-C(O)-R-COOA$  o (ii) una combinación de grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula  $-C(O)-R-COOA$ , en la que R es un grupo hidrocarbonado aromático o alifático divalente y A es hidrógeno o un catión, y
- mezclar de 0,05 a 20 por ciento de al menos una sal de un ácido graso y opcionalmente uno o más adyuvantes con el éter de celulosa esterificado antes, durante o después de la molienda del éter de celulosa esterificado, basándose el porcentaje de la sal de ácido graso en el peso del éter de celulosa esterificado.

12. Un proceso para producir la composición acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende las etapas de
- fundir a) un éter de celulosa esterificado que comprende
- 5 (i) grupos de fórmula  $-C(O)-R-COOA$  o (ii) una combinación de grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula  $-C(O)-R-COOA$ , en la que R es un grupo hidrocarbonado aromático o alifático divalente y A es hidrógeno o un catión, y
- emulsificar el éter de celulosa esterificado fundido en b) un diluyente acuoso,
- añadir c) de 0,05 a 20 por ciento de una sal de un ácido graso, basado en el peso del éter de celulosa esterificado disperso, y opcionalmente d) uno o más adyuvantes antes, durante o después de la etapa de emulsión del éter de
- 10 celulosa esterificado fundido en el diluyente acuoso, y
- enfriar la emulsión para formar una dispersión acuosa.
13. Una forma de dosificación que se va a recubrir con un recubrimiento preparado a partir de la composición acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
14. Una envoltura de cápsula elaborada a partir de la composición acuosa de una cualquiera de las reivindicaciones
- 15 1 a 10.
15. Un proceso para producir envolturas de cápsulas que comprende las etapas de
- proporcionar la composición acuosa de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,
- precalentar los pernos de moldeo a una temperatura superior a la de la composición acuosa,
- sumergir los pernos de moldeo precalentados en la composición acuosa,
- 20 formar una película sobre dichos pernos de moldeo retirando dichos pernos de dicha composición acuosa, y
- secar la película sobre los pernos de moldeo.

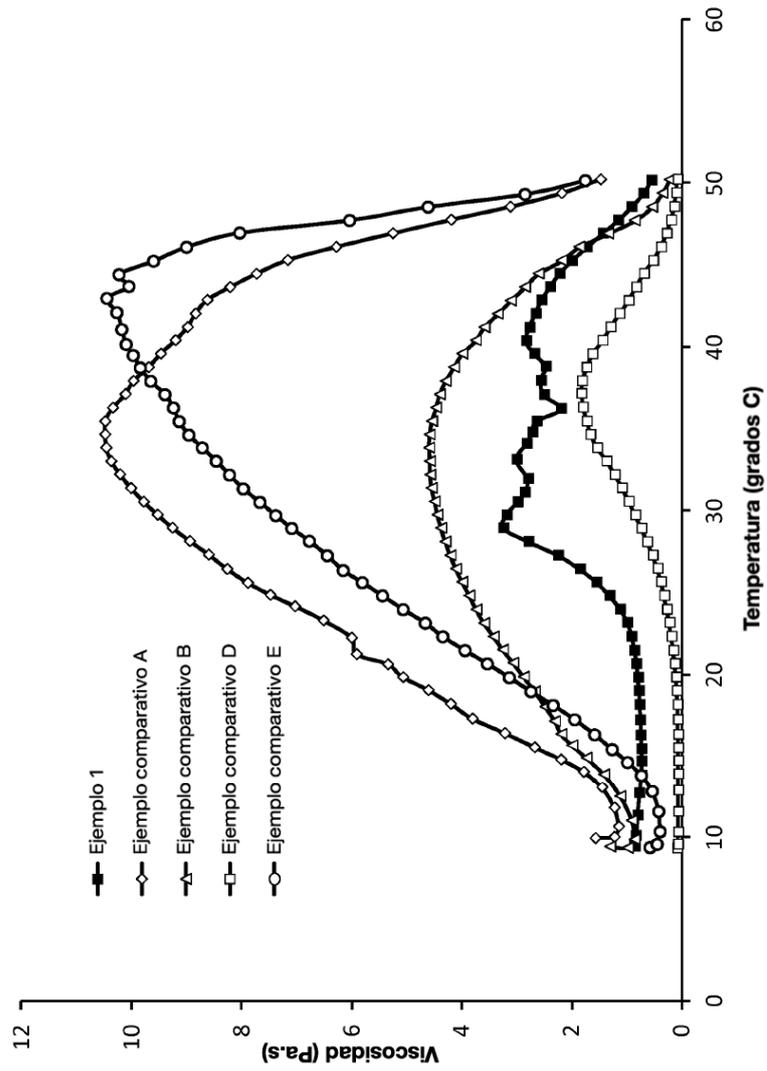


Fig. 1

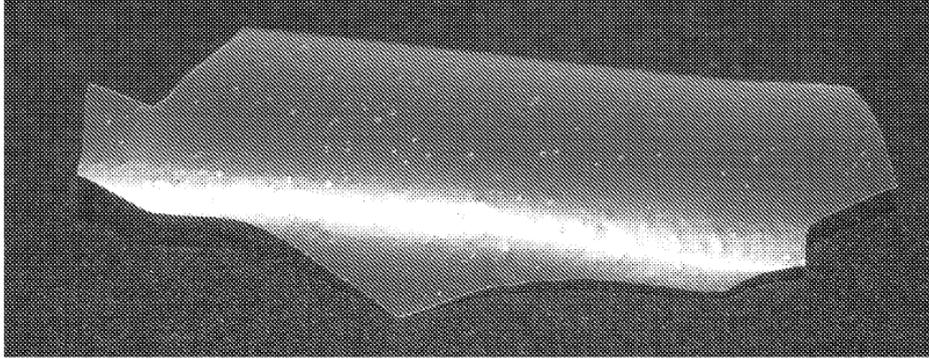


Fig. 2

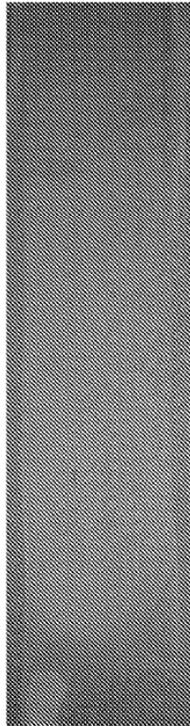


Fig 3.