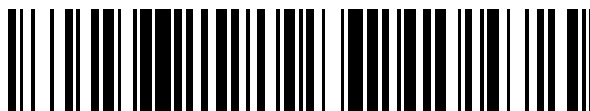


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 693**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61J 3/07 (2006.01)

C08B 11/193 (2006.01)

C08L 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2016** **E 16204446 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019** **EP 3181126**

54 Título: **Composición para formar una película**

30 Prioridad:

16.12.2015 JP 2015245328

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

26.03.2020

73 Titular/es:

SHIN-ETSU CHEMICAL CO., LTD. (100.0%)
6-1, Otemachi 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 100-0004, JP

72 Inventor/es:

YAMASHITA, TATSUYA;
YOKOSAWA, TAKUYA;
MARUYAMA, NAOSUKE y
NARITA, MITSUO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 750 693 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

Composición para formar una película

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición para formar una película.

2. Descripción de la técnica relacionada

Los éteres de celulosa que tienen bajo grado de polimerización se han aplicado ampliamente para los campos farmacéutico y alimentario. De los éteres de celulosa, la hipromelosa (también conocida como hidroxipropilmetil
10 celulosa; de aquí en lo sucesivo también llamada "HPMC") tiene excelente solubilidad en agua y se seca para formar una película resistente. La película formada tiene alta transparencia y excelentes propiedades como barrera gaseosa y como barrera contra la humedad, y por tanto, la HPMC se aplica ampliamente para las películas de recubrimiento de comprimidos y gránulos. Además, la película tiene excelentes propiedades de formación de películas, y por tanto, se ha empleado como película de productos farmacéuticos. En comparación con la gelatina que se ha empleado normalmente como material de base de cápsulas, la HPMC no tiene posibilidad de manifestar el mal de las vacas
15 locas, se fabrica a partir de vegetales, y proporciona alta resistencia incluso en bajos contenidos de agua. Por tanto, la HPMC se está empleando ampliamente como el material de base de cápsulas duras.

La Patente US 3.617.588 describe en el ejemplo 1 una disolución de recubrimiento por inmersión acuosa preparada mediante la disolución de HPMC. La HPMC empleada tiene una disolución acuosa del 2 por ciento, una viscosidad de 5 cps a 20°C y un punto de gelificación térmica de aproximadamente 60°C. Su grupo hidroxipropilo M.S. era de
20 aproximadamente 0,15-0,35 y su grupo metoxilo D.S. de aproximadamente 1,8-2,0.

La Patente JP 3-279325A divulga que la HPMC, un agente gelificante y un adyuvante de la gelificación, se dispersan en agua caliente a 70°C para obtener un líquido de preparación de cápsulas duras que contiene la HPMC como material de base; a continuación el líquido se ajusta de 50 a 52°C, que es la temperatura a la que se sumerge un pin para la formación de una cápsula (de aquí en lo sucesivo también llamada "temperatura de inmersión"); y se produce
25 una cápsula dura que tiene un bajo contenido de agua. La Patente JP 3-279325A no describe una etapa de enfriamiento del líquido a 35°C o menos antes de la inmersión para disolver la HPMC completamente. La Patente JP 2000-136126A describe una dispersión de HPMC que tiene la HPMC dispersa en agua caliente que se enfría antes a 35°C o menos para disolver la HPMC completamente para obtener un líquido de preparación de cápsulas; a continuación el líquido de preparación de cápsulas se ajusta de 35°C a 50°C, que es inferior a la temperatura a la
30 que la HPMC gelifica térmicamente para mostrar un rápido incremento de la viscosidad del líquido de preparación de la cápsula, para que el incremento de la viscosidad del líquido de preparación de cápsulas se suprima; y se producen cápsulas duras sin un control estricto de la temperatura de inmersión.

Compendio de la invención

En lo que respecta al líquido de preparación de cápsulas en el que la HPMC no se disuelve completamente como se describe en la Patente JP 3-279325A, cuando la temperatura del líquido de preparación de cápsulas está ligeramente próxima a 50°C, lamentablemente la viscosidad aumenta rápidamente (véase la FIG. 1 en la Patente JP 3-279325A). Cuando la viscosidad del líquido de preparación de cápsulas se hace mayor, el espesor de la cubierta de una cápsula es difícil de controlar. Por consiguiente, una cápsula dura que tiene un espesor de película uniforme no se puede obtener para que empeore la colaboración entre la tapa y el cuerpo de la cápsula. Para evitar el deterioro de la colaboración mediante un estricto control de la temperatura de un líquido de preparación de cápsulas a una temperatura alta deseada, se necesita de un aparato complejo y se necesita de una operación de control complicada. En cuanto al líquido de preparación de cápsulas tal como el que se describe en la Patente JP 2000-136126A, la etapa de enfriamiento del líquido de preparación de cápsulas a 35°C o menos requiere de un aparato de enfriado. Esto requiere tiempo de enfriamiento. Por tanto, la productividad es menor. Por otra parte, las Patentes JP 3-279325A y JP 2000-136126A no dicen nada acerca del contenido del grupo metoxilo o acerca del contenido del grupo hidroxipropoxilo de la HPMC a emplear.
45

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para formar una película según la reivindicación 1, la composición que tiene HPMC sin disolver completamente, y proporcionar una película que tiene un espesor uniforme mediante la supresión del incremento de la viscosidad de la composición entorno a una temperatura de inmersión de 50°C.
50

Como un resultado de los intensos estudios para alcanzar el objetivo, los inventores de la presente memoria encontraron una composición para formar una película la cual puede proporcionar la formación de una película que tiene un espesor uniforme sin reducir la resistencia y la elongación mediante el empleo de una dispersión de HPMC que tiene HPMC sin disolver completamente y que tiene una viscosidad baja a 50°C, y han completado la presente invención.
55

Según la presente invención, una composición para formar una película, la composición comprende: hipromelosa que tiene un contenido del grupo metoxilo de 28,0 a 30,0% en peso y un contenido del grupo hidroxipropoxilo de 7,6 a 8,5% en peso, en donde una disolución acuosa de la hipromelosa de 2% en peso proporciona una viscosidad a 20°C de 4,0 a 6,5 mPa·s, una dispersión de hipromelosa de 20% en peso proporciona una viscosidad a 50°C de 2.000 a 11.000 mPa·s, y una disolución acuosa de la hipromelosa de 20% en peso proporciona una temperatura de gelificación de 54 a 57°C; y un disolvente; en donde la temperatura de gel se mide sometiendo a una muestra a una torsión con una frecuencia de 1mHz y una amplitud de 1% mientras que se incrementa una temperatura de la muestra de 20°C a 90°C a una velocidad de 2°C/min.

Según la presente invención, se puede obtener una película que tiene un espesor uniforme sin reducir la resistencia y la elongación mediante el empleo de HPMC como un material de base mientras que la HPMC no esté disuelta completamente.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Para suprimir el incremento de viscosidad entorno a la temperatura de inmersión (50°C) de una composición para formar una película, se puede emplear HPMC que sea capaz de proporcionar una dispersión de HPMC que tenga una viscosidad baja. En la presente memoria, la viscosidad de la dispersión de HPMC significa la viscosidad de la dispersión preparada mediante la mezcla de la HPMC con agua mientras se mantiene la HPMC sin disolver completamente. Incluso cuando la temperatura de inmersión no se puede controlar estrictamente, la HPMC capaz de proporcionar una dispersión de HPMC que tiene una viscosidad baja puede suprimir el incremento de la viscosidad de una composición para formar una película, para que el espesor de una película se pueda controlar fácilmente para formar una película uniforme.

La viscosidad de una dispersión de HPMC depende normalmente del grado de polimerización de la HPMC, que es, la viscosidad a 20°C de una disolución acuosa de la HPMC de 2% en peso. Por tanto, para disminuir la viscosidad de una dispersión de HPMC, se piensa en seleccionar la HPMC capaz de proporcionar una disolución acuosa de 2% en peso que tiene una viscosidad menor a 20°C. Sin embargo, como se reduce el grado de polimerización, se reduce también la resistencia y la elongación de la película resultante.

Por consiguiente, se emplea la HPMC que no tiene una viscosidad baja a 20°C en una disolución de HPMC acuosa de 2% en peso pero que es capaz de proporcionar una dispersión de HPMC que tiene una viscosidad baja a una temperatura de inmersión de 50°C.

Una disolución de HPMC acuosa de 2% en peso tiene preferiblemente una viscosidad a 20°C de 4,0 a 6,5 mPa·s, preferiblemente de 4,3 a 6,3 mPa·s, más preferiblemente de 4,5 mPa·s a 6,2 mPa·s. Cuando la disolución de HPMC acusa de 2% en peso es inferior a 4,0 mPa·s, el grado de polimerización es lo suficientemente bajo como para que se reduzca la dureza y/o la elongación de una película. Cuando la viscosidad es superior a 6,5 mPa·s, una viscosidad de una dispersión de HPMC a una temperatura de inmersión incrementa para que no se pueda obtener una película que tenga un grosor uniforme.

La disolución de HPMC acuosa de 2% en peso se puede preparar mediante el siguiente procedimiento. Se pesan los 6 g de HPMC y se colocan en un vaso de precipitados de vidrio de 500 mL, y se somete a la adición de agua caliente a 90°C para obtener 300 g de una mezcla. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, a continuación se agita a 5°C durante 2 horas o más, y se vuelve a colocar a temperatura ambiente. Como uno de los resultados, se puede obtener la disolución deseada. Cuando una viscosidad de la disolución de HPMC acuosa de 2% en peso es 600 mPa·s o más, se puede determinar mediante el empleo de un viscosímetro rotacional de tipo cilindro de acuerdo con la "Medición de la viscosidad mediante un viscosímetro rotacional" en la Determinación de la Viscosidad de Ensayos Generales descritos en la Farmacopea Japonesa 16ª Edición. Cuando una viscosidad a 20°C de la disolución de HPMC acuosa de 2% en peso es inferior a 600 mPa·s, se puede determinar mediante el empleo de un viscosímetro tipo Ubbelohde de acuerdo con la "Medición de la viscosidad mediante un viscosímetro de tubo capilar" en la Determinación de la Viscosidad de Ensayos Generales descritos en la Farmacopea Japonesa 16ª Edición.

Una dispersión de HPMC de 20% en peso tiene preferiblemente una viscosidad a 50°C de 2.000 a 11.000 mPa·s, preferiblemente de 3.000 a 10.500 mPa·s, más preferiblemente de 4.000 a 10.000 mPa·s. Cuando la viscosidad a 50°C de una dispersión de HPMC de 20% en peso es menor a 2.000 mPa·s, una composición que contiene dicha HPMC es improbable que se adhiera a un pin de formación de cápsulas, y por tanto, la cubierta de la cápsula resultante tiene un menor espesor. Cuando la viscosidad es mayor de 11.000 mPa·s, es difícil de controlar el espesor de la película de la cubierta de la cápsula.

Se puede preparar una dispersión de HPMC de 20% en peso mediante el siguiente procedimiento. Se colocan 50 g de HPMC en un vaso de precipitados de vidrio de 500 mL y se le somete a la adición de agua caliente de 90°C para obtener 250 g de una mezcla. A la mezcla se le deja permanecer en un baño caliente de 80°C durante 10 minutos para desgasificarse, y a continuación se agita a 200 rpm en un baño caliente de 60°C durante 30 minutos. Mientras se agita a 200 rpm, se disminuye la temperatura a 50°C a una velocidad de descenso de 2°C por 30 minutos. Después de que la temperatura de la mezcla haya alcanzado 50°C, la mezcla se agita después a la misma

temperatura durante 30 minutos. Como uno de los resultados, se puede obtener la dispersión deseada. La dispersión de HPMC de 20% en peso de 50°C preparada, por tanto, no tiene disuelto HPMC completamente para que esté en forma de dispersión. La viscosidad a 50°C de la dispersión de HPMC de 20% en peso se puede determinar mediante el empleo de un viscosímetro de Brookfield (con un N.º de rotor 4 a 6 rpm).

- 5 La HPMC capaz de proporcionar sólo una disolución acuosa de 2% en peso de la misma que tiene una viscosidad a 20°C dentro del intervalo predeterminado y la dispersión de 20% en peso de la misma que tiene una viscosidad a 50°C dentro del intervalo predeterminado, es insuficiente. La HPMC que se requiere es capaz no sólo de proporcionar lo anterior, sino que también proporciona una disolución acuosa de 20% en peso de la misma que tiene una temperatura de gelificación dentro del intervalo predeterminado.
- 10 La temperatura de gelificación de la disolución de HPMC de 20% en peso es de 54 a 57°C, preferiblemente de 55 a 56°C. Cuando la temperatura de gelificación es inferior a 54°C, es probable que la dispersión de HPMC de 20% en peso forme protuberancias a 50°C para que no se pueda producir una película uniforme. Cuando la temperatura de gelificación es superior a 57°C y no se añade un agente gelificante, se requiere calentar a 60°C o más la disolución de HPMC acuosa para la gelificación. Como uno de los resultados, por ejemplo, no se puede obtener la composición para formar una película que tiene adherida gotas a la superficie externa de un pin de formación de cápsulas, para obtener una cubierta de una cápsula uniforme.
- 15

- 20 La disolución de HPMC acuosa de 20% se puede preparar mediante el mismo procedimiento que el de la disolución de HPMC acuosa de 2% en peso. Cuando en una disolución acuosa permanecen muchas burbujas, a la disolución acuosa se le deja, por ejemplo, permanecer a temperatura ambiente durante la noche para desgasificarse. La temperatura de gelificación de la disolución de HPMC acuosa de 20% en peso se puede determinar utilizando, por ejemplo, un MCR301, que es un reómetro fabricado por Anton Paar. La disolución de HPMC acuosa de 20% en peso se coloca en una parte de medición de muestras del reómetro, que se ha ajustado a 20°C. Se emplean como plantillas de medición platos paralelos (PP-50) que tienen un diámetro de 50 mm Φ , y la distancia de medición se establece a 0,5 mm. La periferia externa de las plantillas de medición se recubre con aceite de silicona, y a la muestra se deja permanecer a 20°C durante 5 minutos y después se somete a una deformación con una frecuencia de 1 Hz y amplitud de 1% al comenzar la medición. La temperatura de la parte de medición de la muestra se incrementa a 90°C a una velocidad de incremento de 2°C por minuto con un controlador de temperatura de Peltier. Los datos se recogieron en dos puntos por minuto. El módulo elástico de almacenamiento $G'(20 \rightarrow 90^\circ\text{C})$ obtenido mediante la medición representa normalmente las propiedades elásticas de una disolución, y el módulo elástico perdido $G''(20 \rightarrow 90^\circ\text{C})$ representa normalmente las propiedades de viscosidad de una disolución. En otras palabras, una medición de la muestra en un estado líquido muestra $G'' > G'$, y una medición de la muestra en un estado de gel (sólido) muestra $G'' < G'$. Por tanto, la temperatura a la que G'' es igual a G' se considera como la temperatura de gelificación.
- 25
- 30

- 35 En cuanto al contenido del grupo metoxilo y el contenido del grupo hidroxipropoxilo de la HPMC, el contenido del grupo metoxilo es de 28,0 a 30,0% en peso, preferiblemente de 28,5 a 29,5%, y el contenido del grupo hidroxipropoxilo es de 7,6 a 8,5% en peso, preferiblemente de 7,7 a 8,4%, más preferiblemente de 7,9 a 8,3%, desde el punto de vista de la viscosidad a 50°C de una dispersión de HPMC de 20% en peso y la temperatura de gelificación de una disolución de HPMC acuosa de 20% en peso. El grupo hidroxipropoxilo tiene un grupo hidroxilo como un grupo hidrofílico para que el contenido del mismo afecte a la solubilidad en el agua a 50°C o más, o afecte a la viscosidad a 50°C de una dispersión de HPMC de 20% en peso.
- 40

El contenido del grupo metoxilo y el contenido del grupo hidroxipropoxilo de la HPMC se puede determinar mediante un método analítico descrito en la Farmacopea Japonesa 16ª Edición.

- 45 La composición para formar una película comprende un disolvente además de la HPMC. El disolvente puede ser de cualquier tipo siempre y cuando disuelva la HPMC, y es preferiblemente, por ejemplo, agua o un disolvente mezclado de agua y un alcohol, tal como etanol y metanol. Desde un punto de vista de aspectos de seguridad y medioambiental, el disolvente preferido particularmente es agua purificada. Desde un punto de vista de controlar el espesor de la película, el disolvente se puede comprender en tal cantidad que el contenido de HPMC sea de 15 a 25% en peso en la composición para formar una película.

- 50 La composición para formar una película puede comprender un agente gelificante opcional. El agente gelificante puede ser cualquier agente capaz de preparar la composición para formar una película en un gel en una etapa de enfriamiento de la composición desde una temperatura de inmersión hasta temperatura ambiente (15 a 35°C). Ejemplos del agente gelificante incluyen carragenanos tales como κ -carragenano y ι -carragenano, pectina, agar, gelatina y goma gellan. De ellos, se emplea preferiblemente un carragenano debido a la excelente resistencia del gel.

- 55 En la composición para formar una película, el contenido del agente gelificante es preferiblemente de 0,1 a 0,5% en peso. Cuando el contenido del agente gelificante es inferior al 0,1% en peso, la gelificación puede ser insuficiente. Cuando el contenido es mayor de 0,5% en peso, la viscosidad de la composición para formar una película puede aumentar en torno a la temperatura de inmersión (50°C).

En ausencia del agente gelificante, se utiliza la gelificación de la HPMC. Por tanto, la composición para formar una película se calienta preferiblemente hasta una temperatura igual o superior a la temperatura de inmersión, por ejemplo, se calienta a 60°C o más, para que se vuelva gel. En ausencia del agente gelificante, la viscosidad a 20°C de una disolución acuosa de 2% en peso es preferiblemente lo más alta posible para prevenir que la composición forme una película por goteo.

La composición para formar una película puede comprender además un adyuvante gelificante para ayudar al agente gelificante a funcionar de manera suficiente. El adyuvante gelificante se selecciona adecuadamente según el tipo de agente gelificante. Por ejemplo, cuando el agente gelificante es κ -carragenano, se puede seleccionar una sal de potasio, tal como cloruro potásico. Cuando el agente gelificante es ι -carragenano, se puede seleccionar una sal de calcio, tal como cloruro cálcico.

En la composición para formar una película, el contenido del agente gelificante es preferiblemente de 0,01 a 0,5% en peso. Cuando el contenido del agente gelificante es inferior a 0,01% en peso, el adyuvante gelificante puede funcionar de manera insuficiente. Cuando el contenido es superior a 0,5% en peso, la viscosidad de la dispersión puede aumentar en torno a la temperatura de inmersión (50°C) de la composición.

La composición para formar una película se puede preparar mediante el mezclado de la HPMC, el disolvente, y el agente gelificante opcional con o sin el adyuvante gelificante. La temperatura de mezclado es preferiblemente mayor que la temperatura de inmersión (preferiblemente de 40 a 60°C, más preferiblemente 50°C) en la cual se sumerge una placa o un pin o similar de formación de la película, pero preferiblemente no mayor a 95°C. La temperatura de mezclado es más preferiblemente de 65 a 95°C. Después del mezclado, la mezcla se enfría preferible y particularmente hasta la temperatura de inmersión de una placa o pin o similar de formación de la película para obtener la composición para formar una película a la temperatura de inmersión. Se prefiere este procedimiento porque cuando la temperatura de mezclado es superior a la temperatura de inmersión, y la mezcla resultante se enfría después hasta la temperatura de inmersión, la HPMC no se disuelve completamente y la viscosidad a 50°C de la dispersión de HPMC de 20% en peso se le permite permanecer dentro del intervalo predeterminado, en ausencia de exceso de enfriamiento. La composición para formar una película está en forma de dispersión a la temperatura de inmersión ya que la HPMC no está disuelta completamente.

Una película se puede formar mediante el siguiente procedimiento. Un sustrato de formación de la película tal como un alimento, un comprimido, una placa de formación de película (por ejemplo, una placa de vidrio o una placa metálica) y un pin de formación de cápsulas se sumerge en la composición para formar una película a la temperatura de inmersión, y después se saca para permitir a la composición adherirse a la periferia del sustrato de formación de la película, formando de este modo una película. En la presente solicitud, la inmersión incluye el recubrimiento, y se puede formar una película mediante recubrimiento de una placa de formación de la película empleando un recubridor de barra o un aplicador de película a una temperatura de inmersión (temperatura de recubrimiento). La película formada se puede secar, y después separar mediante desprendimiento desde la placa de formación de la película.

A continuación, se describirá un ejemplo preferido del método para producir la HPMC. La HPMC se puede producir mediante el método que comprende las etapas de: poner la celulosa en contacto con una disolución de hidróxido del metal alcalino para obtener celulosa alcalina, someter a la celulosa alcalina a reacción de eterificación para obtener HPMC, y someter a la HPMC a reacción de despolimerización con un ácido para obtener la HPMC deseada que puede proporcionar la viscosidad reducida a 20°C de una disolución acuosa de 2% en peso.

Ejemplos del método para producir celulosa alcalina incluye un método que comprende una etapa de pulverizar o añadir por goteo bajo agitación una disolución de hidróxido de metal alcalino a una celulosa en polvo, y un método que comprende las etapas de sumergir una lámina de celulosa en una cantidad en exceso de una disolución de hidróxido de metal alcalino para permitir a la lámina de celulosa absorber suficientemente la disolución de hidróxido de metal alcalino, y prensar la lámina de celulosa para eliminar el exceso de hidróxido de metal alcalino para dejar que quede una cantidad deseada de hidróxido de metal alcalino.

La disolución de hidróxido de metal alcalino a emplear puede ser cualquier disolución siempre y cuando pueda producir celulosa alcalina, y se prefiere el hidróxido de sodio desde un punto de vista económico. La concentración de la disolución de hidróxido de metal alcalino es preferiblemente del 23 al 60% en peso desde un punto de vista de los contenidos de los sustituyentes de éter, económico y de operabilidad. La concentración de la disolución de hidróxido de metal alcalino que se pone en contacto con la celulosa se mantiene constante preferiblemente para estabilizar la composición de celulosa alcalina y mantener la transparencia de HPMC a producir.

La proporción de peso de hidróxido de metal alcalino con respecto al componente de celulosa (hidróxido de metal alcalino/componente de celulosa) contenido por la celulosa alcalina no está limitado particularmente siempre y cuando se produzcan los contenidos del grupo metoxilo y del grupo hidroxipropoxilo de interés. La proporción de peso es preferiblemente de 0,3 a 1,5 desde un punto de vista de la calidad de la HPMC a producir.

Después, la celulosa alcalina se hace reaccionar con un agente eterificante de una manera habitual para la reacción de eterificación de la celulosa alcalina. Ejemplos del agente eterificante incluyen cloruro de metilo y óxido de

- propileno. La proporción de peso del cloruro de metilo con respecto al hidróxido sódico en la celulosa alcalina (cloruro de metilo/hidróxido sódico) o la proporción de peso de óxido de propileno para el componente de celulosa (óxido de propileno/componente de celulosa) no está limitado particularmente siempre y cuando se obtengan los contenidos del grupo metoxilo y del grupo hidroxipropoxilo de interés. Desde un punto de vista económico y de la controlabilidad de los grupos metoxilo e hidroxipropoxilo, el cloruro de metilo se usa preferiblemente en tal cantidad que proporcione una proporción de peso de cloruro de metilo para el hidróxido sódico (cloruro de metilo/hidróxido sódico) de 0,9 a 1,6. De manera similar, el óxido de propileno se usa preferiblemente en tal cantidad que proporcione una proporción de peso de óxido de propileno para el componente de celulosa (óxido de propileno/componente de celulosa) de 0,32 a 0,46.
- El producto de reacción de la celulosa alcalina con un agente eterificante se lava y después se seca para obtener la HPMC. Ejemplos de lavados típicos incluyen el lavado con agua (preferiblemente agua caliente de 60 a 100°C) y el lavado con un disolvente orgánico o un disolvente mezcla de un disolvente orgánico y agua. Por ejemplo, el producto de reacción se envía a una máquina de lavar y se filtra para obtener una torta, y a continuación la torta se somete a pulverización de agua caliente, se filtra de nuevo y se lava.
- El producto de la reacción de lavado se prensa o comprime de manera opcional. La presión o compresión se puede llevar a cabo preferiblemente mediante el empleo de una prensa o exprimidor continuo. El mecanismo de presión o compresión mediante la prensa o exprimidor continuo no está limitado particularmente siempre y cuando una torta se pueda prensar o comprimir de manera continua.
- El producto de reacción lavado y prensado o comprimido de manera opcional, se seca. El secado se puede llevar a cabo mediante, por ejemplo, un sistema de aire caliente, un sistema de conducción de calor, o una combinación de los mismos.
- La HPMC seca se somete a pulverización opcional. El método de pulverización no está limitado particularmente. Ejemplos del método de pulverización incluyen un método que emplea un triturador de impacto en el que un producto se tritura mediante la colisión de los unos contra otros o mediante la colisión con un sustrato, y un método que emplea un molino de bolas, un molino de rodillos o similar en el que un producto se tritura mediante la perforación del producto entre los sustratos.
- La HPMC pulverizada opcionalmente que tiene un mayor grado de polimerización se puede someter a reacción de despolimerización para obtener la HPMC que tiene un menor grado de polimerización y que tiene una viscosidad predeterminada de una disolución acuosa de 2% en peso. Ejemplos de la reacción de despolimerización incluyen despolimerización mediante hidrólisis en presencia de un catalizador ácido, y despolimerización mediante descomposición oxidativa en presencia de un agente oxidante. La despolimerización es preferiblemente la despolimerización mediante hidrólisis en presencia de un catalizador ácido.
- El ácido a emplear para la despolimerización mediante hidrólisis en presencia de un catalizador ácido puede estar en estado gaseoso, en estado líquido o en estado de disolución y ser de cualquier tipo siempre y cuando una disolución acuosa del mismo proporcione protones. Normalmente, se emplea cloruro de hidrógeno gaseoso, una disolución de ácido clorhídrico acuosa, o una disolución alcohólica de cloruro de hidrógeno. Ejemplos del ácido incluyen preferiblemente ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, que se pueden emplear en solitario o como una mezcla de dos o más. Desde un punto de vista de que se produzca con seguridad una sal mediante neutralización del ácido se prefiere el ácido clorhídrico. La concentración del ácido clorhídrico es preferiblemente de 1 a 45% en peso.
- Por ejemplo, cuando se selecciona ácido clorhídrico como el catalizador ácido, la cantidad del catalizador ácido a añadir es preferiblemente de 0,04 a 1 parte en peso relativo a 100 partes en peso de la HPMC de inicio desde el punto de vista de la controlabilidad de la reacción.
- Cuando se emplea un catalizador ácido, la temperatura de reacción es preferiblemente de 40 a 85°C y el tiempo de reacción es preferiblemente de 0,1 a 4 horas desde el punto de vista del control adecuado de la velocidad de reacción.

Ejemplos

A continuación la presente invención se describirá en más detalle en referencia a Ejemplos y a Ejemplos Comparativos. No se debe interpretar como que la invención está limitada a o mediante los ejemplos.

50 Ejemplo 1

- Se sumergieron virutas de celulosa que tienen un grado de despolimerización de 2.100 en una disolución de hidróxido sódico acuoso de 49% en peso, y después se sometieron a la eliminación del exceso de hidróxido sódico para producir celulosa alcalina que tiene una proporción de peso de hidróxido de metal alcalino con respecto al componente de celulosa en la celulosa alcalina de 1,25, en donde la proporción en peso se determinó mediante un método de valoración. La celulosa alcalina obtenida se colocó en un reactor resistente a 100 L de presión en tal cantidad que proporciona 5,5 kg de un componente de celulosa. Después del vacío, se añadieron 11,7 kg de cloruro

de metilo y 2,15 kg de óxido de propileno y se hicieron reaccionar, mientras que se incrementaba la temperatura de reacción de 60°C a 80°C. El producto de reacción en bruto se lavó con agua caliente, y se secó en un secador empleando tanto una camisa de calefacción como aire caliente hasta que se consiguió una pérdida por secado del 2% en peso. El producto seco se sometió a trituración por impacto hasta obtener HPMC. Cuando se determinó la viscosidad mediante el método de medición de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, la viscosidad a 20°C de una disolución de la HPMC acuosa de 2% en peso era de 4.000 mPa·s.

El kilo de HPMC obtenido se colocó en un mezclador Henschel de 20 L, y se sometió a la pulverización de ácido clorhídrico del 12% en peso mientras se mezclaba con agitación a 200 rpm. La cantidad de pulverización se controló de tal manera que proporcionó una cantidad de HCl del 0,3% en peso en relación a la HPMC. Los 500 g de la mezcla resultante se transfirieron a un reactor de vidrio de 2-L para la reacción de despolimerización de 60 minutos con el reactor de vidrio girado en un baño de agua de 80°C.

Los contenidos de los sustituyentes, la viscosidad, y la temperatura de gelificación de la HPMC obtenida se muestran en la Tabla 1. La HPMC obtenida se empleó para producir una película en el siguiente procedimiento, y se midieron la resistencia y la elongación de la película. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ensayo de tracción

Los 30 a 40 g de disolución de HPMC acuosa de 20% en peso se descartó en una placa de vidrio horizontal, y se extrajo rápidamente con un aplicador Baker tipo YBA (fabricado por Yoshimitsu Seiki) que tiene un recubrimiento de 750 a 850 μm . El recubrimiento se secó a 60°C hasta que el contenido de agua del mismo alcanzó el 5% en peso o menos, mientras se mantenía la placa de vidrio horizontalmente. Se desprendió una película de la placa de vidrio para obtener la película que tiene un espesor de $100 \pm 5 \mu\text{m}$. La película obtenida se cortó en fragmentos, cada fragmento tiene una anchura de 1 cm y una longitud de 8 cm. Se secaron diez fragmentos de la película a 105°C durante 2 horas y se sometieron a control de la humedad a HR 52% durante 3 días para tener un contenido de agua de 5 al 8% en peso. Como resultado, se prepararon los fragmentos de ensayo.

El ensayo de tracción se llevó a cabo empleando un analizador universal Tensilon (RTC-1310A, fabricado por Orientec Co., Ltd.), y se midieron la resistencia y la elongación de los fragmentos de la película. Cada una de las piezas de la película se sujetó con dos zapatas superior e inferior en la posición de 2 cm separadas del final de cada fragmento de la película de ensayo, y la medición de la tracción se llevó a cabo en condiciones de una longitud de 4 cm, una velocidad de ensayo de 10 mm/min, un intervalo de carga de 10% RO, y una capacidad de carga de 10 kgN, a 50 a 60% HR y 25°C. Se calcularon las medias ($n=10$) de la resistencia y la elongación en el momento de la rotura de la película.

Preparación de la composición para formar una película y evaluación de la uniformidad del espesor de la película obtenida

Se colocaron en un vaso de vidrio de 500 mL los 50 g de HPMC (20% en peso), 0,50 g de carragenano- κ (0,2% en peso, fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) y 0,25 g de cloruro potásico (0,1% en peso, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se sometieron a la adición de agua caliente de 90°C para obtener 250 g de una mezcla. A la mezcla se la dejó permanecer en un baño caliente de 80°C durante 10 minutos para desgasificarla. A continuación, la mezcla se agitó a 200 rpm en un baño caliente de 60°C durante 30 minutos, y después se enfrió hasta una temperatura de inmersión de 50°C en un intervalo de descenso de 2°C por 30 minutos mientras se mantienen la mezcla en agitación a 200 rpm. Después de que la mezcla alcanzara los 50°C, la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos para obtener una composición para formar una película.

Los 10 g de la composición se colocaron en una placa de vidrio horizontal a temperatura ambiente, y se extrajo rápidamente con un aplicador Baker tipo YBA (fabricado por Yoshimitsu Seiki) que tiene un recubrimiento de 900 μm . La placa de vidrio se colocó verticalmente de tal manera que tomara la dirección a la que se colocó la composición (de aquí en lo sucesivo llamada también dirección "extremo inferior") volviéndose la dirección descendente, para secar el recubrimiento a temperatura ambiente hasta que el contenido de agua alcanzó el 10% en peso o menos. Después se desprendió la película desde la placa de vidrio para obtener la película que contiene un agente gelificante.

Desde un punto de vista inicial se consideró una posición de 2 cm al margen del extremo inferior en el sentido longitudinal de la película obtenida, y se determinó el espesor de la película en un total de 10 puntos que se colocaron en un intervalo de 1 cm en sentido longitudinal desde el punto de inicio. Los resultados de la media, de la máxima, y el mínimo de espesor de la película se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 2

La HPMC se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la cantidad de óxido de propileno se cambió por 2,37 kg. La HPMC producida se sometió a la evaluación de la resistencia, la elongación, y la uniformidad del espesor de la película de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 3

La HPMC se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la reacción de despolimerización se llevó a cabo durante 75 minutos con un reactor de despolimerización rotado en un baño de agua de 81°C. La HPMC producida se sometió a la evaluación de la resistencia, la elongación, y la uniformidad del espesor de la película de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 4

La HPMC se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la reacción de despolimerización se llevó a cabo durante 90 minutos con el reactor de despolimerización rotado en un baño de agua de 82°C. La HPMC producida se sometió a la evaluación de la resistencia, la elongación, y la uniformidad del espesor de la película de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo Comparativo 1

La HPMC se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que se añadió y se hizo reaccionar 2,7 kg de óxido de propileno. La HPMC producida se sometió a la evaluación de la resistencia, la elongación, y la uniformidad del espesor de la película de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo Comparativo 2

La HPMC se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que se añadió y se hizo reaccionar 1,78 kg de óxido de propileno. La HPMC producida se sometió a la evaluación de la resistencia, la elongación, y la uniformidad del espesor de la película de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo Comparativo 3

La HPMC se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la proporción de peso del hidróxido de metal alcalino con respecto al componente de celulosa en la celulosa alcalina se cambió por 1,24, la cantidad de cloruro de metilo se cambió por 11,2 kg, y la cantidad de óxido de propileno se cambió por 1,54 kg. La HPMC producida se sometió a la evaluación de la resistencia, la elongación, y la uniformidad del espesor de la película de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo Comparativo 4

La HPMC se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la reacción de despolimerización se llevó a cabo durante 120 minutos con el reactor de despolimerización rotado en un baño de agua de 84°C. La HPMC producida se sometió a la evaluación de la resistencia, la elongación, y la uniformidad del espesor de la película de la misma manera que en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

	contenido del sustituyente		viscosidad		temp. gelificación	ensayo de tracción		espesor			
	grupo metoxilo (%peso)	grupo hidroxipropoxilo (%peso)	disolución acuosa de 2% en peso a 20°C (mPa·s)	dispersión de 20% en peso a 20°C (mPa·s)		Resistencia (kg/cm ²)	Elongación (%)	media (μm)	Máximo (μm)	Mínimo (μm)	Diferencia entre máx. y mín. (μm)
Ejemplo 1	29,0	8,1	6,0	9.200	20→90°C disolución acuosa de 20% en peso (°C)	523	16,5	102	106	99	7
Ejemplo 2	29,2	8,4	6,1	10.000		518	16,8	103	107	100	7
Ejemplo 3	29,0	8,0	5,3	6.700		510	15,0	101	105	99	6
Ejemplo 4	29,0	8,0	4,5	3.500		502	13,3	99	102	96	6
Ej. Comp. 1	29,1	9,1	6,0	13.100		515	17,4	111	115	105	10
Ej. Comp. 2	29,2	7,0	6,1	4.400		519	15,5	100	107	96	11
Ej. Comp. 3	29,3	6,0	6,2	3.300		536	14,8	98	105	94	11
Ej. Comp. 4	29,0	8,0	3,2	2.600		426	5,6	96	98	92	6

Se encontró que las películas de los Ejemplos 1 a 4 tenían diferencias más pequeñas entre el espesor máximo y el espesor mínimo que los de las películas de los Ejemplos Comparativo 1 a 3, y por tanto, tenían mayor uniformidad de película.

5 En el Ejemplo Comparativo 1, la dispersión de HPMC de 20% en peso tenía una mayor viscosidad a 50°C como para que no se alcanzara la suficiente fluidez y no se consiguiera una película uniforme. Tal composición para formar una película es difícil de emplear para cápsulas que se consideran preferiblemente por tener una diferencia entre el espesor máximo y el espesor mínimo de la película de menos de 10 µm desde el punto de vista del manejo de la tapa y del cuerpo de la cápsula.

10 En el Ejemplo Comparativo 2 o 3, el contenido del grupo hidroxipropoxilo era inferior para que la disolución de HPMC acuosa de 20% en peso tuviera una menor temperatura de gelificación. La composición para formar una película contenía muchas protuberancias a 50°C por lo que no se conseguía un espesor de la película uniforme. Por lo tanto, la composición es difícil de emplear para cápsulas debido a la misma razón que en el Ejemplo 1.

15 La película del Ejemplo Comparativo 4 tenía una uniformidad del espesor casi igual a la de los Ejemplos 1 a 4, pero la HPMC tenía un grado de polimerización menor por lo que la disolución de HPMC acuosa de 2% en peso tenía una menor viscosidad a 20°C. Por tanto, la resistencia y la elongación de la película eran inferiores a las de los Ejemplos 1 a 4.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para formar una película, la composición comprende:

hipromelosa que tiene un contenido del grupo metoxilo del 28,0 al 30,0% en peso y un contenido del grupo hidroxipropilo del 7,6 al 8,5% en peso, en donde una disolución acuosa de hipromelosa de 2% en peso proporciona una viscosidad a 20°C de 4,0 a 6,5 mPa·s, una dispersión de la hipromelosa de 20% en peso proporciona una viscosidad a 50°C de 2.000 a 11.000 mPa·s, y una disolución acuosa de la hipromelosa de 20% en peso proporciona una temperatura de gelificación de 54 a 57°C; y un disolvente; en donde la temperatura de gel se mide sometiendo a la muestra a una deformación con una frecuencia de 1 Hz y una amplitud del 1% a la vez que incrementa la temperatura de la muestra de 20°C a 90°C a una velocidad de 2°C/min.

2. La composición según la reivindicación 1, que comprende además un agente gelificante.

3. La composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además un adyuvante gelificante.