(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 265 937**

(51) Int. Cl.:
C08B 11/20 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **00925943 .3**
(86) Fecha de presentación : **12.04.2000**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1173487**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **23.01.2002**

(54) Título: **Cápsulas de éter de celulosa sin turbidez y procedimiento de fabricación.**

(30) Prioridad: **21.04.1999 US 295692**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

(73) Titular/es: **DOW GLOBAL TECHNOLOGIES Inc.**
Washington Street, 1790 Building
Midland, Michigan 48674, US

(72) Inventor/es: **Keary, Colin, M. y**
Schulz, Gary, J.

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Cápsulas de éter de celulosa sin turbidez y procedimiento para prepararlas.

La presente invención se refiere a cápsulas de éter de celulosa sin turbidez y a un procedimiento para prepararlas. Las cápsulas son útiles en aplicaciones farmacéuticas.

Los éteres de celulosa se usan normalmente en el comercio para formar cápsulas que se adaptan para contener y suministrar por vía oral agentes farmacéuticos y medicamentos. Los éteres de celulosa preferidos para dichas aplicaciones son metil-celulosa e hidroxipropilmetil-celulosa.

Las cápsulas de éter de celulosa típicamente se fabrican por inmersión de punzones calientes en una solución acuosa fría de recubrimiento de éter de celulosa. La solución gelifica sobre los punzones y el agua se evapora durante una etapa de secado para formar capas de película fina de éter de celulosa seco alrededor de los punzones calientes. Las películas finas adoptan la forma de tapas y cuerpos, que después se quitan de los punzones. Las tapas se ensamblan con los cuerpos para formar las cápsulas. Existen procedimientos análogos en los que los punzones fríos se sumergen en una solución acuosa caliente de éter de celulosa. Se encuentran procedimientos para hacer cápsulas en las patentes de EE.UU. nº 3.617.588; 4.001.211; 4.917.885; y 5.756.036.

Un problema que se encuentra habitualmente en la fabricación de cápsulas de éter de celulosa es la formación de turbidez en las superficies interiores. La formación de turbidez se nota más en las cápsulas transparentes.

La turbidez hace que las cápsulas de éter de celulosa presenten menos lustre y brillo del que presentarían de otra forma. Debido a la turbidez, las cápsulas de éter de celulosa típicamente no tienen el mismo nivel de lustre que las cápsulas de gelatina. Esta diferencia de aspecto se discute en "HPMC Capsules - An Alternative to Gelatin", *Pharmaceutical Technology Europe* 10(11) (1998).

Sería conveniente tener cápsulas de éter de celulosa en las que sustancialmente no hubiera formación de turbidez en sus superficies interiores, y un procedimiento para preparar dichas cápsulas. También sería conveniente tener un procedimiento para preparar una composición de éter de celulosa útil en dichas cápsulas.

De acuerdo con la presente invención, hay una composición de éter de celulosa que comprende un éter de celulosa de bajo peso molecular. La composición tiene un contenido de cloruro de sodio de aproximadamente 0,3 por ciento en peso o menos basado en el peso del éter de celulosa. La composición presenta una formación significativamente menor de turbidez cuando está en forma de cápsula. Las realizaciones útiles también incluyen formas acuosas y de cápsula de la composición.

Además, de acuerdo con la presente invención hay un procedimiento para preparar una composición de éter de celulosa. El procedimiento comprende a) alcalinizar una pulpa de celulosa poniéndola en contacto con hidróxido de sodio; b) eterificar la pulpa de celulosa para formar un éter de celulosa; c) lavar el éter de celulosa para reducir el contenido de cloruro de sodio; d) secar el éter de celulosa a un contenido de humedad reducido; e) moler el éter de celulosa a una forma en partículas; f) poner en contacto el éter de celulosa en partículas con una cantidad de cloruro de hidrógeno suficiente para despolimerizarlo parcialmente de modo que una solución acuosa al 2 por ciento tenga una viscosidad de 200 cP o menos a 20ºC; g) neutralizar parcial o sustancialmente el ácido poniéndolo en contacto con un compuesto de sodio. El éter de celulosa se lava suficientemente y la cantidad de cloruro de hidrógeno usada se ajusta a una cantidad suficiente para limitar el contenido de cloruro de sodio del éter de celulosa despolimerizado a aproximadamente 0,3 por ciento en peso o menos, basado en el peso del éter de celulosa despolimerizado.

Además, de acuerdo con la presente invención, hay un procedimiento para hacer cápsulas de éter de celulosa a partir de la composición de éter de celulosa que tiene un contenido bajo de cloruro de sodio. El éter de celulosa se disuelve en agua para formar una solución de recubrimiento por inmersión. Los punzones metálicos se sumergen en la solución de recubrimiento. La solución se deja gelificar y posteriormente se seca sobre los punzones para formar películas finas de éter de celulosa seco alrededor de los punzones. Las películas finas adoptan la forma de tapas y/o cuerpos que después se quitan de los punzones. Posteriormente las tapas y/o cuerpos se pueden ensamblar para formar las cápsulas enteras. Se contemplan tanto el procedimiento de punzón caliente/solución fría como el de punzón frío/solución caliente.

En la presente invención se ha descubierto que la formación de turbidez en las cápsulas de éter de celulosa se puede reducir significativamente limitando la cantidad de cloruro de sodio que queda en el producto final despolimerizado a partir del cual se forman las cápsulas. La cantidad de cloruro de sodio que queda en el producto final se puede controlar por los dos siguientes métodos: i) lavando el éter de celulosa después de la eterificación y antes de la molienda para reducir el contenido de cloruro de sodio, y ii) limitando la cantidad de cloruro de hidrógeno usada en el reactor de despolimerización para limitar y preferiblemente minimizar la cantidad de subproducto cloruro de sodio producida. Las subetapas i) y ii) se usan en una extensión suficiente para reducir el contenido de cloruro de sodio del producto final de éter de celulosa despolimerizado a aproximadamente 0,3 por ciento en peso o menos, y más preferiblemente aproximadamente 0,15 por ciento en peso o menos, basado en el peso del éter de celulosa despolimerizado.

Las patentes de EE.UU. nº 4.988.807 y 5.218.107 describen métodos para reducir el contenido de sal en los éteres de celulosa. Las patentes de EE.UU. nº 5.840.882 y 4.404.370 y publicación de la solicitud de patente alemana DE 4112849 A describen éteres de celulosa con un contenido bajo de sal. Ninguna de estas publicaciones sugiere en ningún sitio que el contenido de turbidez en las cápsulas de éter de celulosa se pueda reducir significativamente limitando la cantidad de cloruro de sodio que queda en el producto de éter de celulosa a partir del cual se forman las cápsulas.

En general, los éteres de celulosa de bajo peso molecular se producen alcalinizando o caustificando una pulpa de celulosa y eterificándola para formar un éter de celulosa de alto peso molecular, el cual después se despolimeriza para formar un éter de celulosa de bajo peso molecular. Los éteres de celulosa de alto peso molecular tienen viscosidades de hasta aproxi-

madamente 100.000 centipoise (cP) en una solución acuosa al 2 por ciento a 20ºC. Los éteres de celulosa de bajo peso molecular tienen viscosidades de aproximadamente 200 cP o menos en una solución acuosa al 2 por ciento a 20ºC. Las viscosidades se determinan de acuerdo con el método ASTM D1347 y ASTM D2363. 1 centipoise (cP) corresponde a 1 mPa.s

La pulpa de celulosa se alcaliniza o caustifica en un reactor con un hidróxido alcalino, preferiblemente hidróxido de sodio. La pulpa se puede alcalinizar por cualquier medio conocido en la técnica tal como remojo en un baño o en un tanque agitado o por pulverización directamente sobre la pulpa seca. La cámara de aire del reactor se puede evacuar o purgar con un gas inerte para controlar la despolimerización del producto de éter de celulosa.

Después la pulpa de celulosa alquilada se eterifica para formar éteres de celulosa preferiblemente de hasta aproximadamente 100.000 cP en una solución acuosa al 2 por ciento a 20ºC. Los agentes de eterificación típicos incluyen los haluros de alquilo inferior tales como cloruro de metilo y cloruro de etilo y epóxidos tales como óxido de etileno, óxido de propileno y óxido de butileno. Por ejemplo, se puede usar cloruro de metilo para hacer metil-celulosa y se puede usar una mezcla de cloruro de metilo y óxido de propileno para hacer hidroxipropilmetil-celulosa. El uso de cloruro de metilo con hidróxido de sodio como agente alcalinizante da como resultado la formación de subproductos de cloruro de sodio (sal). Si se desea, se puede usar un diluyente tal como éter de dimetilo durante la eterificación.

El éter de celulosa se lava para separar la sal y otros subproductos de reacción. El lavado se usa junto con el control de la cantidad de cloruro de hidrógeno usada en la reacción de despolimerización (véase a continuación) para minimizar el contenido de sal residual en el producto final de éter de celulosa despolimerizado. Se puede usar cualquier disolvente en el que la sal sea soluble, pero se prefiere mucho más el agua. El éter de celulosa se puede lavar en el reactor de eterificación, pero preferiblemente se lava en un lavador separado situado corriente abajo de este reactor. Las variables del procedimiento de lavado que afectan al contenido de sal residual en el éter de celulosa incluyen el tiempo de permanencia en el lavado, el contenido de sal del disolvente de lavado (agua) y los múltiples lavados. El contenido de sal residual se controla más eficazmente mediante múltiples lavados, siendo normalmente suficiente con dos lavados separados. Antes o después del lavado, el éter de celulosa se puede separar por exposición a vapor de agua para reducir más el contenido de compuestos orgánicos residuales.

El éter de celulosa lavado después se seca hasta un contenido de humedad menor de 0,5 a 5,0 por ciento en peso de agua, y preferiblemente de 0,8 a 3,0 por ciento en peso de agua basado en el peso del éter de celulosa. Los secadores útiles incluyen las deshidratadores de bandejas, secadores de lecho fluido, secadores instantáneos, secadores de agitación y secadores de tubo.

El éter de celulosa se muele en partículas del tamaño deseado. Si se desea, el éter de celulosa se puede moler y secar simultáneamente. La molienda se puede llevar a cabo por cualquier medio conocido en la técnica tal como con un molino de bolas o un pulverizador de impacto.

Las partículas molidas de éter de celulosa de peso molecular alto se despolimerizan para formar partículas de éteres de celulosa de peso molecular bajo. Los éteres de celulosa de bajo peso molecular despolimerizados típicamente tienen pesos moleculares tales que una solución acuosa al 2 por ciento a 20ºC tiene una viscosidad de aproximadamente 200 cP o menos, preferiblemente 1 a 100 cP, y más preferiblemente 3 a 100 cP. Los éteres de celulosa usados normalmente para preparar cápsulas farmacéuticas y recubrimientos tienen viscosidades de 3 a 15 cP en una solución acuosa al 2 por ciento a 20ºC.

En la preparación para la despolimerización, las partículas de éter de celulosa se calientan a una temperatura de 50ºC a 130ºC y preferiblemente 60ºC a 100ºC. El calentamiento se puede llevar a cabo en el reactor de despolimerización o mediante un calentador separado corriente arriba de dicho reactor. El contenido de humedad de las partículas se puede restablecer, si es necesario, a un nivel más alto antes de la despolimerización, mezclando las partículas con agua en el reactor de despolimerización o en un mezclador separado corriente arriba de dicho reactor.

Las partículas de éter de celulosa molidas se despolimerizan poniéndolas en contacto o tratándolas con un ácido fuerte, preferiblemente cloruro de hidrógeno anhidro. El ácido se puede añadir a la cámara de aire del reactor o directamente en el polvo de éter de celulosa. La cámara de aire del reactor se puede purgar con un gas inerte para prevenir la combustión o ignición del polvo.

Después de la despolimerización, el éter de celulosa en partículas se pone en contacto con un compuesto de sodio básico, preferiblemente un compuesto sustancialmente anhidro tal como bicarbonato de sodio, para neutralizar parcial o sustancialmente cualquier resto de ácido. Un método preferido de neutralización es soplar el compuesto en la cámara de aire o el interior del reactor de despolimerización u otro recipiente en el que se pueda poner el éter de celulosa despolimerizado en partículas. Preferiblemente se da vueltas al reactor de despolimerización u otro recipiente durante la neutralización para asegurar el contacto uniforme con las superficies internas del reactor.

Para minimizar o limitar la cantidad del subproducto cloruro de sodio producido durante la neutralización, la cantidad (concentración) de cloruro de hidrógeno usada para catalizar la reacción de despolimerización se ajusta a niveles relativamente bajos y preferiblemente se minimiza. La cantidad (concentración) de cloruro de hidrógeno y la temperatura de reacción gobiernan sustancialmente la velocidad de la reacción. Las pérdidas en la velocidad de reacción debido a la reducción de la cantidad de cloruro de hidrógeno usada se pueden compensar aumentando la temperatura de reacción o aumentando el tiempo de reacción. Puesto que los aumentos del tiempo de reacción reducen las eficacias de la producción y aumentan los costes económicos, es más conveniente aumentar las temperaturas de reacción para compensar las cantidades relativamente menores de cloruro de hidrógeno. Convencionalmente, las temperaturas de la reacción de despolimerización están en el intervalo de 50ºC a 130ºC y más típicamente de 60ºC a 100ºC. Para aumentar el tiempo de reacción, son más preferidas temperaturas de reacción más altas de 80ºC a 110ºC en la presente invención. En una realización preferida, se añade cloruro de hidrógeno al reactor de despoli-

merización con 0,10 a 0,19 por ciento en peso basado en el peso de éter de celulosa que se va a despolimerizar.

Se encuentran enseñanzas útiles relacionadas con la preparación de éteres de celulosa de bajo peso molecular en el documento de EE.UU. nº de serie 09/203.324, presentado el 1 de Diciembre, 1998, equivalente al documento publicado WO 00/32637 A1; en la patente de EE.UU. nº 3.391.135 y en la memoria descriptiva de la patente europea EP 0210917.

El presente procedimiento es útil para preparar los siguientes éteres de celulosa: metil-celulosa, hidroxietilmetil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, e hidroxibutilmetil-celulosa. El procedimiento es particularmente útil para preparar metil-celulosa e hidroxipropilmetil-celulosa.

Los éteres de celulosa de bajo peso molecular son útiles en otras aplicaciones farmacéuticas tales como recubrimientos de comprimidos y como excipientes para agentes farmacéuticos y medicamentos en cápsulas y comprimidos. Otras aplicaciones útiles incluyen productos de construcción y aplicaciones alimentarias.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de éter de celulosa en forma de una cápsula que comprende un éter de celulosa de bajo peso molecular que tiene una viscosidad de 200 mPa.s o menos en una solución acuosa al 2 por ciento a 20ºC, determinada según el método ASTM D1347 y ASTM D2363, teniendo la composición un contenido de cloruro de sodio de 0,3 por ciento en peso o menos basado en el peso del éter de celulosa.

2. La composición de la reivindicación 1, que tiene un contenido de cloruro de sodio de 0,15 por ciento en peso o menos basado en el peso del éter de celulosa.

3. La composición de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que el éter de celulosa comprende metil-celulosa o hidroxipropilmetil-celulosa.

4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la viscosidad del éter de celulosa es 3 a 100 mPa.s.

5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la viscosidad del éter de celulosa es 3 a 15 mPa.s.

6. Un procedimiento para preparar una composición de éter de celulosa, comprendiendo el procedimiento:

a) alcalinizar una pulpa de celulosa poniéndola en contacto con hidróxido de sodio;

b) eterificar la pulpa de celulosa para formar un éter de celulosa;

c) lavar el éter de celulosa para reducir el contenido de cloruro de sodio;

d) secar el éter de celulosa a un contenido menor de humedad;

e) moler el éter de celulosa a una forma en partículas;

f) poner en contacto el éter de celulosa en partículas con una cantidad de cloruro de hidrógeno suficiente para despolimerizarlo parcialmente, de modo que una solución acuosa del mismo al 2 por ciento tenga una viscosidad de 200 mPa.s o menos a 20ºC, determinado según el método ASTM D1347 y ASTM D2363;

g) neutralizar parcial o sustancialmente el cloruro de hidrógeno poniendo en contacto el éter de celulosa en partículas con un compuesto de sodio básico, lavándose el éter de celulosa en la etapa c) y ajustándose la cantidad de cloruro de hidrógeno en la etapa f) en una medida suficiente para limitar el contenido de cloruro de sodio del éter de celulosa despolimerizado a 0,3 por ciento en peso o menos basado en el peso del éter de celulosa despolimerizado.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el éter de celulosa despolimerizado se disuelve en agua para formar una solución de recubrimiento por inmersión, los punzones metálicos se sumergen en la solución de recubrimiento, los punzones metálicos se sacan de la solución de recubrimiento, la solución se deja gelificar y posteriormente secar sobre la superficie de los punzones para formar tapas y/o cuerpos, y las tapas y/o cuerpos se quitan de los punzones.

8. El procedimiento de la reivindicación 6 ó 7, en el que el compuesto de sodio básico es bicarbonato de sodio.

9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que el éter de celulosa es una metil-celulosa o una hidroxipropilmetil-celulosa.

10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que el éter de celulosa en partículas se despolimeriza a una temperatura de 50ºC a 130ºC.

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el éter de celulosa en partículas se despolimeriza a una temperatura de 80ºC a 110ºC.

12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que la cantidad de cloruro de hidrógeno usada es 0,10 a 0,19 por ciento en peso basado en el peso del éter de celulosa.