

DISPERSIÓN QUE COMPRENDE UN ÉTER DE CELULOSA ESTERIFICADO
PARCIALMENTE NEUTRALIZADO

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a composiciones acuosas que comprenden éteres de celulosa esterificados dispersados al menos parcialmente neutralizados, procesos para producir las composiciones, y formas de dosificación recubiertas y cubiertas de cápsula elaboradas a partir de las composiciones
10 acuosas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Los ésteres de éteres de celulosa, sus usos y procesos para prepararlos son en general conocidos en la
15 técnica. Los métodos conocidos para producir éter-ésteres 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 describe en las Patentes Estadounidenses
20 Nos. 4,226,981 y 4,365,060.

 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
25 (HPMCP), succinato de metilcelulosa (MCS), o succinato de

acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS). Los éteres de
celulosa esterificados son usados para recubrir formas de
dosificación, tales como tabletas, micropartículas o
cápsulas. Los polímeros entéricos protegen el fármaco de la
5 inactivación o degradación en el ambiente ácido o prevenir
la irritación del estómago por el fármaco, pero son disueltos
en los canales intestinales para liberar el fármaco contenido
en este. La Patente Estadounidense No. 4,365,060 describe
cápsulas enterosolubles las cuales se dice tienen excelente
10 comportamiento de enterosolubilidad.

Los recubrimientos o cápsulas entéricas pueden ser
preparados a partir de soluciones acuosas u orgánicas de
éteres de celulosa esterificados. Las Solicitudes de Patente
Europea EP 0 662 323 y EP 0 677 322 describen métodos para
15 preparar una emulsión acuosa para recubrir preparaciones
farmacéuticas sólidas en donde un polímero celulósico es
disuelto en un solvente orgánico miscible con agua o en una
mezcla del solvente orgánico con agua para dar una solución
polimérica que tiene una concentración polimérica de no más
20 de 10% en peso, la solución se mezcla con agua (adicional)
para dispersar la solución en agua, y el solvente orgánico es
removido. La Solicitud de Patente Japonesa publicada
JP8109124-A describe la producción de polvos de recubrimiento
a partir de tales emulsiones agregando un tensoactivo
25 aniónico y secado por atomización. Sin embargo, los solventes

orgánicos son a menudo no deseables para usos farmacéuticos o nutricionales. Por lo tanto, las soluciones orgánicas de éteres de celulosa esterificados se buscan para ser reemplazadas por soluciones acuosas.

5 La Solicitud de Patente UK GB 2 353 215 describe el uso de un agente amortiguador con alta presión de vapor, tal como carbonato hidrógeno de amonio, para incrementar el pH del agua a 7.8 y disolver polímeros entéricos, tales como ftalato acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS) o ésteres de ácido polimetacrílico. Después del secado de la solución de recubrimiento acuosa, el amortiguador se evapora y cambia el polímero a su forma no ionizada. La solicitud de Patente Estadounidense 2009/0297565 describe el uso de soluciones acuosas de polímeros entéricos neutralizados con bicarbonato de amonio para recubrir partículas de fármaco muy finas. Desafortunadamente, solamente soluciones muy dilutas pueden lograrse por este método. Las soluciones acuosas neutralizadas solamente comprenden 4-6 por ciento del polímero entérico, con base en la cantidad de agua. Tales soluciones requieren mucho tiempo y energía para el secado.

25 En vista de las desventajas conocidas de soluciones acuosas y orgánicas de éteres de celulosa esterificados, los expertos en la técnica han agotado mucho esfuerzo de

investigación en dispersiones acuosas de polímeros entéricos.

La Solicitud de Patente Europea EP 0 648 487 describe una dispersión acuosa que comprende 5 hasta 15% en peso de una base de recubrimiento entérico, tal como HPMCAS o 5 HPMCP. La dispersión acuosa comprende, además, 15-40% en peso de un plastificador, tal como citrato de trietilo o triacetina, y 0.1-10 % en peso de un tensoactivo aniónico, tal como alquil sulfato de sodio, o una sal de sodio o potasio de un ácido graso, con base en peso de HPMCAS o 10 HPMCP. Sin embargo, la necesidad de usar tal gran cantidad de plastificador es una desventaja significativa.

La Publicación de Patente Internacional WO 96/10995 describe una composición en polvo seco de recubrimiento de película entérica para uso en la elaboración de una 15 suspensión de recubrimiento entérico acuosa la cual comprende un polímero que forma película entérica, preferiblemente un ftalato acetato de polivinilo, un antiadherente, un modificador de viscosidad, y un agente alcalinizante. El polímero entérico tiene un tamaño de partícula de manera que 20 90% de las partículas poliméricas están por debajo de 25 micras, preferiblemente por debajo de 13 micras. El agente alcalinizante actúa como un agente anti-coalescente o agente estabilizante y reduce la adherencia del recubrimiento. El modificador de viscosidad que ayuda en la formación de 25 película, actúa como un agente de suspensión para los

componentes insolubles en la composición y agrega viscosidad a la suspensión de recubrimiento. Sin embargo, las suspensiones de recubrimiento entérico acuosas en donde el polímero entérico tiene tamaños de partícula de hasta 13 micrómetros o aún hasta 25 micrómetros, no son capaces de formar suspensiones o dispersiones estables en la ausencia de una cantidad sustancial de adyuvantes los cuales pueden comprometer las propiedades entéricas de la película final.

La Patente Estadounidense No. 5,910,319 describe una pelletilla de fluoxetina entérica que comprende a) una capa de núcleo que consiste de fluoxetina y un excipiente, b) una capa de separación opcional, c) una capa entérica que comprende HPMCAS, y d) una capa de acabado opcional. La Patente Estadounidense discute que cuando el polímero entérico se aplica como una suspensión acuosa, resulta en un problema para obtener a menudo una película coherente, uniforme. Es importante que la suspensión permanezca homogénea y que las condiciones las cuales favorecen la aglomeración del polímero no ocurran. El enfriamiento de la suspensión de HPMCAS por debajo de 20 °C antes de la aplicación y enfriamiento del tubo y la boquilla que se usan para aplicar la suspensión de HPMCAS a un sustrato es recomendable. Debido a las complejidades experimentadas con suspensiones de HPMCAS, la Patente Estadounidense No. 5,910,319 sugiere que se prefiere aplicar el recubrimiento

entérico como solución acuosa siempre que sea posible. En el caso de HPMCAS, la completa o parcial neutralización agregando amoníaco, preferiblemente en la forma de hidróxido de amonio acuoso, es recomendada. En una modalidad específica
5 una suspensión de recubrimiento entérico que comprende 6% en peso de HPMCAS fue completamente neutralizada agregando 0.47% en peso de hidróxido de amonio. Desafortunadamente, tal cantidad de HPMCAS en una suspensión acuosa es indebidamente baja.

10 La Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense 2012/0161364 describe una composición acuosa para una cápsula dura entérica que comprende un material de base entérica, tal como HPMCAS o HPMCP, un auxiliar que forma cápsula, tal como éter de celulosa, y un agente
15 neutralizante, tal como hidróxido de sodio, amoníaco acuoso, hidróxido de potasio o hidróxido de calcio. La cantidad del material de base entérico se agrega para ser 8-25 por ciento, con base en el peso total de la composición acuosa. De conformidad con los ejemplos de trabajo, la cantidad de HPMCP
20 es 14-20 % en peso, mientras la cantidad de HPMCAS es aproximadamente 15 % en peso. Desafortunadamente, las cápsulas preparadas de tales composiciones todas requieren neutralización extensiva, dejando una alta cantidad de agentes neutralizantes en las cápsulas, los cuales
25 comprometen las propiedades entéricas de las cápsulas.

La Solicitud de Patente Internacional WO 2013/164122 describe una composición acuosa para la manufactura de cubiertas de cápsula que comprenden 5-50% en peso de un amplio intervalo de polímeros funcionales. En la mayoría de los ejemplos, las cápsulas son producidas a partir de una dispersión Aquacoat CPD 30, la cual es una dispersión acuosa de 30% en peso que comprende 23% en peso de ftalato acetato de celulosa no salificado (CAP) y 7% en peso de Poloxámero, opcionalmente mezclado con una cantidad menor de una suspensión de HPMCAS. A menudo se pueden obtener películas uniformes. Una dispersión de HPMCAS que comprende 14% de sólidos también se describe. Aunque se usa 20% de trietil citrato como un auxiliar que forma película, cuando los pernos son calentados a 50 °C y sumergidos en la dispersión, el polímero de HPMCAS se agrega, pero la película colapsa rápidamente y fluye descendentemente.

La Solicitud de Patente Internacional WO 2013/164121 describe una composición acuosa que comprende polímero de HPMCAS dispersado en agua, en donde el polímero es parcialmente neutralizado con al menos un material alcalino, tal como amoníaco, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, polímeros catiónicos, y mezclas de los mismos. La cantidad de polímero se dice, varía desde 15-25 por ciento, con base en el peso total de la composición acuosa. Los Ejemplos del documento WO 2013/164121 ilustran la

preparación de películas de HPMCAS preparadas de dispersiones acuosas que comprenden 16-20% en peso de sólidos.

Aunque un contenido superior de sólidos de HPMCAS en la dispersión acuosa es posible y las películas mejoradas
5 pueden ser preparadas cuando se usa un HPMCAS parcialmente neutralizado como se describe en el documento WO 2013/164121 que cuando se usa un HPMCAS no salificado como se describe en el documento WO 2013/164122, existe todavía la necesidad urgente de proporcionar dispersiones acuosas de HPMCAS u
10 otros éteres de celulosa esterificados los cuales tienen propiedades mejoradas que forman películas. También existe todavía una necesidad de proporcionar dispersiones acuosas que comprendan una concentración razonablemente alta de HPMCAS u otros éteres de celulosa esterificados. Una
15 concentración razonablemente alta de HPMCAS u otros éteres de celulosa esterificados en las dispersiones acuosas reduce los costos de transportar la dispersión, previo a su uso y disminuye el tiempo y energía requeridos para eliminar el agua cuando se preparan películas de la dispersión. De manera
20 sorprendente, se ha encontrado que las nuevas dispersiones acuosas como se describe abajo, tienen propiedades mejoradas que forman película.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

25 Un aspecto de la presente invención es una

composición acuosa la cual comprende al menos 10 por ciento en peso de un éter de celulosa esterificado dispersado, con base en el peso total de la composición acuosa, en donde el éter de celulosa esterificado comprende

- 5 (i) grupos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$ o
 (ii) una combinación de grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula

$-C(O)-R-COOH$,

 R siendo un grupo hidrocarburo alifático o
 10 aromático divalente, y

 al menos una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ son neutralizados con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético, y

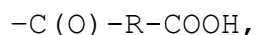
 en donde el d90 de las partículas de éter de
 15 celulosa esterificado dispersado es hasta 10 micrómetros, d90 siendo el diámetro donde 90 por ciento en masa de las partículas tienen un diámetro equivalente menor y el otro 10 por ciento en masa tiene un diámetro equivalente superior.

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

 triturar, en la presencia de un diluyente acuoso, un éter de celulosa esterificado que comprende (i) grupos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$ o (ii) una combinación de grupos
 25 acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula $-C(O)-R-$

COOH, en donde R es un grupo hidrocarburo alifático o aromático divalente, y

mezclar una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético y opcionalmente uno o más adyuvantes
5 con el éter de celulosa esterificado antes, durante, o después de la trituración del éter de celulosa esterificado para neutralizar al menos una parte de los grupos



en donde el diluyente acuoso, éter de celulosa
10 esterificado, sal de amonio del ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético y el(los) adyuvante(s) opcionales son agregados en tales cantidades que el peso del éter de celulosa esterificado es al menos 10 por ciento en peso, con base en el peso total de la composición acuosa.

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

fusionar a) un éter de celulosa esterificado que comprende (i) grupos de la fórmula

20 $-C(O)-R-COOH$ o (ii) una combinación de grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$, en donde R es un grupo hidrocarburo alifático o aromático divalente,

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

agregar c) una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético, y opcionalmente d) uno o más adyuvantes antes, durante, o después de la etapa de emulsificación del éter de celulosa esterificado fundido en el diluyente acuoso para neutralizar al menos una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$,

en donde los componentes a), b), c) y opcionalmente d) son agregados en tales cantidades que el peso del éter de celulosa esterificado es al menos 10 por ciento en peso, con base en el peso total de la composición acuosa, y

enfriar la emulsión para formar una dispersión acuosa.

Aún otro aspecto de la presente invención es una forma de dosificación la cual es recubierta con un recubrimiento preparado a partir de la composición acuosa mencionada anteriormente.

Aún otro aspecto de la presente invención es una cubierta de cápsula la cual es elaborada a partir de la composición acuosa mencionada anteriormente.

Aún otro aspecto de la presente invención es una cápsula la cual comprende una cubierta de cápsula mencionada anteriormente y comprende, además, un fármaco o un suplemento nutricional o alimenticio o una combinación de los mismos.

Aún otro aspecto de la presente invención es un proceso para producir una cubierta de cápsula la cual

comprende las etapas de proporcionar la composición acuosa mencionada anteriormente, pre-calentar pernos de moldeo a una temperatura superior que la composición acuosa, sumergir los pernos de moldeo pre-calentados en la composición acuosa, 5 formar una película en tales pernos de moldeo retirando tales pernos de tal composición acuosa, y secar la película sobre los pernos de moldeo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 De manera sorprendente, se ha encontrado que las películas, tales como cápsulas o recubrimientos, de buena calidad y alta transparencia pueden ser preparados a partir de las nuevas composiciones acuosas como se describe abajo. La composición acuosa comprende el éter de celulosa 15 esterificado dispersado a concentración razonablemente alta. De este modo, la evaporación de altas cantidades indebidas de diluyente acuoso puede ser evitada cuando se preparan películas, tales como cápsulas o recubrimientos.

El éter de celulosa esterificado comprendido en la 20 composición de la presente invención tiene un esqueleto de celulosa que tiene unidades de repetición de D-glucopiranosas β -1,4 glicosídicamente unidas, designadas como unidades de anhidroglucosa en el contexto de esta invención. El éter de celulosa esterificado preferiblemente es un alquil celulosa 25 esterificado, 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 son sustituidos por grupos

5 alcóxido o grupos hidroxialcoxilo o una combinación de grupos alcóxido e hidroxialcoxilo. Los grupos hidroxialcoxilo son típicamente grupos hidroximetóxido, hidroxietóxido y/o hidroxipropóxido. Grupos hidroxietóxido y/o hidroxipropóxido son preferidos. Típicamente uno o dos tipos de grupos

10 hidroxialcoxilo están presentes en el éter de celulosa esterificado. Preferiblemente un tipo único de grupo hidroxialcoxilo, más preferiblemente hidroxipropóxido, está presente. Los grupos alcóxido son típicamente grupos metóxido, etóxido y/o propóxido. Grupos metóxido son

15 preferidos. Ilustrativo de los éter de celulosa esterificados definidos anteriormente son alquilcelulosas esterificadas, tales como metilcelulosas, etilcelulosas, y propilcelulosas esterificadas; hidroxialquilcelulosas esterificadas, tales como hidroxietilcelulosas hidroxipropilcelulosas, e

20 hidroxibutilcelulosas esterificadas; y hidroxialquil alquilcelulosas esterificadas, tales como hidroxietil metilcelulosas, hidroximetil etilcelulosas, etil hidroxietilcelulosas, hidroxipropil metilcelulosas, hidroxipropil etilcelulosas, hidroxibutil metilcelulosas, y

25 hidroxibutil etilcelulosas esterificadas; y aquellas que

tienen dos o más grupos hidroxialquilo, tales como hidroxietilhidroxipropil metilcelulosas esterificadas. Muy preferiblemente, el éter de celulosa esterificado es una hidroxialquil metilcelulosa esterificado, tal como un
5 hidroxipropil metilcelulosa esterificado.

El grado de la sustitución de grupos hidroxilo de las unidades de anhidroglucosa por grupos hidroxialcoxilo es expresado por la sustitución molar de grupos hidroxialcoxilo, el MS(hidroxialcoxilo). El MS(hidroxialcoxilo) es el número
10 promedio de moles de grupos hidroxialcoxilo por unidad de anhidroglucosa en el éter de celulosa esterificado. Se entiende que durante la reacción de hidroxialquilación el grupo hidroxilo de un grupo hidroxialcoxilo unido al esqueleto de celulosa puede ser además eterificado por un
15 agente de alquilación, por ejemplo, un agente de metilación, y/o un agente de hidroxialquilación. Las reacciones de eterificación de hidroxialquilación subsecuentes múltiples con respecto a la misma posición del átomo de carbono de una unidad de anhidroglucosa proporciona una cadena lateral, en
20 donde grupos múltiples de hidroxialcoxilo están covalentemente unidos entre sí por enlaces éter, cada cadena lateral como un todo formando un sustituyente hidroxialcoxilo al esqueleto de celulosa.

El término "grupos hidroxialcoxilo" de este modo
25 tiene que ser interpretado en el contexto del

MS(hidroxicelulosa) como referente a los grupos hidroxicelulosa como las unidades constituyentes de sustituyentes hidroxicelulosa, las cuales ya sea comprenden un grupo hidroxicelulosa único o una cadena lateral como se resume anteriormente, en donde dos o más unidades hidroxicelulosa están covalentemente unidas entre sí por unión de éter. Dentro de esta definición no es importante si el grupo hidroxilo terminal de un sustituyente hidroxicelulosa es además alquilado o no; sustituyentes tanto hidroxicelulosa alquilados como no alquilados están incluidos para la determinación de MS(hidroxicelulosa). El éter de celulosa esterificado en general tiene una sustitución molar de grupos hidroxicelulosa de al menos 0.05, preferiblemente al menos 0.08, más preferiblemente al menos 0.12, y muy preferiblemente al menos 0.15. El grado de sustitución molar es en general no más de 1.00, preferiblemente no más de 0.90, más preferiblemente no más de 0.70, y muy preferiblemente no más de 0.50.

El número promedio de grupos alquilo sustituidos por grupos alcóxido, tales como grupos metóxido, por unidad de anhidroglucosa, es designado como el grado de sustitución de grupos alcóxido, DS(alcóxido). En la definición dada anteriormente de DS, el término "grupos hidroxilo sustituidos por grupos alcóxido" está siendo construido dentro de la presente invención para incluir no solamente grupos hidroxilo

alquilados directamente unidos a los átomos de carbono del esqueleto de celulosa, sino también grupos hidroxilo alquilados de sustituyentes hidroxialcoxilo unidos al esqueleto de celulosa. Los éteres de celulosa esterificados
5 preferiblemente tienen un DS(alcoxilo) de al menos 1.0, más preferiblemente al menos 1.1, aún más preferiblemente al menos 1.2, muy 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
10 2.4, aún más preferiblemente no más de 2.2, y muy no más de 2.05.

Muy preferiblemente el éter de celulosa esterificado es un hidroxipropil metilcelulosa esterificado que tiene una DS(metoxilo) dentro de los intervalos indicados
15 anteriormente para DS(alcoxilo) y un 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-COOH
20 o (ii) una combinación de grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula-C(O)-R-COOH, en donde R es un grupo hidrocarburo alifático o aromático divalente y una parte de los grupos-C(O)-R-COOH son neutralizados con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético.

25 Los grupos acilo monovalentes alifáticos son

preferiblemente seleccionados a partir del grupo que consiste de acetilo, propionilo, y butirilo, tal como n-butirilo o i-butirilo.

Grupos preferidos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$ son -
 5 $C(O)-CH_2-CH_2-COOH$, $-C(O)-CH=CH-COOH$ o $-C(O)-C_6H_4-COOH$. En los grupos de fórmula $-C(O)-C_6H_4-COOH$ el grupo carbonilo y el grupo carboxílico son preferiblemente arreglados en las posiciones-orto.

Los éteres de celulosa esterificados preferidos son
 10 i) HPM CXY, en donde HPMC es hidroxipropil metilcelulosa, 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 ftalato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAP), maleato de acetato de hidroxipropil
 15 metilcelulosa (HPMCAM), o succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), o

ii) ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), succinato de acetato de hidroxipropilcelulosa (HPCAS), succinato de propionato de hidroxibutil metilcelulosa
 20 (HBMCP rS), succinato de propionato de hidroxietil hidroxipropilcelulosa (HEHPCPrS); y succinato de acetato de metilcelulosa (MCAS).

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

Los éteres de celulosa esterificados en general 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, 5 más preferiblemente no más de 1.25, y muy preferiblemente no más de 1.00, o aún no más de 0.65. El grado de sustitución de grupos acilo monovalentes alifáticos puede ser cero, pero preferiblemente es al menos 0.05, más preferiblemente al menos 0.10, y muy preferiblemente al menos 0.20.

10 Los éteres de celulosa esterificados comprendidos en los recubrimientos, cápsulas y cubiertas de cápsula en general tienen un grado de sustitución de grupos parcialmente neutralizados de fórmula

-C(O)-R-COOH, tales como succinoilo parcialmente 15 neutralizado, de al menos 0.05, preferiblemente al menos 0.10. El grado de sustitución de grupos parcialmente neutralizados de fórmula

-C(O)-R-COOH en general es hasta 1.6, preferiblemente hasta 1.30, más preferiblemente hasta 1.00, y 20 muy preferiblemente hasta 0.70 o aún hasta 0.60.

La suma de i) el grado de sustitución de grupos acilo monovalentes alifáticos y ii) el grado de sustitución de grupos parcialmente neutralizados de fórmula -C(O)-R-COOH es en general al menos 0.05, preferiblemente al menos 0.10, 25 más preferiblemente al menos 0.20, muy preferiblemente al

menos 0.30, y particularmente al menos 0.40. La suma mencionada es en general no más de 2.0, preferiblemente no más de 1.4, más preferiblemente no más de 1.15, muy preferiblemente no más de 1.10 y particularmente no más de 1.00.

El término "grupos parcialmente neutralizados de fórmula-C(O)-R-COOH" como se usa en la presente significa que una parte de los grupos-C(O)-R-COOH son neutralizados con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético. Sales de amonio preferidas de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético son carbonato de amonio, carbonato hidrógeno de amonio, formiato de amonio, o acetato de amonio. El carbonato hidrógeno de amonio es muy preferido. Muy preferiblemente, el éter de celulosa esterificado es succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa que es parcialmente neutralizado con carbonato de amonio o carbonato hidrógeno de amonio.

El contenido de los grupos éster de acetato y succinato es determinado de conformidad con el "Succinato Acetato de Hipromelosa", Farmacopea Estadounidense y Formulario Nacional, NF 29, pp. 1548-1550. Irrespective de si los grupos de éster de succinato están presentes en el éter de celulosa esterificado en su forma ácida o neutralizada, el contenido de grupos de éster de succinato se determina como grupos succinoilo en su forma ácida ($-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$).

Los valores reportados son corregidos por volátiles (determinado como se describe en la sección "pérdida en secado" en la monografía HPMCAS anterior). El método puede ser usado en una manera análoga para determinar el contenido

5 de propionilo, butirilo, ftalilo y otros grupos éster.

Los contenidos de grupos éter en el éter de celulosa esterificado se determinan de la misma manera como se describe para "Hipromelosa", Farmacopea Estadounidense y Formulario Nacional, USP 35, pp 3467-3469.

10 Los contenidos de grupos éter y éster obtenidos por los análisis anteriores son convertidos a valores DS y MS de sustituyentes individuales de conformidad con las fórmulas siguientes. Las fórmulas pueden ser usadas en una manera análoga para determinar el DS y MS de sustituyentes de otros

15 ésteres de éter de celulosa.

% de esqueleto de celulosa

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

20

25

$$\begin{aligned}
 DS(Me) &= \frac{\frac{\% \text{ de MeO}}{M(OCH_3)}}{\frac{\% \text{ de esqueleto de celulosa}}{M(AGU)}} & MS(HP) &= \frac{\frac{\% \text{ de HPO}}{M(HPO)}}{\frac{\% \text{ de esqueleto de celulosa}}{M(AGU)}} \\
 5 \quad DS(Acetilo) &= \frac{\frac{\% \text{ de Acetilo}}{M(Acetilo)}}{\frac{\% \text{ de esqueleto de celulosa}}{M(AGU)}} & DS(Succinoilo) &= \frac{\frac{\% \text{ de Succinoilo}}{M(Succinoilo)}}{\frac{\% \text{ de esqueleto de celulosa}}{M(AGU)}}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 M(MeO) &= M(OCH_3) = 31.03 \text{ Da} & M(HPO) &= M(OCH_2CH(OH)CH_3) = 75.09 \text{ Da} \\
 M(Acetilo) &= M(COCH_3) = 43.04 \text{ Da} & M(Succinoilo) &= M(COC_2H_4COOH) = 101.08 \text{ Da} \\
 M(AGU) &= 162.14 \text{ Da} & M(OH) &= 17.008 \text{ Da} & M(H) &= 1.008 \text{ Da}
 \end{aligned}$$

10 Por convención, el porcentaje en peso es un porcentaje promedio en peso con base en el peso total de la unidad de repetición de celulosa, que incluye todos los sustituyentes. El contenido del grupo metoxilo se reporta con base en la masa del grupo metoxilo (es decir, $-OCH_3$). El

15 contenido del grupo hidroxialcoxilo se reporta con base en la masa del grupo hidroxialcoxilo (es decir, $-O$ -alquilenol-OH); tal como hidroxipropoxilo (es decir, $-O-CH_2CH(CH_3)-OH$). El contenido de los grupos acilo monovalentes alifáticos se reporta con base en la masa de $-C(O)-R_1$ en donde R_1 es un

20 grupo alifático monovalente, tal como acetilo ($-C(O)-CH_3$). El contenido del grupo de fórmula $-C(O)-R-COOH$ se reporta con base en la masa de este grupo, tal como la masa de grupos succinoilo (es decir, $-C(O)-CH_2-CH_2-COOH$).

25 El éter de celulosa esterificado comprendido en la composición, recubrimiento, cubiertas de cápsula o cápsulas

de la presente invención en general tiene una viscosidad de al menos 1.2 mPa·s, preferiblemente al menos 1.8 mPa·s, y más preferiblemente al menos 2.4 mPa·s, y en general no más de 200 mPa·s, preferiblemente no más de 100 mPa·s, más
5 preferiblemente no más de 50 mPa·s, y muy preferiblemente no más de 30 mPa·s, medido como una solución al 2.0 por ciento en peso del éter de celulosa esterificado en 0.43 % en peso de NaOH acuoso a 20°C de conformidad con "Succinato de Acetato de Hipromelosa, Farmacopea Estadounidense y Formulario
10 Nacional, NF 29, pp. 1548-1550".

La composición acuosa de la presente invención comprende al menos 10 por ciento, preferiblemente al menos 15 por ciento, y más preferiblemente al menos 20 por ciento, y bajo algunas condiciones aún al menos 25 por ciento de
15 éter(es) de celulosa esterificado(s) en estado dispersado en la composición acuosa, con base en el peso total o la composición acuosa. La composición acuosa de la presente invención en general comprende hasta 40 por ciento o hasta 35 por ciento del éter de celulosa esterificado(s) en estado
20 dispersado en la composición acuosa, con base en el peso total o la composición acuosa. La composición acuosa de la presente invención puede comprender uno, dos o más tipos de los éteres de celulosa esterificados descritos anteriormente, pero su cantidad total debe estar en los intervalos indicados

anteriormente.

En la composición acuosa de la presente invención al menos una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ en el(los) éter(es) de celulosa esterificado(s) son neutralizados con
5 una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético. Preferiblemente únicamente una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ son neutralizados. Más preferiblemente los grupos $-C(O)-R-COOH$ son neutralizados en tal medida que el éter de celulosa esterificado es dispersado, pero no disuelto en la
10 composición acuosa. Esto permite una alta concentración del éter de celulosa esterificado en la composición acuosa mientras mantiene una viscosidad suficientemente baja de manera que la composición acuosa puede todavía ser convenientemente manipulada. En la composición acuosa de la
15 presente invención preferiblemente al menos 5 por ciento en mol, más preferiblemente al menos 10 por ciento en mol, muy preferiblemente al menos 15 por ciento en mol o 20 por ciento, y particularmente al menos 30 o 40 por ciento en mol de los grupos de fórmula $-C(O)-R-COOH$ en los éteres de celulosa
20 esterificados son neutralizados con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético. Preferiblemente hasta 80 por ciento en mol, más preferiblemente hasta 70 por ciento en mol, muy preferiblemente hasta 60 por ciento en mol, y particularmente
25 hasta 50 por ciento en mol de los grupos de fórmula $-C(O)-R-$

COOH son neutralizados con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético. Sales de amonio preferidas de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético son carbonato de amonio, carbonato hidrógeno de amonio, 5 formiato de amonio, o acetato de amonio. Carbonato hidrógeno de amonio es muy preferido. Preferiblemente, la sal de amonio del ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético es incorporada en tal cantidad en la composición acuosa que el pH resultante de la composición es al menos 4.0, más 10 preferiblemente al menos 4.3, y muy preferiblemente al menos 4.6; y preferiblemente hasta 6.0, más preferiblemente hasta 5.5, y muy preferiblemente hasta 5.2, medido a 23 °C. Para lograr tal grado de neutralización, típicamente al menos 0.02 mmols, preferiblemente al menos 0.05 mmols, y más 15 preferiblemente al menos 0.10 mmols, y típicamente hasta 0.60 mmols, preferiblemente hasta 0.40 mmols, y más preferiblemente hasta 0.30 mmols de la sal de amonio del ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético son incorporados en la composición acuosa por mmole de grupos de 20 fórmula $-C(O)-R-COOH$ que están comprendidos en la composición acuosa. El experto en la técnica sabe cuanta sal de amonio del ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético es adecuadamente mezclada con el éter de celulosa esterificado, con base en el peso molecular de la sal de amonio del ácido 25 carbónico, ácido fórmico o ácido acético, el peso molecular

de la unidad de anhidroglucosa del éter de celulosa esterificado, el grado de sustitución de los grupos de fórmula $-C(O)-R-COOH$, y el porcentaje en mole de los grupos $-C(O)-R-COOH$ en los éteres de celulosa esterificados que se
5 desea ser neutralizado con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético. Por ejemplo, cuando el succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa es parcialmente neutralizado con carbonato hidrógeno de amonio, preferiblemente al menos 0.3 g, más preferiblemente al menos
10 1.0 g, y muy preferiblemente al menos 1.5 g de carbonato hidrógeno de amonio o carbonato de amonio se usa por 100 g de succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa. Preferiblemente hasta 5.0 g, más preferiblemente hasta 2.5 g, y muy preferiblemente hasta 1.9 g de carbonato hidrógeno de
15 amonio o carbonato de amonio se usa por 100 g de succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa.

De manera sorprendente, se ha encontrado que las películas, tales como cápsulas o recubrimientos, de mejor calidad, tal como una transparencia incrementada, pueden ser
20 producidas a partir de la dispersión acuosa si una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ son neutralizados con la sal de amonio del ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético, tal como carbonato hidrógeno de amonio, que si una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ son neutralizados con otros
25 materiales alcalinos, tales como hidróxido de sodio.

La composición acuosa de la presente invención está en la forma de una dispersión acuosa, típicamente en la forma de una dispersión estable. El éter de celulosa esterificado dispersado tiene un d90 de hasta 10 micrómetros, típicamente hasta 8 micrómetros, más típicamente hasta 6 micrómetros, muy típicamente aún únicamente hasta 5 y en muchos casos aún únicamente hasta 4 micrómetros o aún únicamente hasta 3 micrómetros, d90 siendo el diámetro donde 90 porciento en masa de las partículas tienen un diámetro equivalente menor y el otro 10 porciento en masa tiene un diámetro equivalente superior. El diámetro de partícula equivalente d es el diámetro de una esfera que tiene el mismo volumen como el volumen de una partícula dada. El éter de celulosa esterificado dispersado típicamente tiene un d90 de 0.7 micrómetros o más, más típicamente 1.0 micrómetros o más, y muy típicamente 1.5 micrómetros o más.

El diámetro de partícula medio es típicamente 0.5 micrómetros o más, más típicamente 0.7 micrómetros o más, y muy típicamente 0.8 micrómetros o más; y típicamente hasta 8 micrómetros, más típicamente hasta 6 micrómetros, aún más típicamente hasta 4 micrómetros, y muy típicamente aún únicamente hasta 3 micrómetros o aún únicamente hasta 2 micrómetros.

El tamaño de partícula mediano, d50, de las partículas de éter de celulosa esterificado dispersado es en

general hasta 7 micrómetros, típicamente hasta 5 micrómetros, más típicamente hasta 3 micrómetros, muy típicamente aún únicamente hasta 2 micrómetros, y en muchos casos aún únicamente hasta 1.5 micrómetros. El tamaño de partícula
5 mediano, d50, de las partículas de éter de celulosa esterificado dispersado es típicamente 0.3 micrómetros o más, más típicamente 0.5 micrómetros o más, y muy típicamente 0.7 micrómetros o más. El tamaño de partícula mediano d50 es el
10 un diámetro equivalente menor y 50 porciento en masa tiene un diámetro equivalente superior.

Los tamaños de partículas son medidos por análisis de tamaño de partícula de difracción láser, por ejemplo, usando un analizador de tamaño de partícula de difracción
15 láser Beckman Coulter el cual es comercialmente disponible de Beckman Coulter, California.

La composición acuosa de la presente invención comprende un diluyente acuoso. El diluyente acuoso es agua, opcionalmente mezclada con una cantidad menor de un solvente
20 orgánico. El diluyente acuoso preferiblemente consiste de 50 hasta 100 porciento en peso, más preferiblemente 65 hasta 100 porciento en peso, y muy preferiblemente 75 hasta 100 porciento en peso de agua y preferiblemente 0 hasta 50 porciento en peso, más preferiblemente 0 hasta 35 porciento
25 en peso, y muy preferiblemente 0 hasta 25 porciento en peso

de un solvente orgánico, con base en el peso total de agua y el solvente orgánico. Los solventes orgánicos útiles son solventes orgánicos polares que tienen uno o más heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno o halógeno como cloro. Los solventes orgánicos más preferidos son alcoholes, 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 etil acetato; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno; o nitrilos, tales como acetonitrilo. Preferiblemente la composición acuosa de la presente invención comprende agua sola como un diluyente acuoso. La cantidad del diluyente acuoso es típicamente al menos 50 por ciento, más típicamente al menos 60 por ciento, y muy típicamente al menos 65 por ciento, con base en el peso total de la composición acuosa. La cantidad del diluyente acuoso es típicamente no más de 85 por ciento, más típicamente no más de 80 por ciento, y muy típicamente no más de 75 por ciento, con base en el peso total de la composición acuosa.

En una modalidad el(los) éter(es) de celulosa esterificado(s) al menos parcialmente neutralizado(s) descritos anteriormente representan 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 muy típicamente hasta 90 por ciento de la cantidad total de los ingredientes de la composición acuosa excluyendo el diluyente acuoso. Por ejemplo, en una modalidad la composición acuosa
5 comprende el éter de celulosa esterificado dispersado y uno o más polímeros diferentes de un éter de celulosa esterificado, siempre que el éter de celulosa esterificado dispersado sea al menos 50 por ciento, preferiblemente al menos 60 por ciento, y más preferiblemente al menos 80 por ciento; y hasta 99
10 por ciento, típicamente hasta 95 por ciento, y más típicamente hasta 90 del peso total de los polímeros en la composición acuosa.

La composición acuosa de la presente invención puede comprender además ingredientes opcionales, por ejemplo,
15 ingredientes activos, tales como fertilizantes, herbicidas o pesticidas, o ingredientes biológicamente activos, tales como vitaminas, suplementos minerales y herbales y fármacos; o adyuvantes tales como uno o más dispersantes, plastificadores, agentes gelificantes, auxiliares que forman
20 película, agentes colorantes, pigmentos, opacificadores, mejoradores del sabor y gusto, antioxidantes, y cualquier combinación de los mismos. Aditivos opcionales son preferiblemente farmacéuticamente aceptables. La cantidad de estos ingredientes opcionales es típicamente desde 0 hasta 50
25 por ciento del peso total de los ingredientes de la

composición acuosa excluyendo el diluyente acuoso. Típicamente la cantidad es 1 por ciento o más, más típicamente 5 por ciento o más, y muy típicamente 10 por ciento o más; y hasta 40 por ciento, más típicamente hasta 20 por ciento, y muy
5 típicamente hasta 10 por ciento del peso total de los ingredientes de la composición acuosa excluyendo el diluyente acuoso.

En una modalidad, la composición acuosa de la presente invención comprende, además, al menos un auxiliar
10 que forma película. El término "auxiliar que forma película" comprende uno o más plastificadores convencionalmente usados en la manufactura de recubrimientos o cubiertas de cápsula, notablemente cubiertas de cápsula dura, para asegurar la formación de películas cohesivas auto-soportadas y evitar la
15 fragilidad de la cápsula, y/o uno o más mejoradores de la viscosidad a temperatura elevada, es decir, sustancias naturales así como también sintéticas convencionalmente usadas para optimizar las composiciones acuosas para propósitos de recubrimiento o la manufactura de moldeo por
20 inmersión para cubiertas de cápsula dura.

Los auxiliares que forman película que presentan propiedades plastificantes incluyen: ésteres ftálicos, tales como dimetil-, dietil-, y diisopropil-ftalato; ésteres cítricos, tales como trietil-, tributil-, acetiltriethyl- y
25 acetiltributil-citrato; ésteres fosfóricos, tales como

trietil-, tricresil, y trifenil-fosfato; alquil lactato; glicol ésteres; glicerol y glicerol ésteres, tales como triacetato de glicerol también conocido como triacetina; ésteres de sacarosa; aceites y ésteres de ácido graso; butil
5 estearato; dibutil sebacato; dibutil tartrato; diisobutil adipato, tributirin; propilenglicol; y mezclas de los mismos. Se ha encontrado de manera sorprendente que, en la composición de la presente invención, en donde el éter de celulosa esterificado comprende al menos grupos parcialmente
10 neutralizados de fórmula $-C(O)-R-COOH$, la cantidad de plastificador puede ser reducida o el empleo de un plastificador puede aún ser evitado mientras todavía se obtienen películas de calidad aceptable, tales como cápsulas o recubrimientos. En composiciones comparables en donde los
15 grupos de fórmula $-C(O)-R-COOH$ en el éter de celulosa esterificado no han sido neutralizados, la calidad de la película es inferior y/o una cantidad superior de plastificador tiene que ser usada, lo cual es a menudo no deseable para los usos alimenticios o farmacéuticos.

20 En una modalidad, los auxiliares que forman películas son éteres de celulosa, tales como carboxi metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por ejemplo, HPMC tipos 2910, 2906 y/o 2208 como se define en
25 USP30-NF25; gelatina, pululano, derivados de almidón no

entéricos, tales como hidroxipropil almidón; derivados de acetato de polivinilo (PVAP); monoésteres de sorbitán; polioxietilen ésteres de sorbitán; ésteres de ácido graso; polietilen glicerol, ricinoleato de glicol; 5 macrogolglicéridos; trietil citrato (TEC); acetil trialquil citrato; triacetato de glicerol (triacetina); talco; y mezclas de los mismos.

En una modalidad, uno o más auxiliares que forman películas están presentes en la composición acuosa en una 10 cantidad que varía desde 0 hasta 20% en peso, tal como 0 hasta aproximadamente 15% en peso, o 0 hasta 10% en peso, con base en el peso total de la composición acuosa de la presente invención.

En una modalidad uno o más dispersantes están 15 presentes en la composición acuosa en una cantidad que varía desde 0 hasta 20 por ciento, con base en el peso del éter de celulosa esterificado dispersado. Una cantidad típica de uno o más dispersantes es al menos 0.1 por ciento, preferiblemente al menos 0.3 por ciento, más preferiblemente al menos 0.5 20 por ciento, muy preferiblemente al menos 0.8 por ciento, y particularmente al menos 1.0 por ciento, con base en el peso total del(los) éter(es) de celulosa esterificado(s). La cantidad total del dispersante es preferiblemente hasta 15 por ciento, más preferiblemente hasta 12 por ciento, aún más 25 preferiblemente hasta 10 por ciento o 8 por ciento, y muy

preferiblemente hasta 6.0 por ciento, o aún únicamente hasta 5.0 por ciento, con base en el peso total del éter de celulosa esterificado(s). Los tensoactivos aniónicos bien conocidos son alquil sulfatos de sodio, tales como dodecil sulfato de sodio. Tensoactivos no iónicos bien conocidos son copolímeros de bloque de óxido de etileno-óxido de propileno, tales como tensoactivos Pluronic™, o monooleatos de polioxietilen sorbitán, tales como Polisorbato 80, también conocido bajo el nombre comercial Tween 80. Sin embargo, si se usa un tensoactivo, preferiblemente se utiliza una sal de un ácido graso. Las sales de ácido graso preferidas son sales de amonio, metal álcali o metal alcalino térreo. Los iones de metal álcali preferidos son los iones de sodio o potasio. Un ion de metal alcalino térreo preferido es el ion de calcio. Los ácidos grasos pueden ser saturados o insaturados. Ejemplares 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 tri-insaturados, los ácidos grasos mono-insaturados y di-insaturados son preferidos. Ejemplares de ácidos grasos mono-insaturados son ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido oleico, ácido elaídico, y ácido vaccénico. Ejemplares de ácidos grasos di-insaturados son ácido

linoleico y ácido linoelaídico. Sales de amonio, metal álcali y metal alcalino térreo de ácido esteárico o ácido oleico son muy preferidas, particularmente aquellas sales mencionadas anteriormente.

5 La composición acuosa de la presente invención puede ser preparada por varios métodos. Un método incluye triturar el éter de celulosa esterificado en la presencia de un diluyente acuoso y opcionalmente en la presencia de uno o más adyuvantes. Otro método incluye fusionar o ablandar el
10 éter de celulosa esterificado a una temperatura elevada, opcionalmente en la presencia de uno o más adyuvantes, y emulsificar la masa ablandada o fusionada en el diluyente acuoso. Preparar una composición acuosa simplemente mezclando físicamente un éter de celulosa esterificado, una sal de
15 amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético, y un diluyente acuoso a temperatura ambiente, usualmente no es adecuado para preparar una dispersión estable.

 En una modalidad el proceso para producir la composición acuosa de la presente invención comprende las
20 etapas de triturar, en la presencia de un diluyente acuoso descrito anteriormente, al menos un éter de celulosa esterificado como se describe anteriormente, y mezclar una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético y opcionalmente uno o más adyuvantes con el éter de
25 celulosa esterificado antes, durante, o después de la

trituration del éter de celulosa esterificado para neutralizar al menos una parte de los grupos de fórmula

-C(O)-R-COOH. El diluyente acuoso, éter de celulosa esterificado, sal de amonio del ácido carbónico, ácido
5 fórmico o ácido acético y el(los) adyuvante(s) opcionales son agregados en tales cantidades que el peso del éter de celulosa esterificado es al menos 10 por ciento en peso, con base en el peso total de la composición acuosa. Las cantidades preferidas son aquellas indicadas además
10 anteriormente. Cualquier dispositivo de trituration adecuado para triturar éter(es) de celulosa esterificados en la presencia de un diluyente acuoso a un tamaño de partícula d90 como se indica además anteriormente, puede ser usado. Los dispositivos de trituration preferidos son unidades de
15 trituration en húmedo tales como molinos de medios o molinos de bola. La trituration se conduce 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 trituration se conduce por un
20 periodo de tiempo suficiente para lograr un tamaño de partícula d90 mencionado anteriormente de las partículas de éter de celulosa esterificado dispersado.

En otra modalidad el proceso para producir la composición acuosa de la presente invención comprende las
25 etapas de fusionar a) un éter de celulosa esterificado como

se describe anteriormente y emulsificar el éter de celulosa esterificado fundido en b) un diluyente acuoso descrito anteriormente, agregar c) una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético, y opcionalmente d) uno o más adyuvantes antes, durante, o después de la etapa de emulsificación del éter de celulosa esterificado fundido en el diluyente acuoso para neutralizar al menos una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$, en donde los componentes a), b), c) y opcionalmente d) son agregados en tales cantidades que el peso del éter de celulosa esterificado es al menos 10 por ciento en peso, con base en el peso total de la composición acuosa, y enfriar la emulsión para formar una dispersión acuosa. Las cantidades preferidas son aquellas indicadas además anteriormente. Esta modalidad del proceso es preferiblemente conducida en un extrusor. Alternativamente, un amasador presurizado de lotes puede ser usado para conducir esta modalidad de la invención.

En una modalidad preferida el proceso para producir la composición acuosa de la presente invención comprende las etapas de fusionar el éter de celulosa esterificado y opcionalmente uno o más adyuvantes en una zona de fusión de un extrusor para formar una fusión, transportar la fusión a una zona de emulsificación del extrusor en la cual la temperatura y presión son controlados; alimentar el diluyente acuoso, una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o

ácido acético, y opcionalmente uno o más adyuvantes en la zona de emulsificación, en donde la fusión es emulsificada en los componentes agregados, transportar la emulsión producida a una zona de dilución y enfriamiento del extrusor; y
5 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, de este modo formando una dispersión acuosa. Las condiciones y equipo de proceso general las cuales pueden ser usadas para
10 realizar el proceso son descritas en la Patente Estadounidense No. 5,539,021, la descripción de la cual se incorpora en la presente por referencia.

Alternativamente, un amasador presurizado por lotes puede ser usado para conducir las etapas de fusionar un éter
15 de celulosa esterificado descrito anteriormente, emulsificar el éter de celulosa esterificado fundido en un diluyente acuoso, agregar una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético y opcionalmente uno o más adyuvantes antes, durante, o después de la etapa de emulsificación del
20 éter de celulosa esterificado fundido en el diluyente acuoso, y enfriar la emulsión para formar una dispersión acuosa.

En el proceso de extrusión por fusión descrito anteriormente, la etapa de fusión es preferiblemente conducida a una temperatura desde 100 hasta 155 °C, más
25 preferiblemente desde 125 hasta 145 °C, y a una presión desde

5 hasta 35 bar, más preferiblemente desde 15 hasta 25 bar. La etapa de emulsificación es preferiblemente conducida a una temperatura desde 100 hasta 155 °C, más preferiblemente desde 115 hasta 135 °C, y a una presión desde 4 hasta 35 bar, más preferiblemente desde 15 hasta 25 bar. La etapa de enfriamiento es preferiblemente conducida a una temperatura desde 45 hasta 100 °C, más preferiblemente desde 70 hasta 90 °C, y a una presión desde 1 hasta 35 bar, más preferiblemente desde 1 hasta 5 bar.

10 Los tipos y cantidades adecuadas y preferidas de éteres de celulosa esterificados, sales de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético, adyuvantes opcionales y diluyentes acuosos en los procesos para producir la composición acuosa de la presente invención son descritos
15 además anteriormente. La(s) sal(es) de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético y adyuvantes opcionales son preferiblemente agregadas antes o durante la trituration del éter de celulosa esterificado o la etapa de emulsificación del éter de celulosa esterificado fundido en
20 el diluyente acuoso. La(s) sal(es) de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético y adyuvantes opcionales también pueden ser agregadas después de la trituration del éter de celulosa esterificado o después de la etapa de emulsificación del éter de celulosa esterificado
25 fundido, pero preferiblemente al menos 50 por ciento de la(s)

sal(es) de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético que se usan para preparar la composición acuosa de la presente invención se agregan antes o durante la trituración o emulsificación del éter de celulosa esterificado.

5 En un aspecto de la invención la composición acuosa de la presente invención puede ser usada para recubrir formas de dosificación, tales como tabletas, gránulos, pelotillas, capletas, grageas, supositorios, pesarios o formas de dosificación implantables, para formar una composición
10 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
15 y/o teniendo diferentes cinéticas de liberación. El recubrimiento se puede llevar a cabo en una manera conocida, por ejemplo, por procesos de inmersión o pulverización conocidos. El proceso para recubrir formas de dosificación comprende la etapa de secar el recubrimiento producido en la
20 forma de dosificación.

 En aún otro aspecto de la invención la composición acuosa de la presente invención puede ser usada para la manufactura de cubiertas de cápsulas en un proceso el cual comprende la etapa de poner en contacto la composición acuosa
25 con pernos de inmersión. De conformidad con una modalidad el

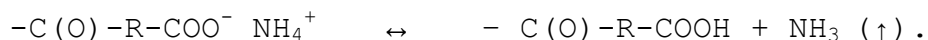
proceso para producir cubiertas de cápsula comprende las etapas de proporcionar la composición acuosa de la presente invención como se describe anteriormente, pre-calentar pernos de moldeo a una temperatura superior que la composición acuosa, sumergir los pernos de moldeo pre-calentados en la composición acuosa, formar una película en tales pernos de moldeo retirando tales pernos de tal composición acuosa, y secar la película sobre los pernos de moldeo. Preferiblemente las cubiertas de cápsula dura son producidas. Las condiciones y equipo de proceso general las cuales pueden ser usadas para preparar cubiertas de cápsulas se describen en las Solicitudes de Patente Internacional Nos. WO 2013/164122 y WO 2013/164121, las descripciones de las cuales son incorporadas en la presente por referencia. Las cubiertas de cápsula pueden tomar la forma de tapas y cuerpos, los cuales son entonces removidos de los pernos. Las tapas son juntadas con cuerpos para formar cápsulas.

Sin desear ser ligado a la teoría, los Solicitantes creen que el subproducto residual de la reacción de neutralización, tal como H_2CO_3 , actúa como plastificador mediante asociación con los grupos succínicos $-\text{C}(\text{O})-\text{R}-\text{COOH}$ cuando la composición acuosa es puesta en contacto con pernos de moldeo precalentados que tienen una temperatura superior que la composición acuosa y cuando la composición acuosa forma una película en los pernos de moldeo durante el proceso

de inmersión.

Los procesos mencionados anteriormente para recubrir formas de dosificación o para producir cápsulas comprenden una etapa de secado. Las temperaturas de secado típicas son 55 °C o más, preferiblemente 65 °C o más, y más preferiblemente 75 °C o más. Las temperaturas de secado típicas son hasta 90 °C, preferiblemente hasta 85 °C, y más preferiblemente hasta 80 °C. Cuando la película producida es secada, tal como un recubrimiento en una forma de dosificación o una cubierta de cápsula en los pernos de moldeado, la(s) sal(es) de amonio residual(es) de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético, típicamente se descomponen a la temperatura de secado. Por ejemplo, el carbonato hidrógeno de amonio (NH_4HCO_3) se descompone a NH_3 , CO_2 y H_2O a aproximadamente 60 °C o más a presión atmosférica. Sin desear ser ligado a la teoría, el Solicitante cree que la evaporación de NH_3 y CO_2 además de H_2O contribuye a sedimentar la película en los pernos de moldeo o del recubrimiento en un sustrato resultando en una película homogénea. Los recubrimientos o cubiertas de cápsula y cápsulas secos no comprenden cantidades sustanciales de material alcalino residual. Esto es una gran ventaja cuando se compara con las cápsulas descritas en el documento WO 2013/164121. Las cápsulas descritas en el documento WO 2013/164121 comprenden material alcalino que no se evapora después del secado.

Sin embargo, durante el secado de las películas, por ejemplo, los recubrimientos en un sustrato o las cubiertas de cápsula en los pernos de moldeo, a temperatura elevada algunos o casi todos los grupos neutralizados $-C(O)-$
 5 $R-COO^-NH_4^+$ en el éter de celulosa esterificado son transformados nuevamente en su forma acídica:



Los éteres de celulosa esterificados que comprenden grupos acídicos $-C(O)-R-COOH$ tienen propiedades entéricas, es
 10 decir, son sustancialmente insolubles en el fluido gástrico y rápidamente se disuelven en el fluido intestinal. Por consiguiente, la composición acuosa de la presente invención es particularmente útil para recubrir formas de dosificación que incluyen tabletas, cápsulas y otros, o para la formación
 15 de cubiertas de cápsulas, todos preferiblemente para uso entérico, es decir, recubrimientos o cubiertas de cápsula que son disueltos en los canales intestinales para liberar el ingrediente activo como un fármaco contenido en la forma de dosificación o en las cápsulas. Las cubiertas de cápsula dura
 20 son preferidas.

En los recubrimientos, las cubiertas de cápsula y cápsulas prepared de la composición acuosa de la presente invención, particularmente en los recubrimientos, cubiertas de cápsula y cápsulas secos, típicamente 3 por ciento en mol o
 25 más, más típicamente 5 por ciento en mol o más, y muy

típicamente 10 por ciento en mol o más, pero típicamente no más de 50 por ciento en mol, más típicamente no más de 30 por ciento en mol, y muy típicamente no más de 20 por ciento en mol de los grupos de fórmula-C(O)-R-COOH en el(los) éter(es) de celulosa esterificado(s) son todavía neutralizados con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético. Otro aspecto de la invención son cápsulas, particularmente cápsulas duras, que comprenden una cubierta de cápsula de la invención y que comprenden, además, uno o más fármacos y/o uno o más suplementos alimenticios o nutricionales, tales como una o más vitaminas, suplementos herbales o minerales. El fármaco, suplemento alimenticio o nutricional es rodeado por el material de cubierta de la presente invención. Las cápsulas duras son preferiblemente cápsulas duras de dos piezas. Las cubiertas de cápsula en la forma de tapas y cuerpos pueden ser preparadas como se describe anteriormente. Uno o más fármacos y/o uno o más suplementos alimenticios o nutricionales pueden ser colocados en cuerpos de cápsulas, las tapas pueden ser juntadas con cuerpos para formar cápsulas, y las cápsulas formadas pueden ser selladas de conformidad con los métodos conocidos en la técnica.

Algunas modalidades de la invención serán ahora descritas en detalle en los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

A menos que se mencione de otra forma, todas las partes y porcentajes son en peso. En otros Ejemplos, se usan los siguientes procedimientos de prueba.

5 Viscosidad de Acetato Succinato de Hidroxipropil
Metil Celulosa (HPMCAS)

Una solución al 20% en peso de HPMCAS en 0.43% en peso de NaOH acuoso se preparó como se describe en "Hypromellose Acetate Succinate, United States Pharmacopiea
10 and National Formulary, NF29, pp.1548-1550, seguido por viscosidad Ubbelohde medida a 20°C de conformidad con DIN 51562-1:1999-01 (Enero 1999).

Constata de disociación ácida (pKa) de HPMCAS

El pKa de HPMCAS se midió con el siguiente método
15 de titulación. Aproximadamente 0.4 g de una muestra de HPMCAS se pesó exactamente en un vaso de titulación de polietileno de 200 ml y se diluyó con aproximadamente 60 ml de agua ultra-pura purificada por un proceso Milli-Q. La solución entonces se agitó en una placa con agitación magnética usando
20 una barra de agitación de Teflón y se agregó NaOH 1M hasta que el pH de la solución se incrementó a pH 7-8. La temperatura de la solución se mantuvo a 23°C. Después de la disolución, la muestra se tituló en un Titrande Metrohm 904 usando HCl 0.1M con agitación continua. Se generó una curva
25 de titulación y se determinó el pKa determinando el valor de

pH como la mitad del volumen en punto equivalente.

$$pH - \log\left(\frac{[-CO - CH_2 - CH_2 - COO^-]}{[-CO - CH_2 - CH_2 - COOH]}\right) = pKa$$

Contenido de grupos éter y éster de HPMCAS

5 El contenido de grupos éter en HPMCAS se determinó en la misma manera como se describe por "Hypromellose", United States Pharmacopeia and National Formulary, USP 35, pp 3467-3469.

La sustitución de éster con los grupos acetilo (-
10 CO-CH₃) y la sustitución de éster con grupos succinilo (-CO-CH₂-CH₂-COOH) y grupos succinilo neutralizados se determinaron de conformidad con Hypromellose Acetate Succinate, United States Pharmacopia and National Formulary, NF 29, pp. 1548-1550". Los valores reportados para sustitución de éster
15 fueron corregidos por volátiles (determinados como se describe en la sección "pérdida de secado" en la anterior monografía de HPMCAS). Se determinó el DS_{succinoilo} como grupos succinilo en su forma acídica (-CO-CH₂-CH₂-COOH).

$$DS_{(succinoilo)} = DS(-CO-CH_2-COO) + DS(-CO-CH_2-CH_2-COOH)$$

20 Medición de tamaño de partículas HPMCAS en la dispersión acuosa

Para medir los tamaños de partículas 1-2 g de la dispersión HPMCAS acuosa que ha sido producida como se describe abajo, se diluyó en 20 ml de agua purificada. El
25 tamaño de partícula en la dispersión diluida se midió por

análisis del tamaño de partícula de difracción láser usando un analizador de tamaño de partícula de difracción láser Coulter LS I3 320 Beckman el cual está comercialmente disponible de Beckman Coulter, California. El Módulo Líquido
5 Universal (ULM) con un modelo óptico Fraunhofer, un sistema de Barrido Diferencial de Intensidad de Polarización (PIDS) y una unidad de control de sonicación se usaron. En la unidad de control de sonicación la dispersión HPMCAS se inyectó a tratamiento ultrasónico por un periodo de tiempo de hasta 120
10 segundos durante la adición de HPMCAS (aproximadamente 30 segundos) y la medición del tamaño de partícula (aproximadamente 90 segundos).

Determinación del contenido de sólidos en la dispersión acuosa

15 Se determinó el contenido de sólidos usando un equilibrio de humedad como sigue: 3 g de dispersión usando el programa de secado Rápido con un punto de ajuste de temperatura de 120°C (40% de excedente por los primeros 3 minutos) con criterio switch-off 5 (menos de 1 mg de cambio
20 en peso sobre 140 segundos). Después del secado para remover el agua, el contenido de sólidos residuales (que incluyen todos los aditivos) se pesó.

El grado de neutralización de los grupos succinoilo en la dispersión acuosa.

25 El porcentaje de grupos succinoilo neutralizados,

con base en el número total de grupos succinoilo, en la dispersión acuosa se calcularon del valor de pH de la dispersión, medida a 23°C, y el pKa del HPMCAS de conformidad con la siguiente fórmula:

5

$$100 \times \frac{10^{(pH-pKa)}}{1+10^{(pH-pKa)}} = \text{porcentaje de los grupos}$$

succinilo neutralizados.

Grado de neutralización de los grupos succinoilo en la película seca

10

El porcentaje en mol de grupos succinoilo neutralizados, con base en el número total de grupos succinoilo, en la película seca pueden ser detectados como los moles residuales de NH_4^+ , el cual es equivalente a moles residuales de N en la película seca. El análisis elemental de N en la película seca se realizó en un Analizador Elemental Orgánico Flash 2000 (Thermo Fisher Scientific).

15

$$\frac{\text{N detectado en \% en peso} * \text{peso molecular de AGU en } \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{\text{DS (succinoilo)} * 14 \text{ g/mol}}$$

= porcentaje en mol de grupos succinoilo neutralizados

20

HPMCAS usado para preparar la dispersión acuosa en el Ejemplo 1 y Ejemplo Comparativo A

El HPMCAS fue usado porque tiene

23.2 % de grupos metoxilo ($\text{DS}_{\text{metoxilo}} = 1.9$),

25

7.3 % de grupos hidroxipropoxilo ($\text{MS}_{\text{hidroxipropoxilo}} =$

0.25),

9.3 % de grupos acetilo ($DS_{\text{acetilo}} = 0.55$),

11.2 % de grupos succinoilo ($DS_{\text{succinoilo}} = 0.28$),

un peso molecular de AGU (unidad anhidroglucosa) de
5 255 g/mol,

un pKa de 5.1, y

una viscosidad de 2.91 mPa•s medido como un 2.0% en
peso de la solución de HPMCAS en 0.43% en peso de NaOH
acuoso.

10 Para evaluar las propiedades de formación de la
película de un éter de celulosa esterificado, tal como
HPMCAS, del cual una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ se
neutralizaron con una sal de amonio de ácido carbónico,
pacido fórmico o ácido acético, tal como carbonato hidrógeno
15 de amonio, en lugar de ser parcialmente neutralizado con otro
material alcalino, tal como hidróxido de sodio, se prepararon
dispersiones que consisten solamente del HPMCAS parcialmente
neutralizado y agua y que no comprende adyuvantes tales como
auxiliares que forman película. Las películas se preparan de
20 estas dispersiones.

Ejemplo Comparativo A (sin técnica anterior)

Para producir una dispersión HPMCAS acuosa, primero
se cargó agua y se hizo recircular a través de un molino de
medio Netzsch LAB STAR (1.4 mm de medio de Zirconia
25 Estabilizado con Itrio, tamaño de tamiz 0.7). Durante el

proceso de molido, se cargaron HPMCAS sólidos gradualmente a agua que tiene una temperatura de 15-25°C y se hace recircular a través de un molino a una velocidad de molino de 3600 rev/min. Se continuó la adición de HPMCAS hasta que se
5 logró una carga de sólidos totales de aproximadamente 20%, con base a la cantidad total de la composición. En este punto, se agregó 10% en peso de la solución NaOH para ajustar el pH a 5.1. Se cargó la adición final de HPMCAS para ajustar la concentración de sólido final. El molido se continuó hasta
10 que se obtuvo el tamaño de partícula mediano, d_{50} , de 0.77 μm . La cantidad total de NaOH en la dispersión final fue de aproximadamente 0.26% en peso.

El grado resultante de neutralización de grupos succinoilo fue 48 mol por ciento, es decir, 48 mol por ciento
15 de los grupos $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ del HPMCAS comprendido en la dispersión acuosa se neutralizaron y presentaron como grupos $\text{Na}^+ -\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}^-$. La dispersión resultante tiene un contenido de sólidos de 20.3 por ciento en peso y un pH de 5.1. Las partículas de HPMCAS tienen un tamaño de partícula
20 mediano, d_{50} , de 0.77 micrómetros, un tamaño de partícula media de 1.0 micrómetros y un tamaño de partícula d_{90} de 2.0 micrómetros.

La dispersión se moldeó en a una charola para horno antiadherente AirBake T-fal. La dispersión se vertió
25 eventualmente a través de la parte superior de la charola

para horno justo por debajo de 50 mil (1.27 mm) de la porción de varilla de estirado. La charola para horno con dispersión en la parte superior entonces se colocó en el horno que se ajustó a 56°C por 2 horas. La charola para horno
5 se cubrió con otra charola para horno y un disco de agua dentro para disminuir la evaporación. Después de la evaporación del agua, se obtuvo una película lechosa independiente.

El grado resultante de neutralización de grupos
10 succinoilo fue todavía 48 mol por ciento, es decir 48 mol por ciento de los grupos $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ en el HPMCAS comprendido en la película seca se neutralizaron y presentaron como grupos $\text{Na}^+ -\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}$. Esta alta cantidad de grupos $\text{Na}^+ -\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}$ pone en riesgo la resistencia del ácido y agua
15 de la película.

Ejemplo 1

Para producir una dispersión HPMCAS acuosa, primero se cargó agua y se hace recircular a través de un molino de medio Netzsch LAB STAR (medio de Zirconia Estabilizado con
20 Itrio 1.4 mm, tamaño de tamiz 0.7). Durante el proceso de molido, se cargaron HPMCAS sólidos gradualmente a agua que tiene una temperatura de 15-22°C y se hace recircular a través del molino a una velocidad de molino de 3600 rev/min. Se continuó la adición de HPMCAS hasta que se logró una carga
25 de sólidos totales de aproximadamente 20%, con base a la

cantidad total de la composición. En este punto, se agregó NH_4HCO_3 sólido al molino seguido por 10% en peso de la solución NH_4HCO_3 para ajustar el pH a 4.9. El molido se continuó hasta que se obtuvo el tamaño de partícula mediano, d50, de 0.94 μm . La cantidad total de NH_4HCO_3 en la dispersión final fue de aproximadamente 0.31% en peso.

El grado resultante de neutralización de grupos succinoilo fue 41 mol por ciento, es decir, 41 mol por ciento de los grupos $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ del HPMCAS comprendido en la dispersión acuosa se neutralizaron y presentaron como grupos $\text{NH}_4^+ -\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}$. La dispersión resultante que tiene un contenido de sólidos de 19.7 por ciento en peso y un pH de 4.9. Las partículas de HPMCAS tienen un tamaño de partícula mediano, d50, de 0.94 micrómetros, un tamaño de partícula media de 1.1 micrómetros y un tamaño de partícula d90 de 2.1 micrómetros.

La dispersión se moldeó en a una charola para horno antiadherente AirBake T-fal y subsecuentemente se secó como se describe en el Ejemplo Comparativo A. Después de la evaporación del agua, se obtuvo una película relativamente clara, independiente.

El grado residual resultante de neutralización de grupos succinoilo fue menos que aproximadamente 1.4 mol por ciento, es decir, menos que aproximadamente 1.4 mol por ciento de los grupos $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ en el HPMCAS comprendido

en la película seca se neutralizaron y presentaron como grupos $\text{NH}_4^+ -\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}$. Por lo tanto, la película producida de la dispersión acuosa de la presente invención tiene una excelente resistencia al ácido y agua.

5 La dispersión del Ejemplo 1 formó una película que fue más transparente y menos lechosa que la película producida de conformidad con el Ejemplo Comparativo A. Las películas producidas de conformidad con el Ejemplo Comparativo A y Ejemplo 1 son usualmente evaluadas por 23
10 personas. Las personas no son informadas acerca de la composición química y no conocen cual película representa la invención y cual película es la película comparativa. Todas las 23 personas designan la misma película como más clara y menos lechosa que la otra. La película que fue designada como
15 más clara y menos lechosa fue la película del Ejemplo 1, es decir, la película producida de la dispersión acuosa de la presente invención. La película menos clara y más lechosa fue la preparada de la dispersión acuosa comparativa del Ejemplo Comparativo A.

20

25

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes.

5 1. Una composición acuosa que comprende al menos 10 por ciento en peso de un éter de celulosa esterificado dispersado, con base en el peso total de la composición acuosa, caracterizada porque el éter de celulosa esterificado comprende

10 (i) grupos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$ o

 (ii) una combinación de grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula

$-C(O)-R-COOH$,

 R siendo un grupo hidrocarburo alifático o
15 aromático divalente, y

 al menos una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ son neutralizados con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético, y

 en donde el d90 de las partículas de éter de
20 celulosa esterificado dispersado es hasta 10 micrómetros, d90 siendo el diámetro donde 90 por ciento en masa de las partículas tienen un diámetro equivalente menor y el otro 10 por ciento en masa tiene un diámetro equivalente superior.

 2. La composición acuosa de conformidad con la
25 reivindicación 1, caracterizada porque una parte de los

grupos

-C(O)-R-COOH en el éter de celulosa esterificado son neutralizados con carbonato de amonio o carbonato hidrógeno de amonio.

5 3. La composición acuosa de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el tamaño de partícula mediano d50 de las partículas de éter de celulosa esterificado dispersado es hasta 5 micrómetros, d50 siendo el diámetro donde 50 porciento en masa de las partículas tienen
10 un diámetro equivalente menor y 50 porciento en masa tiene un diámetro equivalente superior.

 4. La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende al menos 15 porciento en peso del éter de
15 celulosa esterificado dispersado, con base en el peso total de la composición acuosa.

 5. La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque los grupos acilo monovalentes alifáticos en el éter de
20 celulosa esterificado son grupos acetilo, propionilo o butirilo, y los grupos de la fórmula-C(O)-R-COOH son

-C(O)-CH₂-CH₂-COOH, -C(O)-CH = CH-COOH, o -C(O)-C₆H₄-COOH.

 6. La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada
25

porque el éter de celulosa esterificado es succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa que es parcialmente neutralizado con carbonato de amonio o carbonato hidrógeno de amonio.

5 7. La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque comprende el éter de celulosa esterificado dispersado y uno o más polímeros diferentes de un éter de celulosa esterificado, siempre que el éter de celulosa esterificado
10 dispersado sea al menos 50 por ciento del peso total de los polímeros en la composición acuosa.

 8. La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque adicionalmente comprende al menos un adyuvante
15 seleccionado a partir del grupo que consiste de dispersantes, plastificadores, agentes gelificantes, auxiliares que forman película, agentes colorantes, pigmentos, opacificantes, mejoradores del sabor y gusto, y antioxidantes.

 9. La composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque comprende al menos 10 por ciento en peso de succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa dispersado que es parcialmente neutralizado con carbonato de amonio o carbonato hidrógeno de amonio, con base en el peso total de la
20 composición acuosa, d90 de las partículas de succinato de
25

acetato de hidroxipropil metilcelulosa dispersadas siendo de hasta 5 micrómetros y el d50 de las partículas de succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa dispersadas es de hasta 3 micrómetros.

5 10. Un proceso para producir la composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque comprende las etapas de

 triturar, en la presencia de un diluyente acuoso, un éter de celulosa esterificado que comprende (i) grupos de
10 la fórmula $-C(O)-R-COOH$ o (ii) una combinación de grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$, en donde R es un grupo hidrocarburo alifático o aromático divalente, y

 mezclar una sal de amonio de ácido carbónico, ácido
15 fórmico o ácido acético y opcionalmente uno o más adyuvantes con el éter de celulosa esterificado antes, durante, o después de la trituración del éter de celulosa esterificado para neutralizar al menos una parte de los grupos

$-C(O)-R-COOH$,

20 en donde el diluyente acuoso, éter de celulosa esterificado, sal de amonio del ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético y el(los) adyuvante(s) opcionales son agregados en tales cantidades que el peso del éter de celulosa esterificado es al menos 10 por ciento en peso, con
25 base en el peso total de la composición acuosa.

11. Un proceso para producir la composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque comprende las etapas de

5 fusionar a) un éter de celulosa esterificado que comprende (i) grupos de la fórmula

$-C(O)-R-COOH$ o (ii) una combinación de grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$, en donde R es un grupo hidrocarburo alifático o aromático divalente,

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

agregar c) una sal de amonio de ácido carbónico, ácido fórmico o ácido acético, y opcionalmente d) uno o más adyuvantes antes, durante, o después de la etapa de emulsificación del éter de celulosa esterificado fundido en el diluyente acuoso para neutralizar al menos una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$,

15

en donde los componentes a), b), c) y opcionalmente d) son agregados en tales cantidades que el peso del éter de celulosa esterificado es al menos 10 por ciento en peso, con base en el peso total de la composición acuosa, y

20

enfriar la emulsión para formar una dispersión acuosa.

12. Una forma de dosificación, caracterizada porque es recubierta con un recubrimiento preparado a partir de la

25

composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

13. Una cubierta de cápsula, caracterizada porque es elaborada a partir de la composición acuosa de conformidad
5 con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

14. Una cápsula caracterizada porque comprende una cubierta de cápsula de conformidad con la reivindicación 13 y que comprende además un fármaco o un suplemento nutricional o alimenticio o una combinación de los mismos.

10 15. Un proceso para producir una cubierta de cápsula, caracterizada porque comprende las etapas de

proporcionar la composición acuosa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

pre-calentar pernos de moldeo a una temperatura
15 superior que la composición acuosa,

sumergir los pernos de moldeo pre-calentados en la composición acuosa,

formar una película en tales pernos de moldeo retirando tales pernos de tal composición acuosa, y

20 secar la película sobre los pernos de moldeo.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición acuosa que comprende al menos 10 por ciento en peso de un éter de celulosa esterificado dispersado, con base en el peso
5 total de la composición acuosa, en donde el éter de celulosa esterificado comprende

(i) grupos de la fórmula $-C(O)-R-COOH$ o

(ii) una combinación de grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula

10 $-C(O)-R-COOH$,

R siendo un grupo hidrocarburo alifático o aromático divalente, y

al menos una parte de los grupos $-C(O)-R-COOH$ son neutralizados con una sal de amonio de ácido carbónico, ácido
15 fórmico o ácido acético, y

en donde el d90 de las partículas de éter de celulosa esterificado dispersado es hasta 10 micrómetros, d90 siendo el diámetro donde 90 por ciento en masa de las partículas tienen un diámetro equivalente menor y el otro 10
20 por ciento en masa tiene un diámetro equivalente superior,

es útil para preparar formas de dosificación recubiertas que incluyen tabletas, cápsulas y otros, o para la formación de cubiertas de cápsulas.