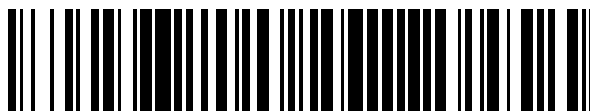


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 137**

51 Int. Cl.:

C07C 227/42 (2006.01)

C07C 229/64 (2006.01)

A61K 31/606 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2011** **E 11769801 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015** **EP 2614045**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácido 5-aminosalicílico cristalino**

30 Prioridad:

10.09.2010 EP 10176224

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

13.01.2016

73 Titular/es:

PHARMAZELL GMBH (100.0%)
Rosenheimer Str. 43
83064 Raubling, DE

72 Inventor/es:

GAAB, STEFAN;
HARTUNG, ALEXANDER y
AIGNER, ARNO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 556 137 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de ácido 5-aminosalicílico cristalino

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido 5-aminosalicílico cristalino con densidad aparente especialmente alta.

10 **Antecedentes de la invención**

Los ácidos aminosalicílicos se usan ya desde hace tiempo como principios activos en fármacos. Así se usa el ácido 4-aminosalicílico (ácido para-aminosalicílico, PAS; IUPAC: ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico) desde los años 1940 como antibiótico en el tratamiento de la tuberculosis y como fármaco en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales (*inflammatory bowel diseases*, IBD) tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. En el caso de la colitis ulcerosa se trata de una inflamación recurrente de manera crónica del intestino grueso con etiología no conocida, que va acompañada con hiperemia, hinchamiento y ulceraciones de la mucosa y submucosa. Se observa un desarrollo progresivo de manera discontinua o continua que está caracterizado por empeoramientos y remisiones no previsibles. La enfermedad de Crohn (*Enteritis regionalis*) es igualmente una inflamación crónica de génesis incierta que, sin embargo, puede afectar a toda la zona intestinal con localización principal en el intestino delgado inferior y/o el intestino grueso. Es típico a este respecto un ataque segmentado, en el que están afectadas todas las capas de pared y puede producirse con frecuencia una formación de fistulas y abscesos.

El ácido 5-aminosalicílico (5-ASA, mesalazina o también denominado mesalamina) se usa para el tratamiento de una colitis ulcerosa activa de débil a media.

La acción farmacológica se basa a este respecto en efectos tópicos con la mucosa intestinal.

Para conseguir la acción de protección farmacológica se administra el 5-ASA en dosis de >3 g/día. El ácido 5-aminosalicílico se usa con el objetivo de una alta biodisponibilidad en distintas formas farmacéuticas como formulaciones altamente dosificadas: a esto pertenecen supositorios, enemas, bolsitas con microgránulos y comprimidos. Especialmente para la preparación de formulaciones altamente dosificadas en forma de comprimidos es adecuado un ácido 5-aminosalicílico con alta densidad aparente.

En el documento WO-A-01/96280 se describe la preparación de ácido 5-aminosalicílico por medio de un procedimiento electroquímico a temperaturas especialmente bajas, mediante las cuales pudieron conseguirse ventajas para la preparación. Posteriormente a una etapa electroquímica (reducción electroquímica) se aísla a este respecto un producto bruto que tras una etapa de purificación se convierte en un producto puro cristalino, de manera correspondiente a las especificaciones de las farmacopeas con respecto a la calidad química. De manera correspondiente a los requerimientos de la respectiva preparación galénica se realiza a continuación la conversión del producto bruto mediante cristalización en el producto puro en distintas condiciones de cristalización.

Según el estado de la técnica se sabe que además de la duración de precipitación en particular la temperatura y la concentración tienen una gran influencia sobre la formación de los tamaños de cristal. El uso de distintas condiciones de cristalización conduce como consecuencia a distintas distribuciones de grano y materiales de distinta densidad. Por ejemplo se obtienen a baja temperatura de cristalización principalmente cristales más finos, a temperatura más alta más bien cristales más gruesos. A este respecto crecen los cristales gruesos, mientras que los cristales pequeños se disuelven, tal como corresponde también a las normas para el comportamiento de sustancias en procesos de cristalización. Esto puede detectarse de acuerdo con el estado de la técnica con el microscopio óptico (véanse la figura 1 y la figura 2).

En la cristalización del ácido 5-aminosalicílico se forman en distintas condiciones de temperatura básicamente cristales en forma de aguja en distintas distribuciones de grano.

Por ejemplo se obtienen cristales finos a bajas temperaturas según lo esperado y a altas temperaturas cristales gruesos. La cristalización puede realizarse a partir de una disolución acuosa con adición en la cantidad del 0 % al 100 % en peso de la disolución acuosa de ASA de un disolvente polar prótico o aprótico, miscible con agua. Como disolvente pueden usarse acetona, etanol, metanol o iso-propanol. El intervalo de temperatura que va a usarse se encuentra entre 25 °C y 150 °C.

Los cristales en forma de aguja presentan en general una densidad aparente y densidad de masa apisonada baja, ya que las agujas se enganchan de manera condicionada por su estructura y no pueden empaquetarse de manera ideal, tal como puede mostrarse en el ejemplo de dos fracciones cristalinas en forma de aguja con distinta distribución de grano en la figura 3 y figura 4. La estructura de aguja origina también un mal comportamiento de flujo que tiene desventajas para el procesamiento galénico.

Hagsten *et al.*: "Identifying sources of batch to batch variation in processability", Powder Technology, Elsevier Sequoia, Lausanne, CH, vol. 183, n.º 2, 18 de marzo de 2008 (18-03-2008), páginas 213-219, divulgan 5-ASA con una densidad después de la compresión de hasta 568 g/l (tabla 1), preparado mediante extrusión. La densidad después de la compresión se define como masa de la unidad de volumen de un polvo tras aplicación de una determinada presión de compresión. Las distintas cargas producidas tienen un tamaño de grano promedio de aproximadamente 10 μm a 14 μm . Además se divulga el uso como principio activo farmacéutico.

El documento WO 2004/093884 divulga 5-ASA preparado mediante molienda en seco. Además se divulga el uso como principio activo farmacéutico frente a la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

El documento EP 2172193 divulga la preparación de 5-ASA (mesalamina) mediante la preparación de una suspensión y molienda en húmedo posterior. Además se divulga el uso como principio activo farmacéutico.

El documento WO 2008/013416 divulga la preparación de 5-ASA (mesalazina) mediante dispersión de 5-ASA en un disolvente y molienda en húmedo posterior. Además se divulga el uso como principio activo farmacéutico.

Sirola I., *et al.*: "Effect of crystal size and shape on bulk density of pharmaceutical powders", en Journal of Crystal Growth, Elsevier, Amsterdam, NL, volumen 181, n.º 4, 1 de noviembre de 1997, páginas 403-409 divulgan un 5-ASA con una distribución de grano (en μm , medida mediante difracción de rayo láser) de $D_{10} = 10,1$, $D_{50} = 39,1$ y $D_{90} = 86,0$, así como una densidad aparente de 0,530 g/ml.

Breve descripción de la invención

Un objetivo de la presente invención era, por consiguiente, proporcionar un procedimiento, con el que pudiera obtenerse un 5-ASA cristalino, que con respecto a su densidad aparente cumpliera los requerimientos de una alta capacidad de dosificación y biodisponibilidad en caso de uso como principio activo en correspondientes formas farmacéuticas.

Se encontró ahora en la cristalización de ácido 5-aminosalicílico sorprendentemente que partiendo de un 5-ASA con estructura cristalina gruesa pueden obtenerse cristales con densidades aparentes altas inusuales mediante una etapa de trituración, mediante la cual se ve influida la proporción de anchura con respecto a la longitud de los cristales. Este efecto inesperado se consigue mediante la adaptación de la temperatura de cristalización a la concentración del sustrato y los tiempos de precipitación por ejemplo en el disolvente, agua, en combinación con una etapa de trituración técnica de procedimiento en el estado de la suspensión durante o tras finalizar la cristalización de una calidad de partida adecuada (véase la figura 9). La trituración puede realizarse tal como se muestra en la figura 9 desde un recipiente en un recipiente patrón o sin embargo puede realizarse también en un circuito para ahorrar el recipiente adicional.

El ajuste de la temperatura de cristalización favorece principalmente el crecimiento longitudinal de los cristales. De acuerdo con la invención mediante la etapa de la molienda de húmedo se ajusta la proporción de anchura con respecto a longitud de modo que partiendo de una distribución de partículas especialmente gruesa puede conseguirse una densidad aparente y/o densidad de masa apisonada alta. Para ello es necesario obtener un material de partida grueso mediante ajuste de los parámetros de cristalización necesarios de modo que la molienda muestre el efecto deseado.

De manera correspondiente a esto, la presente invención se refiere al procedimiento descrito en las reivindicaciones para la preparación del ácido 5-aminosalicílico.

La invención comprende por consiguiente los siguientes puntos:

1. Procedimiento para la preparación de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) cristalino con una densidad aparente de 300 g/l a 700 g/l y una distribución de grano de $X(10) = 1 \mu\text{m} - 30 \mu\text{m}$, $X(50) = 15 \mu\text{m} - 60 \mu\text{m}$, $X(90) = 35 \mu\text{m} - 220 \mu\text{m}$, que comprende las siguientes etapas:

(i) cristalizar 5-ASA a partir de una disolución acuosa con o sin adición de un disolvente polar aprótico o prótico miscible con agua en el intervalo de concentración del 0 % al 100 % p/p, a una temperatura de 25 °C a 150 °C y un valor de pH de 3,0 a 5,0 con formación de una suspensión de 5-ASA y
(ii) moler en húmedo la suspensión en un homogeneizador.

1a. Procedimiento según el punto 1, caracterizado por que el 5-ASA presenta una densidad de masa apisonada de 510 g/l a 900 g/l.

2. Procedimiento según el punto 1, caracterizado por que la cristalización se realiza a una temperatura de 60 °C a 120 °C.

3. Procedimiento según el punto 1, caracterizado por que la cristalización se realiza a una temperatura de 75 °C a 115 °C.

4. Procedimiento según el punto 1, caracterizado por que la cristalización se realiza a una temperatura de 90 °C a 110 °C.
5. Procedimiento según uno cualquiera de los puntos 1 a 4, caracterizado por que el valor de pH en la cristalización asciende a de 3,5 a 4,5.
6. Procedimiento según uno cualquiera de los puntos 1 a 5, caracterizado por que el disolvente prótico es acetona, metanol, etanol, iso-propanol o mezclas de los mismos.
7. Procedimiento según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, caracterizado por que en la molienda en húmedo la suspensión presenta una temperatura de <50 °C.
8. Procedimiento según uno cualquiera de los puntos 1 a 7, caracterizado por que la molienda en húmedo se realiza por medio de un molino Suprator o Ytron con velocidades de flujo que corresponden a una contrapresión de 1 a 10 bar.
9. Procedimiento según el punto 8, caracterizado por que la molienda en húmedo se realiza con velocidades de flujo que corresponden a una contrapresión de 6 a 9 bar.
10. Procedimiento según uno cualquiera de los puntos 1 a 9, caracterizado por que éste comprende otra etapa (iii) de enfriamiento de la suspensión.
11. Procedimiento según uno cualquiera de los puntos 1 a 10, caracterizado por que éste comprende otra etapa (iv) de separación de los cristales de 5-ASA del agua madre.
12. Procedimiento según el punto 11, caracterizado por que la separación se realiza por medio de centrifugación.
13. Procedimiento según uno cualquiera de los puntos 1 a 12, caracterizado por que éste comprende otra etapa (v) de secado de los cristales de 5-ASA.

El 5-ASA preparado mediante el procedimiento de acuerdo con la invención está caracterizado por los siguientes puntos:

- (i) por una densidad aparente de 300 g/l a 700 g/l, y una distribución de grano de $X(10) = 1 \mu\text{m} - 30 \mu\text{m}$, $X(50) = 15 \mu\text{m} - 60 \mu\text{m}$, $X(90) = 35 \mu\text{m} - 220 \mu\text{m}$,
- (ii) por una densidad de masa apisonada de 510 g/l a 900 g/l,
- (iii) ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) según el punto (i), caracterizado por una densidad aparente de 300 g/l a 700 g/l, una densidad de masa apisonada de 510 g/l a 900 g/l y una distribución de grano de $X(10) = 1 \mu\text{m} - 30 \mu\text{m}$, $X(50) = 15 \mu\text{m} - 60 \mu\text{m}$, $X(90) = 35 \mu\text{m} - 220 \mu\text{m}$.
- (iv) Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) según el punto (i), caracterizado por una densidad aparente de 300 g/l a 400 g/l.
- (v) Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) según el punto (iii), caracterizado por una densidad de masa apisonada de 510 g/l a 700 g/l.
- (vi) Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) según el punto (iii), caracterizado por una distribución de grano de $X(10) = 3 \mu\text{m} - 20 \mu\text{m}$, $X(50) = 15 \mu\text{m} - 45 \mu\text{m}$, $X(90) = 50 \mu\text{m} - 100 \mu\text{m}$, preferentemente por una distribución de grano de $X(10) = 3 \mu\text{m} - 5 \mu\text{m}$, $X(50) = 35 \mu\text{m} - 40 \mu\text{m}$, $X(90) = 90 \mu\text{m} - 100 \mu\text{m}$.
- (vii) Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) según el punto (iii), caracterizado por una densidad aparente de 300 g/l a 400 g/l, una densidad de masa apisonada de 510 g/l a 700 g/l y una distribución de grano de $X(10) = 3 \mu\text{m} - 20 \mu\text{m}$, $X(50) = 15 \mu\text{m} - 45 \mu\text{m}$, $X(90) = 50 \mu\text{m} - 100 \mu\text{m}$, preferentemente por una distribución de grano de $X(10) = 3 \mu\text{m} - 5 \mu\text{m}$, $X(50) = 35 \mu\text{m} - 40 \mu\text{m}$, $X(90) = 90 \mu\text{m} - 100 \mu\text{m}$.
- (viii) Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) según el punto (iii), caracterizado por una densidad aparente de 400 g/l a 500 g/l.
- (ix) Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) según el punto (iii), caracterizado por una densidad de masa apisonada de 600 g/l a 800 g/l.
- (x) Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) según el punto (iii), caracterizado por una densidad aparente de 400 g/l a 500 g/l, preferentemente por encima de 400 g/l a 500 g/l, una densidad de masa apisonada de 600 g/l a 800 g/l y una distribución de grano de $X(10) = 5 \mu\text{m} - 25 \mu\text{m}$, $X(50) = 25 \mu\text{m} - 50 \mu\text{m}$, $X(90) = 50 \mu\text{m} - 200 \mu\text{m}$, preferentemente mediante una distribución de grano de $X(10) = 7 \mu\text{m} - 10 \mu\text{m}$, $X(50) = 25 \mu\text{m} - 35 \mu\text{m}$, $X(90) = 80 \mu\text{m} - 90 \mu\text{m}$. Se divulgan además usos del 5-ASA preparado mediante el procedimiento de acuerdo con la invención: supositorios, enemas, bolsitas con microgránulos y comprimidos que comprenden el 5-ASA de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (i) a (x), el uso del 5-ASA de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (i) a (x) para la preparación de una forma farmacéutica seleccionada del grupo que está constituido por supositorios, enemas, bolsitas con microgránulos y comprimidos, una composición farmacéutica que comprende el 5-ASA de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (i) a (x), así como el ácido 5-aminosalicílico, tal como se define en uno o varios de los puntos (i) a (x), para su uso en la terapia y la profilaxis de una enfermedad que se selecciona del grupo

que está constituido por enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y tuberculosis.

Breve descripción de las figuras

- 5 La figura 1 muestra un registro de microscopía óptica de cristales obtenidos a temperaturas $<40^{\circ}\text{C}$ de ácido 5-aminosalicílico
La figura 2 muestra un registro de microscopía óptica de cristales obtenidos a temperaturas $>40^{\circ}\text{C}$ del mismo compuesto
La figura 3 y la figura 4 muestran ejemplos distribuciones de tamaño de partícula de dos fracciones cristalinas
10 distintas en forma de agujas gruesas, que se obtuvieron según el estado de la técnica mediante distinta conducción de la temperatura de la cristalización con distinta distribución de grano de acuerdo con la siguiente tabla 1:

Tabla 1: ejemplos de ácidos 5-aminosalicílicos cristalinos con distintas características físicas

Producto	Cristales finos en forma de aguja de 5-ASA	Cristales gruesos en forma de aguja de 5-ASA
densidad aparente	150 - 190 g/l	250 - 270 g/l
densidad de masa apisonada	300 - 390 g/l	450 - 480 g/l
distribución de tamaño de partícula	X (10) = 2 - 6 μm X (50) = 8 - 20 μm X (90) = 25 - 50 μm	X (10) = 10 - 15 μm X (50) = 50 - 60 μm X (90) = 200 - 220 μm

- 15 La figura 5 muestra la distribución de tamaño de partícula de 5-ASA con alta densidad aparente
La figura 6 muestra la distribución de tamaño de partícula de 5-ASA con extra-alta densidad aparente
La figura 7 muestra un registro de microscopía óptica de 5-ASA con alta densidad aparente
La figura 8 muestra un registro de microscopía óptica de 5-ASA con extra-alta densidad aparente
La figura 9 muestra una representación esquemática de la molienda en húmedo. A este respecto designa 1:
20 recipiente de cristalización, 2: molienda en húmedo, 3: recipiente patrón y 4: centrifugadora/secadora.
La figura 10 muestra el difractograma de láser de 5-ASA con extra-alta densidad aparente.
La figura 11 muestra el difractograma de láser de 5-ASA con alta densidad aparente.
La figura 12 muestra la circularidad de 5-ASA con extra-alta densidad.

25 Objeto de la invención

Un objeto de la presente invención es por tanto un procedimiento para la preparación de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) cristalino con una densidad aparente de 300 g/l a 700 g/l y una distribución de grano de $X(10) = 1\ \mu\text{m} - 30\ \mu\text{m}$, $X(50) = 15\ \mu\text{m} - 60\ \mu\text{m}$, $X(90) = 35\ \mu\text{m} - 220\ \mu\text{m}$, que comprende las siguientes etapas:

- (i) cristalizar 5-ASA a partir de una disolución acuosa de 5-ASA sin o con adición de disolventes polares próticos o apróticos en el intervalo de concentración del 0 % al 100 % p/p a una temperatura de 25°C a 150°C y un valor de pH de 3,0 a 5,0 con formación de una suspensión de 5-ASA y (ii) moler en húmedo la suspensión en un homogeneizador.

En una forma de realización de acuerdo con la invención se realiza la etapa de la recristalización del 5-ASA a una temperatura de 60°C a 120°C y en otra forma de realización a una temperatura de 75°C a 115°C así como en aún otra forma de realización a de 90°C a 110°C . En otra forma de realización preferente asciende el valor de pH en la cristalización a de 3 a 4,5.

El disolvente polar prótico se selecciona del grupo que está constituido por distintos alcoholes miscibles con agua tales como metanol, etanol, propanol, iso-propanol, butanol, iso-butanol, sec-butanol y terc-butanol o mezclas de los mismos. Se prefiere/se prefieren metanol, etanol y iso-propanol.

El disolvente polar aprótico se selecciona del grupo que está compuesto por cetonas miscibles con agua tales como acetona, 2-butanona, 2-pentanona y 3-pentanona o mezclas de las mismas. A este respecto se prefiere acetona.

Pueden usarse igualmente mezclas de al menos un disolvente polar prótico y al menos un disolvente polar aprótico. Se prefieren mezclas de acetona, metanol o/y etanol.

El ajuste de la temperatura de cristalización favorece principalmente el crecimiento longitudinal de los cristales, tal como pudo mostrarse anteriormente. Mediante la molienda en húmedo se ajusta entonces la proporción de anchura con respecto a longitud de los cristales de modo que partiendo de un material de partida grueso, que aún no muestra las propiedades deseadas, puede conseguirse una alta densidad aparente. Para ello es necesario obtener un material de partida grueso mediante ajuste del intervalo de concentración necesario del 2 % al 12 % p/p y de un intervalo de temperatura de 25°C a 150°C para conseguir mientras tanto o a continuación mediante la molienda en húmedo el efecto deseado. Con concentraciones crecientes de la disolución que va a cristalizarse debe aumentarse la temperatura para conseguir la proporción gruesa necesaria.

Un material de partida grueso adecuado es un 5-ASA cristalino, tal como se prepara en las condiciones de las etapas intermedias indicadas en los ejemplos 1 y 2 y sus propiedades cristalinas son iguales a las del 5-ASA cristalino grueso expuesto en la tabla 1.

- 5 La suspensión que contiene cristales 5-ASA presenta tras la etapa de la molienda en húmedo en una realización una temperatura de <150 °C, en otra realización de 25 °C a 100 °C.

Los dispositivos usados para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención para la molienda pueden estar constituidos por un sistema de rotor-estator, pudiendo presentar el rotor, que se designa también como la
10 herramienta, distintas formas y realizaciones.

La particularidad de la etapa de molienda en húmedo de acuerdo con la invención consiste en que para ello en este proceso no se usan molinos en el sentido clásico, sino aparatos o dispositivos que pueden obtenerse en el mercado como homogeneizadores y por medio de los cuales puede obtenerse de manera sorprendente el efecto deseado de
15 acuerdo con la invención mediante la superposición de distintos efectos físicos, cuya influencia en su totalidad no puede calcularse previamente o de otra manera no puede predecirse.

La técnica de la homogeneización se basa en el uso de la distensión de alta presión en líquidos, que tritura posteriormente las partículas previamente dispersadas. El resultado son dispersiones estables para diversas aplicaciones. El producto recorre la bomba de alta presión, se compacta y a continuación se distiende de nuevo en la válvula homogeneizadora. La entrada de energía mecánica asociada a esto produce las propiedades de producto
20 deseadas.

Sin querer estar unido a ninguna teoría puede suponerse que los efectos físicos pueden considerarse como superposiciones de cizallamiento de múltiples etapas en campos de cizallamiento hidrodinámicos, fuerzas oscilantes de alta frecuencia, mezclado intenso de la fase líquida y sólida y un establecimiento de presión.
25

Los parámetros de molienda en la molienda en húmedo pueden ajustarse mediante el ajuste de la presión entre 0 y 20 bar, por ejemplo de 4 a 15 bar, de modo que se consiga el efecto deseado. Preferentemente pueden usarse para ello homogeneizadores Suprator o Ytron, sin embargo son adecuados para los fines de la invención también otros homogeneizadores que pueden obtenerse en el comercio y molinos en línea.
30

Los homogeneizadores adecuados son por ejemplo un homogeneizador de la serie Ytron-Z, fabricado por la empresa Ytron Process Technology GmbH & Co., KG (Bad Endorf, Alemania, www.ytron.die) o un homogeneizador de la serie Suprator-S, fabricado por BWS Technologie GmbH (Grevenbroich, Alemania, www.suprator.com). Estos homogeneizadores (reactores) comprenden hasta cinco, preferentemente hasta tres conjuntos de rotor/estator con distancia radial extremadamente baja. De una a varias fases líquidas así como las sustancias suspendidas en las mismas se conducen en un paso forzado por el laberinto de corona dentada de múltiples series (5 o 3 series).
35

La molienda en húmedo se realiza preferentemente por medio de un homogeneizador Suprator o Ytron con velocidades de flujo que corresponden a una contrapresión de 1 a 20 bar, preferentemente de 4 bar a 15 bar.
40

Preferentemente como etapas adicionales que siguen a las etapas (i) y (ii) son (iii) el enfriamiento de la suspensión obtenida mediante la etapa de trituración hasta temperatura ambiente (22 °C), eventualmente (iv) la separación de los cristales del agua madre, preferentemente mediante centrifugación, así como eventualmente (v) el secado del producto, por ejemplo en una secadora helicoidal, preferentemente a vacío a < 1000 mbar y 80 °C. Mediante el procedimiento de acuerdo con la invención se ha hecho posible obtener 5-ASA cristalino con densidades aparentes y/o densidades de masa apisonada altas.
45

Por consiguiente se divulga también un ácido 5-aminosalicílico cristalino que presenta una densidad aparente de 300 g/l - 700 g/l y que puede obtenerse en particular según el procedimiento de acuerdo con la invención descrito en el presente documento.
50

El 5-ASA obtenido de acuerdo con la invención presenta una densidad aparente de 300 g/l - 700 g/l, en una realización de 310 g/l - 600 g/l y en otra realización de 330 g/l - 500 g/l.
55

La densidad de masa apisonada del 5-ASA obtenido de acuerdo con la invención puede encontrarse en el intervalo de 510 g/l-900 g/l, en una realización en el intervalo de 550 g/l - 800 g/l y en otra realización en el intervalo de 600 g/l - 700 g/l.
60

La distribución de tamaño de grano del 5-ASA obtenido de acuerdo con la invención se encuentra en los intervalos $X(10) = 1 \mu\text{m} - 30 \mu\text{m}$, $X(50) = 15 \mu\text{m} - 60 \mu\text{m}$, $X(90) = 35 \mu\text{m} - 220 \mu\text{m}$, en una realización en los intervalos $X(10) = 3 \mu\text{m} - 20 \mu\text{m}$, $X(50) = 15 \mu\text{m} - 45 \mu\text{m}$, $X(90) = 50 \mu\text{m} - 100 \mu\text{m}$, en otra realización $X(10) = 5 \mu\text{m} - 25 \mu\text{m}$, $X(50) = 25 \mu\text{m} - 50 \mu\text{m}$, $X(90) = 50 \mu\text{m} - 200 \mu\text{m}$, en otra realización en los intervalos $X(10) = 3 \mu\text{m} - 5 \mu\text{m}$, $X(50) = 35 \mu\text{m} - 40 \mu\text{m}$, $X(90) = 90 \mu\text{m} - 100 \mu\text{m}$ así como en otra realización en los intervalos $X(10) = 7 \mu\text{m} - 10 \mu\text{m}$, $X(50) = 25 \mu\text{m} - 35 \mu\text{m}$.
65

μm , $X(90) = 80 \mu\text{m} - 90 \mu\text{m}$.

La densidad aparente y la densidad de masa apisonada se miden a este respecto según los procedimientos conocidos por el experto, tal como se han descrito en la monografía de USP ("United States Pharmacopeia", Farmacopea estadounidense), por ejemplo USP 27, vol. 1, pág. 226 a 227, 1 de mayo de 2009 - 30 de abril de 2010, densidad aparente 616, procedimiento 1, densidad de masa apisonada 616, procedimiento 2. La medición de la distribución de grano se realiza según las especificaciones de la Farmacopea europea, suplemento 6.6, capítulo 2.9.31 "Particle Size Analysis by Laser Light Diffraction" pág. 5103 - 5107.

Por consiguiente se divulga un ácido 5-aminosalicílico cristalino, caracterizado por una densidad aparente de 300 g/l a 700 g/l, una densidad de masa apisonada de 510 g/l a 900 g/l, y una distribución de grano $X(10) = 1 \mu\text{m} - 30 \mu\text{m}$, $X(50) = 15 \mu\text{m} - 60 \mu\text{m}$, $X(90) = 35 \mu\text{m} - 220 \mu\text{m}$.

Además se divulga un ácido 5-aminosalicílico cristalino, caracterizado por una densidad aparente de 300 g/l a 400 g/l, una densidad de masa apisonada de 510 g/l a 700 g/l, y una distribución de grano $X(10) = 3 \mu\text{m} - 5 \mu\text{m}$, $X(50) = 35 \mu\text{m} - 40 \mu\text{m}$, $X(90) = 90 \mu\text{m} - 100 \mu\text{m}$, tal como se ha representado a modo de ejemplo en la figura 5 y figura 7.

Además se divulga un ácido 5-aminosalicílico cristalino, caracterizado por una densidad aparente de 400 g/l a 500 g/l, una densidad de masa apisonada de 600 g/l a 800 g/l, y una distribución de grano $X(10) = 7 \mu\text{m} - 10 \mu\text{m}$, $X(50) = 25 \mu\text{m} - 35 \mu\text{m}$, $X(90) = 80 \mu\text{m} - 90 \mu\text{m}$, tal como se ha mostrado a modo de ejemplo en la figura 6 y figura 8.

Los cristales se describen mediante su distribución de láser, la imagen de microscopía óptica y la proporción de anchura con respecto a longitud que pueden determinarse por ejemplo por medio de análisis de imagen con ayuda de Malvern Symex FPIA 3000. La proporción de anchura con respecto a la longitud (A/L; proporción de aspecto) se expresa mediante un número proporcional. En el caso del 5-ASA obtenido de acuerdo con la invención con extra-alta densidad aparente se encuentra la proporción principal de los cristales en una proporción de A/L de 0,5. Además se calcula la proporción de anchura con respecto a la longitud de A/L de 1:2. En caso del 5-ASA de acuerdo con la invención con alta densidad aparente se encuentra la proporción de anchura con respecto a longitud en 0,36 y con ello corresponde a una proporción de anchura con respecto a longitud de 1:3. Las distintas proporciones de anchura con respecto a longitud de las fracciones cristalinas de 5-ASA obtenidas de acuerdo con la invención con densidad aparente alta y extra-alta producen las distintas densidades aparentes y densidades de masa apisonada así como las distribuciones de tamaño de grano de distintas amplitudes, que pueden observarse en los difractogramas de láser de acuerdo con la figura 10 y figura 11.

El valor de medición de la circularidad describe la desviación de la forma cristalina de la forma esférica ideal. El valor de 1 corresponde a una esfera ideal. El valor de casi 0,8 para la circularidad del 5-ASA obtenido de acuerdo con la invención con extra-alta densidad aparente muestra que la forma de los cristales está esencialmente más próxima a una forma esférica que a una estructura en forma de aguja. Esto demuestra a su vez la densidad aparente y densidad de masa apisonada alta, la distribución de tamaño de grano comparativamente estrecha y la procesabilidad galénica favorable resultante de esto, como en este caso la circularidad del 5-ASA de acuerdo con la invención con densidad extremadamente alta, medida con Malvern Sysmex FPIA 3000 de acuerdo con la figura 12.

Los cristales de 5-ASA presentan en una forma de realización una proporción de anchura con respecto a longitud de 1:1,8 a 1:2,2, en otra forma de realización de 1:2.

Los cristales de 5-ASA presentan en otra forma de realización una circularidad de 0,7 a 0,85.

Las formas de dosificación farmacéuticas tales como supositorios, enemas, bolsitas con microgránulos y comprimidos, que comprenden el 5-ASA cristalino divulgado, forman otro objeto de la presente divulgación.

Además, el uso del 5-ASA cristalino divulgado para la preparación de supositorios, enemas, bolsitas con microgránulos y comprimidos representa otro objeto de la presente divulgación.

Una composición farmacéutica que comprende el 5-ASA cristalino divulgado forma igualmente otros objeto de la presente divulgación.

Otro objeto de la presente divulgación es ácido 5-aminosalicílico cristalino para su uso en la terapia y profilaxis de una enfermedad que se selecciona del grupo que está constituido por enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y tuberculosis.

La presente invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos, sin limitarse sin embargo a éstos.

Ejemplos

Ejemplo 1:

- 5 Aproximadamente 600 kg de mesalazina (ácido 5-aminosalicílico) en bruto se suspenden en 2000 l de agua potable y se ajusta la suspensión a aproximadamente 30 °C con ácido clorhídrico hasta pH <1. A este respecto se lleva a disolución la mesalazina como clorhidrato. La disolución se trata con cuidado con 17 kg de carbón activo. Tras la separación por filtración del carbón activo se ajusta la disolución transparente a 90 °C - 110 °C mediante adición de base lentamente hasta un valor de pH de 3,5 a 4. A este respecto cristaliza el ácido 5-aminosalicílico en cristales
- 10 gruesos, que se muelen entonces a <50 °C o bien en el recorrido o en el circuito por medio de un homogeneizador adecuado a 10 bar en el estado de la suspensión. Como herramienta de trituración sirve un Suprator de tres etapas de la serie S 300.7.4 (fabricante BWS Technologie, véase anteriormente), que presenta una rueda de distribución de tres hojas en la primera etapa de rotor y una anchura de hendidura de 0,3 mm entre rotores y estatores. El Suprator se hace funcionar con un caudal de 13 a 19 toneladas/hora y un consumo de potencia de 72 a 85 Ah.

Características de las proporciones de rotor y estator en el Suprator:

Rotor 1 / Estator 1	Rotor 2 / Estator 2	Rotor 3 / Estator 3
Rueda de distribución de tres hojas / círculo de orificio 3 mm	Anchura de ranura 7 mm / círculo de orificio 2 mm	Anchura de ranura 4 mm / círculo de orificio 1 mm

- Opcionalmente puede usarse un homogeneizador Ytron (fabricante Ytron Process Technology, véase anteriormente) de la serie Z45.00 con una herramienta de rotor-estator de tres etapas con una anchura de hendidura de 0,4 mm y anchuras de ranura de las herramientas de rotor y estator de 1,5 mm con el mismo caudal que el del aparato Suprator indicado anteriormente con 45 Ah de consumo de potencia. La anchura de ranura del 3^{er} estator asciende en el homogeneizador Ytron usado a 1 mm en lugar de 1,5 mm de los estatores 1 y 2.
- 25 Tras la molienda se comprueba otra vez el valor de pH de la suspensión y eventualmente se ajusta posteriormente, se enfría la suspensión hasta temperatura ambiente y se separa por medio de una centrifugadora del agua madre y se lava posteriormente. El producto se seca en una secadora helicoidal a vacío [500 - 1000 mbar/ 40-80 °C]. El rendimiento asciende a aproximadamente 450 kg de producto puro.

Ejemplo 2:

- Aproximadamente 600 kg de mesalazina (ácido 5-aminosalicílico) en bruto se suspenden en 2000 l de agua potable y se ajusta la suspensión obtenida a aproximadamente 30 °C con ácido clorhídrico hasta pH <1. A este respecto se lleva a disolución la mesalazina como clorhidrato. La disolución se trata con cuidado con 17 kg de carbón activo.
- 35 Tras la separación por filtración del carbón activo se calienta la disolución transparente hasta 70 °C - 110 °C, preferentemente de 80 °C a 90 °C, y se ajusta mediante adición de base lentamente al valor de pH de 3,5 a 4. A este respecto cristaliza el ácido 5-aminosalicílico con bajo número de revoluciones del agitador en cristales algo más pequeños que en el ejemplo 1, que se muelen entonces a <50 °C o bien en el recorrido o en el circuito por medio de una herramienta de trituración descrita anteriormente a 10 bar en un molino adecuado en el estado de la suspensión. Como herramienta de trituración se usan los homogeneizadores Suprator o Ytron descritos en el ejemplo 1.

- Tras la molienda se comprueba otra vez el valor de pH de la suspensión y eventualmente se ajusta posteriormente, se enfría la suspensión hasta temperatura ambiente y se separa por medio de una centrifugadora del agua madre y se lava posteriormente. El producto se seca en una secadora helicoidal a vacío [500 - 1000 mbar/ 40-80 °C]. El rendimiento asciende a aproximadamente 450 kg de producto puro.

- Las propiedades de los ácidos 5-aminosalicílicos cristalinos obtenidos en los ejemplos 1 y 2 se comparan en la tabla 2 con aquéllas de correspondientes productos habituales en el comercio (5-ASA finamente cristalino y 5-ASA cristalino grueso).

Tabla 2: Comparación de distintos ácidos 5-aminosalicílicos cristalinos

Producto	Cristales finos de 5-ASA *)	Cristales gruesos de 5-ASA *)	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Densidad aparente [g/l]	150 - 190	250 - 270	400 - 500	300 - 400
Densidad de masa apisonada [g/l]	300 - 390	450 - 480	600 - 800	510 - 700
Distribución de tamaño de grano [mm]	X(10) = 2-6 X(50) = 8-20 X(90) = 25-50	X(10) = 10 - 15 X(50) = 50 - 60 X(90) = 200 - 220	X(10) = 7 - 10 X(50) = 25 - 35 X(90) = 80 - 90	X(10)=3 - 5 X(50)= 15 - 45 X(90)= 90 -100
*) 5-ASA finamente cristalino y 5-ASA cristalino grueso son productos de comparación de acuerdo con el estado de la técnica				

- Tal como es evidente a partir de la tabla 2, los ácidos 5-aminosalicílicos cristalinos de acuerdo con la invención preparados de acuerdo con la invención presentan densidades de masa apisonada y densidades aparentes más altas que los ácidos 5-aminosalicílicos cristalinos que están a disposición hasta ahora, 5-ASA finamente cristalino y 5-ASA cristalino grueso de acuerdo con el estado de la técnica. Los ácidos 5-aminosalicílicos cristalinos de acuerdo con la invención son adecuados por consiguiente de manera excelente para la preparación de fármacos, en particular en forma de comprimidos, con alta concentración de principio activo.
- 5

Aplicabilidad industrial

- 10 La invención permite la fabricación de ácido 5-acetilsalicílico con densidad aparente especialmente alta, lo que permite dosificaciones altas y biodisponibilidades como principio activo en correspondientes formas farmacéuticas, en particular en forma de comprimidos.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) cristalino que presenta una densidad aparente de 300 g/l a 700 g/l y una distribución de grano de $X(10) = 1 \mu\text{m} - 30 \mu\text{m}$, $X(50) = 15 \mu\text{m} - 60 \mu\text{m}$, $X(90) = 35 \mu\text{m} - 220 \mu\text{m}$, que comprende las siguientes etapas:
5
 (i) cristalizar 5-ASA a partir de una disolución acuosa de 5-ASA sin o con adición de disolventes polares próticos o apróticos en el intervalo de concentración del 0 % al 100 % a una temperatura de 25 °C a 150 °C y un valor de pH de 3,0 a 5,0 con formación de una suspensión de 5-ASA y
10
 (ii) moler en húmedo la suspensión en un homogeneizador.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el 5-ASA presenta una densidad de masa apisonada de 510 g/l a 900 g/l.
15
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** la cristalización se realiza a una temperatura de 60 °C a 120 °C.
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** éste comprende otra etapa (iii) de enfriamiento de la suspensión.
20
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** éste comprende otra etapa (iv) de separación de los cristales de 5-ASA del agua madre.
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** éste comprende otra etapa (v) de secado de los cristales de 5-ASA.
25



FIG. 1

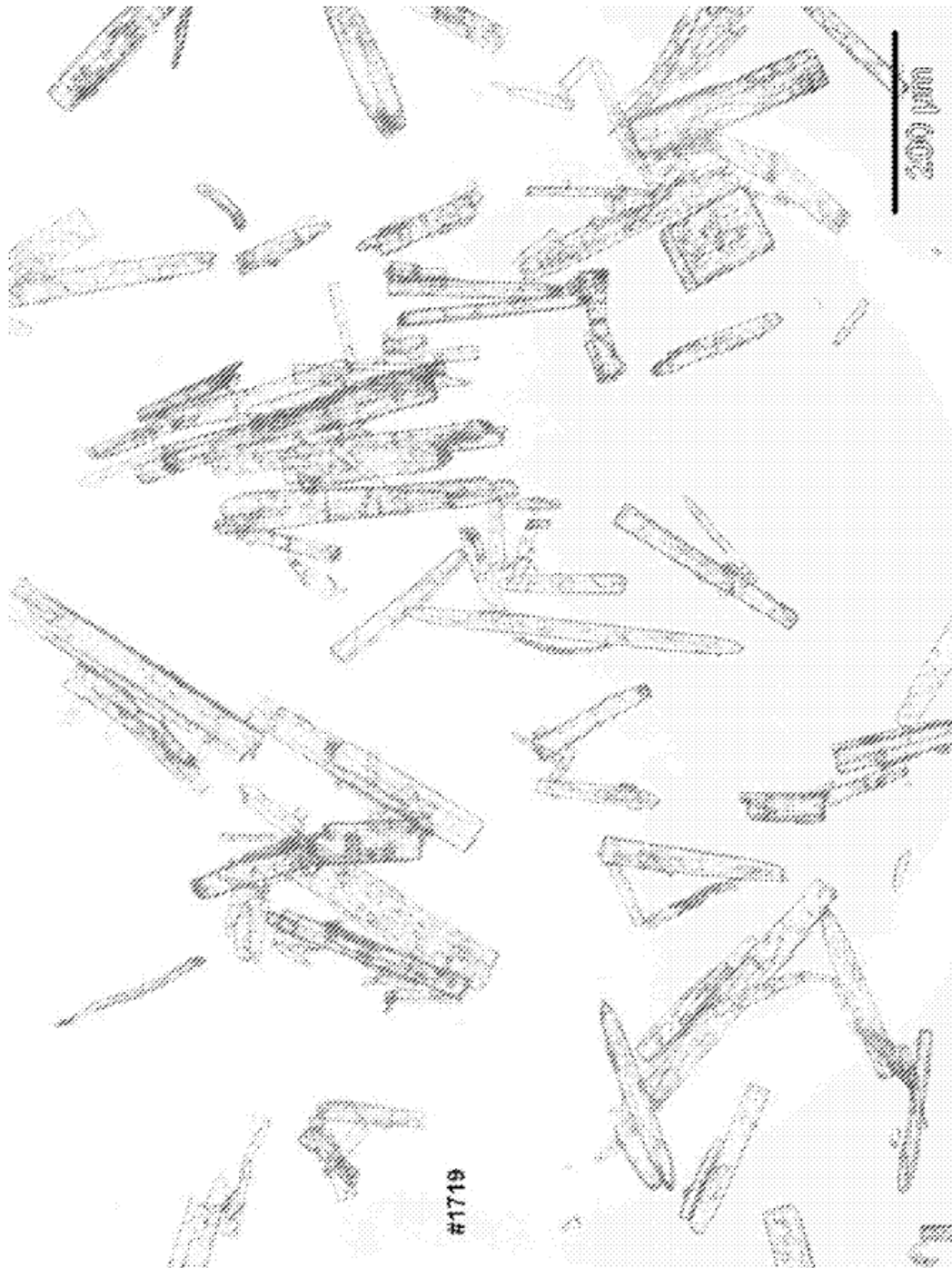


FIG. 2

HELOS (H1315) & RODOS, R3: 0,5/0,9...175 μm
 evaluación: WINDOX 5.2.0.0, *HRLD*

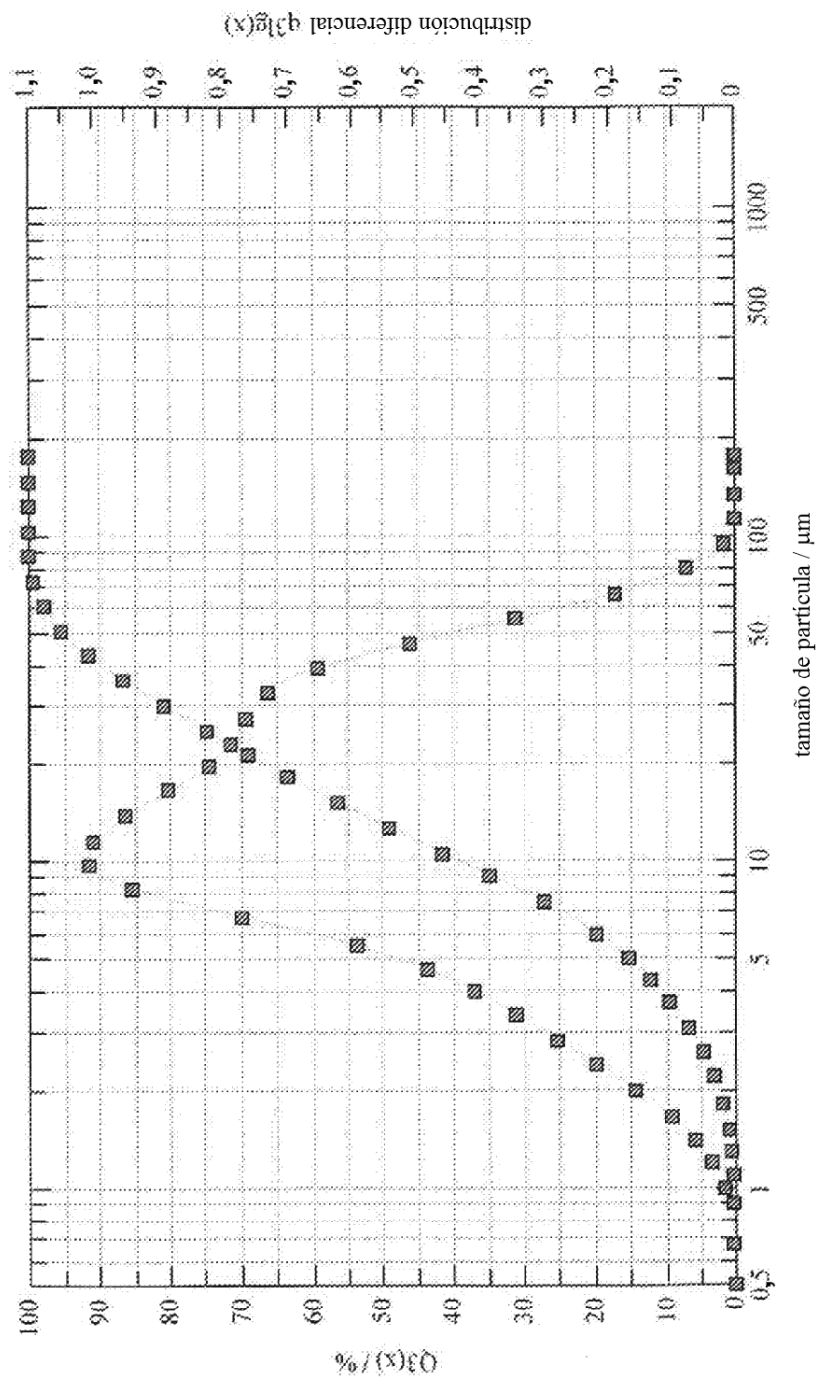


FIG. 3

HELOS (H1315) & RODOS, RS: 0,5/4,5...875 μm
 evaluación: WINDOX 5.2.0.0, HRLD

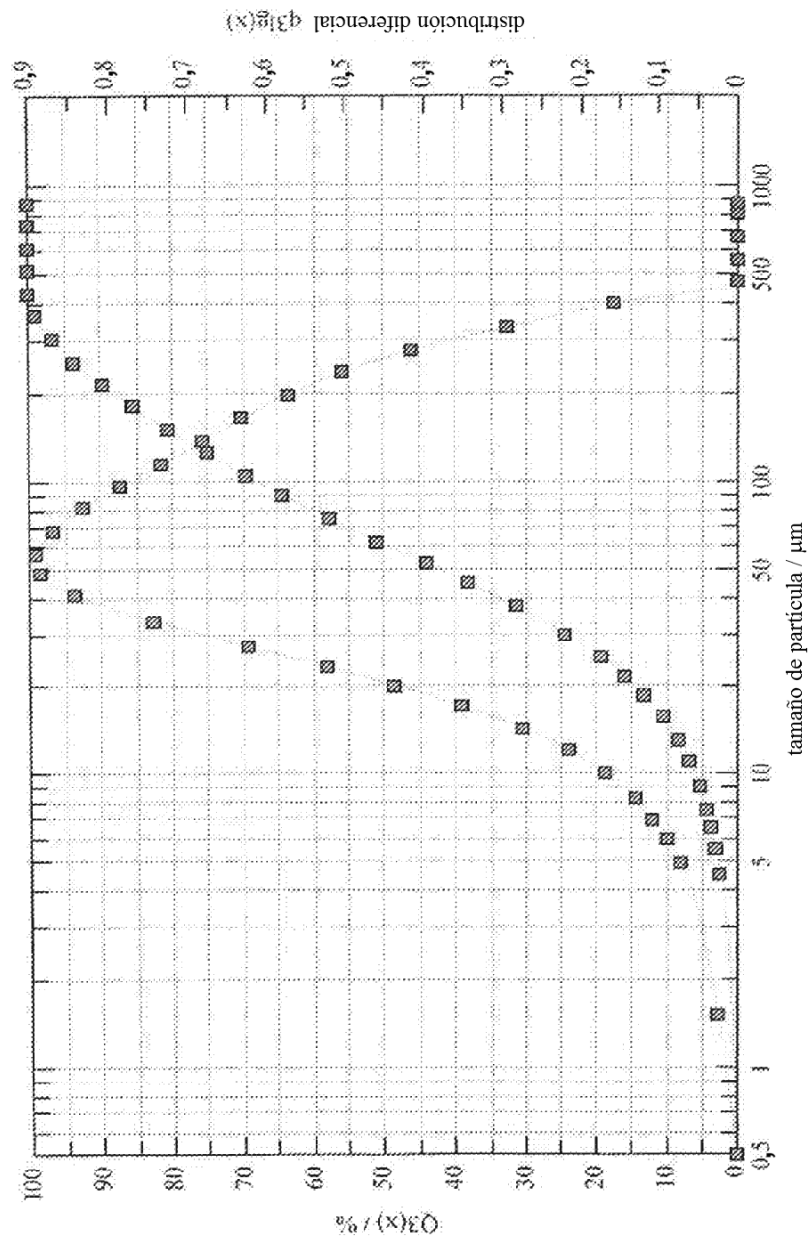


FIG. 4

HELOS (H1315) & RODOS, R5: 0,5/4,5...875µm
 evaluación: WENDOX 52.0.0, *HRLD*

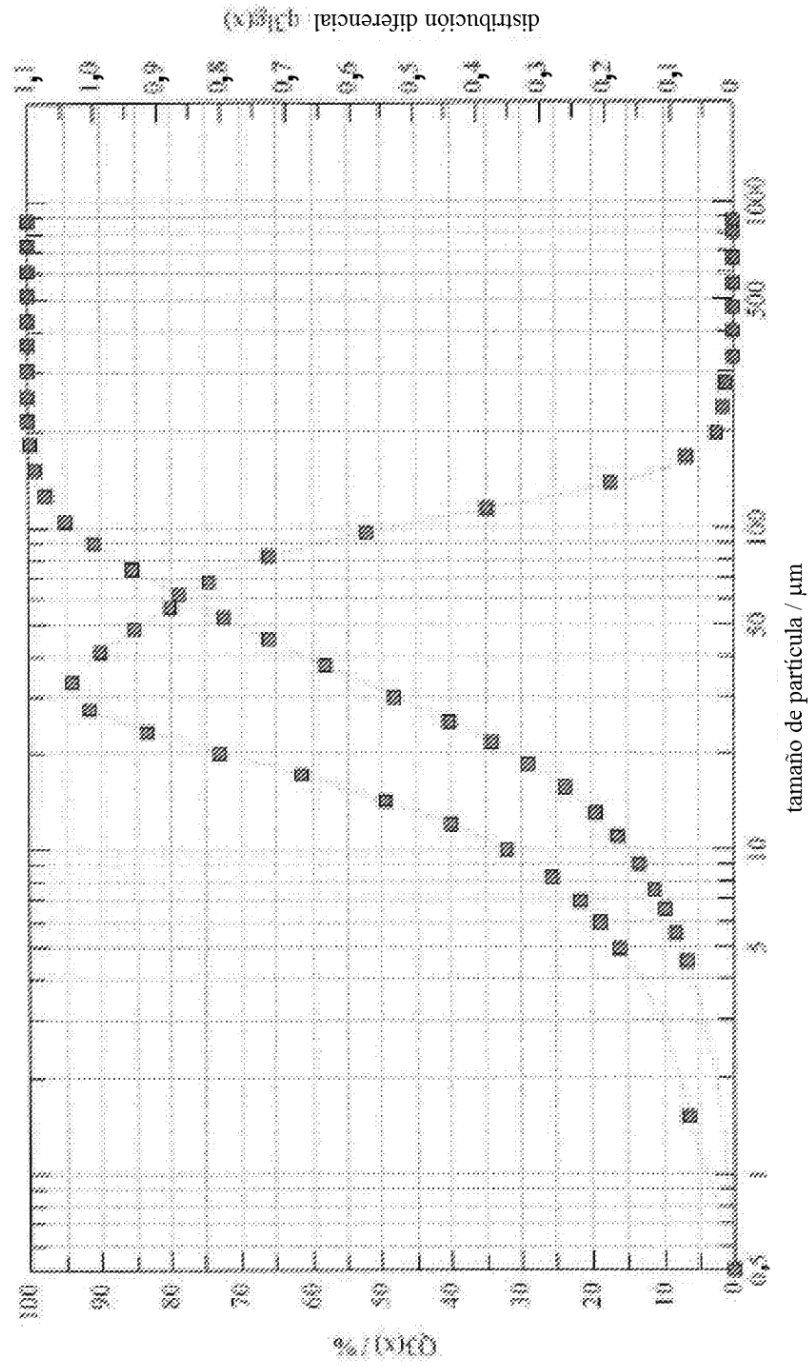


FIG. 5

HELOS (HI315) & RODOS, R5: 0,5/4,5...875 μ m
 evaluación: WINDOX 5.2.0.0, *HRLD*

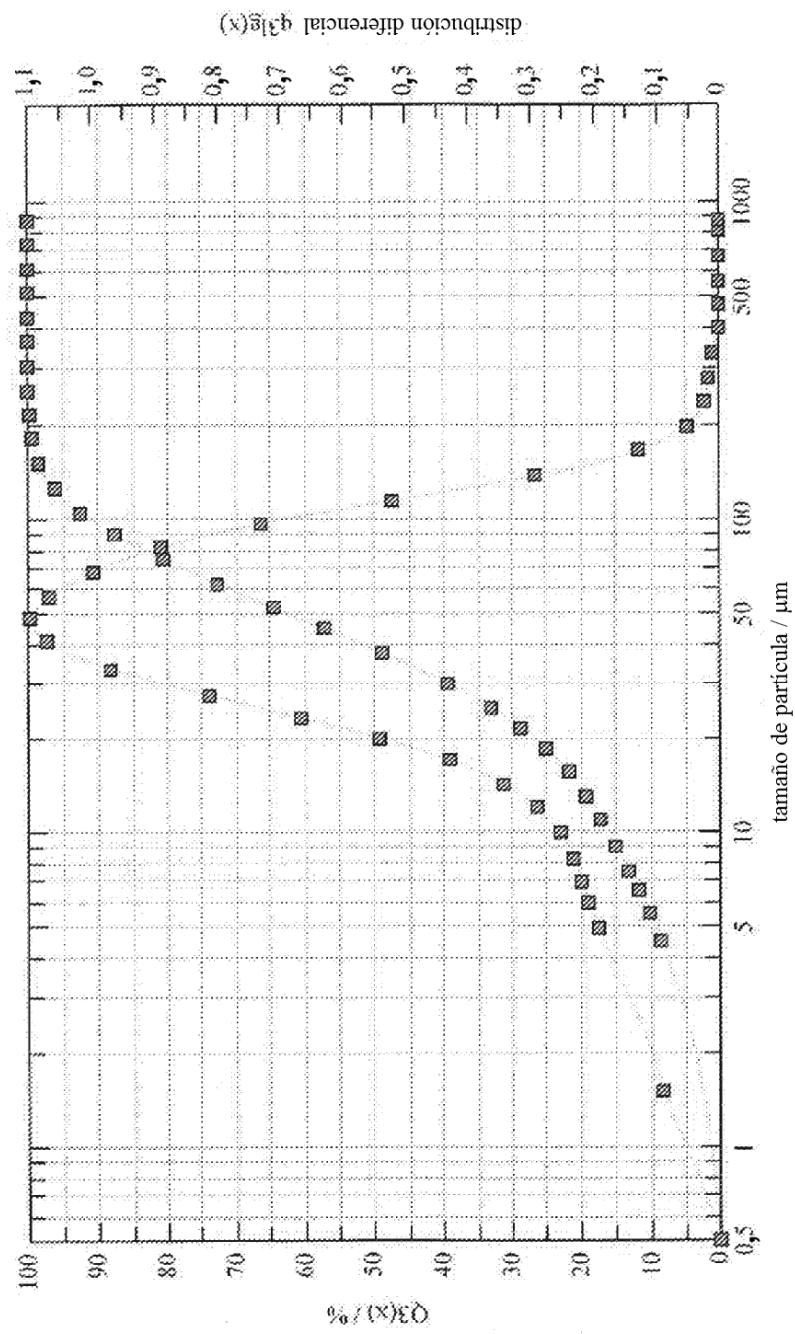


FIG. 6



FIG. 7



FIG. 8

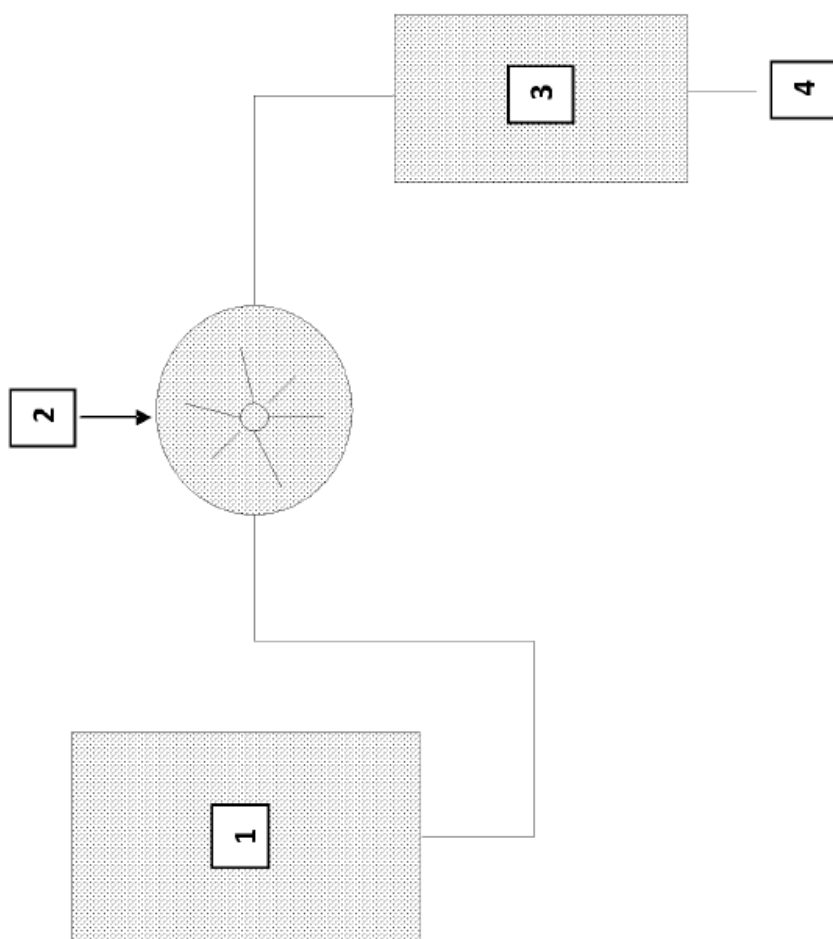
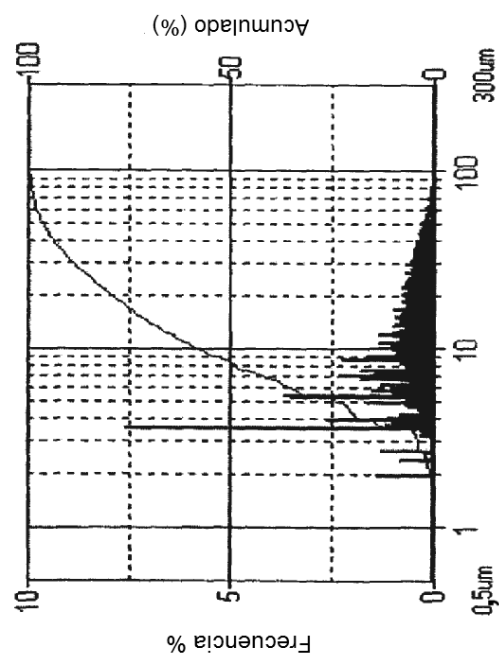


FIG. 9

5-ASA con extra-alta densidad aparente



Anchura		Proporción de aspecto (A/L)	
Media:	13,960	Media:	0,503
DE:	14,638	DE:	0,221
CV :	104,85	CV :	43,89
Modo:	3,575	Modo:	0,685
% inferior:	3,636	% inferior:	0,223
50% :	8,522	50% :	0,486
% superior:	32,293	% superior:	0,798

FIG. 10

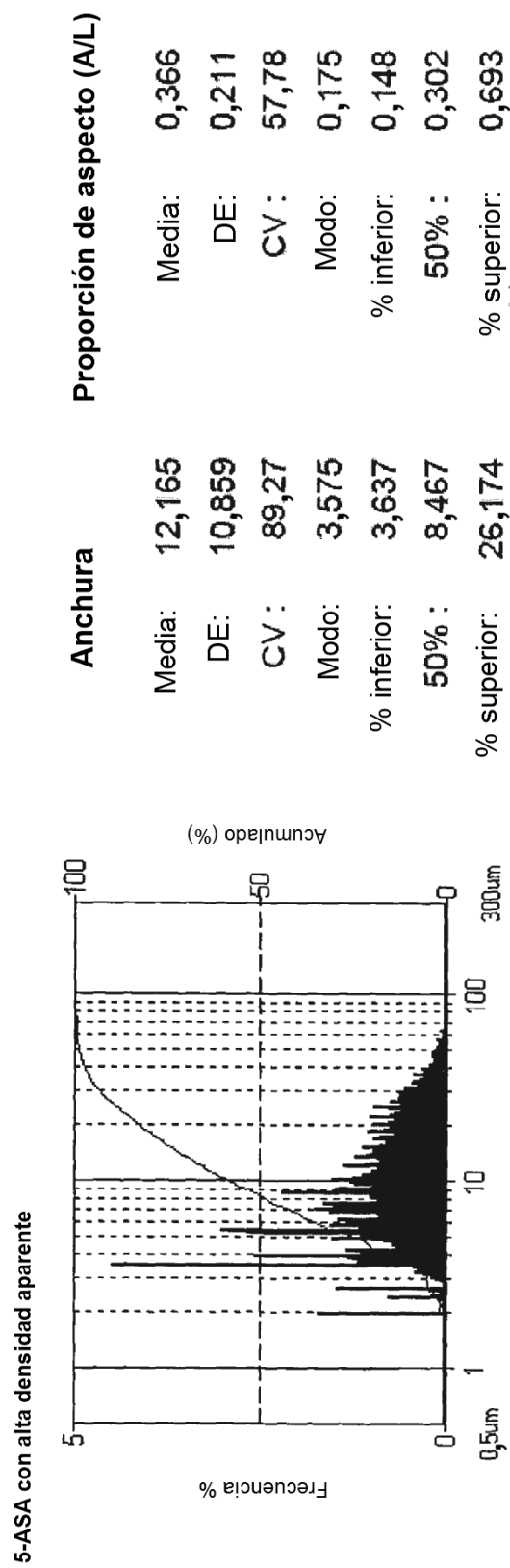


FIG. 11

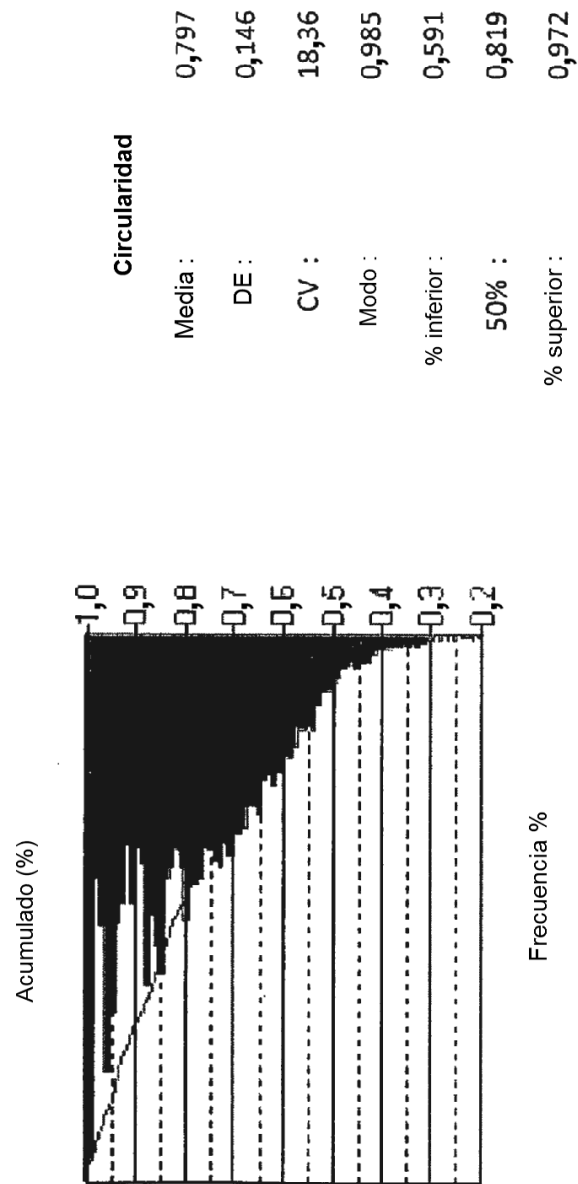


FIG. 12