

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 870**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2010 PCT/EP2010/069733**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2011 WO11073245**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010 E 10793226 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2512453**

54 Título: **Gránulos para preparaciones farmacéuticas, métodos y aparato para su producción**

30 Prioridad:

18.12.2009 EP 09179877

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

19.05.2017

73 Titular/es:

**FERRING B.V. (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp, NL**

72 Inventor/es:

**HOEG-MOLLER, CARSTEN;
LARSEN, CRILLES CASPER;
WITTENDORFF, JORGEN;
NISSEN, BRIGITTE;
PEDERSEN, KENNETH MANBY;
HANSEN, TUE y
POULSEN, HELLE**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 612 870 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

Gránulos para preparaciones farmacéuticas, métodos y aparato para su producción

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas granulares mejoradas, junto con métodos mejorados y al uso de un aparato para la preparación de gránulos. Tales métodos son especialmente útiles para obtener preparaciones farmacéuticas sólidas de dosis oral, por ejemplo, las que comprenden gránulos que tienen un principio farmacéutico activo del que es necesario predeterminar (controlar) la velocidad de liberación y son particularmente adecuados para la producción de gránulos que comprenden ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino.

Antecedentes de la invención

Muchos fármacos se emplean comúnmente en forma granular para preparar formulaciones médicas, por ejemplo, formas de dosificación orales sólidas. Además del fármaco, los gránulos pueden comprender excipientes tales como tensioactivos, diluyentes o agentes disgregantes. Los gránulos que contienen principios farmacéuticos activos (API) pueden recubrirse posteriormente a la granulación. Mediante la elección cuidadosa del recubrimiento, es posible controlar con qué velocidad y en qué parte del sistema digestivo se libera el fármaco. Además del recubrimiento, es importante controlar las características físicas de los gránulos, tales como tamaño, rugosidad, morfología y porosidad, ya que estos parámetros determinan al menos parcialmente la cantidad de recubrimiento que va a usarse.

Existen varios enfoques para producir gránulos de propiedades deseadas. Estos enfoques generalmente implican una etapa inicial de fabricación de gránulos seguida por una operación unitaria dirigida a clasificar los gránulos producidos según el tamaño, con el fin de obtener solo esos gránulos dentro de un intervalo de tamaño requerido. Pueden producirse materiales granulados o bien acumulando partículas a partir de una simiente inicial o bien rompiendo un material más grande en partículas de tamaño más pequeño. A menudo, los gránulos con forma de cilindro se someten a un procedimiento de esferonización, que produce partículas de forma esférica, es decir, partículas que, por ejemplo, ruedan aleatoriamente ya que no hay o ya no hay un único eje alrededor del cual puede rodar la partícula. Un gránulo con forma de cilindro no esferonizado se caracteriza por la presencia de un único eje alrededor del cual puede rodar el gránulo. En la técnica, los gránulos esferonizados también pueden denominarse gránulos o microgránulos peletizados. Existen aparatos especializados para esferonizar o peletizar gránulos.

Las operaciones típicas empleadas en clasificar los gránulos (esferonizados o no) son lechos fluidizados o diversos tipos de cribas. Sin embargo, los procedimientos utilizados actualmente adolecen de varias deficiencias tal como se comentará a continuación.

El documento WO2001/03089 describe dispositivos para clasificar partículas farmacéuticas basándose en principios de fluidización. Las cámaras de alojamiento empleadas en estos dispositivos están equipadas con filtros rotatorios destinados a retener partículas más grandes de un mínimo deseado mientras que la rotación de las partes del filtro impedirá la obstrucción del filtro con partículas finas (no deseadas) formadas inevitablemente durante el procedimiento de preparación. La aplicación de lechos fluidizados para la separación de partículas es principalmente útil para separar partículas con proporciones de aspecto próximas a 1, ya que las partículas tenderán a alinearse con la corriente de fluidización de manera que se minimice la fricción, es decir las partículas más largas en general no pueden separarse eficazmente de las partículas más cortas con anchuras comparables.

El documento US2004/0033266 divulga métodos para obtener partículas farmacéuticas de distribuciones de tamaño denominadas monomodales. Esto se logra sometiendo a ultrasonificación partículas aglomeradas grandes que descansan sobre un tamiz con un tamaño de abertura de malla que define el tamaño de partícula deseado. La ultrasonificación romperá los aglomerados para dar partículas más pequeñas que entonces pasarán a través de las aberturas y se recogerán en otro tamiz con orificios más pequeños. Los métodos son adecuados de manera óptima para aglomerados cristalinos, que se mantienen unidos mediante interacciones electrostáticas. Los métodos son mucho menos adecuados para tipos más complejos de partículas o materiales granulados, o para aquellos con proporciones de aspecto significativamente diferentes de 1.

El documento US2005/0269433 divulga procedimientos integrados para producir gránulos a partir de polvos secos. Los materiales granulados producidos en una etapa temprana del procedimiento se muelen y se clasifican en un estado intermedio semiseco que es ventajoso cuando el producto intermedio se dimensiona separado usando cribas o tamices. Sin embargo, la separación por tamaño a través de tamices tiene un problema similar al de los lechos fluidizados: las partículas pueden pasar a través de los orificios si sus dimensiones más pequeñas son inferiores a las de los orificios, y todas excepto las partículas muy largas pasarán finalmente a través del tamiz. Por consiguiente, los métodos de tamizado no discriminan partículas con proporción de aspecto de moderado a alto de partículas con proporción de aspecto bajo.

Algunos métodos anteriores para la producción de gránulos que contienen fármaco, tales como los descritos en la solicitud WO2003/032952, se basan en la extrusión de una masa húmeda que contiene el fármaco y un aglutinante adecuado a través de una criba con un tamaño de orificios deseado, seguido por secado y molienda para producir un material granulado. La separación según tamaño se realiza entonces normalmente usando tamices. Los tamices se disponen para vibrar mecánicamente para potenciar la probabilidad de que los gránulos largos pasen por el tamiz mientras se mueven a través del tamiz en su dirección longitudinal. Como consecuencia, se observa generalmente que los materiales granulados tamizados en esta clase de procedimiento poseen una distribución de longitud de gránulo relativamente amplia. Un fenómeno de este tipo se debe a las características indicadas anteriormente de los métodos de tamizado. No obstante, los expertos en la técnica consideran generalmente estas distribuciones como una limitación aceptable. Puesto que el tamiz no puede discriminar basándose en las longitudes de los gránulos, se deduce que las distribuciones son efectivamente distribuciones de anchura. Durante mucho tiempo no se ha reconocido esto en este campo.

15 **Sumario de la invención**

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una preparación farmacéutica que comprende gránulos de los que cada uno tiene un principio farmacéutico activo y de los que cada uno tiene un eje predeterminado y el mismo perfil predeterminado en sección transversal, en la que al menos el 80% en número de esos gránulos, preferiblemente el 85%, lo más preferiblemente el 90% tienen una proporción de aspecto menor de 2,2, preferiblemente menor de 2,1, lo más preferiblemente menor de 2. Se entiende que cada uno de estos porcentajes engloba porcentajes dentro de más/menos el 10%. Por tanto, al menos el 80% se considera que también incluye el 70%. Es posible que cada uno de esos gránulos tenga el mismo principio farmacéutico activo.

También es posible adicionalmente que esos gránulos formen al menos el 10% en número, el 30% en número, el 50% en número, el 70% en número, el 90% en número, o incluso el 100% en número de los gránulos farmacéuticamente activos de una dosis única de la preparación farmacéutica.

Se considera que los gránulos a los que se hace referencia anteriormente no están esferonizados.

Se considera que los gránulos esferonizados tienen formas de tipo esfera y que no tienen características angulares o de tipo borde. A menudo un gránulo esferonizado rueda aleatoriamente ya que no hay y ya no hay un único eje alrededor del cual pueden rodar los gránulos. Los gránulos no esferonizados poseen características angulares o de tipo borde en la medida en que no es posible rodar alrededor de más de un eje.

Se proporcionan realizaciones preferidas del primer aspecto de la invención en las que al menos el 80% en número de esos gránulos, preferiblemente el 90%, lo más preferiblemente el 95% tienen una proporción de aspecto mayor de 0,7, preferiblemente mayor de 0,9, lo más preferiblemente mayor de 1,0. Se proporcionan realizaciones preferidas actualmente del primer aspecto de la invención en las que esos gránulos tienen una mediana de proporción de aspecto superior a 1,0, preferiblemente superior a 1,1, lo más preferiblemente superior a 1,2 e inferior a 1,7, preferiblemente inferior a 1,6, lo más preferiblemente inferior a 1,5. Se proporcionan realizaciones preferidas del primer aspecto de la invención en las que esos gránulos tienen un intervalo de la proporción de aspecto menor de 0,9, preferiblemente menor de 0,8, más preferiblemente menor de 0,7, incluso más preferiblemente menor de 0,6, lo más preferiblemente menor de 0,5.

Es preferible que al menos una de las descripciones numéricas proporcionadas anteriormente se aplique a todos los gránulos de la preparación, o cuando proceda, al menos a los que tienen una proporción de aspecto mayor de 1.

En cada caso, tales realizaciones pueden presentar un perfil de disolución más controlado y reproducible, es decir, una mayoría superior de gránulos se disuelven dentro de un periodo de tiempo dado tras la inmersión en disolvente, y una menor proporción de gránulos se disuelven fuera de este periodo. Tales realizaciones pueden liberar la mayoría de su principio activo tras un intervalo bien definido y por tanto son especialmente adecuadas para aplicaciones en las que se requiere una liberación bien definida tras la inmersión en un disolvente, tal como productos farmacéuticos de dosis oral.

Además, los farmacólogos prefieren tener una distribución de proporción de aspecto bien definida y preferiblemente estrecha, de modo que pueda modelarse más fácilmente el procesamiento adicional, el transporte, etc. y que presente menos fluctuaciones que de otro modo se producirían por algunos de los gránulos extremadamente grandes (o pequeños) en las colas de la distribución.

Se proporcionan realizaciones preferidas del primer aspecto de la invención en las que la dimensión más pequeña en sección transversal es de entre 0,25 mm y 2,5 mm, preferiblemente entre 0,5 mm y 2 mm, lo más preferiblemente entre 0,6 mm y 1,8 mm. En una realización muy adecuada, la dimensión más pequeña en sección transversal se fija a 0,95 mm

Tales realizaciones son particularmente adecuadas para la producción de formas de dosis convenientes incluyendo

formas de dosis oral tales como comprimidos, sobres y cápsulas cargadas.

Posibles formas de dosificación que se prevén por la presente solicitud son (además de los gránulos mencionados anteriormente) comprimidos, cápsulas, sobres o pastillas. Los gránulos pueden usarse como tales como una forma de dosificación preferida, pueden cargarse en cápsulas o sobres o pueden comprimirse adicionalmente para dar comprimidos o pastillas.

Formas de dosificación adicionales que también se engloban por la presente solicitud son bebidas o jarabes, elixires, tinturas, suspensiones, disoluciones, hidrogeles, películas, pastillas para chupar, gomas de mascar, comprimidos que se disgregan por vía oral, enjuagues bucales, pasta de dientes, bálsamos labiales, champús medicinales, suspensiones de nanoesferas y comprimidos de microesferas, así como aerosoles, inhaladores, nebulizadores, formas en polvo de base libre o que se fuman y formas de dosificación para aplicación tópica como cremas, geles, linimentos o bálsamos, lociones, ungüentos, gotas para los oídos, colirios y parches cutáneos.

Se engloban además supositorios que pueden usarse, por ejemplo, por vía rectal o vaginal. Todas estas formas de dosificación las conoce bien un experto en la técnica.

Formas de dosificación preferidas según la presente invención son gránulos, gránulos recubiertos, comprimidos, microgránulos, supositorios y emulsiones. Incluso más preferidos son gránulos y comprimidos.

La mayoría de las realizaciones preferidas de la presente invención están representadas por gránulos, o bien *per se* o bien cargados en, por ejemplo, un sobre o una cápsula o gránulos procesados adicionalmente para dar un comprimido o pastilla. Los gránulos de la presente invención pueden procesarse todos adicionalmente (por ejemplo, disolverse), hasta poco antes de la administración, para dar una cualquiera de las formas de dosificación mencionadas anteriormente.

A continuación, la presente memoria descriptiva se centrará en la descripción de "gránulos". Sin embargo, siempre que se hace referencia a "gránulos" este término englobará todas las posibles formas de dosificación adicionales tal como conoce un experto en la técnica y en particular las mencionadas anteriormente también.

Se proporcionan realizaciones preferidas del primer aspecto de la invención en las que los gránulos comprenden uno o más principios farmacéuticos activos y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como cargas, aglutinantes, etc.

Los gránulos de la presente invención pueden comprender cualquier posible principio activo que se formulará para dar una composición farmacéutica. Puesto que la presente invención se refiere en particular a proporcionar propiedades mejoradas de los gránulos resultantes (independientemente del principio farmacéutico real usado) la invención no depende de la selección del principio activo real.

Solo como ejemplo, los posibles principios activos en este contexto podrían seleccionarse de compuestos antiinflamatorios, compuestos anticancerosos, compuestos antidiabetes, compuestos cardiovasculares como compuestos para el tratamiento de la hipertensión arterial, antibióticos, compuestos para el tratamiento de la esterilidad y compuestos para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

En una realización particularmente preferida, el principio activo sería un componente que debe administrarse con una liberación controlada, por ejemplo, retardada. Es decir, los gránulos de la presente invención que comprenden un principio activo de este tipo podrían dotarse de un recubrimiento, o al menos varios de esos gránulos podrían dotarse de un recubrimiento. Por tanto, en una realización preferida, la presente invención se refiere a gránulos con recubrimientos y en particular a gránulos que comprenden principios activos que se liberaran de manera controlada, por lo que estos gránulos tienen un recubrimiento.

Más preferido, este recubrimiento es un recubrimiento farmacológicamente aceptable y particularmente se prefiere que el recubrimiento sea un recubrimiento entérico, un recubrimiento de liberación prolongada o un recubrimiento de liberación retardada; todos estos recubrimientos los conoce bien un experto en la técnica.

Como ejemplos, pero sin restringir en modo alguno la presente invención, los principios activos que podrían proporcionarse en tales gránulos para liberación controlada, que comprenden un recubrimiento, podrían seleccionarse de nateglinida (Starlix[®]), metoprolol (Seloken ZOK[®]) y esomeprazol (Nexium[®]).

Incluso más preferido, la presente invención engloba componentes que son principios farmacéuticos antiinflamatorios. Particularmente preferidos son el ácido aminosalicílico o sales o ésteres farmacológicamente aceptables del mismo, englobándose por tanto por el alcance de las presentes reivindicaciones. Se proporcionan realizaciones incluso más preferidas de la invención, en las que el ácido aminosalicílico es el ácido 5'-aminosalicílico (5-ASA). Este producto farmacéutico a menudo se denomina PENTASA, del que un comprimido (500) contendría, por ejemplo, 500 mg de 5-ASA. Componentes no medicinales son celulosa microcristalina, etilcelulosa, estearato de magnesio, povidona y talco.

En ese contexto, siempre que se hace referencia a continuación a un “principio farmacéutico” o un “principio activo”, debe observarse que ambos términos pueden usarse de manera intercambiable; ambos siempre engloban la posibilidad de usar una sal o éster farmacológicamente aceptable del mismo.

5 Tales realizaciones son ventajosas para mejorar la integridad de la forma de dosis en la fabricación, el almacenamiento y el uso.

10 Se proporcionan realizaciones preferidas del primer aspecto de la invención en las que la preparación farmacéutica es adecuada para tratar enfermedades inflamatorias del intestino. Se proporcionan realizaciones preferidas adicionales del primer aspecto de la invención en las que la preparación farmacéutica es adecuada para tratar colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dispepsia, hipertensión arterial, diabetes tipo I o II, trastornos neurodegenerativos, trastornos inflamatorios, trastornos cardiovasculares o cáncer. Tal como se mencionó anteriormente, cualquier principio activo puede formularse mediante la presente invención; por tanto, el principio activo no limita el alcance de la misma, que se define solo por el alcance de las reivindicaciones.

Tales realizaciones son de utilidad particular y presentan propiedades mejoradas cuando se comparan con otros tratamientos disponibles normalmente para tales afecciones.

20 Se proporcionan realizaciones preferidas del primer aspecto de la invención en las que los gránulos se comprimen para dar un comprimido. Se proporcionan otras realizaciones preferidas del primer aspecto de la invención en las que los gránulos se encierran dentro de un sobre. Aún se proporcionan otras realizaciones preferidas del primer aspecto de la invención en las que los gránulos se encierran dentro de una cápsula.

25 Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método de producción de una preparación farmacéutica que comprende las etapas de: producir gránulos que tienen un perfil predeterminado en sección transversal y un eje predeterminado; clasificar los gránulos en al menos una fracción según su proporción de aspecto; y seleccionar para procesamiento adicional esos gránulos en una fracción dada o fracciones dadas. La etapa de clasificar los gránulos se efectúa haciendo pasar los gránulos a través de un separador por longitud.

30 Tales realizaciones pueden producir gránulos que no están esferonizados y que presentan un perfil de disolución más controlado y reproducible, y por tanto son especialmente adecuados para aplicaciones en las que se requiere una liberación bien definida tras la inmersión en un disolvente, tal como en productos farmacéuticos de dosis oral.

35 Los gránulos pueden formar al menos el 10% en número, el 30% en número, el 50% en número, el 70% en número, el 90% en número, o incluso el 100% en número de los gránulos farmacéuticamente activos de una dosis única de la preparación farmacéutica.

40 En realizaciones preferidas del segundo aspecto de la invención, el separador por longitud comprende una superficie que tiene cavidades formadas en la misma, estando dispuesta la superficie para seguir una trayectoria predeterminada de manera que un gránulo sobre la superficie que tiene una relación predeterminada entre las dimensiones de una cavidad dada y la longitud del gránulo caerá y se clasificará en una fracción dada.

45 Tales realizaciones son especialmente eficaces en lograr de manera rápida y eficaz las distribuciones de gránulos requeridas en escalas de producción y laboratorios. Tales realizaciones también pueden lograr un procedimiento continuo, en lugar de discontinuo, y pueden producir mejoras en el rendimiento y el tiempo de procedimiento.

50 Se proporcionan realizaciones preferidas del segundo aspecto de la invención en las que los gránulos se preparan: haciendo pasar una masa húmeda homogeneizada a través de un tamiz de extrusión que tiene aberturas con dimensiones predeterminadas formadas en el mismo; y triturando la masa extruida para formar gránulos.

Tales realizaciones son convenientes para formación en escalas de producción y permiten que se determinen proporciones de aspecto bien definidas.

55 Se proporcionan realizaciones preferidas del segundo aspecto de la invención en las que la superficie es un cilindro, la trayectoria predeterminada es rotatoria alrededor del eje del cilindro, y un receptáculo para recoger los gránulos que van a clasificarse en una fracción dada está colocado descentrado con respecto al cilindro.

60 Tales realizaciones pueden aplicarse a grandes cantidades de gránulos sin requerir un gran espacio ocupado por el equipo.

65 En realizaciones preferidas del segundo aspecto de la invención, el cilindro se dispone para rotar a menos de 1 revolución por segundo. Se proporcionan realizaciones preferidas de la presente invención que tienen un diámetro interno de entre 10 cm y 200 cm. Se proporcionan realizaciones particularmente preferidas en las que el cilindro se dispone para rotar a velocidades de superficie periférica menores de 1 m/s.

Tales realizaciones pueden producir una distribución de proporción de aspecto de gránulos particularmente mejorada, y también pueden mejorar el tiempo en el que para un determinado número de gránulos se alcanza una distribución de proporción de aspecto preferida.

- 5 En realizaciones preferidas del segundo aspecto de la invención, las cavidades de la superficie son cada una adecuada para alojar un único gránulo de dimensiones predeterminadas.

Tales realizaciones pueden extraer de manera particularmente eficaz fracciones de gránulos bien definidas.

- 10 Se proporcionan realizaciones preferidas del segundo aspecto de la invención en las que gránulos no seleccionados para procesamiento adicional se trituran de nuevo adicionalmente y posteriormente se clasifican de nuevo adicionalmente según su proporción de aspecto. Se proporcionan realizaciones particularmente preferidas del segundo aspecto de la invención en las que los gránulos no seleccionados para procesamiento adicional se clasifican de nuevo adicionalmente en el mismo procedimiento que la clasificación de los gránulos en una etapa de clasificación anterior.

- 15 Tales realizaciones permiten una reducción en los desechos y una mejora en el rendimiento utilizable, y en realizaciones particularmente preferidas permiten una mejora de este tipo en el rendimiento sin aumento significativo en el espacio ocupado por el aparato.

- 20 Según un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un separador por longitud en un método para producir una preparación farmacéutica, en el que el uso se produce durante la selección de gránulos de los que cada uno tiene un eje predeterminado y el mismo perfil predeterminado en sección transversal y de los que al menos varios tienen un principio farmacéutico activo. Preferiblemente, cada uno de los gránulos tiene un principio farmacéutico activo, e incluso más preferiblemente, ese principio farmacéutico activo es el mismo para cada uno de los gránulos. Los gránulos son gránulos no esferonizados. En una realización preferida, el método para producir una preparación farmacéutica comprende aplicar un recubrimiento a gránulos seleccionados de modo que el principio farmacéutico activo se libera con una velocidad predeterminada. Preferiblemente, el separador por longitud comprende una superficie que tiene varias cavidades conformadas de manera idéntica formadas en la misma. Cada cavidad es adecuada para alojar un único gránulo. La superficie se dispone para seguir una trayectoria predeterminada, de modo que un gránulo mantenido inicialmente en una cavidad caerá de la cavidad en una posición a lo largo de la trayectoria predeterminada. Esa posición depende de la longitud del gránulo respectivo. El uso de este separador por longitud particular permite un modo eficaz y directo de separación de gránulos que tienen una longitud más corta que una longitud predeterminada. Es posible establecer la longitud predeterminada de manera que ya no sea probable que los gránulos seleccionados se fracturen para dar gránulos más pequeños. Por consiguiente, la cantidad de área superficial total de los gránulos es estable porque no se alterará significativamente durante el procesamiento adicional. Partiendo de esta base, es posible aplicar un recubrimiento a un gran lote de los gránulos seleccionados, de manera que un recubrimiento tenga un grosor predeterminado y que la velocidad de liberación del principio farmacéutico activo pueda controlarse con precisión.

- 35 Los gránulos seleccionados pueden formar al menos el 10% en número, el 30% en número, el 50% en número, el 70% en número, el 90% en número, o incluso el 100% en número de los gránulos farmacéuticamente activos de una dosis única de la preparación farmacéutica.

45 **Breve descripción de los dibujos**

- Para explicar mejor la invención reivindicada, y para mostrar cómo puede llevarse a cabo la misma, ahora se hará referencia, a modo de ejemplo únicamente, a los dibujos adjuntos, cuyo contenido se describe en los párrafos siguientes.

- 50 La figura 1 muestra representaciones esquemáticas de un ejemplo de un separador por longitud que muestra:

- a) el principio de funcionamiento (en sección transversal);
- 55 b) una sección ampliada del separador mostrado en a); y
- c) un ejemplo que muestra un elemento de recogida, en este caso en forma de una depresión que comprende una parte estacionaria superior que recibe los gránulos seleccionados y una parte vibratoria inferior ligeramente inclinada que transporta los gránulos seleccionados hacia una salida.

- 60 La figura 2 divulga distribuciones de longitud de gránulo mediante el recuento de dos lotes de gránulos de 5-ASA no recubiertos según el protocolo de medición facilitado a continuación (eje izquierdo: distribución relativa; eje derecho: distribución acumulativa).

- 65 La figura 3 ilustra distribuciones de longitud de gránulo de gránulos de 5-ASA separados en un separador de cilindro con cavidades con cilindros con cavidades de:

- a) 1500 μm de diámetro (PTD-X05-255 = fracción de cilindro; PTD-X05-254 = fracción de depresión);
- b) 1750 μm de diámetro (PTD-X05-257 = fracción de cilindro; PTD-X05-256 = fracción de depresión); y
- c) 2000 μm de diámetro (PTD-X05-259 = fracción de cilindro; PTD-X05-258 = fracción de depresión), respectivamente (eje izquierdo: distribución relativa; eje derecho: distribución acumulativa).

La figura 4 muestra fotografías de gránulos clasificados usando un separador de cilindro con cavidades donde (a) es la fracción de depresión y (b) la fracción de cilindro rotatorio.

La figura 5 muestra distribuciones de longitud de gránulo para:

- a) producción actual; y
- b) gránulos obtenidos por el separador de cilindro con cavidades usando un cilindro con un tamaño de cavidad de 2000 μm y cavidades en forma de lágrima
- (eje izquierdo: distribución relativa; eje derecho: distribución acumulativa). En la figura 5a, las líneas continuas representan distribuciones de longitud de gránulo antes del dispositivo de recubrimiento; las líneas discontinuas representan distribuciones de longitud de gránulo tras el recubrimiento. En la figura 5b, las líneas discontinuas representan distribuciones de longitud de gránulo antes del dispositivo de recubrimiento; las líneas continuas representan distribuciones de longitud de gránulo tras el recubrimiento. La línea vertical discontinua indica el tamaño máximo deseado a modo de ejemplo de los gránulos, 2000 μm).

La figura 6a es un gráfico de probabilidad que compara la distribución de los datos de disolución a los 90 minutos de una muestra comparativa de gránulos recubiertos ("gránulos del comprimido PENTASA") y una muestra de gránulos clasificados y recubiertos preparados según la presente invención ("sobre con 95% de PENTASA").

La figura 6b muestra una representación de la significación estadística, por medio de la "prueba F", de los datos de distribución representados en la figura 6a.

La figura 7 muestra la distribución de proporción de aspecto de una muestra de gránulos fraccionados y no fraccionados de composiciones de PENTASA, junto con datos comparativos para los gránulos del ejemplo 5.

Descripción detallada de la invención

Sin querer vincularse a ninguna teoría o explicación particular de las ventajas de la presente invención, en la obtención de la presente invención se observó que los gránulos que comprenden un principio farmacéutico activo tienden a fragmentarse durante el procedimiento de recubrimiento, particularmente cuando los gránulos tienen una proporción de aspecto relativamente grande. Puede imaginarse fácilmente que un gránulo largo, con forma de varilla, que tiene una alta proporción de aspecto, tenderá a fragmentarse a través de la dirección longitudinal durante el procesamiento adicional. Un comportamiento de este tipo es una característica de geometría, y particularmente de proporción de aspecto, siempre que las dimensiones mayores del gránulo sean mucho más grandes que la microestructura del gránulo. Por otra parte, los gránulos cortos (de proporción de aspecto menor de 1) tenderán a erosionarse en los bordes y caras durante el procesamiento hasta una configuración ligeramente más esférica. Sin embargo, una abrasión de este tipo, también denominada desgaste, no se considera que sea una forma de esferonización, ya que los gránulos no alcanzarán un estado en el que se disponga de más direcciones para rodar, o en el que un eje predeterminado dominante y/o sección transversal no sea reconocible. Los gránulos todavía tienen características de tipo borde.

Aunque algunos autores definen proporción de aspecto como la proporción de la dimensión más larga con respecto a la más corta, o de la dimensión más corta con respecto a la más larga, cuando se habla de un gránulo extruido que tiene un eje predeterminado (por ejemplo el eje de extrusión) y que es de sección transversal definida (por ejemplo, la sección transversal de extrusión), lo más útil es definir proporción de aspecto en lo que se refiere a la longitud del gránulo a lo largo de su eje predeterminado, es decir el eje de extrusión, dividido entre la dimensión más pequeña en sección transversal (el diámetro en el caso de partículas que tienen una sección transversal circular). En la presente solicitud, se usa esta definición puesto que es la proporción entre estas dimensiones la que se considera que tiene el mayor impacto sobre las propiedades de fractura. La presente invención, sin embargo, tiene aplicación más allá de gránulos extruidos para dar cualquier gránulo formado de manera similar.

Normalmente, los gránulos extruidos y los gránulos formados de manera similar tienen un eje reconocible, por ejemplo, un eje de simetría rotacional o especular, a lo largo del cual la sección transversal perpendicular a ese eje es sustancialmente similar, excepto esquinas rotas o ligeras variaciones en el procedimiento de fabricación, o incluso una ligera sección decreciente del gránulo hacia uno o ambos extremos. Este es normalmente el eje de

extrusión en los gránulos extruidos. En cualquier gránulo a granel similar, también puede definirse como el eje perpendicular al cual el perfil dominante en sección transversal es sustancialmente similar al de los otros gránulos. Por tanto, aunque los gránulos pueden variar individualmente en longitud a lo largo de un eje de este tipo, todos presentarán secciones transversales sustancialmente similares perpendiculares al mismo.

El término “gránulos formados de manera similar” engloba gránulos que tienen las características de gránulos extruidos en lo que se refiere a un eje predeterminado y un perfil predeterminado en sección transversal idéntico, aunque estos gránulos se formen mediante un procedimiento que es diferente de la extrusión. Una técnica de moldeado podría imponer, por ejemplo, un eje predeterminado y un perfil predeterminado en sección transversal sobre un gránulo largo, lo que puede alterar su producción, fragmentarse en gránulos más cortos de la misma manera en que lo hacen los gránulos extruidos.

El término “eje predeterminado” puede observarse que se refiere a un eje impuesto en un gránulo que va a formarse incluso antes de que se forme el gránulo. El eje está predeterminado en el sentido en que está determinado por el aparato usado para formar un material de tipo fibra longitudinal antes de su fragmentación para dar gránulos. Un eje predeterminado puede definirse por tanto como un eje impuesto sobre el gránulo que va a formarse antes de su formación en un procedimiento de granulación. Un molde también impone un eje sobre un gránulo antes de la formación real del gránulo.

Puede aplicarse un punto de vista similar al término “perfil predeterminado en sección transversal”. Se impone sobre el gránulo antes de su formación en un procedimiento de granulación, por el aparato usado para formar un material de tipo fibra longitudinal, lo que da como resultado la fragmentación de ese material para dar los gránulos.

Está claro que los gránulos sometidos a un procedimiento de esferonización no son o ya no son gránulos que tienen un perfil predeterminado en sección transversal.

Es particularmente útil, teniendo en cuenta las enseñanzas generales de esta solicitud, considerar que los gránulos que tienen un eje predeterminado y el mismo perfil predeterminado en sección transversal son gránulos que tienen un eje predeterminado y, perpendicular a ese eje, el mismo perfil predeterminado en sección transversal en al menos tres posiciones axialmente separadas a lo largo de ese eje. Adoptar una definición de este tipo puede lograr las ventajas de la invención, aunque garantizando que los gránulos con deformidades e irregularidades menores caen dentro del alcance de la presente invención y los gránulos que son sustancialmente esféricos o irregulares se excluyen de la definición.

Si la proporción de aspecto tal como se definió anteriormente es grande, los gránulos tienen geometría de tipo varilla, prisma o cilíndrica, y se cree que las fuerzas aplicadas tienden a romper el gránulo en algún punto a lo largo de su eje, reduciendo su longitud, pero sin afectar sustancialmente a su sección transversal. Por otra parte, si la proporción de aspecto tal como se definió anteriormente es pequeña, se cree que las fuerzas aplicadas tienden a erosionar o aplastar el gránulo, alterando su sección transversal. Si la proporción de aspecto tal como se definió anteriormente está próxima a o es menor de uno, se cree que la probabilidad de que las fuerzas aplicadas fracturen el gránulo a lo largo de este eje se vuelven bajas o mínimas, y la abrasión y el aplastamiento pueden llegar a ser el modo de fractura dominante.

Por consiguiente, se considera que una definición de la proporción de aspecto tal como se facilitó anteriormente es tanto muy útil para caracterizar la presente invención y comprender su comportamiento, como también completamente consecuente con proporciones de aspecto menores de 1, que no se definen en otras definiciones menos útiles de proporción de aspecto. Cuando la longitud es más larga que la más grande de las dimensiones en sección transversal, sin embargo, esta definición de proporción de aspecto se vuelve idéntica a la definición alternativa como la dimensión más grande dividida entre la dimensión más pequeña.

Por una parte, la fragmentación de gránulos durante el recubrimiento aumenta la superficie global que va a recubrirse. Por tanto, si se usa una cantidad determinada de líquido de recubrimiento, calculada para lograr un grosor de recubrimiento específico, se reduce el grosor de recubrimiento resultante. Por otra parte, si la fragmentación de gránulos se produce hacia el final del procedimiento de recubrimiento, las superficies del gránulo recién generadas tienden a recibir solo una pequeña cantidad de recubrimiento o a no recibir recubrimiento, de modo que las propiedades de disolución globales de los gránulos se desviarán de aquellas para las que se calculó la cantidad de líquido de recubrimiento. Además, es probable que el perfil de disolución se vuelva más rápido y peor definido, porque algunos de los gránulos se disolverán bien antes que otros, ya que los gránulos que han recibido una cantidad menor de recubrimiento sobre una superficie recién generada se disolverán más rápidamente. Tales gránulos, en formas de dosificación orales, pueden liberar su principio activo de manera indeseablemente temprana, por ejemplo, en el estómago en lugar de en el intestino. Como resultado, se concluyó que es preferible excluir los gránulos que superen una determinada longitud del procedimiento de recubrimiento con el fin de lograr un recubrimiento más uniforme de los gránulos.

Por tanto, existe una necesidad en la técnica de gránulos que tienen distribuciones de longitud bien definidas, y particularmente gránulos cuya distribución de longitud desfavorece fuertemente los gránulos que tienen una

proporción de aspecto de manera que se fragmentan durante el procesamiento adicional, incluyendo el recubrimiento. También existe una necesidad correspondiente de métodos y aparatos para separar gránulos para composiciones farmacéuticas según su longitud de modo que pueda obtenerse una distribución de longitud de gránulo bien definida, y por tanto un perfil de liberación y disolución bien definido para principios activos.

5 Las realizaciones de la presente invención se usan en el campo farmacéutico para producir gránulos que comprenden un principio farmacéutico activo deseado o incluso una a combinación de varios principios activos.

10 Los gránulos usados como material de partida para la presente invención tienen de manera adecuada un perfil en sección transversal común. La forma tridimensional puede ser cilíndrica, elipsoidal o cualquier otra forma deseada, por ejemplo, un prisma triangular, rectangular u otro prisma poligonal. En las realizaciones preferidas actualmente de la invención, la forma es cilíndrica, es decir el diámetro de cada gránulo a lo largo de su longitud es esencialmente idéntico al diámetro de cualquiera de los demás gránulos. Por tanto, solo varía la dimensión de longitud. Sin embargo, la presente invención también es aplicable a mezclas que tienen una variedad de geometrías de perfil en los gránulos, por ejemplo, una mezcla de gránulos prismáticos circulares y hexagonales.

15 Los gránulos se producen de manera adecuada mediante extrusión. La extrusora comprende una criba, que tiene numerosos orificios con un diámetro de entre 0,6 y 1,8 mm, preferiblemente 0,9 mm. El grosor de la criba es de entre 0,9 y 2,0 mm; preferiblemente, el grosor de la criba es de 1,5 mm. Los orificios se disponen con una geometría que confiere el perfil en sección transversal deseado a los gránulos extruidos, por ejemplo, orificios circulares para producir gránulos cilíndricos, u orificios triangulares para gránulos prismáticos triangulares. Cada orificio puede tener la misma sección transversal a través de la criba o puede presentar una sección decreciente en cualquier sentido, en comparación con cualquiera de los otros orificios. Preferiblemente, los orificios presentan una sección decreciente, teniendo cada orificio una sección transversal en el lado de entrada de la criba que es mayor que la sección transversal en el lado de salida de la criba, siendo el diámetro de salida preferido de 0,9 mm y el diámetro de entrada preferido de 0,95 mm.

20 Tras la extrusión, los gránulos pueden secarse en un dispositivo adecuado. Ventajosamente, el dispositivo de secado es un lecho fluido. Sin embargo, también pueden usarse otras posibilidades conocidas por el experto, tales como secado en horno, irradiación con, por ejemplo, radiación infrarroja, ultravioleta o microondas, y liofilización.

25 Si se usa un lecho fluido, puede diseñarse de una manera tal que el tiempo de permanencia en el lecho fluido sea de aproximadamente 2 horas. Sin embargo, también se contemplan tiempos más cortos o más largos, dependiendo de las dimensiones y la composición de los gránulos.

30 En algunos casos, el lecho fluido se separa en dos partes. En la primera parte, los gránulos se secan sobre la superficie para evitar que se adhieran entre sí. En esta parte, tiene lugar un mezclado aleatorio de los gránulos. En la segunda parte del lecho fluido, tiene lugar el secado final y los gránulos se guían a través del lecho fluido por un patrón de orificios adecuado en la placa inferior del lecho fluido.

35 Cuando los gránulos se secan, se descargan del lecho fluido y pueden transferirse a un molino para reducir la longitud de los gránulos. El procedimiento de molienda se realiza preferiblemente con un molino cónico, sin embargo, pueden usarse otros tipos de molienda, tales como molinos de bolas, molinos de chorro, mezcladoras o trituración manual. La molienda puede generar una cantidad pequeña de partículas finas que pueden retirarse mediante tamizado antes de que los gránulos estén listos para el tratamiento según la presente invención. Sin embargo, la presente invención también puede realizarse sin molienda.

40 La masa húmeda empleada en la producción de los gránulos usados en la presente invención puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado dependiendo, entre otros factores, del principio farmacéutico activo y de la formulación farmacéutica específicos. La composición exacta de la masa húmeda determinará los parámetros de la extrusión y la etapa de secado opcional; la selección de los parámetros adecuados está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.

45 También es concebible que la masa húmeda, al extraerse para dar un material de tipo fibra, se corte en fragmentos más cortos de tales fibras, para influir en o incluso fijar la longitud de la mayoría de los gránulos producidos de este modo. Esto puede dar como resultado una distribución de longitud más uniforme, con un pico estrecho bien definido. La selección de gránulos que tienen una distribución de longitud requerida puede aplicarse entonces como una forma de control de calidad.

50 Para llegar a los gránulos que constituyen una realización de la invención reivindicada, se emplea por tanto en cualquier caso preferiblemente un método de selección de gránulos que tienen la distribución de longitud requerida.

55 Una realización de un método de este tipo usa un separador por longitud para clasificar los gránulos, que comprende una superficie dotada de varias cavidades conformadas previamente, cada una adecuada para alojar uno de los gránulos. Una superficie de este tipo puede denominarse una superficie con cavidades. La superficie se dispone para seguir una trayectoria predeterminada de modo que desde cada cavidad, un gránulo alojado en la misma caerá

en una posición de expulsión a lo largo de la trayectoria. Cada posición de expulsión se determina por la dimensión más larga del gránulo alojado en la cavidad respectiva.

5 El separador por longitud comprende además un elemento de recogida para recoger gránulos de al menos una posición de expulsión predeterminada. Una realización de un separador por longitud de este tipo comprende un cilindro rotatorio que tiene un eje orientado esencialmente en horizontal proporcionado en la superficie interior con varias cavidades, por ejemplo, una serie de cavidades.

10 El término "esencialmente en horizontal" también comprende realizaciones en las que el cilindro rotatorio está ligeramente inclinado, por ejemplo, el cilindro puede inclinarse 1-15 grados, de manera adecuada de 2 a 6 grados, en relación con la posición horizontal. La inclinación está normalmente en el sentido de una salida, de manera que las partículas tratadas en el separador por longitud se ayudan por la gravedad en el movimiento desde la entrada hacia la salida. En otras disposiciones, es posible la disposición inversa, con el extremo de salida superior al extremo de entrada, para maximizar el tiempo de permanencia en el separador.

15 Aunque esta realización de un separador por longitud es muy práctica, son posibles otras realizaciones. Por ejemplo, es posible que la superficie dotada de las cavidades conformadas previamente forme parte de una cinta transportadora y/o que las cavidades se proporcionen en una superficie exterior de un cilindro. Los principios de funcionamiento de otras disposiciones equivalentes, y cómo han de configurarse de una manera eficaz, serán claros para un experto a partir de la presente descripción.

20 La fig. 1a divulga un dibujo esquemático de un separador por longitud 13 a modo de ejemplo. El separador por longitud 13 comprende un cilindro o envoltura 1 dotado internamente de cavidades 2, preferiblemente en toda la circunferencia del mismo. La flecha representa el sentido de la rotación. Dentro del cilindro 1, está prevista una depresión 3, como al menos parte de un elemento de recogida. Cuando se hace rotar el cilindro, los gránulos por debajo de un determinado valor de corte se descargarán en la depresión. La fig. 1b muestra un detalle del aparato mostrado en la fig. 1a. El gránulo 4 es de una longitud inferior a un determinado valor de corte y por tanto se aloja en la depresión 3, mientras que la longitud del gránulo 5 es superior al valor de corte y por tanto permanece en el cilindro con cavidades.

30 Las cavidades en la superficie interior del cilindro se proporcionan en una serie. Las cavidades pueden proporcionarse en un patrón o de manera aleatoria y las cavidades habitualmente se distribuyen de manera sustancialmente uniforme. De manera adecuada, se proporcionan cavidades esencialmente en toda la circunferencia del cilindro. Para una separación eficaz, se proporcionan cavidades esencialmente a lo largo de toda la longitud del cilindro, tal como al menos el 60%, preferiblemente al menos el 70% y lo más preferiblemente al menos el 85% de la longitud.

35 La forma de las cavidades puede ser cualquier forma geométrica, tal como cilíndrica, forma de lágrima, semiesférica, forma de caja, poliédrica, etc. En una realización determinada, las cavidades son cilíndricas, de manera que los ejes centrales de los cilindros de la cavidad se dirigen hacia el eje de rotación del cilindro rotatorio. En realizaciones preferidas, pueden proporcionarse cavidades asimétricas o "con forma de lágrima". En una parte de la cavidad "con forma de lágrima" de este tipo, la parte delantera de la cavidad con respecto al sentido de movimiento de la cavidad, es relativamente poco profunda. La parte trasera de la cavidad es relativamente profunda, estando la parte más profunda de la cavidad en la parte trasera de la cavidad.

40 En algunas configuraciones, diferentes partes cilíndricas del cilindro, que están desplazadas relativamente de manera axial longitudinalmente, pueden tener cavidades construidas y/o dimensionadas de manera diferente con el fin de extraer diversas fracciones de longitud; también se contemplan combinaciones de diferentes cavidades en cualquier parte axial particular, dependiendo de los criterios de selección. Las cavidades pueden prepararse mediante diversos métodos proporcionando la forma geométrica deseada. Por tanto, las cavidades pueden prepararse mediante estampado en relieve, molienda, perforación, etc. de una superficie. Las cavidades pueden ser muescas, en cuyo caso la superficie puede denominarse una superficie con muescas.

45 La superficie que está dotada de varias cavidades conformadas previamente es preferiblemente acero inoxidable. Esto tiene la ventaja de que la superficie puede limpiarse y prepararse según los criterios requeridos para el uso de la superficie dentro de la industria farmacéutica. Además, las cavidades pueden formarse mediante deformación local de la superficie; es posible la formación de las cavidades mediante estampación en relieve (o embutición profunda) en un cilindro de acero inoxidable. Tales cavidades presentan un beneficio particular cuando se tratan los gránulos de principios farmacéuticos activos con un separador por longitud que tiene una superficie de este tipo, que es que las cavidades tienen una superficie lisa sin bordes (en contraposición a cavidades formadas, por ejemplo, mediante perforación), los gránulos raramente se adhieren en las cavidades y por tanto son menos propensos a la rotura.

50 La forma geométrica de las cavidades depende del perfil de separación deseado, y por tanto de la distribución de longitud de los gránulos que van a obtenerse. En una configuración, en la que la superficie dotada de varias cavidades conformadas previamente forma parte de un cilindro, las cavidades tienen paralela a la superficie una

- dimensión más larga que oscila entre 0,5 y 3 mm. En el caso de que una cavidad sea cilíndrica, su dimensión más larga se corresponde con el diámetro. En una configuración preferida, el diámetro es de entre 1 y 3 mm, más preferido entre 1,5 y 2,5 mm. El diámetro es un parámetro importante en la determinación del denominado valor de corte, es decir el valor en que se excluyen las partículas más grandes. En una configuración, la cavidad presenta una sección decreciente a lo largo de un sentido en el que la superficie seguirá la trayectoria predeterminada. Esta última configuración es particularmente adecuada para impedir que los gránulos se bloqueen en la cavidad. Otras variables que pueden ajustarse para optimizar la eficacia de las cavidades incluyen la profundidad de la cavidad y la inclinación de los bordes de curvatura de la cavidad.
- El separador por longitud se hace funcionar ventajosamente en condiciones en las que las fuerzas centrífugas ejercidas sobre la materia particulada no son significativas en comparación con la fuerza gravitacional. La aceleración centrífuga puede calcularse a partir de $\omega^2 r$, donde ω indica la velocidad de rotación (en s^{-1}) y r el radio de la trayectoria predeterminada, o en una realización ventajosa del separador por longitud (en m). La aceleración puede compararse directamente con la aceleración gravitacional, g , que es del valor de $9,81 \text{ m/s}^2$. Por tanto, para un separador por longitud de 400 mm de diámetro que rota a aproximadamente 30 rpm, la aceleración centrífuga ejercida sobre los gránulos en el cilindro será de aproximadamente $0,05 \text{ m/s}^2$, considerablemente más pequeña que la aceleración debida a la gravedad.
- En configuraciones en las que la superficie del separador por longitud dotada de cavidades es cilíndrica, el diámetro del cilindro normalmente es de entre 10 cm y 100 cm. El diámetro puede ser mayor en determinadas realizaciones, por ejemplo, en aquellas en que se procesan gránulos de densidad inferior. Generalmente, sin embargo, el diámetro se selecciona en el intervalo de 25 a 90 cm, de manera adecuada de 40 a 70 cm, para obtener una productividad deseada en lo que se refiere a la cantidad de gránulos (kg) tratados por hora. La longitud del cilindro puede seleccionarse según la capacidad deseada. En general, la longitud es de entre 10 cm y 200 cm, de manera adecuada de 100 a 200 cm y preferiblemente de 130 a 160 cm. Una relación típica entre longitud y diámetro es de desde 0,5:1 hasta 5:1; en las configuraciones preferidas actualmente, desde 1:1 hasta 3:1. En una configuración particularmente preferida actualmente, el diámetro es de aproximadamente 60 cm y la longitud del separador es de aproximadamente 150 cm.
- Para una configuración en la que una superficie cilíndrica que puede rotar está dotada de cavidades, la velocidad de rotación generalmente se selecciona para obtener una productividad suficiente. Generalmente, la velocidad de rotación se selecciona junto con el diámetro para obtener una aceleración centrífuga inferior a $1/2 g$, preferiblemente inferior a $1/10 g$, más preferido inferior a $1/100 g$. En una configuración determinada, el diámetro del cilindro rotatorio esencialmente en horizontal es de 10 cm a 200 cm y la velocidad de rotación puede seleccionarse en el intervalo de 10 a 100 rpm (revoluciones por minuto), preferiblemente de 20 a 50 rpm, y lo más preferiblemente de 25 a 40 rpm.
- Los gránulos descargados de las cavidades cuando se hace rotar el cilindro orientado esencialmente en horizontal pueden recuperarse mediante cualquier medio adecuado. En una realización, el separador por longitud comprende, como elemento de recogida, una depresión ubicada en el cilindro, siendo capaz dicha depresión de alojar gránulos descargados en una posición de expulsión predeterminada, es decir a una determinada elevación de las cavidades en las que los gránulos se han albergado. Generalmente, la depresión se extiende a lo largo de toda la longitud del separador por longitud. La colocación de la depresión descentrada del cilindro puede ser particularmente adecuada para recoger una distribución de longitud particular; los expertos en la técnica pueden ajustar fácilmente la posición y las dimensiones de la depresión para ajustar la distribución obtenida.
- Tras la recogida, los gránulos seleccionados pueden transportarse entonces a una salida para el tratamiento adicional. En una realización de la invención, los gránulos se transportan en un canal una vez que se han recuperado en la depresión. El canal está conectado a la salida. El canal puede estar ligeramente inclinado y/o vibrar para ayudar a los gránulos seleccionados en el movimiento hacia la salida. El canal puede formar parte de la depresión o puede proporcionarse por separado. En algunas realizaciones, la depresión comprende una parte estacionaria superior que aloja los gránulos seleccionados y una parte vibratoria inferior ligeramente inclinada que transporta los gránulos seleccionados hacia una salida. La separación de la parte estacionaria superior y la vibratoria inferior proporciona el funcionamiento fácil del aparato. Otros medios para el transporte de los gránulos seleccionados pueden incluir un transportador de tornillo.
- La fig. 1c muestra una vista de un separador por longitud particular tal como puede usarse en una realización del método de la presente invención. El separador por longitud comprende un cilindro 1 que puede rotar, en la superficie interior dotada de cavidades.
- El cilindro 1 se hace rotar a una velocidad constante mediante un motor eléctrico (no mostrado). En el cilindro está dispuesta una depresión. La depresión consiste en una depresión estacionaria superior 6 para alojar los gránulos seleccionados y un transportador vibratorio inferior ligeramente inclinado 7. Los gránulos seleccionados (denominados la fracción de tamaño adecuado) se transportan en el transportador vibratorio inferior 7 de la depresión hacia una salida 8. Los gránulos descargados de la salida 8 se alojan por un transportador 9. Las partículas alojadas por el transportador 9 se transportan a un recipiente de almacenamiento (no mostrado). Los gránulos que quedan en el cilindro rotatorio (denominados la fracción de gran tamaño) se descargan a un

transportador 10 y se transportan a un recipiente de almacenamiento.

La depresión estacionaria superior 6 de la depresión está montada sobre un eje que puede rotar 11, usando cojinetes. Se hace vibrar el transportador vibratorio inferior 7 de la depresión en dirección axial por la rotación de un disco dotado de botones. La depresión 6 inferior de la depresión está montada de manera flexible en el eje 11 a través de un resorte de disco 12 para sujetar el transportador vibratorio.

La fracción de gran tamaño puede recircularse para un tratamiento adicional en el separador por longitud. La etapa de recirculación puede incluir que las partículas más largas se trituren mediante molienda y se devuelvan para el nuevo tratamiento según la etapa b). Los gránulos para la recirculación pueden molerse mediante un molino cónico o medio similar.

Los gránulos que son realizaciones de la presente invención y que pueden obtenerse mediante realizaciones del método de la invención tienen generalmente una distribución de longitud de gránulo más estrecha que los que pueden obtenerse mediante el mero tamizado de material granular de partida equivalente. Las distribuciones de tamaño de gránulo y la estadística descriptiva de las mismas se determinan según la "Determinación de la distribución de longitud de gránulo" tal como se expone en el "ejemplo 2" a continuación. Un método de este tipo puede aplicarse a partículas tanto recubiertas como no recubiertas.

Durante cualquiera de las etapas de procesamiento de la granulación para seleccionar gránulos, pueden producirse pequeñas partículas finas mediante un procedimiento de desgaste relacionado con la fricción. Sin embargo, esto no altera la forma global de los gránulos y desde luego no es una forma de esferonización.

Los gránulos seleccionados pueden usarse para la preparación de una composición farmacéutica. Según las realizaciones preferidas de la presente invención, la etapa de selección va seguida por una etapa de aplicar sobre los gránulos seleccionados un material de recubrimiento farmacéuticamente aceptable.

Además del principio farmacéutico activo, los gránulos pueden contener uno o más aglutinantes o cargas farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos. Los aglutinantes adecuados incluyen goma arábiga, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polietilenglicol (PEG), povidona, sacarosa, almidón o una mezcla de cualquiera de ellos. La povidona (polivinilpirrolidona, PVP) es un aglutinante preferido. Los aglutinantes pueden usarse en una cantidad total del 1 al 10, o del 2 al 8, o del 3 al 7, o del 4 al 6, o del 5% en peso de los gránulos. Las cargas adecuadas incluyen, entre otros, celulosa microcristalina. Las cargas pueden usarse en una cantidad total del 10 al 70, o del 20 al 60, o del 40 al 50, o del 50 % en peso de los gránulos.

Un experto en la técnica conoce bien tanto los aglutinantes como las cargas, así como posibles excipientes adicionales, y pueden seleccionarse de manera rutinaria.

Los gránulos pueden recubrirse en un dispositivo de recubrimiento aplicable al procedimiento. El experto conocerá fácilmente qué dispositivos serían adecuados para el presente procedimiento, tales como, por ejemplo, un sistema de lecho fluido, por ejemplo, un dispositivo de recubrimiento Kugel. En algunas realizaciones, el material de recubrimiento se aplica a los gránulos seleccionados como una disolución, y el recubrimiento de los gránulos seleccionados se proporciona con la evaporación del disolvente. Los gránulos se recubren preferiblemente con un polímero disuelto en un disolvente adecuado para el polímero, preferiblemente un disolvente orgánico tal como acetona. Puesto que no es probable que los gránulos seleccionados para recubrimiento se fragmenten adicionalmente para dar gránulos más cortos, es posible usar un dispositivo de recubrimiento en el que las fuerzas ejercidas sobre los gránulos sean relativamente altas, de modo que el recubrimiento pueda producirse en el plazo de un espacio de tiempo relativamente corto.

Para poder determinar la cantidad de polímero que tiene que aplicarse a los gránulos, se mide el área superficial, o se conoce partiendo de la base de la medición anterior llevada a cabo para los gránulos producidos y seleccionados del mismo modo.

En principio es adecuado cualquier tipo de medición. Sin embargo, habitualmente la medición se basará en un análisis de imágenes de una muestra representativa y estadísticamente relevante de los gránulos seleccionados. Se hará referencia adicionalmente al análisis de imágenes a continuación. Basándose en una correlación conocida entre la cantidad de polímero por área superficial y el perfil de velocidad de disolución, puede predecirse la cantidad de polímero necesaria a partir del área superficial determinada de los gránulos.

El polímero de recubrimiento seleccionado depende, entre otras cosas, del patrón de liberación deseado, por ejemplo, liberación retardada o liberación sostenida. Los agentes de recubrimiento que modifican la liberación que prolongan la liberación del principio farmacéutico activo incluyen etilcelulosa, cera de carnauba, goma laca o una mezcla de las mismas. Los agentes de recubrimiento entéricos o de liberación retardada incluyen polimetacrilato, disponible comercialmente en forma de Eudragits, por ejemplo, Eudragit L 100 o Eudragit NE 40 D. Cuando se desea un patrón de liberación sostenida, la etilcelulosa es el agente de recubrimiento más preferido.

- A partir de un artículo publicado en 1988 en "Drug Development and Industrial Pharmacy", 14(15-17), 2285-2297, por G. Ragnarsson y M.O. Johansson, se sabe que los gránulos más pequeños (es decir, gránulos con un gran área superficial por volumen) proporcionarían, para un grosor dado del recubrimiento, una velocidad de liberación mayor que los gránulos más grandes (es decir, los gránulos con un área superficial por volumen más pequeña), lo que se demostraría para el mismo grosor de recubrimiento. En otras palabras, si los gránulos más pequeños tienen la misma velocidad de liberación que los gránulos más grandes, entonces el recubrimiento aplicado a los gránulos más pequeños debe ser más grueso, de modo que la velocidad de liberación pueda ser la misma para cada una de estas partículas. Esto subraya la importancia de una distribución de tamaño de gránulo muy uniforme, en particular una distribución de proporción de aspecto estrecha en la que los gránulos sean de tipo cilindro y tengan la misma dimensión y perfil en sección transversal. Partiendo de la base de este artículo y de las ideas presentadas en el International Journal of Pharmaceutics, 63 (1990) 189-199, un artículo de M. Eriksson, C. Nyström y G. Alderborn, ambos incorporados en el presente documento como referencia, un experto en la técnica podrá establecer cuánto recubrimiento se necesita para un área superficial dada para obtener una determinada velocidad de liberación. Por tanto, si se conoce el número de esos gránulos y se conoce la distribución de proporción de aspecto, entonces puede calcularse fácilmente la cantidad correcta de grosor. Si es necesario, los experimentos de rutina pueden verificar la corrección de los parámetros aplicados. En situaciones menos óptimas, también es una tarea que se encuentra dentro de las capacidades convencionales de un desarrollador en ese campo para encontrar medidas correctivas adecuadas para establecer la cantidad óptima de recubrimiento.
- La distribución de tamaño de gránulo de los gránulos recubiertos de la presente realización de la invención es similar a la de los gránulos no recubiertos que pueden obtenerse mediante el método de la presente invención, ya que el grosor del recubrimiento no tiene una influencia sustancial sobre la longitud de los gránulos, y los gránulos se han seleccionado para evitar la aparición de fragmentación significativa en el procedimiento de recubrimiento.
- La distribución de tamaño de gránulo, o la distribución de proporción de aspecto de los gránulos, puede obtenerse partiendo de la base de microscopía combinada con análisis de imágenes, por ejemplo, tal como se describe por Cynthia S. Randall en el capítulo 6, Particle Size Distribution, del libro titulado "Physical Characterization of Pharmaceutical Solids" editado por Harry G. Brittain, 1995.
- En una realización preferida, adecuada para el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino, el principio farmacéutico activo es ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) o cualquier sal o éster del mismo. Las sales de 5-ASA pueden ser sales de adición de ácido, en particular el clorhidrato, pero puede usarse cualquier ácido orgánico o inorgánico no tóxico, farmacéuticamente aceptable. El ácido 5-aminosalicílico también se conoce por sinónimos incluyendo mesalazina, ácido 5-aminosalicílico, ácido 2-hidroxi-5-aminobenzoico; 3-carboxi-4-hidroxianilina, 5-asa, mesalamina, rowasa y ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico, y tiene la fórmula molecular $C_7H_7NO_3$ y un peso molecular de 153,14. Está registrado con el número de registro Cas 89-57-6 y Einecs 201-919-1.
- También pueden usarse sales formadas con el grupo de ácido carboxílico. Como ejemplo, pueden mencionarse sales de metales alcalinos (K, Na), o sales de metales alcalinotérreos (Ca, Mg); sin embargo, puede usarse cualquier sal no tóxica, farmacéuticamente aceptable. Se prefieren las sales de Na y Ca.
- Los ésteres aplicables incluyen, por ejemplo, ésteres de alquilo C_1 - C_{18} de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, laurilo, miristilo, cetilo y estearilo, etc., ésteres de alqueno C_2 - C_{18} de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, vinilo, alilo, undecenilo, oleílo, linolenilo, etc., ésteres de cicloalquilo C_3 - C_8 , por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, etc., ésteres de arilo, por ejemplo, fenilo, toluílo, xililo, naftilo, etc., ésteres alicíclicos, por ejemplo, mentilo, etc., o ésteres de aralquilo, por ejemplo, bencilo, fenetilo, etc.
- Generalmente, la selección del principio activo depende del tipo de formulación seleccionado, del patrón de enfermedad, especialmente del sitio y del tipo de la enfermedad, y la liberación deseada del principio activo.
- El estado físico y las características de solubilidad de los derivados de 5-ASA deben tenerse en cuenta cuando se selecciona una composición de portador adecuada para el principio. El principio farmacéutico activo preferido en la actualidad es el ácido libre, el ácido 5-aminosalicílico.
- La dosis oral eficaz depende del grado de la enfermedad y para adultos habitualmente asciende a 0,5-1,0 g cuatro veces al día, o alternativamente 2,0-4,0 g una vez al día. En general, aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal de 5-ASA o una sal o éster del mismo (calculado como 5-ASA) será la dosificación diaria inicial recomendada sometida a ajuste según los resultados observados del tratamiento.
- En la actualidad, el patrón de liberación preferido es una liberación continua tras llegar al intestino delgado. Esta liberación se diseñó originalmente para permitir que la composición farmacéutica, por ejemplo, PENTASA[®], sea eficaz contra tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa.
- Sin embargo, en caso de que sea deseable garantizar una liberación temprana en el intestino delgado (en el caso de la enfermedad de Crohn) o una liberación retardada hasta la llegada al colon (en el caso de la colitis ulcerosa), el

patrón de liberación puede controlarse variando diferentes parámetros del recubrimiento. El experto podrá determinar fácilmente cómo pueden lograrse tales condiciones de liberación; no obstante, en aras de la exhaustividad, el experto puede encontrar la divulgación del documento WO 81/02671, que se incorpora en el presente documento como referencia, de cierto beneficio para lograr un perfil de liberación particular.

En un método preferido actualmente determinado, los gránulos comprenden 5-ASA. Por tanto, los gránulos pueden prepararse mediante el mezclado en húmedo de 5-ASA con una disolución de un aglutinante, tal como polivinilpirrolidona (PVP, povidona) en agua (por ejemplo, al 21,3% p/p). Específicamente, se mezclan 5-ASA y una disolución acuosa de PVP y se añaden a la extrusora. Alternativamente, pueden mezclarse 5-ASA y la disolución acuosa de PVP en la extrusora. En cualquier caso, la masa húmeda que consiste en 5-ASA y PVP se extruye a través de una criba y se permite que caiga al interior del dispositivo para secar los gránulos húmedos

El disolvente acuoso es preferiblemente agua de una calidad adecuada, pero puede contener aditivos, tales como agentes quelantes, antioxidantes, agentes reductores, tampones y agentes de ajustes del pH.

Los gránulos que comprenden 5-ASA como principio farmacéutico activo pueden prepararse específicamente tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 97/23199, WO 03/032952 o WO 2004/093884, incorporados en el presente documento como referencia. En una realización particular, los gránulos contienen antes del recubrimiento, 5-ASA y aglutinante únicamente, tal como se describe en el documento WO 2004/093884.

En determinados aspectos, el presente método se utiliza para la preparación de comprimidos, sobres o cápsulas de liberación prolongada útiles para el tratamiento de la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn. En una realización, el material de recubrimiento es un derivado de celulosa, tal como etilcelulosa. En algunas realizaciones de comprimidos, los excipientes comprenden un portador de comprimidos, tal como celulosa microcristalina, un lubricante, tal como estearato de magnesio y opcionalmente excipientes adicionales tales como talco.

En la divulgación a continuación, que incluye los ejemplos, se demostrará cómo las preparaciones farmacéuticas que son realizaciones de la presente invención y que comprenden los gránulos ventajosos de la presente invención tienen propiedades mejoradas en comparación con las que tienen gránulos que no caen dentro del alcance de las reivindicaciones

Ejemplo comparativo A: Producción de gránulos para comprimidos que comprenden 5-ASA (procedimiento de granulación a base de agua)

El procedimiento de fabricación de comprimidos de 5-ASA puede dividirse en varias etapas: preparación del líquido de granulación; mezclado de 5-ASA con agua y PVP; extrusión; secado en lecho fluido; molienda; tamizado; recubrimiento; tamizado de nuevo, purga, combinación en seco con excipientes, y compresión para dar comprimidos

Etapas 1: Para un lote de líquido de granulación, se cargaron 118,4 kg de agua en un tambor Müller. Se colocó la mezcladora en su posición y se puso en marcha. Se espolvorearon lentamente 32 kg de PVP sobre el agua y se permitió que la mezcladora funcionara durante un tiempo fijado hasta que se disolvió toda la PVP.

Etapas 2 y 3: Se colocaron 640 kg de 5-ASA en una tolva vibratoria Prodima y mediante el uso de un transportador se transportó el 5-ASA hasta un alimentador de cinta ponderal que dosifica el 5-ASA para en una línea de producción continua. En la primera parte de la línea de producción, se mezclaron el 5-ASA y la disolución acuosa de PVP para dar una masa húmeda antes de transportarse a la extrusora. Tras la extrusión de la masa húmeda de 5-ASA y PVP/agua a través de una criba de malla de 0,9 mm, los gránulos cayeron directamente al secador de lecho fluido.

Etapas 4: El secador de lecho fluido se dividió en dos secciones principales. En la primera sección, se secaron los gránulos sobre la superficie para impedir que se adhirieran entre sí. En esta sección del lecho fluido, tuvo lugar un mezclado aleatorio de los gránulos. Tras un tiempo de residencia determinado, los gránulos se trasladaron a la segunda parte del secador donde tuvo lugar el secado real. En la segunda parte del secador, los gránulos se guiaron por el uso del aire de secado a través del secador.

Cuando los gránulos se secaron, se permitió que cayeran en un tambor situado bajo el lecho fluido. El lecho fluido se construyó de tal modo que el tiempo de permanencia global en el lecho fluido fue de aproximadamente 2½ horas.

Etapas 5: Se colocaron los tambores que contenían los gránulos secos boca abajo encima del molino y se molieron suavemente los gránulos usando una criba. Tras pasar por el molino, se permitió que los gránulos cayeran en un tambor.

Etapas 6: Se tamizaron los gránulos usando un tamiz con vibración Mogensen con una dimensión de criba de 0,8 mm. Se desecharon los gránulos que pasaron por la criba.

Etapas 7: Se recubrieron 200 kg de gránulos tamizados en un dispositivo de recubrimiento Kugel, que es un sistema

de lecho fluido, con un líquido de recubrimiento que consistía en etilcelulosa disuelta en acetona.

5 Para poder determinar la cantidad correcta de polímero necesaria para aplicar sobre los gránulos para obtener el perfil de velocidad de disolución deseable, se midió el área superficial de los gránulos antes del procedimiento de recubrimiento. La predicción de la cantidad de polímero que fue necesario aplicar sobre los gránulos se ha desarrollado basándose en el hecho de que existe una correlación entre la cantidad de polímero por área superficial y la velocidad de disolución de los gránulos. Una vez que se conocen las características de área superficial para una distribución de tamaño de granulación dada, puede usarse repetidamente la cantidad de polímero calculada en lotes de gránulos comparables. Tras finalizar el procedimiento de recubrimiento, se cargaron los gránulos recubiertos en un tambor para el procesamiento adicional.

Etapa 8: Tras el procedimiento de recubrimiento, se tamizaron los gránulos recubiertos en un tamiz con rotación Prodim. Se desecharon los grupos grandes.

15 Etapa 9: Tras el tamizado, se dividió el lote de gránulos recubiertos en dos tambores para purgar con nitrógeno o aire comprimido. Se purgaron los gránulos durante 6-14 horas, aunque también se consideran razonables en la práctica tiempos más cortos, tales como 30 minutos. Este procedimiento de purga fue necesario para reducir la cantidad de disolvente residual (acetona) en los gránulos recubiertos.

20 Etapa 10: Se pesaron 178,56 kg de gránulos de PENTASA recubiertos y se cargaron en la mezcladora Prodim junto con 69,34 kg de celulosa microcristalina. Tras mezclar durante 210 segundos, se detuvo la mezcladora. Se añadieron 0,335 kg de estearato de magnesio y 3,02 kg de talco a la combinación y se mezclaron los componentes durante 90 segundos. La combinación dio aproximadamente 335.000 comprimidos.

25 Tras el mezclado, se descargó la combinación en tambores Müller listos para la compresión.

Etapa 11: Se comprimó la combinación final de gránulos recubiertos y excipientes en una máquina rotatoria de preparación de comprimidos. Peso de cada uno de los comprimidos: 750 mg. Se realizó el desempolvado de los comprimidos como un procedimiento en línea con la máquina de preparación de comprimidos. Tras el desempolvado, se cargaron los comprimidos en recipientes a granel que contenían aproximadamente 30.000 comprimidos cada uno.

Ejemplo comparativo B: Preparación de gránulos de 5-ASA para sobres

35 Se proporcionó un lote para la producción de 180.000 sobres de gránulos de liberación prolongada tal como se explica resumidamente a continuación, usando las cantidades indicadas en la tabla 1.

Tabla 1. Ingredientes para gránulos de 5-ASA para sobres.

Constituyentes	Cantidad	Especificación
5-ASA	180 kg	Ferring
PVP	9 kg	Farm. Eur. †
Agua, purificada	33,3 kg*	Farm. Eur. †
Etilcelulosa	1,9 kg**	Farm. Eur. †
Acetona	188 kg*	Farm. Eur. †

* Se evapora durante la producción.

** Se ajustó la cantidad de etilcelulosa para garantizar el perfil de disolución deseado del producto terminado.

† Farm. Eur. se refiere a la edición actual de la Farmacopea Europea en el momento de presentar la presente solicitud.

40 El método de fabricación siguió estrechamente el método de fabricación descrito en el ejemplo A, con algunas modificaciones. En particular, no se prepararon comprimidos, por lo que no se realizó combinación en seco con excipientes (etapa 10) y no se realizó preparación de comprimidos (etapa 11). Además, se reduce la cantidad de etilcelulosa ya que no hay compactación para dar un comprimido, y por tanto es necesaria una reducción en la cantidad de recubrimiento aplicada para obtener el perfil de disolución deseado.

El procedimiento de fabricación para la formulación puede dividirse en varias etapas: preparación de líquido de granulación; granulación de 5-ASA con agua y PVP; extrusión; secado en lecho fluido; molienda; tamizado; recubrimiento; tamizado; y purga.

50 Por tanto, el procedimiento para la fabricación de gránulos para sobres difiere del procedimiento para comprimidos en la etapa 7 tal como se explica a continuación, y no se incluyeron las etapas 10 y 11 del ejemplo A.

55 Etapa 7: Cuando se realizó la etapa de recubrimiento y le siguió tamizado a escala de producción, se lograron características de liberación aceptables. Tras finalizar el procedimiento de recubrimiento, se cargaron los gránulos recubiertos en un tambor para el procesamiento adicional.

Este lote proporcionó gránulos con la composición citada en la tabla 2.

Tabla 2: Composición de gránulos para sobres

5

5-ASA	94,3% en peso
PVP	4,7% en peso
Etilcelulosa	1,0% en peso

Ejemplo 1: Demostración de clasificación de gránulos mediante separador de cilindro con cavidades.

10 Se produjeron dos lotes de gránulos de 5-ASA no recubiertos según el ejemplo comparativo A (es decir, el producto de la etapa 6), y se aplicaron estos gránulos a un separador por longitud de cilindro con cavidades a escala de laboratorio.

15 El separador tenía un cilindro rotatorio que tenía un diámetro de 400 mm y una longitud de 500 mm; la inclinación del cilindro se fijó a 4° y la velocidad de rotación del cilindro rotatorio fue de 32 rpm. El cilindro estaba dotado de una envoltura de acero estampada en relieve con cavidades con forma de lágrima. En otras palabras, las cavidades tenían la forma de semiesferas o mitad de lágrimas en sección transversal a lo largo de sus ejes. La cavidad estaba orientada con su eje a lo largo del sentido de la trayectoria predeterminada que la superficie se dispone a seguir; en este caso, el eje está orientado a lo largo de la dirección tangencial del cilindro.

20 Inicialmente, se aplicaron gránulos de un lote al separador de cilindro con cavidades equipado con cavidades de 1500 μm, 1750 μm o 2000 μm de diámetro, respectivamente. La distribución de longitud del material de partida fue similar a la mostrada en la fig. 2, y los resultados de los experimentos de clasificación se muestran en las fig. 3a a 3c, que muestran las distribuciones de longitud de la depresión y las fracciones del cilindro rotatorio. Los ejemplos de gránulos obtenidos en la depresión y las fracciones del cilindro rotatorio se representan en las figs. 4a y 4b, respectivamente.

25 Por tanto, se demuestra que un método de este tipo es capaz de discriminar gránulos largos de gránulos más cortos, y que la distribución de longitudes, y por tanto las proporciones de aspecto, que puede obtenerse a partir de este método, está claramente definida.

30

Ejemplo 2: Determinación de la distribución de longitud de gránulo

35 La distribución de longitud de gránulo puede determinarse mediante cualquier método adecuado. Aunque cada método puede tener sus propias deficiencias, habitualmente es posible corregirlas, de modo que puede obtenerse un resultado preciso de manera adecuada. En general, será posible verificar el resultado mediante una evaluación manual de la longitud de cada gránulo, usando, por ejemplo, microscopía. Esto también proporcionaría la medida correctiva para mejorar la precisión del método empleado. Una determinación conveniente, precisa y más automática se basa en el análisis de imágenes.

40 La mediana de la longitud y la cantidad de gránulos >2000 μm puede determinarse usando un método de análisis de imágenes, distribuyendo los gránulos sobre una placa de presentación mediante vibración. Se seleccionó este método para el presente ejemplo. El equipo usado fue un equipo de análisis de imágenes completamente automatizado, conocido con el nombre comercial de VideometerLabXY. Las mediciones se realizaron mediante retroiluminación usando una cámara en blanco y negro de 1600 x 1200 píxeles con un tamaño de píxel de 0,024 mm. La lente usada en la cámara fue una lente multiespectral con una ampliación de 1. La placa de presentación tenía un tamaño de 23 x 29 cm y la densidad de gránulos fue de aproximadamente 12 gránulos/cm². La muestra medida fue de aproximadamente 8000 gránulos.

50 El análisis de imágenes se realizó explorando la presentación de manera rasterizada con un solapamiento entre las imágenes individuales de 500 μm. Se analizaron las imágenes individualmente, se excluyeron los gránulos solapantes y se omitieron los gránulos por duplicado ya detectados en una imagen previa. Se usó un filtro de transformación de círculos de Hough para detectar y excluir los gránulos en posición vertical. Toda la placa de presentación se cubrió con 10 x 10 imágenes. El software determinó la longitud de un gránulo mediante un principio de cuadro delimitador, sin usar una medida de eje principal puesto que esto proporciona estadísticamente resultados "de ruido" debido a una forma sustancialmente rectangular de los gránulos.

60 Naturalmente, en determinadas realizaciones en las que un número particularmente grande de gránulos tienen proporción de aspecto próxima a o menor de 1, se encontrará una proporción de gránulos significativamente superior en la medición que están en posición vertical sobre un extremo y por tanto se excluirán por el filtro de círculos de Hough. El experto reconocerá tales resultados y entenderá que en tales casos, la distribución de proporción de aspecto medida, determinada mediante el método anterior, excluirá tales gránulos del recuento y la distribución. No obstante, incluso en tales casos, se aplicarán los beneficios de tener la distribución de proporción de

aspecto medida tal como se define en la invención reivindicada, ya que se considera que estadísticamente es mucho menos probable que las partículas de proporción de aspecto próxima a 1 experimenten acontecimientos de fractura no deseados durante el recubrimiento. En tales casos, el experto reconocerá todavía que una realización de este tipo se encuentra dentro del alcance de la presente invención, aunque una proporción significativa de gránulos se haya excluido de la medición. Sin embargo, en muchos casos encontrados en la práctica, se espera en general que la proporción de gránulos así excluidos sea pequeña, y por tanto que no afecte significativamente a la distribución medida.

También es posible realizar un esfuerzo extra para obtener la longitud de cada uno de los gránulos, por tanto, también de los que están en posición vertical sobre un extremo. Por ejemplo, no es inconcebible un método de rastrearlos en la imagen y manipularlos para la evaluación "manual" de la longitud, usando microscopía. Puede concebirse la obtención de un valor de corrección que pueda aplicarse entonces a los datos formados más automáticamente. Una evaluación llevada a cabo de manera completamente manual de la longitud de cada gránulo permitirá naturalmente una determinación de la distribución de longitud muy precisa, respectivamente de la distribución de proporción de aspecto.

Se midieron los siguientes datos en cada gránulo y se presentaron en un archivo de salida; longitud del cuadro delimitador; anchura del cuadro delimitador; área; diámetro de Feret, máximo; diámetro de Feret, mínimo; área superficial teórica; volumen teórico.

Los datos generados en resumen para toda la muestra fueron: mediana de la longitud del cuadro delimitador; D10 de longitud del cuadro delimitador; D90 de longitud del cuadro delimitador; intervalo de longitudes del cuadro delimitador; área superficial específica teórica; porcentaje de recuento >2000 µm; número de partículas analizadas.

Se calculó el diámetro de Feret basándose en una resolución angular de 5 y todos los valores se facilitan en mm con una resolución de 0,01 mm.

El intervalo se calcula como $(D90 - D10) / D50$, donde D90 y D10 son los percentiles 90.º y 10.º de la distribución, respectivamente, y D50 es la mediana.

Los valores y distribuciones de proporción de aspecto correspondientes pueden derivarse de cualquiera de los valores y distribuciones de longitudes del cuadro delimitador, y pueden obtenerse dividiendo la longitud del cuadro delimitador entre el diámetro del gránulo extruido.

Las características de longitud del gránulo de los materiales obtenidos usando los tres cilindros rotatorios diferentes tal como se expone en el ejemplo 1 y se mide mediante el método del presente ejemplo se resumen en la tabla 4. En cada caso, los gránulos se hicieron pasar una vez a través del separador de cilindro con cavidades.

Todos los datos, valores y estadística de resumen facilitados, a menos que se indique otra cosa, se refieren a número o recuento de gránulos en lugar de, por ejemplo, a valores por masa unitaria o por volumen unitario.

Tabla 4: Características de gránulo de gránulos seleccionados.

Lote	Fracción	Tamaño de cavidad (µm)	Mediana de longitud (µm)	Intervalo	% > 2000 µm	% < 2000 µm
1	Depresión	1500	1264	0,76	8,5	45,6
	Cilindro	1500	2079	0,81		
1	Depresión	1750	1136	0,38	0,3	49,8
	Cilindro	1750	2008	0,89		
1	Depresión	2000	1530	0,42	1,18	25
	Cilindro	2000	2342	0,63		

Entonces se hicieron pasar dos lotes diferentes a través del cilindro con cavidades durante 5 ciclos consecutivos, es decir tras cada ciclo de clasificación, se hizo pasar de nuevo la fracción de cilindro a través del separador de cilindro con cavidades y las fracciones de depresión se pesaron y se acumularon finalmente. En este procedimiento se usó un cilindro con cavidades con forma de lágrima de 2000 µm de diámetro. Los resultados se resumen en la tabla 5.

Tabla 5: Características de gránulo de gránulos seleccionados.

Lote	Fracción	Tamaño de cavidad (µm)	Mediana de longitud (µm)	Intervalo	% > 2000 µm	% < 2000 µm
1	Depresión	2000	1530	0,42	1,2	7,6
	Cilindro	2000	2517	0,50		

2	Depresión	2000	1484	0,54	2,7	
	Cilindro	2000	2426	0,49		6,7

Para el lote 2, se aplicaron 17,5 kg de material de partida al separador de cilindro con cavidades, y los resultados logrados pesando cada fracción de cada ciclo del procedimiento de 5 ciclos se resumen en la tabla 6.

- 5 Tabla 6: Fracciones de gránulos de 5-ASA retiradas en 5 ciclos de separación consecutivos en un separador de cilindro con cavidades equipado con un cilindro con cavidades con forma de lágrima de 2000 μm de diámetro.

N.º de serie	Peso (g)	Porcentaje	Porcentaje acumulativo
1.	2970	24	24
2.	1200	9,7	33,6
3.	375	3	36,7
4.	260	2,1	38,8
5.	110	0,9	39,6

- 10 Se midieron las áreas superficiales específicas de cada una de las dos fracciones de gránulos tras 5 ciclos a través del separador con el cilindro con cavidades con forma de lágrima de 2000 μm de diámetro y se compararon con los valores correspondientes para los materiales de partida. Los resultados se presentan en la tabla 7.

- 15 Tabla 7: Áreas superficiales específicas de gránulos de 5-ASA antes y después de la clasificación mediante 5 ciclos a través de un separador de cilindro con cavidades equipado con un cilindro con cavidades con forma de lágrima de 2000 μm de diámetro.

Lote	Fracción	Área superficial específica (cm^2/g)
1	Material de partida	63,4
	Depresión	65,5
	Cilindro	61,0
2	Material de partida	63,1
	Depresión	63,5
	Cilindro	62,4

- 20 Los experimentos de clasificación realizados mostraron que el separador de cilindro con cavidades era capaz de producir una fracción de tamaño adecuado con una mediana de longitud del gránulo de $\sim 1500 \mu\text{m}$ y un intervalo de $\sim 0,5$. Esto es, con mucho, superior a la técnica de tamizado que produjo gránulos con una mediana de longitud de $1800\text{-}2000 \mu\text{m}$ y un intervalo de $\sim 0,8$. El separador de cilindro con cavidades pudo producir por tanto una fracción de gránulos con una mediana de longitud más pequeña y una distribución de tamaño mucho más estrecha. Además, el área superficial específica obtenida mediante el fraccionamiento de los gránulos en el separador de cilindro con cavidades mostró un área superficial específica superior para la fracción de depresión (de tamaño adecuado) que para la fracción de cilindro.

Ejemplo 3: Influencia de valores de parámetros sobre el procedimiento de clasificación con separador de cilindro con cavidades

- 30 Para describir adicionalmente la influencia sobre diferentes parámetros de funcionamiento en el resultado de la clasificación con separador de cilindro con cavidades, se realizó otro conjunto de experimentos usando un lote de gránulos de 5-ASA no recubiertos (producido según el ejemplo comparativo A). El separador de cilindro con cavidades estaba equipado con un cilindro con cavidades con forma de lágrima de 2000 μm de diámetro, y el material granulado se clasificó en 3 ciclos consecutivos realizados tal como se describe en el ejemplo 1. Durante los experimentos, se sometieron a prueba diferentes valores para la tasa de alimentación y la velocidad de rotación. Los resultados obtenidos pesando las diferentes fracciones se resumen en la tabla 8.

- 35 Tabla 8: Desviación estándar media y relativa de las mediciones finales. La última columna es la fracción/porcentaje eliminado del 42,3% p/p disponible

RPM	Ajustes Tasa de alimentación (kg)	Media (%)	DER (%)	% del disponible
36	56	38,3	0,9	90,5
25	56	38,2	1,9	89,8
36	3	30,3	0,7	71,4
25	3	40	1,8	94,6

A partir de la tabla 8 puede observarse que la salida resultó influida por la velocidad de rotación del cilindro a una

tasa de alimentación baja, mientras que la salida observada a una tasa de alimentación alta no resultó afectada por la velocidad de rotación del cilindro.

Se determinó la distribución de longitud de gránulo de los experimentos realizados a tasas de alimentación altas y diferentes velocidades de rotación para evaluar si la salida del cilindro con cavidades era consistente independientemente de la velocidad de rotación del cilindro. Las distribuciones de longitud de los gránulos resultantes se determinaron mediante análisis de imágenes según el ejemplo 3 y se resumen en la tabla 9.

Tabla 9. Características de longitud de gránulo del material de partida y fracciones de depresión

RPM	Ajustes Tasa de alimentación (kg)	Mediana de longitud (μm)	Intervalo	Porcentaje más grande de 2000 μm (en peso)
Material de partida		1869	0,98	57,7
36	56	1468	0,57	3,9
25	56	1409	0,58	2,6

La conclusión global sobre la capacidad y la eficacia es que, independientemente de la tasa de alimentación y de la velocidad de rotación, el cilindro con cavidades era capaz de extraer ~90% de los gránulos disponibles en el intervalo de tamaño deseado. La distribución de longitud de gránulo de la fracción de depresión estaba en el intervalo de tamaño deseado.

Ejemplo 4: El efecto del método de clasificación sobre el recubrimiento

La rotura de los gránulos durante la etapa de recubrimiento puede resultar problemática debido a las dificultades que surgen en predecir el perfil de disolución de los gránulos recubiertos. Esto es relevante para ambos procedimientos de fabricación descritos en los ejemplos comparativos A y B. Con el fin de examinar cómo afecta el método de la presente invención al procedimiento de recubrimiento posterior en comparación con el método del ejemplo comparativo A, se ideó un conjunto de experimentos.

Se preparó un lote de gránulos tal como se describe en el ejemplo comparativo A, y se midieron las distribuciones de longitud antes y después del recubrimiento. Se clasificaron los gránulos no recubiertos del lote en un separador de cilindro con cavidades y entonces se recubrieron tal como se describe en el ejemplo comparativo A. El separador de cilindro con cavidades empleado en el experimento contenía una serie de cavidades con forma de lágrima de 2000 μm de tamaño. Se midieron las distribuciones de longitud de los gránulos no recubiertos clasificados por el tratamiento con el separador de cilindro con cavidades y de la longitud de gránulos clasificados tras el recubrimiento. Los resultados de las mediciones de la distribución de longitud se muestran en la figura 5.

A partir de la figura 5a, se observa que el intervalo de la distribución de longitud de gránulo se estrechó desde 645-4900 μm hasta 600-2500 μm mediante el procedimiento de recubrimiento del método actual. Esto muestra que los gránulos largos se rompieron durante el procedimiento de recubrimiento. La mediana de longitud se redujo desde 1954 μm (DER del 7,3%) hasta 1441 μm (DER del 4,5%). El resultado de esta rotura fue un resultado impredecible del procedimiento de recubrimiento. En cambio, los gránulos producidos usando el método de la presente invención no tuvieron este inconveniente tal como se observa en la figura 5b. Se considera que estos resultados se mantienen para cualquier gránulo que tenga una microestructura mucho más pequeña que el diámetro de gránulo, y particularmente para gránulos de preparaciones farmacéuticas que tienen un diámetro de entre 0,25 μm y 2,5 μm .

Ejemplo 5: Disolución *in vitro* de gránulos recubiertos de 5-ASA

Este ejemplo investiga el efecto de la clasificación del separador de cilindro con cavidades de gránulos de 5-ASA sobre la variación de su comportamiento en disolución. Por tanto, se compara la variación en disolución de los gránulos clasificados por el separador de cilindro con cavidades para un sobre ("gránulos de sobre con 95% de PENTASA") con la de gránulos no clasificados para un comprimido ("gránulos del comprimido PENTASA"). Los gránulos clasificados, antes del recubrimiento, tuvieron una mediana de proporción de aspecto de 1,4 y un intervalo de 0,6.

Los gránulos de comprimidos se recubren generalmente con un exceso de recubrimiento (etilcelulosa) en comparación con los gránulos de sobre con el fin de compensar el efecto de la etapa de compresión posterior. Para comparar la disolución de los gránulos de comprimido recubiertos, secados y tamizados con los gránulos de sobre, se retiran muestras de los gránulos de comprimido durante la fase de pulverización, tras haberse aplicado una cantidad de recubrimiento que corresponde a la cantidad de recubrimiento aplicada sobre los gránulos de sobre. Los conjuntos de datos son por tanto directamente comparables en todos los factores relevantes.

Se retiraron diez muestras de gránulos recubiertos del comprimido PENTASA (no clasificados) de lotes de producción de rutina. Se retiraron ocho muestras de gránulos de sobre con 95% de PENTASA clasificados y

recubiertos de lotes de prueba y validación. Tras un protocolo de prueba interno, se determinó el grado de disolución *in vitro* de cada una de las muestras en función del tiempo. Se llevó a cabo el análisis de los datos con el software Minitab 15.1.1.0, desarrollado por Minitab Inc., EE.UU.

5 Los resultados de disolución en 90 minutos y la estadística respectiva se resumen en la tabla 9 a continuación.

Tabla 9: Estadística para la disolución (90 minutos) de lotes de gránulos recubiertos de sobre con 95% de PENTASA y comprimido PENTASA para muestras retiradas durante la fase de pulverización con un factor de recubrimiento de $2,0 \cdot 10^{-4}$.

10

Tipo	n	Disolución media	Varianza	D.E.	D.E.R.
Sobre con 95% de PENTASA	8	34,1%	19,0	4,4%	12,9%
Gránulos de comprimido PENTASA	10	40,1%	157,0	12,5%	31,2%

D.E. = desviación estándar; D.E.R. = desviación estándar relativa

15 Al 12,5%, la desviación estándar de la disolución de los gránulos comparativos del comprimido PENTASA es 2,8 veces mayor que la de los gránulos de sobre con 95% de PENTASA obtenidos según la presente invención (4,4%). Además, la varianza (amplitud) de los resultados de disolución para el producto inventivo es mucho más estrecha (19,0) que para el producto no clasificado, comparativo (157,0).

20 Para las muestras de gránulos de sobre con 95% de PENTASA y comprimido PENTASA, los resultados de las distribuciones de la disolución no son significativamente diferentes de las distribuciones normales (véase la figura 6a). Por tanto, la prueba de Anderson-Darling para la correspondencia de las distribuciones con una distribución normal da $p = 0,32$ para el sobre con 95% de PENTASA y $p = 0,12$ para los gránulos del comprimido PENTASA.

25 Puesto que los resultados de disolución sugieren una distribución normal (véase la figura 6a), las variaciones en disolución de los gránulos de comprimido y sobre con 95% de PENTASA pueden compararse usando una prueba F. La prueba F demuestra que el intervalo en disolución de gránulos recubiertos de sobre con 95% de PENTASA es significativamente inferior que la variación en disolución de gránulos recubiertos del comprimido PENTASA ($p = 0,01$) (figura 6b).

30 Al haber optimizado adicionalmente el procedimiento para la escala de fabricación, se analizaron seis lotes de gránulos no recubiertos (fraccionados) de sobre PENTASA y ocho lotes de gránulos no recubiertos (no fraccionados, tamizados) del comprimido PENTASA preparados de manera comparable con los expuestos anteriormente en el presente ejemplo para determinar la distribución de longitud tal como se expone en el ejemplo 2. Se calcularon las distribuciones de proporción de aspecto basándose en las distribuciones de longitud habiéndose dividido la longitud entre el diámetro extruido de los gránulos (0,8 mm). Los resultados se muestran gráficamente en la figura 7, y la estadística relacionada con los mismos se resume en la tabla 10, incluyéndose también los datos del ejemplo 5 para fines comparativos. Es evidente a partir de estas figuras que la distribución de gránulos no fraccionados (tamizados) de comprimido tiene un pico pronunciado con una cola considerablemente más pequeña que se extiende más allá del valor medio.

40 Tabla 10: Estadística para la distribución de proporción de aspecto de lotes de gránulos no recubiertos de sobre PENTASA y comprimido PENTASA.

Estadística de proporción de aspecto	Sobre PENTASA (fraccionados)	Gránulos del ejemplo 5 (fraccionados)	Comprimido PENTASA (no fraccionados)
D10	1,1	1,1	1,1
Mediana/D50	1,4	1,4	1,7
Intervalo	0,6	0,6	0,9
D90	2	2	2,7

45 Una reducción en una cola de este tipo contribuye a las propiedades ventajosas de los gránulos que son realizaciones de la presente invención. Naturalmente, se observa una mejora menor con una reducción menor en la cola. Por consiguiente, los valores característicos expuestos anteriormente representan la realización preferida.

50 Sin embargo, tal como se indica en el sumario de la invención, y tal como se expone en las reivindicaciones adjuntas, las distribuciones de gránulos que presentan cualquier distribución de pico pronunciado y cola reducida también son importantes y presentan cierta mejora en las propiedades de disolución más allá de las propiedades de disolución de gránulos que no caen dentro del alcance de la invención reivindicada. Estará dentro del ámbito del experto variar los parámetros del método de selección usado para llegar a una preparación farmacéutica que caiga dentro del alcance reivindicado. El experto también podrá llegar indudablemente a las preparaciones farmacéuticas

reivindicadas con una variedad de métodos de selección. Sin embargo, son los propios gránulos que tienen las propiedades de distribución requeridas los que se considera que confieren muchos de los beneficios de la invención, independientemente de cómo se producen y seleccionan.

5 Particularmente, se considera que realizaciones en las que al menos el 80% en número de los gránulos, preferiblemente el 85%, lo más preferiblemente el 90% tienen una proporción de aspecto menor de 2,2, preferiblemente menor de 2,1, lo más preferiblemente menor de 2, presentan grados de mejora en las propiedades de disolución de la preparación farmacéutica a través de la reducción en la cola por encima de la mediana. En algunos casos, puede desearse estrechar la distribución adicionalmente, y también pueden preferirse realizaciones
10 en las que 80%, el 85% o incluso el 90% de gránulos tienen proporción de aspecto menor de 1,9, 1,7, 1,5 o 1,2.

De manera similar, también se considera que realizaciones en las que al menos el 80% en número de los gránulos, preferiblemente el 90%, lo más preferiblemente el 95% tienen una proporción de aspecto mayor de 0,7, preferiblemente mayor de 0,9, lo más preferiblemente mayor de 1,0, presentan mejoras en las propiedades de disolución de la preparación farmacéutica a través de la reducción en la cola por debajo de la mediana.
15

Los porcentajes a los que se hace referencia anteriormente incluyen porcentajes dentro de un intervalo de más/menos el 10%. Por tanto, al menos el 80% se considera que también incluye el 70%. También se considera que realizaciones en las que los gránulos tienen una mediana de proporción de aspecto inferior a 1,7, preferiblemente inferior a 1,6, lo más preferiblemente inferior a 1,5, presentan mejoras en las propiedades de disolución de la preparación farmacéutica a través de mejoras en el centrado de la distribución en torno a un valor preferido. En algunos casos, puede desearse llevar la mediana de proporción de aspecto lo más próxima a 1 como sea posible, y por tanto también se preferirán realizaciones que tienen una mediana de proporción de aspecto inferior a 1,4, 1,3, 1,2 o 1,1.
20

Sin embargo, también se considera que realizaciones en las que los gránulos tienen un intervalo de la proporción de aspecto menor de 0,9, preferiblemente menor de 0,8, lo más preferiblemente menor de 0,7, presentan mejoras en las propiedades de disolución de la preparación farmacéutica a través de mejoras en lo pronunciada que es centralmente la distribución. De manera similar, si se prefiere llevar la mediana de proporción de aspecto particularmente próxima a 1, también puede ser útil aplicar las técnicas de la presente invención para producir realizaciones que tienen un intervalo de la proporción de aspecto inferior a 0,5, inferior a 0,4 o incluso inferior a 0,3.
25

En los casos en que la preparación farmacéutica se proporciona en sobres, la cantidad de gránulos por sobre puede ser de aproximadamente 2 gramos, lo que corresponde a aproximadamente 2000 gránulos. Sin embargo, también pueden ser adecuadas otras cantidades para su dosificación oral.
30

Todas estas realizaciones pueden realizarse en métodos tal como se divulgó anteriormente, estando las elecciones de parámetros adecuadas completamente dentro del ámbito del experto.
35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparación farmacéutica que comprende gránulos no esferonizados de los que cada uno tiene un principio farmacéutico activo y de los que cada uno tiene un eje predeterminado y el mismo perfil predeterminado en sección transversal, en la que al menos el 80% en número de esos gránulos tienen una mediana de proporción de aspecto superior a 1,1 e inferior a 1,7, definiéndose la proporción de aspecto como la longitud del gránulo a lo largo del eje predeterminado dividida entre la dimensión más pequeña en sección transversal.
- 10 2. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que esos gránulos tienen un intervalo de proporción de aspecto menor de 0,9.
- 15 3. Preparación farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la dimensión más pequeña en sección transversal es de entre 0,25 mm y 2,5 mm.
- 20 4. Preparación farmacéutica según cualquier reivindicación anterior, en la que al menos varios de los gránulos están dotados de un recubrimiento.
- 25 5. Preparación farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el recubrimiento controla la liberación del principio farmacéutico activo.
- 30 6. Preparación farmacéutica según cualquier reivindicación anterior, en la que el principio farmacéutico activo comprende un componente antiinflamatorio.
- 35 7. Preparación farmacéutica según cualquier reivindicación anterior, en la que el principio farmacéutico activo es ácido 5-aminosalicílico.
- 40 8. Método de producción de una preparación farmacéutica que comprende las etapas de: producir gránulos no esferonizados que tienen un perfil predeterminado en sección transversal y un eje predeterminado; clasificar los gránulos no esferonizados en al menos una fracción según su proporción de aspecto; y seleccionar para procesamiento adicional aquellos gránulos no esferonizados en una fracción dada o fracciones dadas, en el que la etapa de clasificar los gránulos no esferonizados se efectúa haciendo pasar los gránulos no esferonizados a través de un separador por longitud, en el que los gránulos permanecen libres de características que resultan de un procedimiento de esferonización, antes de que los gránulos se sometan a la etapa de clasificación, en el que el separador por longitud comprende una superficie que tiene cavidades formadas en la misma, estando dispuesta la superficie para seguir una trayectoria predeterminada de manera que un gránulo sobre la superficie, que tiene una relación predeterminada entre las dimensiones de una cavidad dada y la longitud del gránulo, caerá y se clasificará en una fracción dada.
- 45 9. Método según la reivindicación 8, en el que los gránulos se preparan: haciendo pasar una masa húmeda homogeneizada a través de un tamiz de extrusión que tiene aberturas con dimensiones predeterminadas formadas en el mismo; y triturando la masa extruida para formar gránulos.
- 50 10. Método según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que la superficie es un cilindro, la trayectoria predeterminada es rotatoria alrededor del eje del cilindro, y un receptáculo para recoger los gránulos que van a clasificarse en una fracción dada está colocado descentrado con respecto al cilindro.
- 55 11. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que las cavidades de la superficie son cada una adecuada para alojar un único gránulo de dimensiones predeterminadas.
- 60 12. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que los gránulos seleccionados tienen las propiedades de los gránulos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 65 13. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en el que los gránulos seleccionados se recubren adicionalmente con un recubrimiento farmacéutico adecuado para tratar enfermedad inflamatoria del intestino.
14. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en el que los gránulos no seleccionados para procesamiento adicional se Trituran de nuevo adicionalmente y posteriormente se clasifican de nuevo adicionalmente según su proporción de aspecto.
15. Método según la reivindicación 14, en el que los gránulos no seleccionados para procesamiento adicional se clasifican de nuevo adicionalmente en el mismo procedimiento que la clasificación de los gránulos en una etapa de clasificación anterior.
16. Uso de un separador por longitud en un método para producir una preparación farmacéutica, en el que el

- 5 uso es durante la selección de gránulos no esferonizados de los que cada uno tiene un eje predeterminado y el mismo perfil predeterminado en sección transversal y de los que al menos varios tienen un principio farmacéutico activo, en el que el separador por longitud comprende una superficie que tiene varias cavidades conformadas previamente de manera idéntica formadas en la misma, siendo adecuada cada cavidad para alojar un único gránulo no esferonizado, estando dispuesta la superficie para seguir una trayectoria predeterminada, de modo que un gránulo no esferonizado mantenido inicialmente en una cavidad caerá de la cavidad en una posición a lo largo de la trayectoria predeterminada, en el que esa posición depende de la longitud del gránulo no esferonizado respectivo.
- 10 17. Uso según la reivindicación 16, en el que el método para producir una preparación farmacéutica comprende aplicar un recubrimiento a gránulos no esferonizados seleccionados de modo que el principio farmacéutico activo se libera en uso con una velocidad predeterminada.

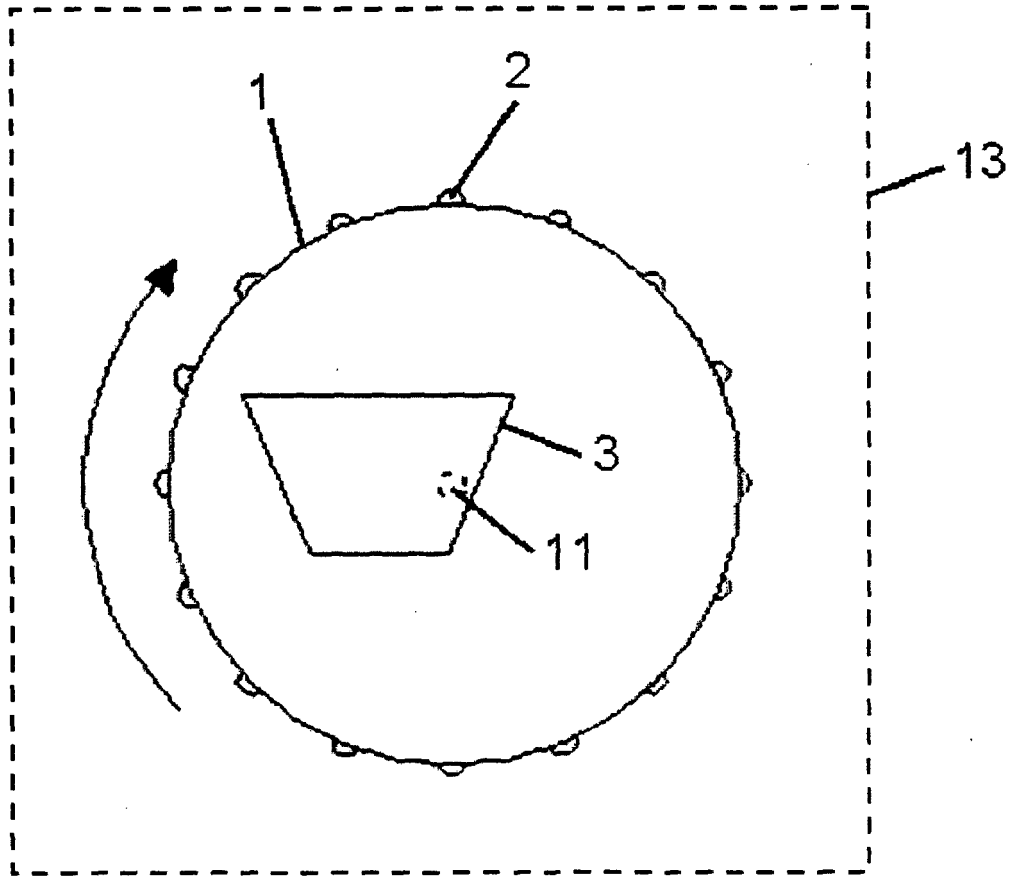


Fig. 1a

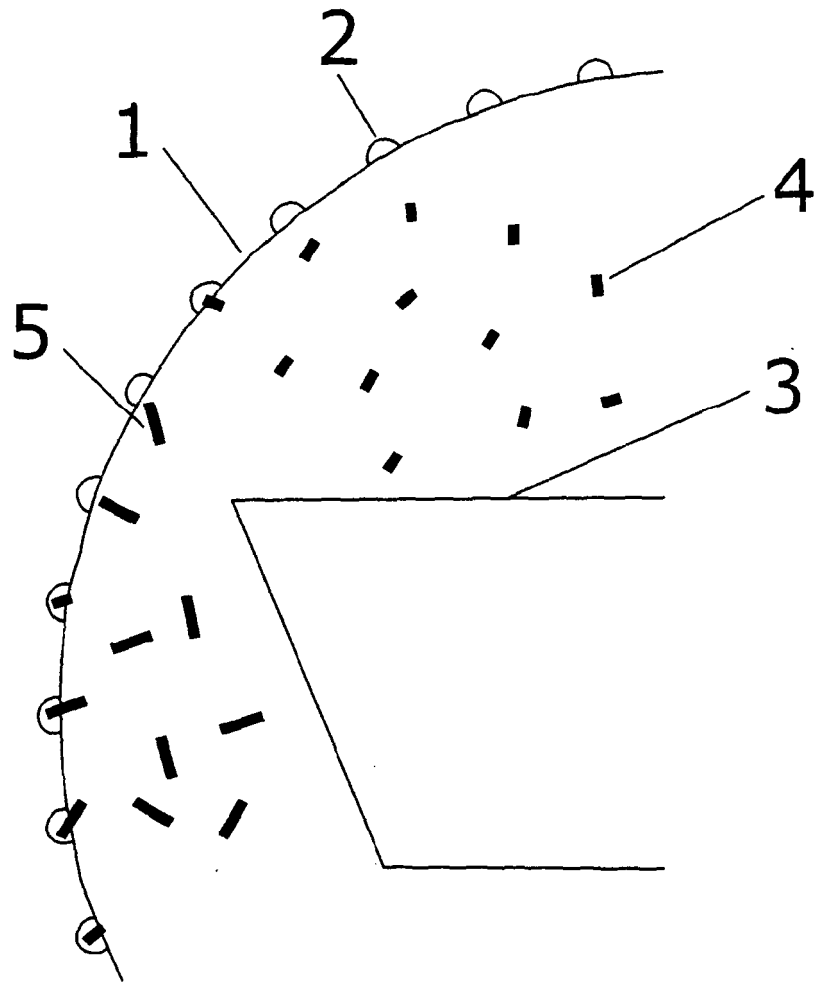


Fig. 1b

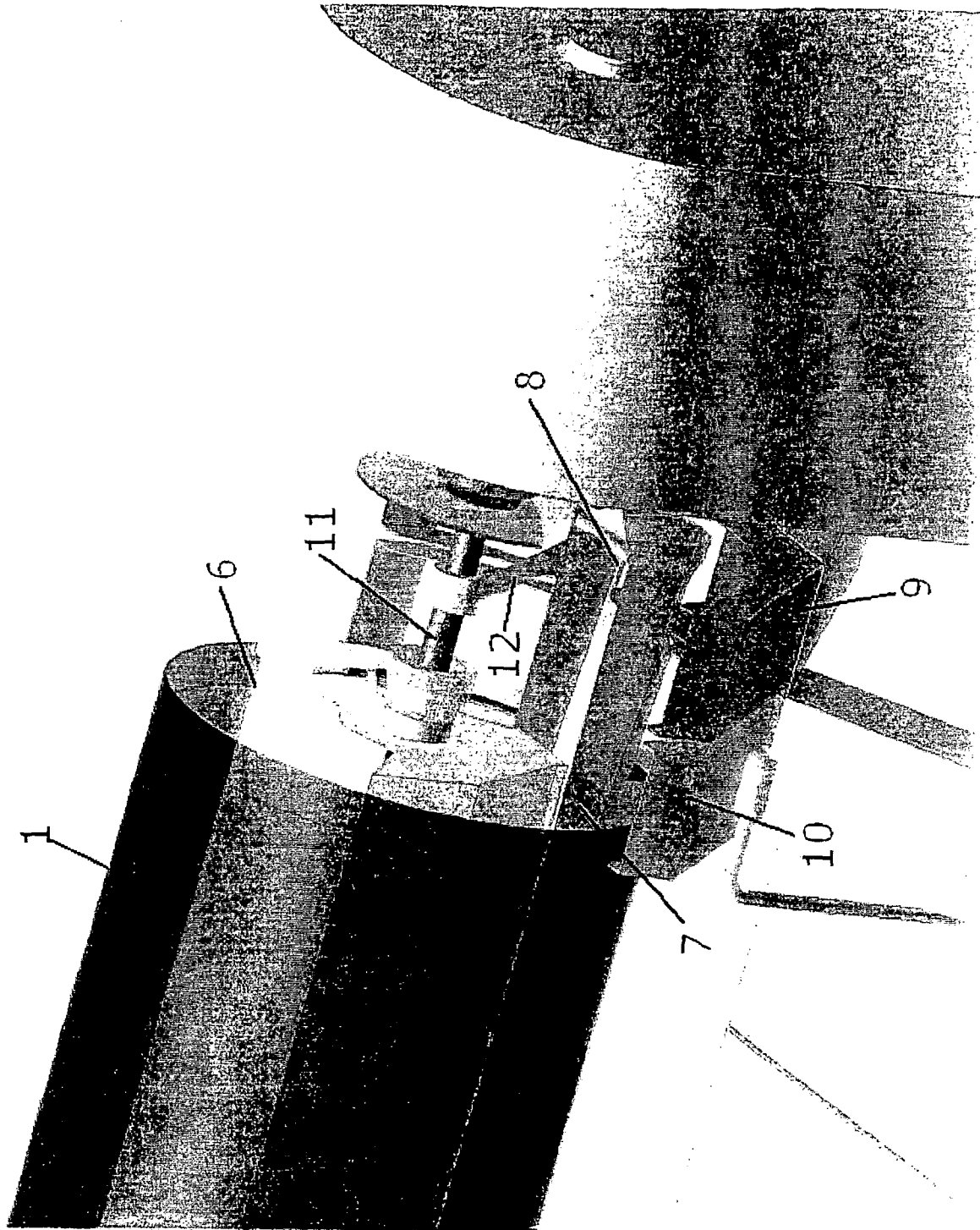
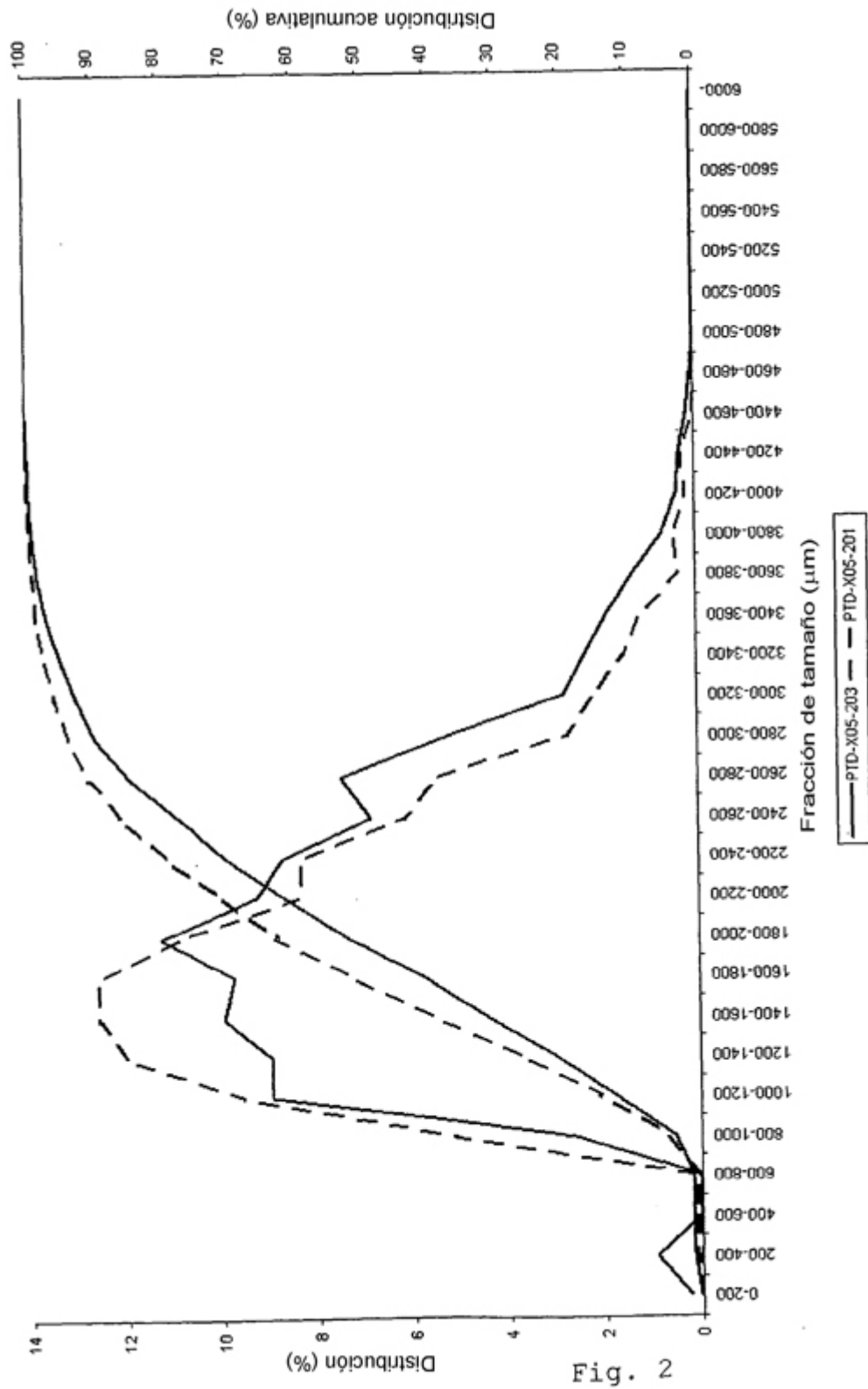
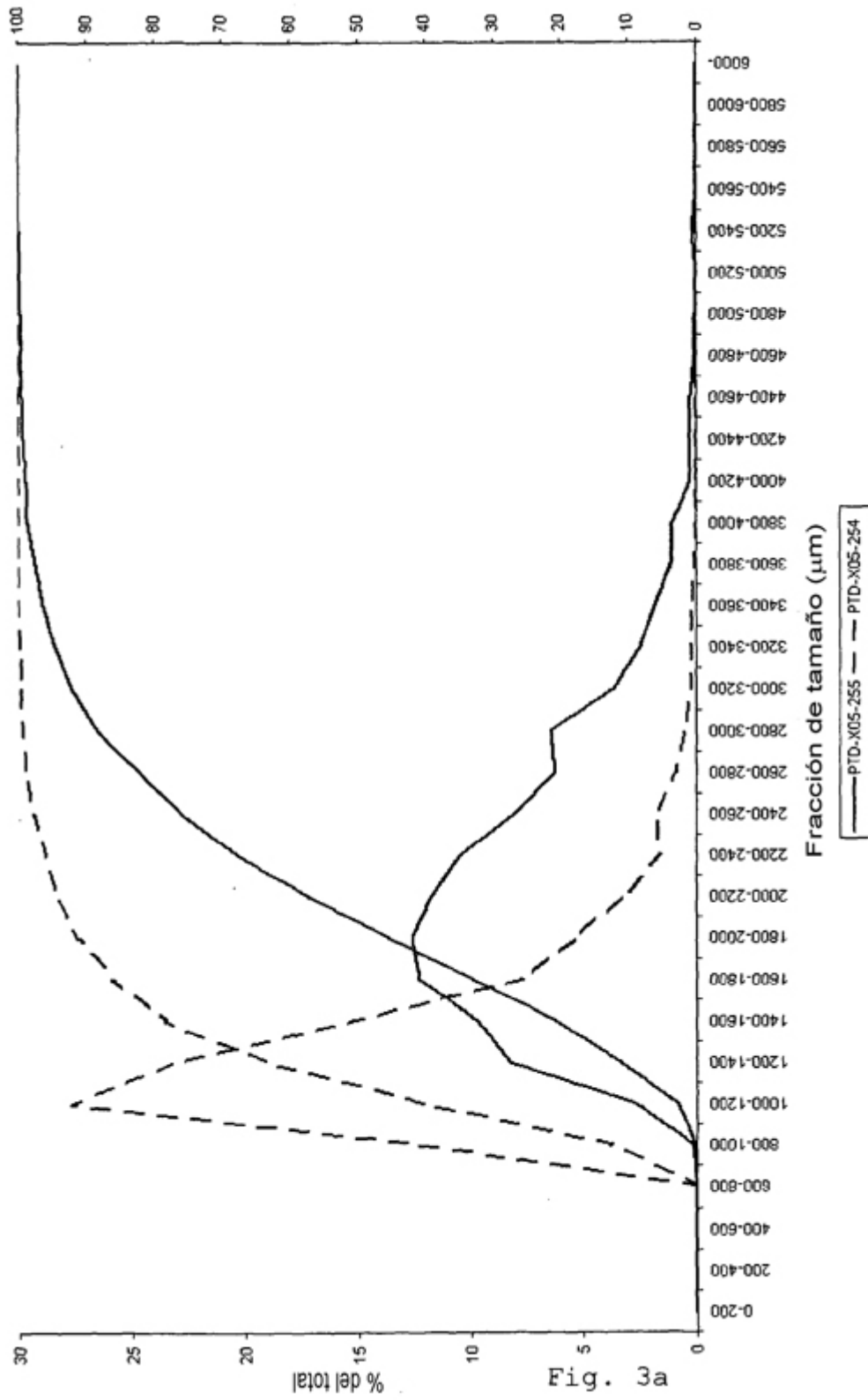
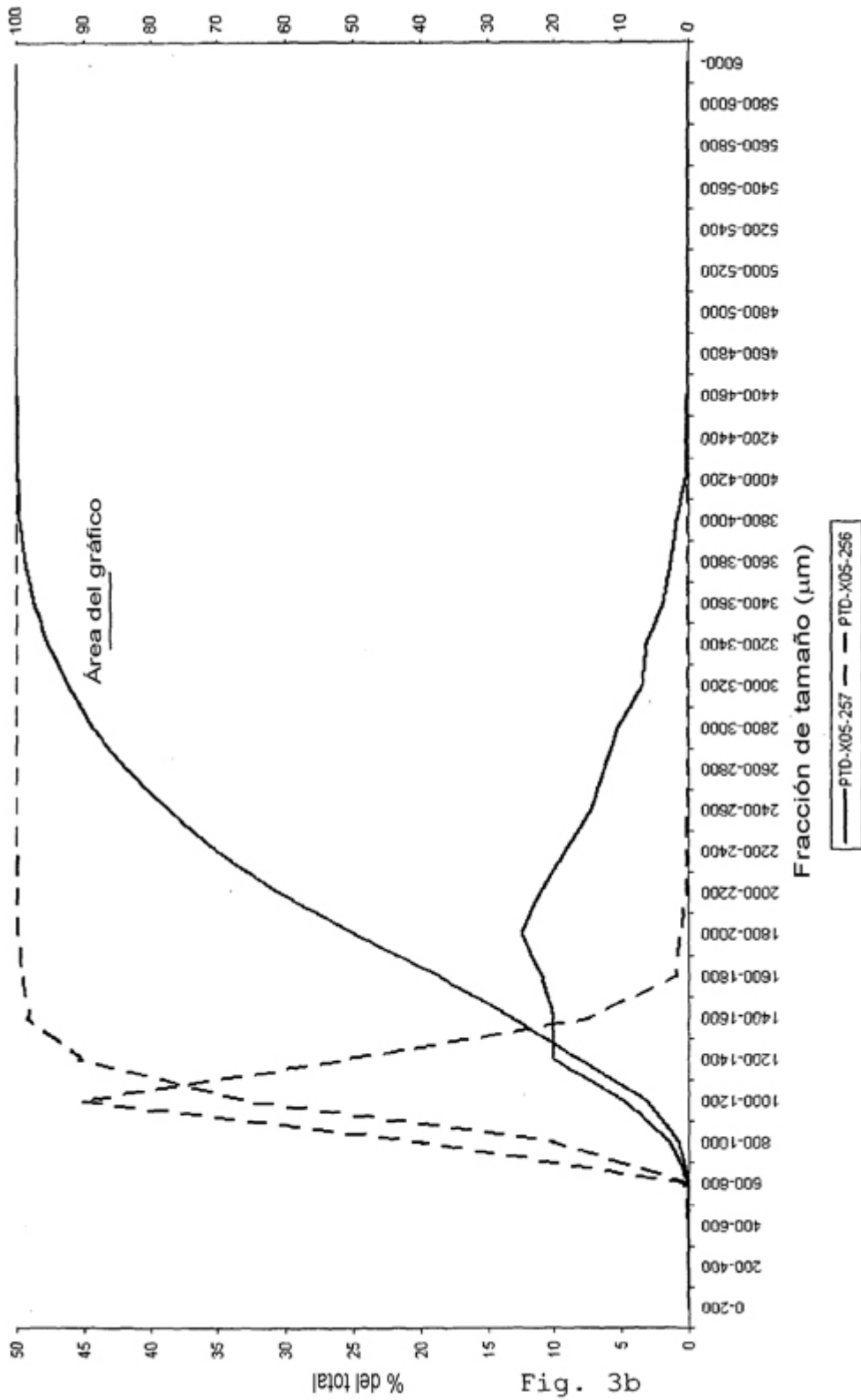
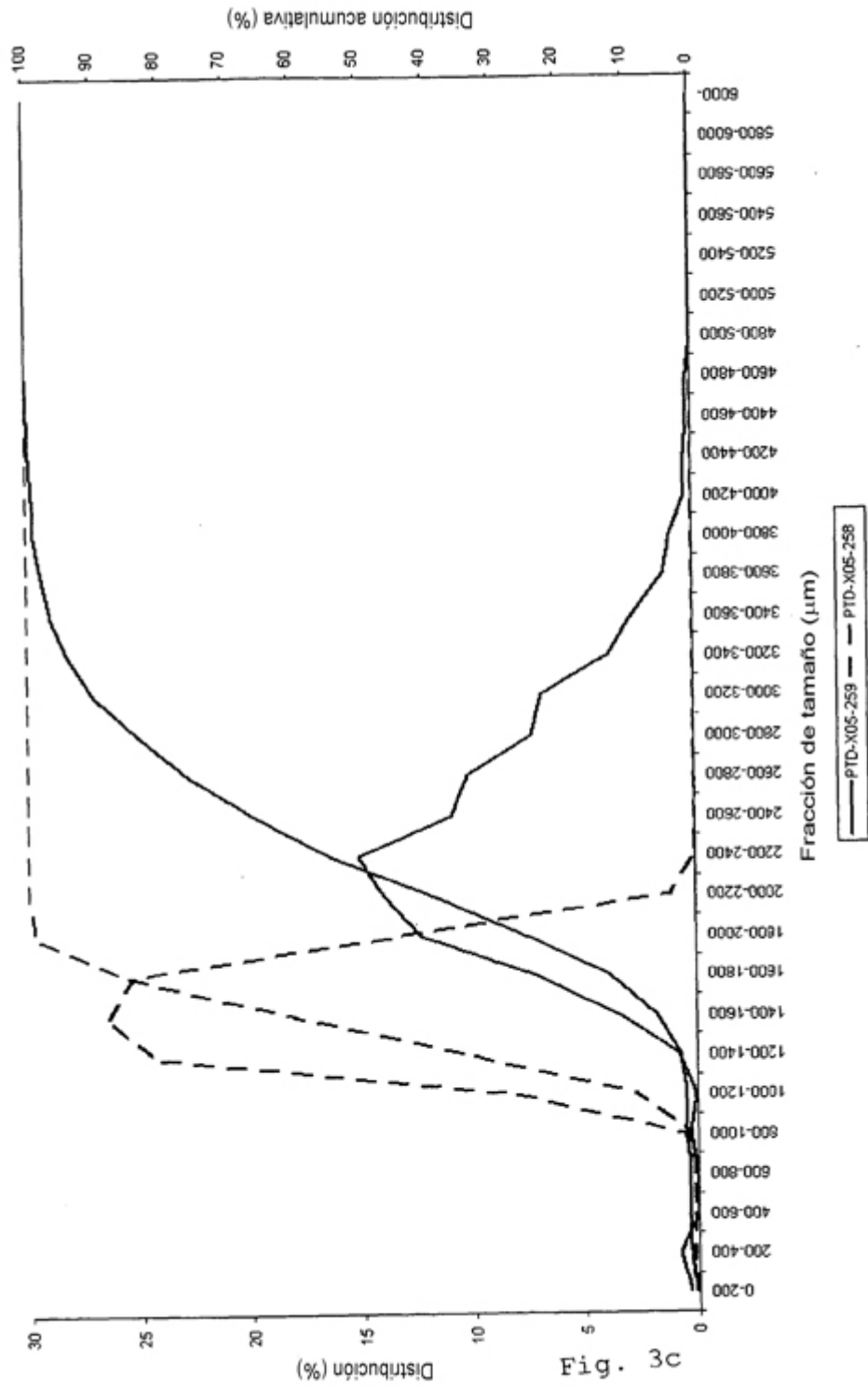


Fig. 1c









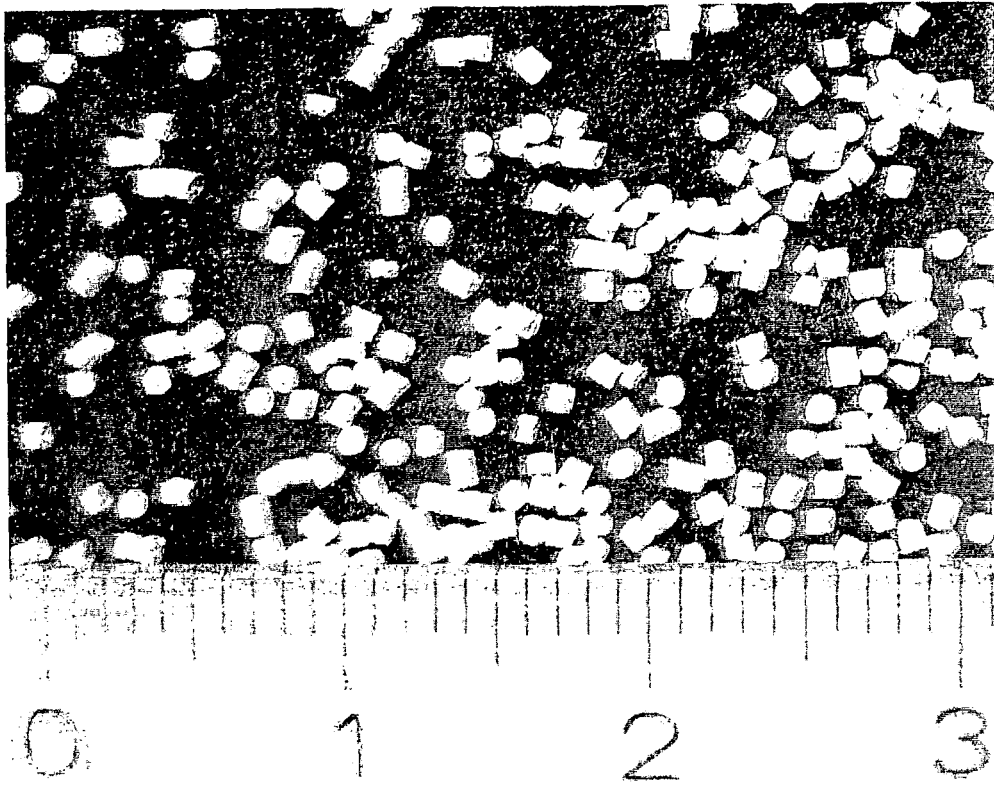


Fig. 4a

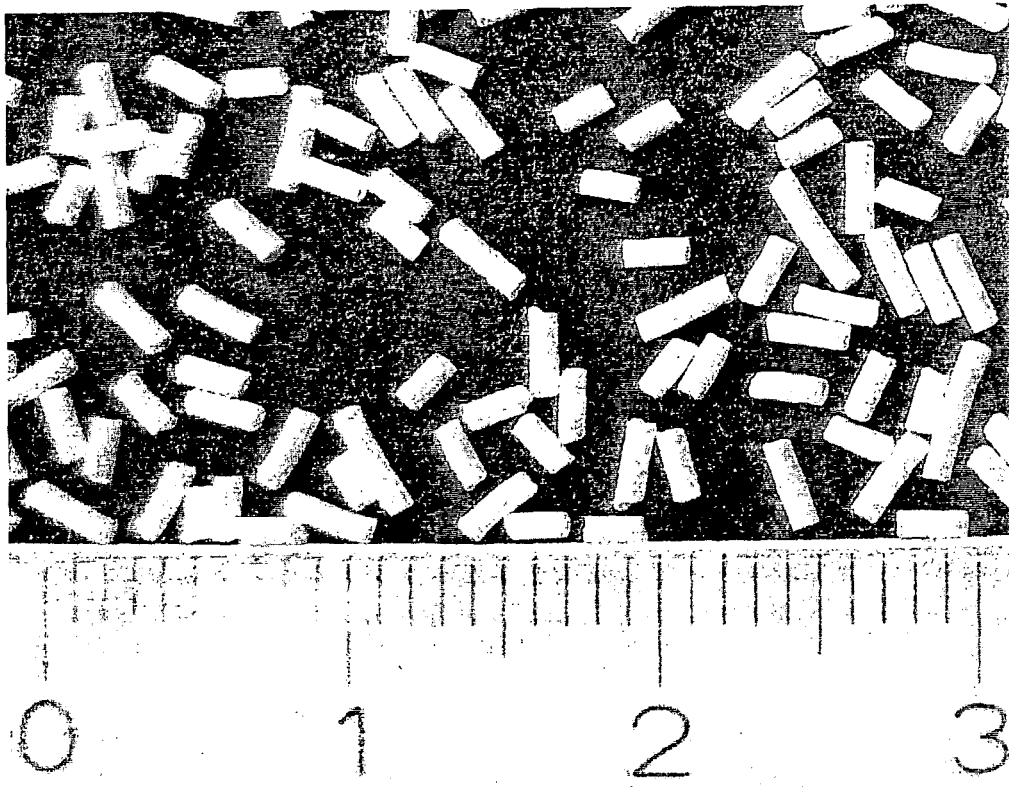
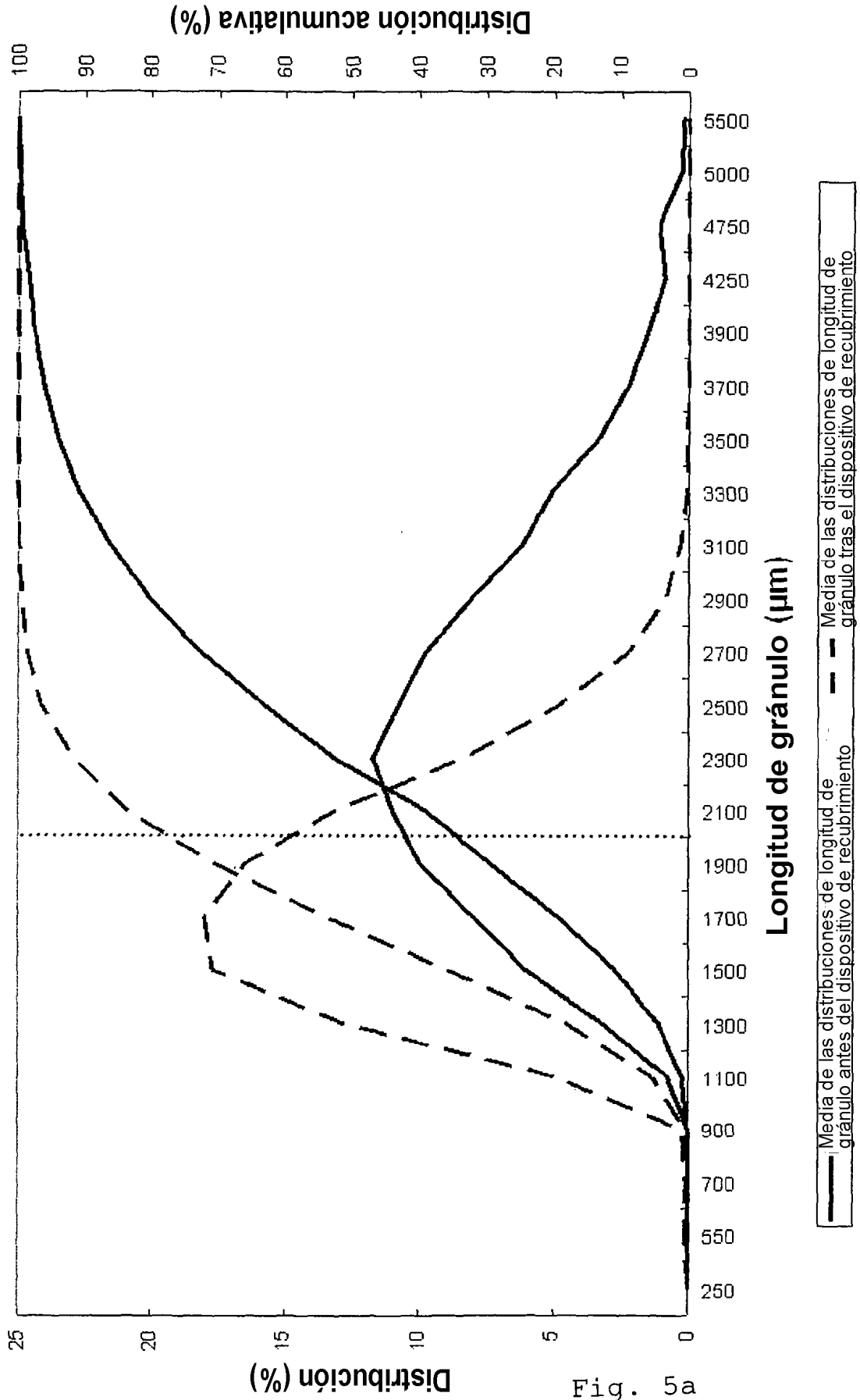


Fig. 4b



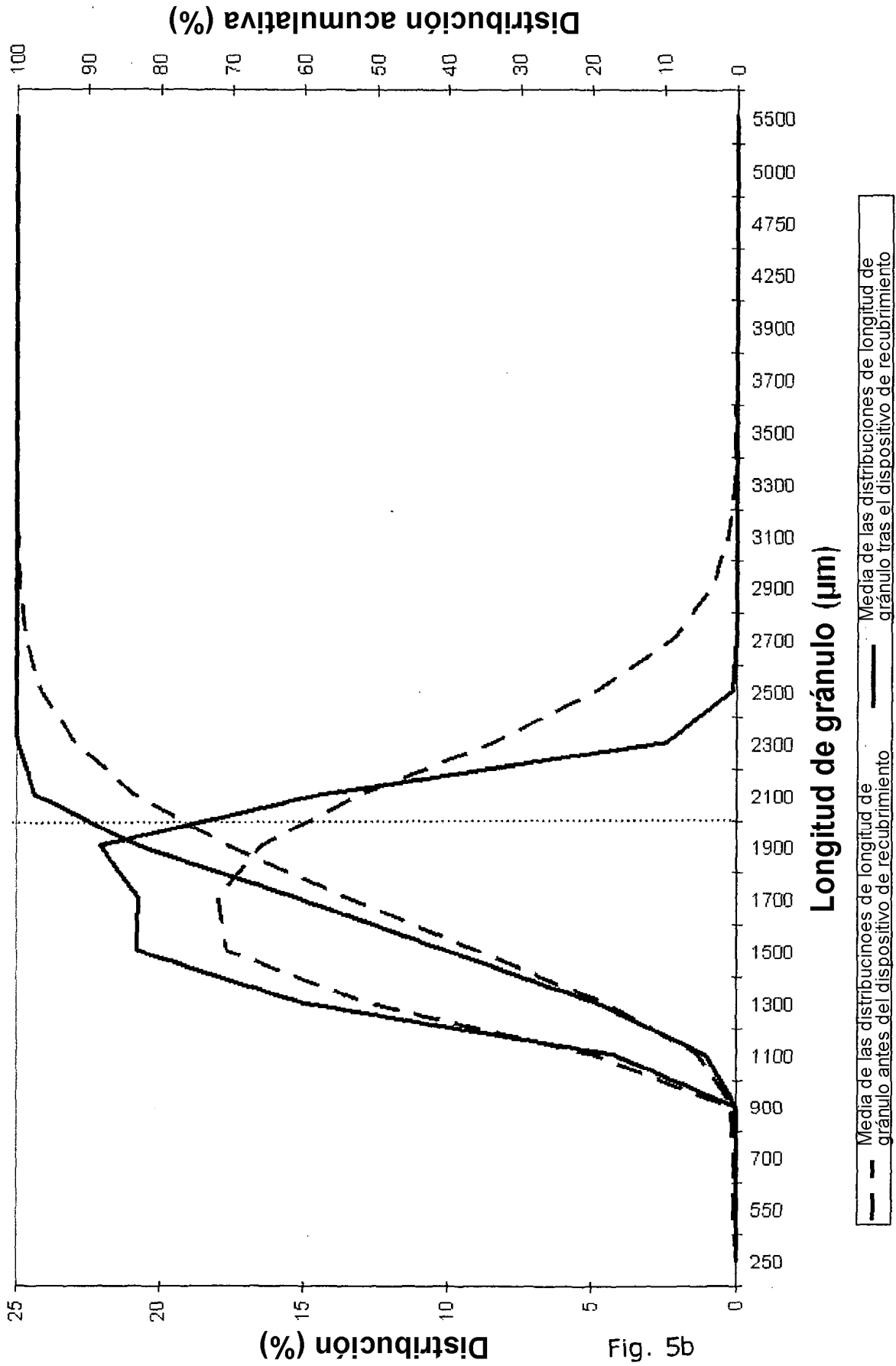


Fig. 5b

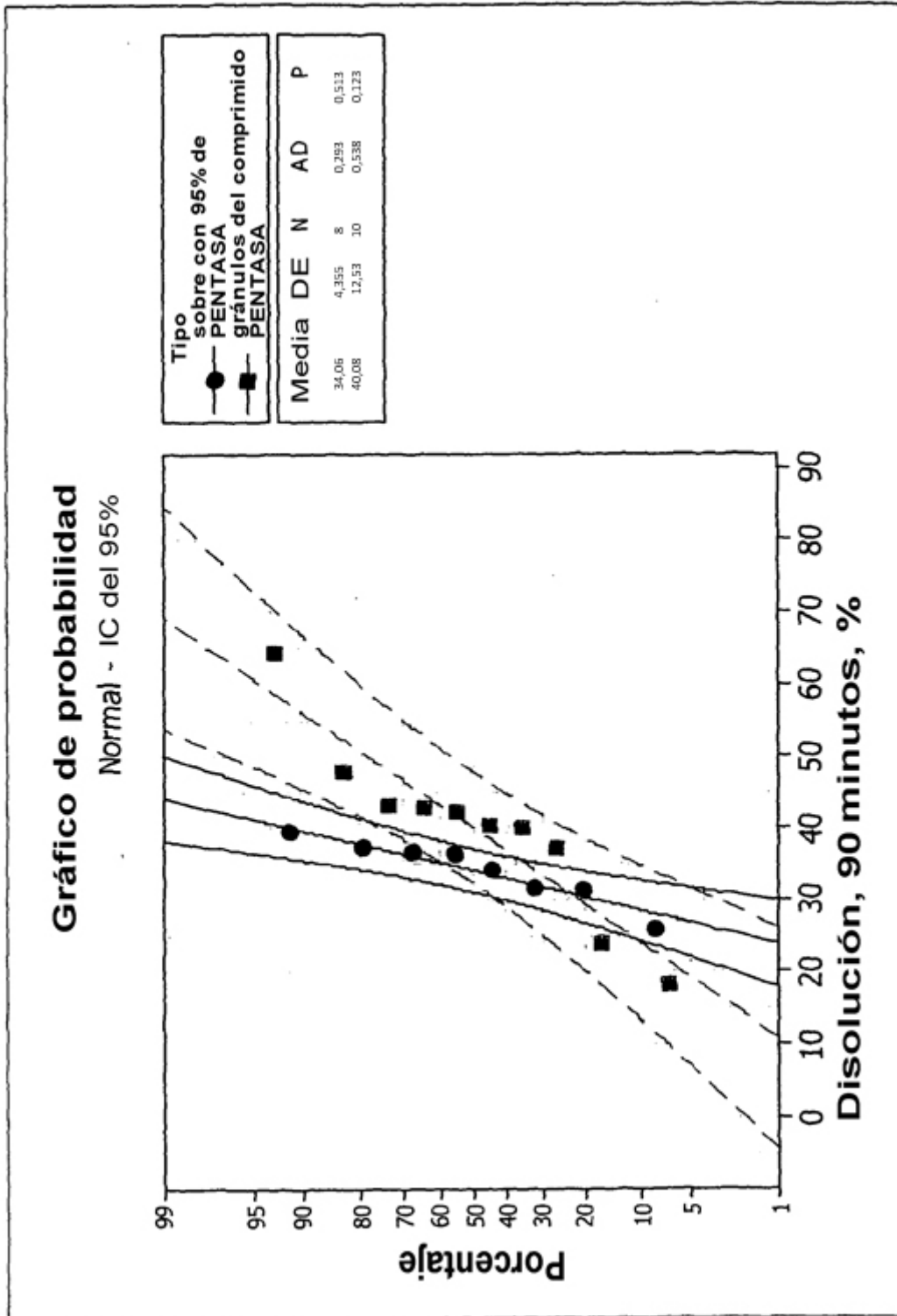


Fig. 6a

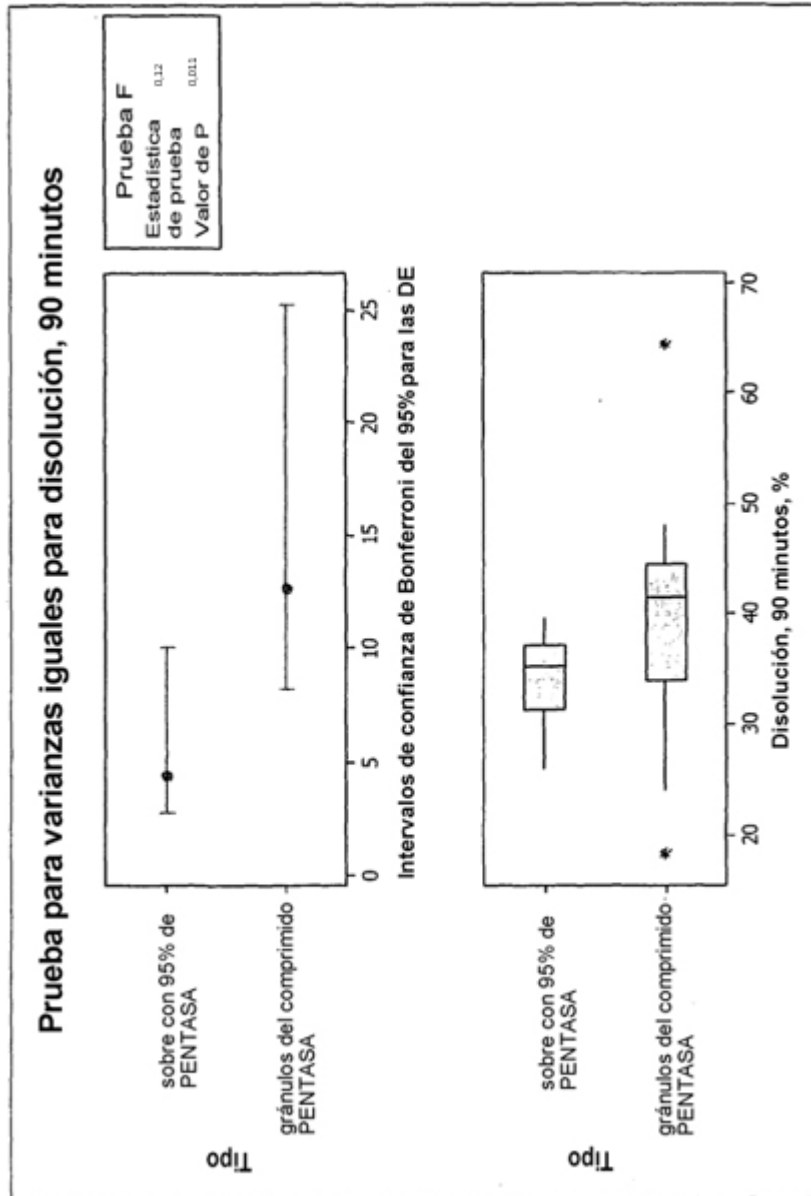


Fig. 6b

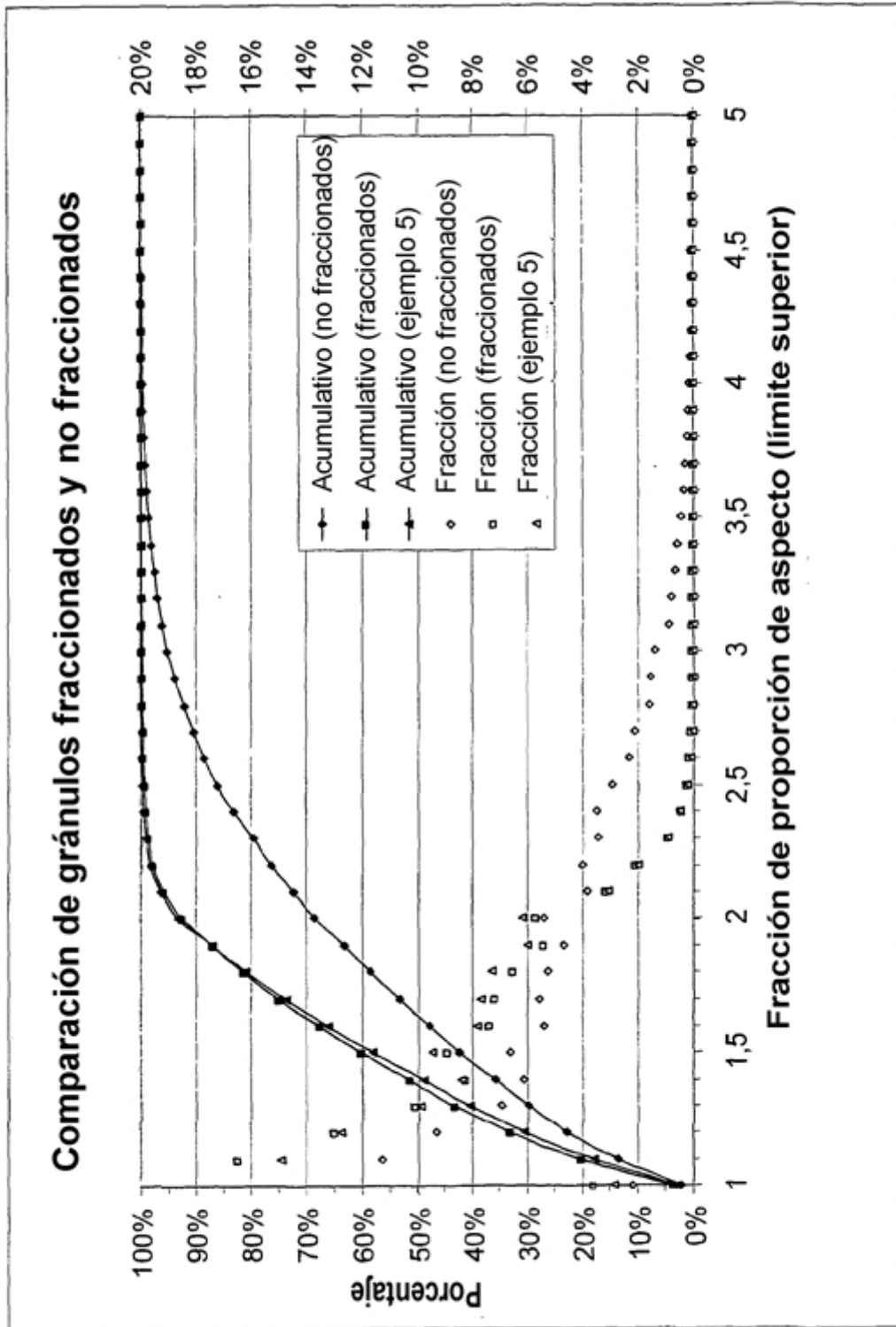


Fig. 7