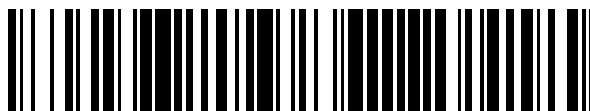


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 617**

51 Int. Cl.:

C07C 227/42 (2006.01)

C07C 229/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2014** **PCT/IB2014/064370**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2015** **WO15036920**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2014** **E 14786314 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018** **EP 3044203**

54 Título: **Procedimiento para la producción de mesalamina de alta densidad**

30 Prioridad:

10.09.2013 IT MI20131497

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

05.02.2019

73 Titular/es:

ERREGIERRE S.P.A. (100.0%)
Via Francesco Baracca, 19
24060 San Paolo D'Argon (Bergamo), IT

72 Inventor/es:

FERRARI, MASSIMO;
GHEZZI, EMANUELE y
DE LUCA, FLORINDO

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 698 617 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de mesalamina de alta densidad

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de mesalamina de alta densidad.

10 [0002] La presente invención se origina en el campo de los procedimientos industriales para la producción de principios activos.

[0003] Específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de una forma cristalina de mesalamina con una alta densidad aparente, composiciones farmacéuticas que la contienen y usos en el campo terapéutico de la forma de mesalamina de alta densidad obtenida.

15 **Antecedentes de la técnica**

[0004] El ácido 5-aminosalicílico o mesalamina (ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico) es una molécula que pertenece a la clase de los salicilatos, fármacos provistos de actividad antiinflamatoria (AINE).

20 [0005] La mesalamina se puede aplicar principalmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales (EII), tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

[0006] Esta última es una enfermedad inflamatoria de la membrana mucosa del recto y/o colon, localizada en particular en la parte descendente. La colitis ulcerosa es una enfermedad cuya etiología aún se desconoce y que se manifiesta con ulceraciones de la membrana mucosa intestinal e hiperemia. La enfermedad de Crohn, también conocida como enteritis regional, también es una enfermedad inflamatoria, pero a diferencia de la colitis ulcerosa, es más generalizada, ya que puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, aunque se localiza principalmente a nivel del íleon, la parte final del intestino delgado y el intestino grueso.

30 [0007] Se cree que la enfermedad de Crohn es una afección con un origen autoinmune o con un componente principal del tipo autoinmune, en el que el sistema inmunitario se une a la membrana mucosa del tracto gastrointestinal causando un estado crónico de inflamación.

35 [0008] Actualmente, no existe una terapia farmacológica definitiva y las opciones de tratamiento se limitan a controlar los síntomas, mantener la remisión y prevenir las recaídas.

[0009] El tratamiento agudo de la enfermedad se basa en el uso de antibióticos y fármacos antiinflamatorios, también corticosteroides. Sin embargo, el uso prolongado de corticosteroides implica efectos secundarios significativos, por lo tanto, se prefiere la administración de aminosalicilatos, normalmente mesalamina.

40 [0010] La mesalamina se administra en varias formas farmacéuticas, principalmente comprimidos recubiertos con películas gastrorresistentes, cápsulas de administración retardada, supositorios, microenemas, espumas y suspensiones rectales.

45 [0011] En general, la dosificación de mesalamina requerida para tratar la EII es alta y puede variar de 400 a 1.200 mg de principio activo/día.

50 [0012] Por consiguiente, actualmente existe la necesidad de proporcionar ácido 5-aminosalicílico de alta densidad que permita formular preparaciones farmacéuticas de alta dosificación con volúmenes de formulación inferiores a los disponibles actualmente en el mercado.

[0013] La solicitud de patente US 2013/0225539A1 describe un procedimiento para la producción de mesalamina que tiene una densidad aparente de 300 g/l a 700 g/l, distribución del tamaño de grano de $X(10) = 1-30 \mu\text{m}$; $X(50) = 15-60 \mu\text{m}$; $X(90) = 35-220 \mu\text{m}$ y una densidad compactada de 510 a 900 g/l. Este procedimiento comprende verter una solución alcalina muy básica en una solución de 5-ASA que tiene un pH ácido con la formación de una masa con grandes cristales de 5-ASA en suspensión que se muelen en húmedo en un homomezclador, hasta alcanzar el tamaño de partículas deseado.

60 [0014] Este procedimiento, sin embargo, tiene el inconveniente de proporcionar una etapa de molienda en húmedo con homomezcladores del tipo Supraton o Ytron, cuyo uso tiene lugar con un alto consumo de energía eléctrica y costos administrativos que hacen que esta tecnología no sea económicamente conveniente.

65 [0015] Además, este procedimiento requiere un monitoreo minucioso de las condiciones de cristalización, ya que el calor se desarrolla en el área en la que la solución fuertemente básica entra en contacto con la solución fuertemente ácida de mesalamina y puesto que los cristales que se forman en esta reacción exotérmica tienen tamaños grandes.

[0016] Estos inconvenientes hacen que este procedimiento sea poco atractivo y competitivo, por lo que actualmente existe la necesidad de proporcionar una tecnología más económica y viable para producir mesalamina con una alta densidad aparente.

5 **[0017]** Uno de los objetos de la presente invención consiste, por lo tanto, en proporcionar un procedimiento para la producción de ácido 5-aminosalicílico de alta densidad para preparar formulaciones farmacéuticas con una alta dosificación de principio activo y un mejor cumplimiento por parte del paciente.

10 **[0018]** Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento para la producción de mesalamina de alta densidad en una forma altamente pura, esencialmente libre de disolventes.

Sumario de la invención

15 **[0019]** El solicitante ha descubierto que al adoptar condiciones de reacción específicas es posible obtener mesalamina con una densidad aparente muy alta, mayor que la de mesalamina obtenida con técnicas convencionales de precipitación, en particular con valores inferiores a 0,25 g/ml. Se desvela un procedimiento para la producción de mesalamina con una alta densidad aparente en una forma altamente pura, logrando una cristalización progresiva a un pH controlado. Además se proporciona un procedimiento para la producción de mesalamina con una densidad aparente mayor o igual a 0,30 g/ml, esencialmente libre de disolventes, en la que la
20 cristalización se obtiene vertiendo lentamente de manera opcional en dos o más porciones, una solución ácida de clorhidrato de mesalamina en una solución acuosa tamponada con un sistema tampón basado en ácido acético o acetato de sodio, con el fin de aumentar gradualmente el pH fuertemente ácido de la solución de clorhidrato de mesalamina y promover la cristalización de mesalamina con una alta densidad aparente.

25 **[0020]** En particular, el procedimiento de la invención comprende las etapas que consisten en:

a) disolver mesalamina en una solución acuosa de HCl obteniendo una solución ácida de clorhidrato de mesalamina que tiene un $\text{pH} \leq 2$;

30 b) añadir la solución ácida que contiene HCl de mesalamina en una solución acuosa tamponada con un sistema tampón basado en ácido acético y acetato de sodio con un pH de 3,5 a 4,5 para aumentar el valor de pH de la solución y promover la cristalización de mesalamina con una alta densidad aparente superior o igual a 0,30 g/ml;

35 c) calentar la masa a base de melamina para hacerla refluir y mantenerla en estas condiciones hasta completar la cristalización;

d) enfriar y separar la mesalamina de alta densidad obtenida.

40 **[0021]** Algunas realizaciones del procedimiento de la invención se proporcionan en las reivindicaciones dependientes adjuntas. Normalmente, la mesalamina con una alta densidad aparente obtenida con el procedimiento de la invención está en una forma cristalina muy pura.

45 **[0022]** La mesalamina obtenida según el procedimiento de la invención está en una forma altamente pura, esencialmente libre de disolventes orgánicos, que tiene una densidad aparente mayor o igual a 0,30 g/ml y es adecuada para ser granulada convenientemente. Según ciertas realizaciones, la mesalamina de la divulgación tiene una densidad aparente de 0,30 g/ml a 0,80 g/ml.

50 **[0023]** Según algunas realizaciones, el procedimiento para la producción de mesalamina con una alta densidad aparente de la invención puede proporcionar también el uso de un disolvente orgánico miscible con agua.

[0024] El solicitante ha observado, de hecho, que al usar un disolvente orgánico aprótico, se obtiene mesalamina con una densidad aparente igual o superior a 0,40 g/ml, convenientemente entre 0,40 y 0,80 g/ml.

55 **[0025]** La mesalamina con una alta densidad aparente, obtenida según estas realizaciones, contiene pequeñas cantidades de disolvente orgánico. Se desvela también mesalamina esencialmente libre de disolventes orgánicos con una densidad aparente mayor o igual a 0,30 g/m y composiciones farmacéuticas que contienen la misma. Asimismo se desvela mesalamina que contiene pequeñas cantidades de disolvente orgánico con una densidad aparente mayor o igual a 0,40 g/ml y composiciones farmacéuticas que contienen la misma. Asimismo se desvela mesalamina con una densidad aparente mayor o igual a 0,30 g/ml obtenida con el procedimiento de la invención
60 para su uso en medicina.

Descripción detallada de la invención

65 **[0026]** El solicitante ha descubierto un procedimiento para la producción de mesalamina (ácido 5-aminosalicílico) que tiene una alta densidad (densidad aparente) en la que la cristalización se obtiene vertiendo lentamente, de manera opcional en dos o más porciones, una solución ácida de clorhidrato de mesalamina en una solución acuosa

tamponada con un sistema tampón a base de ácido acético o acetato de sodio. La invención se define por las reivindicaciones anexas. Según un primer aspecto, se proporciona un procedimiento para la producción de mesalamina con una densidad aparente mayor o igual a 0,30 g/ml, esencialmente libre de disolventes, que comprende añadir lentamente una solución ácida de clorhidrato de mesalamina a una solución acuosa tamponada con un sistema tampón basado en ácido acético y acetato de sodio para aumentar gradualmente el valor de pH de la solución ácida y promover la cristalización de mesalamina con una densidad aparente mayor o igual a 0,30 g/ml.

[0027] Por lo tanto, el objetivo de la invención es un procedimiento que comprende las etapas que consisten en:

- a) disolver mesalamina en una solución acuosa de HCl, obteniendo una solución ácida de clorhidrato de mesalamina con un $\text{pH} \leq 2$;
- b) añadir la solución ácida que contiene HCl de mesalamina en una solución acuosa tamponada con un sistema tampón basado en ácido acético y acetato de sodio con un pH de 3,5 a 4,5 para aumentar el valor de pH de la solución y promover la cristalización de mesalamina con una alta densidad aparente superior o igual a 0,30 g/ml;
- c) calentar el volumen a base de melamina para hacerla refluir y mantenerla en estas condiciones hasta completar la cristalización;
- d) enfriar y separar la mesalamina de alta densidad obtenida.

[0028] Según ciertas realizaciones, el procedimiento para la producción de mesalamina que tiene una densidad aparente mayor o igual a 0,30 g/ml comprende las siguientes etapas:

- i) añadir mesalamina, ácido clorhídrico y agua a un reactor y calentar a una temperatura convenientemente en el intervalo entre 30 y 90 °C con el fin de obtener una solución de mesalamina en forma de clorhidrato, convenientemente con un pH inferior a 2,0, añadir opcionalmente carbón blanqueador a la solución y filtrar para separar la solución,
- ii) añadir agua, un ácido débil, convenientemente ácido acético y acetato de sodio a un segundo reactor, calentar para completar la solución y luego llevar la temperatura de la solución normalmente a 85-100 °C;
- iii) verter la solución ácida de mesalamina en la solución del segundo reactor manteniendo la temperatura a 85-100 °C,
- iv) enfriar el volumen resultante y opcionalmente girar, enjuagar con agua y secar la mesalamina resultante.

[0029] Normalmente, la mesalamina obtenida según ciertas realizaciones de la invención está totalmente libre de disolventes orgánicos y tiene una densidad aparente igual o superior a 0,3 g/ml.

[0030] En algunas realizaciones, la mesalamina obtenida tiene una densidad aparente de 0,3 g/ml a 0,4 g/ml.

[0031] El procedimiento según la invención tiene altos rendimientos de producción, normalmente superiores a 90 % y en algunas realizaciones varían de 93 a 94 %.

[0032] En la etapa i) del procedimiento de la invención, la mesalamina se disuelve en una solución acuosa de ácido clorhídrico para proporcionar una solución con un pH inferior a 2,0. Normalmente, se utiliza agua destilada, libre de impurezas que puede interactuar con mesalamina y causar una tinción de la solución, como disolvente.

[0033] Según algunas realizaciones en la etapa i), se añade una sustancia antioxidante, tal como por ejemplo metabisulfito de sodio para prevenir la oxidación de la mesalamina.

[0034] En algunas realizaciones, la solución ácida de mesalamina de la etapa i) se suplementa con carbón blanqueador para adsorber cualquier impureza que todavía esté presente y evitar que la solución se manche.

[0035] El carbón blanqueador añadido a la solución ácida de mesalamina se deja en suspensión y, después de reaccionar, se separa, por ejemplo, por filtración.

[0036] En algunas realizaciones, el ácido clorhídrico añadido en la etapa i) dentro del primer reactor es una solución acuosa con una concentración que puede variar de 30 a 40 %. Convenientemente, los componentes presentes en el primer reactor se someten a mezclado por calentamiento a una temperatura comprendida entre 40 y 60 °C hasta la solución. Según algunas realizaciones, el ácido acético utilizado en la etapa ii) del procedimiento se proporciona como una solución acuosa con una concentración comprendida entre 70 y 90 % en peso, normalmente igual a aproximadamente 80 % en peso. Según algunas realizaciones, la solución de la etapa ii) tiene un pH ácido, comprendido normalmente entre 4 y 5,5.

[0037] Según algunas realizaciones, la etapa ii) del procedimiento comprende calentar la mezcla presente en el segundo reactor a una temperatura comprendida entre 40 y 60 °C hasta completar la solución. Más tarde, la temperatura de la solución ii) se calienta aún más, convenientemente a una temperatura de 85-100 °C.

[0038] Según ciertas realizaciones en el segundo reactor, también se añade un agente antioxidante, normalmente metabisulfito de sodio.

[0039] Según algunas realizaciones en la etapa ii) del procedimiento en el segundo reactor, se añade un agente quelante, EDTA en particular, en forma de sal de sodio, con el fin de prevenir la oxidación de la mesalamina o la formación de complejos con cualquier ion presente en la solución.

[0040] En la etapa iii) del procedimiento de la invención, la solución ácida de mesalamina preparada en la etapa i) se vierte en la solución de la etapa ii), calentada a temperaturas cercanas al reflujo, normalmente en el intervalo de 85-100 °C.

[0041] Normalmente, la adición de la solución ácida que contiene mesalamina en la solución obtenida en la etapa ii) se lleva a cabo lentamente; en ciertas realizaciones, la solución ácida de mesalamina se vierte en no menos de una hora.

[0042] En algunas realizaciones, al final de las operaciones de vertido de la solución ácida de mesalamina, la temperatura se mantiene a 85-100 °C durante un periodo de al menos 10 minutos.

[0043] En la etapa posterior iv) del procedimiento, el volumen obtenido se enfría convenientemente a una temperatura de 25 a 40 °C y, opcionalmente, se centrifuga realizando un enjuague con agua.

[0044] El volumen obtenido en el procedimiento descrito anteriormente se basa en mesalamina con una alta densidad, normalmente igual o superior a 0,30 g/ml, convenientemente totalmente libre de disolventes orgánicos.

[0045] En ciertas realizaciones, el volumen de mesalamina obtenido se seca, por ejemplo, procesando a una temperatura comprendida entre 60 y 70 °C.

[0046] En un segundo aspecto, la invención se refiere a una variación del procedimiento descrito anteriormente, en el que se añade un disolvente orgánico aprótico soluble en agua que es adecuado para aumentar adicionalmente la densidad aparente de la mesalamina obtenida.

[0047] Según algunas realizaciones, se proporciona, por lo tanto, la adición, dentro del segundo reactor, de un disolvente orgánico aprótico soluble en agua en la etapa ii), en particular en una etapa posterior a la formación de la solución.

[0048] Un disolvente orgánico aprótico adecuado es una cetona soluble en agua en la que los radicales alquilo comprenden de 1 a 6 carbonos. Las cetonas solubles en agua particularmente adecuadas comprenden acetona, 2-butanona, 2-pentanona, 3-pentanona, siendo la acetona la cetona preferida.

[0049] La mesalamina obtenida utilizando el disolvente orgánico aprótico en el procedimiento de la invención tiene una pureza del grado farmacéutico y contiene solo pequeñas cantidades de disolvente orgánico.

[0050] En particular, la mesalamina obtenida utilizando un disolvente orgánico aprótico soluble en agua tiene una densidad aparente mayor o igual a 0,4 g/ml y en algunas realizaciones tiene una cantidad de disolvente orgánico aprótico inferior a 1.000 ppm.

[0051] En algunas realizaciones, la mesalamina obtenida utilizando el disolvente orgánico aprótico soluble en agua, en particular la acetona, está comprendida de entre 0,4 y 0,6 g/ml y preferiblemente de 0,45 a 0,55 g/ml. La densidad aparente se mide utilizando métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, tales como los descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés), por ejemplo, USP 27, vol.1, páginas 226-227, 1 de mayo de 2009-30 de abril de 2010, *Bulk density* 616, método 1.

[0052] Una de las ventajas del procedimiento de la invención consiste en obtener mesalamina con una densidad aparente mayor o igual a 0,30 g/ml con altos rendimientos de producción, normalmente superior a 92 %.

[0053] Otra ventaja consiste en la posibilidad de obtener ácido 5-aminosalicílico con una densidad aparente mayor o igual a 0,30 g/ml en una forma cristalina esencialmente libre de impurezas y disolventes.

[0054] Otra ventaja consiste en la posibilidad de modular y aumentar el grado de densidad del principio activo añadiendo en la etapa de producción un disolvente orgánico aprótico soluble en agua, normalmente acetona, y obteniendo un producto altamente puro en el que el disolvente está presente en pequeñas cantidades, por ejemplo, en una cantidad de menos de 1.000 ppm.

[0055] Dentro del alcance de la presente invención, el término reactor debe entenderse en un sentido amplio como un entorno adecuado en el que las dos soluciones a mezclar se preparan para obtener mesalamina en forma pura.

[0056] Dentro del alcance de la presente invención, los términos mesalamina, mesalazina y 5-ASA indican la misma sustancia y deben considerarse equivalentes entre sí.

[0057] Normalmente, la mesalamina obtenida mediante el procedimiento de la invención tiene una pureza del grado farmacéutico y encuentra aplicación en la producción de medicamentos.

[0058] Según un aspecto adicional, se desvela mesalamina con una densidad aparente mayor o igual a 0,30 g/ml, convenientemente comprendida entre 0,30 y 0,40 g/ml obtenida con el procedimiento de la invención.

[0059] Según otro aspecto, se desvela mesalamina con un contenido de un disolvente orgánico aprótico, en particular acetona inferior a 1.000 ppm y con una densidad aparente mayor o igual a 0,40 g/ml, convenientemente comprendida entre 0,40 y 0,60 g/ml obtenida con el procedimiento de la invención.

[0060] Según otro aspecto, también se desvela una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente activa de mesalamina altamente pura obtenida con un procedimiento según cualquiera de las realizaciones descritas previamente, y un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0061] Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden las sustancias generalmente utilizadas en las técnicas de producción de la industria farmacéutica y de productos sanitarios.

[0062] La presente invención reivindica prioridad sobre la solicitud de patente italiana MI2013A001497 del 10 de septiembre de 2013. La presente invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos que se proporcionan con fines ilustrativos y no se tiene por objeto que limiten el alcance de la presente invención.

Ejemplos

EJEMPLO 1

[0063] En un primer reactor, se cargan:

300 kg de mesalamina
o alternativamente
300 kg de mesalamina cruda (utilizar la cantidad equivalente de producto húmedo)
2.000 kg de agua desionizada
4,5 kg de metabisulfito de sodio
254 kg de ácido clorhídrico al 37 %
calentar el volumen a 40-60 °C hasta completar la solución
añadir
5,5 kg de carbón blanqueador
filtrar la suspensión y apartar

[0064] En otro reactor, se cargan:

1.650 kg de agua desionizada
2,25 kg de EDTA disódico
225 kg de acetato de sodio
9,0 kg de metabisulfito de sodio
45 kg de ácido acético al 80 %
calentar a 40-60 °C hasta completar la solución
llevar la temperatura de la solución a 85-100 °C
luego verter lentamente (verter la primera la cuarta parte de la solución en aproximadamente 30 min, esperar la precipitación, luego verter la solución restante en aproximadamente 30 min) toda la solución ácida que contiene el producto; luego mantenerla a 85-100 °C durante al menos 10 min;
enfriar el volumen a 25-40 °C, acto seguido lavar por centrifugadora con
3.000 kg de agua desionizada
secar a 60-70 °C
se obtienen aproximadamente 280 kg de mesalamina pesada libre de disolventes (densidad aparente mayor o igual a 0,30 g/ml - libre de solventes orgánicos)
rendimiento: 93,3 %

EJEMPLO 2

[0065] En un primer reactor, se cargan:

15,0 kg de mesalamina
o alternativamente

ES 2 698 617 T3

300 kg de mesalamina cruda (utilizar la cantidad equivalente de producto húmedo)

100 kg de agua desionizada

12,7 kg; ácido clorhídrico al 37 %

calentar el volumen a 40-60 °C hasta completar la solución

5 añadir

0,275 kg de carbón blanqueador

filtrar la suspensión y apartar

[0066] En un segundo reactor, se cargan:

10

82,5 kg de agua desionizada

0,11 kg de EDTA disódico

11,25 kg de acetato de sodio

0,45 kg de metabisulfito de sodio

15

2,25 kg de ácido acético al 80 %

calentar a 40-60 °C hasta completar la solución, acto seguido añadir 8,3 kg de acetona

llevar la temperatura de la solución a 75-85 °C, luego verter lentamente (verter la primera la cuarta parte de la solución en aproximadamente 30 min, esperar la precipitación, luego verter la solución restante en aproximadamente 30 min) toda la solución ácida que contiene el producto; luego mantenerla a 75-85 °C durante

20

al menos 10 min;

enfriar el volumen a 25-40 °C, acto seguido lavar por centrifugadora con

150 kg de agua desionizada

secar a 60-70 °C

25

se obtienen aproximadamente 14,0 kg de mesalamina pesada (densidad aparente mayor o igual a 0,40 g/ml- acetona residual inferior a 1.000 ppm)

rendimiento: 93,3 %

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de mesalamina con una densidad aparente superior o igual a 0,30 g/ml, esencialmente libre de disolventes, que comprende las etapas que consisten en:
5 a) disolver mesalamina en una solución acuosa de HCl obteniendo una solución ácida de clorhidrato de mesalamina que tiene un $\text{pH} \leq 2$,
b) añadir la solución ácida que contiene HCl de mesalamina a una solución acuosa tamponada con un sistema tampón a base de ácido acético y acetato de sodio con un pH de 3,5 a 4,5 para aumentar el valor de pH de la
10 solución y promover la cristalización de mesalamina con una densidad aparente superior o igual a 0,30 g/ml,
c) calentar la masa a base de melamina para hacerla refluir y mantenerla en estas condiciones hasta una cristalización completa,
d) enfriar y separar la mesalamina de alta densidad obtenida.
- 15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa b) comprende aumentar la temperatura de la solución acuosa tamponada hasta reflujo.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la etapa b) comprende añadir lentamente la solución ácida que contiene clorhidrato de mesalamina dividida en dos o más porciones a la solución acuosa tamponada.
20 4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la separación de mesalamina en la etapa d) se lleva a cabo por centrifugación.
5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que después de la separación, el
25 volumen a base de melamina se lava con agua, se seca y opcionalmente se seca a 60-70 °C.
6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la etapa a) de disolución de mesalamina se lleva a cabo bajo agitación de la solución de HCl a una temperatura comprendida entre 40 y 60 °C.
- 30 7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-6, que comprende añadir metabisulfito de sodio y/o carbón blanqueador a la solución acuosa de HCl de la etapa a) y opcionalmente añadir EDTA o su sal de sodio del mismo a la solución acuosa tampón de la etapa b).
8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que en la etapa b), la solución acuosa
35 tamponada tiene una temperatura comprendida entre 40 y 60 °C, y la temperatura de dicha solución a 85-100 °C.
9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-8, en el que después de verter completamente la solución ácida de clorhidrato de mesalamina en la solución acuosa tampón, se mantiene a una temperatura de 85-100 °C durante al menos 10 minutos.
40 10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-9, en el que la etapa b) comprende añadir un disolvente orgánico aprótico para obtener mesalamina pesada con una densidad aparente superior o igual a 0,40 g/ml y un contenido de disolvente orgánico residual de menos de 1.000 ppm.