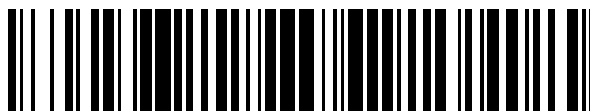


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 888**

51 Int. Cl.:

A61K 9/56 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61K 31/606 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2015 PCT/IN2015/000143**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2015 WO15159302**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2015 E 15779784 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3131535**

54 Título: **Procedimiento para preparación de composición de mesalamina y composición de mesalamina del mismo**

30 Prioridad:

17.04.2014 IN 1393MU2014

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

22.12.2020

73 Titular/es:

**ATHENA PHARMACEUTIQUES SAS (100.0%)
Espace Arnold de Ville, 12 Rue Georges Balndon
78430 Louveciennes, FR**

72 Inventor/es:

**B. CHAUDHARI, MAHENDRA;
S. WADHWANI, JAGDISH y
P. NEHETE, NITIN**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 799 888 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 preparación de composición de mesalamina y composición de mesalamina del mismo

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al procedimiento para preparación de una composición de mesalamina; y a una composición del mismo.

Antecedentes de la invención

10 La mesalamina es usada para tratar la colitis ulcerosa (una afección en la que parte o la totalidad del revestimiento del colon [intestino grueso] está hinchado o desgastado). Los comprimidos de liberación retardada de mesalamina y las cápsulas de liberación controlada pueden ser usados para tratar la colitis ulcerosa que afecta a cualquier parte del colon. Los gránulos de mesalamina convencionales han estado disponibles durante mucho tiempo; sin embargo, el procedimiento para fabricación de estos gránulos convencionales no es reproducible de manera eficiente y requiere una cantidad de máquinas para llevar a cabo las diferentes etapas de fabricación, lo que da como resultado un procedimiento más lento. Además, el aspecto de los gránulos de mesalamina convencionales parece muy aburrido y poco interesante. Además, el procedimiento de formación de capas para preparar los gránulos de mesalamina convencionales no proporciona una suspensión con alto contenido de fármaco. El documento WO 2011/015964 A1 desvela composiciones granulares de liberación controlada de mesalazina que comprenden un núcleo central que comprende un sustrato inerte, una capa intermedia que comprende mesalazina y uno o más excipientes fisiológicamente aceptables y un revestimiento gastrorresistente.

15 El documento WO 2006/130703 A desvela una dosificación oral de mesalamina de liberación modificada que comprende núcleos que comprenden mesalamina, revestidos con una mezcla de polímero impermeable al agua y polímero hinchable en agua.

20 Por consiguiente, existe la necesidad de un procedimiento para fabricar gránulos de mesalamina que sea más rápido, simple, robusto y reproducible. Además, es requerido un procedimiento para fabricar una composición de mesalamina que posea una suspensión de alto contenido de fármaco para procedimientos de formación de capas y que dé como resultado gránulos que tengan un aspecto estético.

Sumario de la invención

25 Para lograr los objetos y necesidades anteriores y otros, la presente invención proporciona un procedimiento para preparación de una composición de mesalamina y una composición de mesalamina del mismo que proporciona un procedimiento más rápido, más fácil, robusto, automatizado y reproducible para preparar la composición de mesalamina. Además, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición de mesalamina en el que todas las etapas de preparación de la composición de mesalamina se pueden llevar a cabo en una sola máquina, para de ese modo llevar a cabo el procedimiento de preparación con un menor número de equipamientos.

30 En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparación de una composición de mesalamina que comprende: de aproximadamente 55 a aproximadamente 65 por ciento en peso de una mesalamina; de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 por ciento en peso de esferas de azúcar; de aproximadamente 17 a aproximadamente 19 por ciento en peso de un aglutinante, en el que el aglutinante es hipromelosa; de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 0,80 por ciento en peso de un tensioactivo, en el que el tensioactivo es polisorbato 80; de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso de un agente antiespumante; de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 por ciento en peso de un agente de control de liberación, en el que el agente de control de liberación es etilcelulosa; de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 por ciento en peso de un agente de formación de poros, en el que el agente de formación de poros es polivinilpirrolidona; de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 por ciento en peso de un plastificante, en el que el plastificante es dibutil sebacato; de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso de un lubricante, en el que el lubricante es talco purificado; y de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso de un colorante. El procedimiento comprende: preparar una primera suspensión de formación de capas de fármaco que comprende mesalamina; llevar a cabo una primera formación de capas de fármaco en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de la primera suspensión de formación de capas de fármaco sobre esferas de azúcar para formar los primeros gránulos en capas de fármaco; preparar una suspensión de revestimiento por sellado; llevar a cabo el revestimiento por sellado en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de la suspensión de revestimiento por sellado sobre los primeros gránulos en capas de fármaco para formar gránulos revestidos por sellado; preparar una segunda suspensión de formación de capas de fármaco que comprende mesalamina; llevar a cabo la segunda formación de capas de fármaco en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de la segunda suspensión de formación de capas de fármaco sobre los gránulos revestidos por sellado para formar segundos gránulos en capas de fármaco; preparar una suspensión de revestimiento de liberación prolongada; llevar a cabo el revestimiento de liberación prolongada en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de una suspensión de revestimiento de liberación prolongada sobre los segundos gránulos en capas de fármaco para formar gránulos de liberación prolongada; preparar una suspensión de revestimiento por color; llevar a cabo el revestimiento por color en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de la

suspensión de revestimiento por color sobre los gránulos de liberación prolongada para formar gránulos revestidos por color; y lubricar los gránulos revestidos por color para formar gránulos de mesalamina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición de mesalamina que comprende: de aproximadamente 55 a aproximadamente 65 por ciento en peso de una mesalamina; de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 por ciento en peso de esferas de azúcar; de aproximadamente 17 a aproximadamente 19 por ciento en peso de un aglutinante, en el que el aglutinante es hipromelosa; de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 0,80 por ciento en peso de un tensioactivo, en el que el tensioactivo es polisorbato 80; de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso de un agente antiespumante; de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 por ciento en peso de un agente de control de liberación, en el que el agente de control de liberación es etilcelulosa; de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 por ciento en peso de un agente de formación de poros, en el que el agente de formación de poros es polivinilpirrolidona; de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 por ciento en peso de un plastificante, en el que el plastificante es dibutil sebacato; de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso de un lubricante, en el que el lubricante es talco purificado; y de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso de un colorante.

15 **Breve descripción de los dibujos**

Las ventajas y características de la presente invención se entenderán mejor con referencia a la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones tomadas junto con los dibujos adjuntos, en las que:

La FIG. 1 ilustra un flujo de procedimiento para preparación de una composición de mesalamina, de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención;

20 La FIG. 2 ilustra detalles de preparación de la primera suspensión de formación de capas de fármaco del procedimiento de la FIG. 1;

La FIG. 3 ilustra detalles de preparación de los primeros gránulos en capas de fármaco del procedimiento de la FIG. 1;

25 La FIG. 4 ilustra detalles de preparación de la suspensión de revestimiento por sellado del procedimiento de la FIG. 1;

La FIG. 5 ilustra detalles de preparación de gránulos revestidos por sellado del procedimiento de la FIG. 1;

La FIG. 6 ilustra detalles de preparación de la segunda suspensión de formación de capas de fármaco del procedimiento de la FIG. 1;

30 La FIG. 7 ilustra detalles de preparación de segundos gránulos en capas de fármaco del procedimiento de la FIG. 1;

La FIG. 8 ilustra detalles de preparación de la suspensión de revestimiento de liberación prolongada del procedimiento de la FIG. 1;

La FIG. 9 ilustra detalles de preparación de gránulos de liberación prolongada del procedimiento de la FIG. 1;

35 La FIG. 10 ilustra detalles de preparación de la suspensión de revestimiento por color del procedimiento de la FIG. 1;

La FIG. 11 ilustra detalles de preparación de gránulos revestidos por color del procedimiento de la FIG. 1; y

La FIG. 12 ilustra detalles de preparación de gránulos de mesalamina del procedimiento de la FIG. 1.

Descripción detallada de la invención

40 El uso de los términos "que incluye", "que comprende" o "que tiene" y sus variaciones en la presente memoria pretende abarcar los elementos enumerados a continuación, así como también elementos adicionales. Además, los términos "un" y "una" en la presente memoria no denotan una limitación de cantidad, sino que denotan la presencia de al menos uno de los elementos referenciados.

45 La presente invención proporciona un procedimiento para preparación de una composición de mesalamina (en adelante en la presente memoria denominado procedimiento); y una composición de mesalamina del mismo. El procedimiento comprende llevar a cabo todas las etapas de formación de capas de fármaco, revestimiento por sellado, revestimiento de liberación prolongada y revestimiento por color en un único revestidor de lecho fluido automatizado. De manera específica, todas las etapas de preparación de la composición de mesalamina pueden ser llevadas a cabo en una sola máquina, para de ese modo llevar a cabo el procedimiento de preparación con un menor número de equipamientos. Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento más rápido, más fácil, robusto, automatizado y reproducible para preparación de una composición de mesalamina.

50

El procedimiento también proporciona una formación de capas de fármaco en un revestidor de lecho fluido para composiciones de mesalamina.

5 Los gránulos de la composición de mesalamina formados por el procedimiento tienen una forma esférica y tienen una excelente uniformidad. Además, el procedimiento emplea un revestimiento por color para proporcionar un valor estético a la composición de mesalamina y mejora el aspecto de la composición de mesalamina formada por el procedimiento. Además, el procedimiento proporciona la preparación de una composición de mesalamina que tiene un revestimiento por sellado de control de velocidad intermedia para un mejor propósito de control de liberación, y un revestimiento de liberación prolongada para mejorar el cumplimiento del paciente y para reducir los intervalos de dosificación.

10 Como es usado en la presente memoria, la mesalamina, también denominada mesalazina o ácido 5-aminosalicílico es un fármaco antiinflamatorio usado para tratar una enfermedad inflamatoria intestinal, tal como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn leve a moderada. La mesalamina es un fármaco aminosalicilato específico del intestino que actúa localmente en el intestino y tiene sus acciones predominantes allí, por lo que tiene pocos efectos secundarios sistémicos. Como es usado en la presente invención, la mesalamina es obtenida de Sun Pharmaceutical. Además, como es usado en la presente memoria, los gránulos de mesalamina son las partículas pequeñas creadas al comprimir la mesalamina procesada formada por el procedimiento como es descrito a continuación.

El procedimiento de la presente invención es definido en la reivindicación 1 y comprende las etapas de: una primera formación de capas de fármaco; un revestimiento por sellado; una segunda formación de capas de fármaco; un revestimiento de liberación prolongada; un revestimiento por color; una lubricación y de manera opcional un empaquetado.

20 La composición de mesalamina de la presente invención comprende: de aproximadamente 55 a aproximadamente 65 por ciento en peso de una mesalamina; de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 por ciento en peso de esferas de azúcar; de aproximadamente 17 a aproximadamente 19 por ciento en peso de un aglutinante, en el que el aglutinante es hipromelosa; de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 0,80 por ciento en peso de un tensioactivo, en el que el tensioactivo es polisorbato 80; de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso de un agente antiespumante; de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 por ciento en peso de un agente de control de liberación, en el que el agente de control de liberación es etilcelulosa; de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 por ciento en peso de un agente de formación de poros, en el que el agente de formación de poros es polivinilpirrolidona; de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 por ciento en peso de un plastificante, en el que el plastificante es dibutil sebacato; de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso de un lubricante, en el que el lubricante es talco purificado; y de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso de un colorante.

Como es usado en la presente memoria, las esferas de azúcar son del tamaño de aproximadamente 300 μm a aproximadamente 500 μm . Además, como es usado en la presente invención, las esferas de azúcar pueden ser obtenidas de Salus/Casteli.

35 En una realización, el aglutinante es Methocel E3 (hipromelosa). Methocel E3 es un polímero viscoelástico semisintético, inerte, usado como lubricante oftálmico, así como también un excipiente y un componente de liberación controlada en medicamentos orales, que se encuentra en una variedad de productos comerciales. Además, como aditivo alimentario, Methocel E3 es un agente emulsionante, espesante y de suspensión, y es una alternativa a la gelatina animal. Como es usado en la presente invención, Methocel E3 es la marca de Colorcon (Dow) que tiene viscosidad 3 CPS y es obtenido de Colorcon.

45 El tensioactivo es polisorbato 80. El polisorbato 80 es un tensioactivo no iónico y un emulsionante derivado de sorbitán polietoxilado y ácido oleico, y a menudo es usado en alimentos. Los grupos hidrofílicos en este compuesto son poliéteres también denominados grupos polioxitileno que son polímeros de óxido de etileno. En la nomenclatura de los polisorbatos, la designación numérica que sigue al polisorbato se refiere al grupo lipofílico. Como es usado en la presente invención, el polisorbato 80 puede ser obtenido de Merck.

50 Como es usado en la presente memoria, el agente antiespumante es una emulsión de simeticona al 30%. La simeticona es un agente antiespumante administrado por vía oral que es usado para reducir la hinchazón, la incomodidad o el dolor provocado por el exceso de gases, principalmente aire ingerido, con pequeñas cantidades de hidrógeno y metano en el estómago o los intestinos. Como es usado en la presente invención, puede ser obtenida una emulsión de simeticona al 30% de Rio-care.

55 En una realización, el agente de control de liberación es Ethocel N 20 (etilcelulosa N 20). Ethocel N 20 es un polímero que es un polvo inerte de alta pureza sin valor calórico y es prácticamente incoloro, inodoro e insípido. Son derivados y tienen el "esqueleto" polimérico de celulosa, un polímero natural. Ethocel N 20 es eficaz como revestimiento de liberación controlada, microencapsulación, granulación y enmascaramiento del sabor. Como es usado en la presente invención, Ethocel N 20 puede ser obtenido de Colorcon.

En una realización, el agente de formación de poros es Povidona K-30. Povidona K-30 también es comúnmente denominada (PVP K-30). La povidona (polivinilpirrolidona, PVP) es usada en la industria farmacéutica como un vehículo de polímero sintético para dispersar y suspender fármacos. Tiene múltiples usos, incluso como aglutinante

para comprimidos y cápsulas, formador de película para soluciones oftálmicas, para ayudar a aromatizar líquidos y comprimidos masticables, y como adhesivo para sistemas transdérmicos. La PVP K-30 tiene la fórmula molecular de $(C_6H_9NO)_n$ y tiene el aspecto de un polvo blanco a ligeramente blanquecino. Las formulaciones de PVP K-30 son usadas ampliamente en la industria farmacéutica debido a su capacidad de disolución tanto en solventes de agua como de aceite. Como es usado en la presente invención, la Povidona K-30 puede ser obtenida de BASF.

El plastificante es dibutil sebacato (DBS). El dibutil sebacato es un químico orgánico, un dibutil éster de ácido sebácico. El uso principal de dibutil sebacato es como plastificante en la producción de plásticos, a saber, butirato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, etilcelulosa, butiral de polivinilo, cloruro de polivinilo, poliestireno y muchos cauchos sintéticos (en especial caucho de nitrilo y neopreno) y otros plásticos. El dibutil sebacato puede ser usado para plásticos en la industria del empaquetado de alimentos, en plásticos usados para dispositivos médicos y para aplicaciones farmacéuticas, por ej., como plastificante para el revestimiento con película de comprimidos, perlas y gránulos. El dibutil sebacato proporciona una excelente compatibilidad con una variedad de materiales plásticos, propiedades superiores a bajas temperaturas y buena resistividad al aceite. Como es usado en la presente invención, el dibutil sebacato es obtenido de Vertellus.

El lubricante es talco purificado. Los lubricantes evitan que los ingredientes resulten aglomerados agrupan y adheridos a los punzones de comprimidos o la máquina de llenado de cápsulas. Además, en la formulación de gránulos, el lubricante reduce la adherencia de los gránulos. Los lubricantes también aseguran que la formación de comprimidos y la expulsión puedan ocurrir con baja fricción entre el sólido y la pared de la matriz. Los minerales comunes como el talco o la sílice y las grasas, por ej., la estearina vegetal, el estearato de magnesio o el ácido esteárico, son los lubricantes más usados en comprimidos o cápsulas de gelatina dura. Los lubricantes son agentes agregados en pequeñas cantidades a las formulaciones de comprimidos y cápsulas para mejorar ciertas características de procesamiento. Como es usado en la presente invención, el talco purificado puede ser obtenido de Luzenac.

En una realización, el colorante es color amarillo opadry (amarillo colorcon). Los colorantes o agentes colorantes son usados principalmente para impartir un aspecto distintivo a las formas de dosis farmacéutica. Como es usado en la presente invención, el color amarillo opadry puede ser obtenido de Ideal cure/Colorcon.

El procedimiento para preparación de la composición de mesalamina comprende: preparar una primera suspensión de formación de capas de fármaco que comprende mesalamina; llevar a cabo una primera formación de capas de fármaco en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de la primera suspensión de formación de capas de fármaco sobre esferas de azúcar para formar los primeros gránulos en capas de fármaco; preparar una suspensión de revestimiento por sellado; llevar a cabo el revestimiento por sellado en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de la suspensión de revestimiento por sellado sobre los primeros gránulos en capas de fármaco para formar gránulos revestidos por sellado; preparar una segunda suspensión de formación de capas de fármaco que comprende mesalamina; llevar a cabo la segunda formación de capas de fármaco en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de la segunda suspensión de formación de capas de fármaco sobre los gránulos revestidos por sellado para formar segundos gránulos en capas de fármaco; preparar una suspensión de revestimiento de liberación prolongada; llevar a cabo el revestimiento de liberación prolongada en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de una suspensión de revestimiento de liberación prolongada sobre los segundos gránulos en capas de fármaco para formar gránulos de liberación prolongada; preparar una suspensión de revestimiento por color; llevar a cabo el revestimiento por color en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de la suspensión de revestimiento por color sobre los gránulos de liberación prolongada para formar gránulos revestidos por color; y lubricar los gránulos revestidos por color para formar gránulos de mesalamina.

De manera específica, el procedimiento 100 es descrito en la presente memoria con referencia a las FIGS. 1 a 12. En la FIG. 1, son ilustradas las diferentes etapas del procedimiento, mientras que las FIGS. 2 a 12 muestran los detalles de las etapas ilustradas en la FIG. 1. De manera específica, la FIG. 2 y la FIG. 3 ilustran detalles del primer procedimiento de formación de capas de fármaco de la FIG. 1; la FIG. 4 y la FIG. 5 ilustran detalles del revestimiento por sellado del procedimiento de la FIG. 1; la FIG. 6 y la FIG. 7 ilustran detalles de la segunda formación de capas de fármaco del procedimiento de la FIG. 1; la FIG. 8 y la FIG. 9 ilustran detalles del revestimiento de liberación prolongada del procedimiento de la FIG. 1; la FIG. 10 y la FIG. 11 ilustran detalles del revestimiento por color del procedimiento de la FIG. 1; y la FIG. 12 ilustra detalles de lubricación del procedimiento de la FIG. 1. En la siguiente descripción del procedimiento, los números de referencia son usados de manera individual y/o de manera colectiva de una o más de las FIGS. 1 a 12.

Con referencia a la FIG. 1, en la etapa 102, el procedimiento 100 es iniciado por la preparación de la primera suspensión de formación de capas de fármaco que comprende mesalamina. Con referencia a las etapas 202, 204 y 206 de la FIG. 2, la primera suspensión de formación de capas de fármaco es formada por medio de la mezcla de hipromelosa (Methocel E3), agua purificada caliente, emulsión de simeticona al 30%, polisorbato 80 y mesalamina. De manera específica en la etapa 202, Methocel E3 es disuelto en el agua purificada caliente (la temperatura del agua es de aproximadamente 60 °C) en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una solución transparente. En la etapa 204, la emulsión de simeticona al 30% y el polisorbato 80 son añadidos a la solución de Methocel E3 anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 15 minutos y es enfriada para alcanzar

la temperatura ambiente para formar una suspensión turbia. En la etapa 206, es añadido el ingrediente farmacéutico activo (API) de mesalamina a la suspensión anterior que resultó en la etapa 204 en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 60 minutos o hasta que queda formada una suspensión de color crema claro. Esta suspensión de color crema claro formada en la etapa 206 es la primera suspensión de formación de capas de fármaco.

Con referencia ahora nuevamente a la FIG. 1, en la etapa 104, el procedimiento 100 comprende llevar a cabo una primera formación de capas de fármaco en un revestidor de lecho fluido (por ejemplo, un revestidor de lecho fluido Gansons) por la aplicación de la primera suspensión de formación de capas de fármaco sobre esferas de azúcar para formar los primeros gránulos en capas de fármaco. Con referencia a las etapas 302, 304 y 306 de la FIG. 3, los primeros gránulos en capas de fármaco se forman por la aplicación de la primera suspensión de formación de capas de fármaco formada en la etapa 206 de la FIG. 2 sobre esferas de azúcar. De manera específica, en la etapa 302, la primera suspensión de formación de capas de fármaco formada en la etapa 206 de la FIG. 2 es aplicada en una esfera de azúcar del tamaño de aproximadamente 300 μm a aproximadamente 500 μm en un revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar los primeros gránulos en capas de fármaco. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 500 CFM, una velocidad de pulverización de la primera suspensión de formación de capas de fármaco de aproximadamente 0,8 gramos a aproximadamente 2 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 0,5 kg/cm² a aproximadamente 1,5 kg/cm². Si bien los parámetros predeterminados particulares son mencionados con anterioridad, la modificación de los parámetros predeterminados en función de variaciones obvias será evidente para un experto en la técnica.

En la etapa 304, los primeros gránulos en capas de fármaco formados en la etapa 302 son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con los parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, y una temperatura de producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. Si bien los parámetros predeterminados particulares son mencionados con anterioridad, la modificación de los parámetros predeterminados en función de variaciones obvias será evidente para un experto en la técnica. Los primeros gránulos en capas de fármaco secos pueden tener una pérdida por secado (LOD) de no más del 2 por ciento.

En la etapa 306, los primeros gránulos en capas de fármaco secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 18 a aproximadamente ASTM 30 para formar los primeros gránulos en capas de fármaco secos y tamizados.

Con referencia ahora nuevamente a la FIG. 1, en la etapa 106, el procedimiento 100 comprende preparar una suspensión de revestimiento por sellado. Con referencia a las etapas 402, 404, 406 y 408 de la FIG. 4, la suspensión de revestimiento por sellado es formada por medio de la mezcla de Ethocel N 20, alcohol isopropílico, povidona K 30, agua purificada, dibutil sebacato y talco purificado. De manera específica en la etapa 402, el Ethocel N 20 es disuelto en el alcohol isopropílico en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 30 minutos para formar una solución transparente a turbia. En la etapa 404, es añadida povidona K 30 a la solución de Ethocel N 20 anterior formada en la etapa 402 en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 15 minutos o hasta que queda formada una suspensión transparente a turbia. En la etapa 406, agua purificada es añadida a la solución anterior formada en la etapa 404 en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 10 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. En la etapa 408, dibutil sebacato y talco purificado son añadidos a la solución anterior formada en la etapa 406 en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. Esta suspensión formada en la etapa 408 es la suspensión de revestimiento por sellado.

Con referencia ahora nuevamente a la FIG. 1, en la etapa 108, el procedimiento 100 comprende llevar a cabo un revestimiento por sellado en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de la suspensión de revestimiento por sellado sobre los primeros gránulos en capas de fármaco para formar gránulos revestidos por sellado. Con referencia a las etapas 502, 504 y 506 de la FIG. 5, los gránulos revestidos por sellado son formados por la aplicación de la suspensión de revestimiento por sellado formada en la etapa 408 de la FIG. 4 sobre los primeros gránulos en capas de fármaco formados en la etapa 306 de la FIG. 3 para formar gránulos revestidos por sellado. De manera específica, en la etapa 502, la suspensión de revestimiento por sellado formada en la etapa 408 de la FIG. 4 es aplicada sobre los primeros gránulos en capas de fármaco formados en la etapa 306 de la FIG. 3 en el revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar gránulos revestidos por sellado. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM, una velocidad de pulverización de la suspensión de revestimiento por sellado de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Si bien los parámetros predeterminados particulares son mencionados con anterioridad, la modificación de los parámetros predeterminados en función de variaciones

obvias será evidente para un experto en la técnica.

5 En la etapa 504, los gránulos revestidos por sellado formados en la etapa 502 son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. Si bien los parámetros predeterminados particulares son mencionados con anterioridad, la modificación de los parámetros predeterminados en función de variaciones obvias será evidente para un experto en la técnica. Los primeros gránulos en capas de fármaco secos pueden tener una pérdida por secado (LOD) no mayor que 2 por ciento.

10 En la etapa 506, los gránulos revestidos por sellado secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 18 a aproximadamente ASTM 30 para formar los gránulos revestidos por sellado secos y tamizados.

15 Con referencia ahora nuevamente a la FIG. 1, en la etapa 110, el procedimiento 100 comprende preparar una segunda suspensión de formación de capas de fármaco que comprende mesalamina. Con referencia a las etapas 602, 604 y 606 de la FIG. 6, la segunda suspensión de formación de capas de fármaco es formada por medio de la mezcla de Methocel E3, agua purificada caliente, emulsión de simeticona al 30%, polisorbato 80 y mesalamina. De manera específica en la etapa 602, el Methocel E3 es disuelto en el agua purificada caliente (de aproximadamente 60 °C) en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una solución transparente. En la etapa 604, una emulsión de simeticona al 30% y polisorbato 80 son añadidos a la solución de Methocel E3 anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 15 minutos y es enfriada para alcanzar la temperatura ambiente para formar una suspensión turbia. En la etapa 606, mesalamina es añadida a la suspensión anterior que resultó en la etapa 604 en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 60 minutos o hasta que quede formada una suspensión de color crema claro. Esta suspensión de color crema claro formada en la etapa 606 es la segunda suspensión de formación de capas de fármaco.

20 Con referencia ahora nuevamente a la FIG. 1, en la etapa 112, el procedimiento 100 comprende llevar a cabo una segunda formación de capas de fármaco en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de la segunda suspensión de formación de capas de fármaco sobre los gránulos revestidos por sellado para formar segundos gránulos en capas de fármaco. Con referencia a las etapas 702, 704 y 706 de la FIG. 7, los segundos gránulos en capas de fármaco son formados por la aplicación de la segunda suspensión de formación de capas de fármaco formada en la etapa 606 de la FIG. 6 sobre los gránulos revestidos por sellado formados en la etapa 506 de la FIG. 5. De manera específica, en la etapa 702, la segunda suspensión de formación de capas de fármaco formada en la etapa 606 de la FIG. 6 es aplicada sobre los gránulos revestidos por sellado formados en la etapa 506 de la FIG. 5 en el revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar segundos gránulos en capas de fármaco. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM a aproximadamente 950 CFM, una velocidad de pulverización de la primera suspensión de formación de capas de fármaco de aproximadamente 1,0 gramos a aproximadamente 5 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Si bien los parámetros predeterminados particulares son mencionados con anterioridad, la modificación de los parámetros predeterminados en función de variaciones obvias será evidente para un experto en la técnica.

25 En la etapa 704, los segundos gránulos en capas de fármaco formados en la etapa 702 son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. Si bien los parámetros predeterminados particulares son mencionados con anterioridad, la modificación de los parámetros predeterminados en función de variaciones obvias será evidente para un experto en la técnica. Los segundos gránulos en capas de fármaco secos pueden tener una pérdida por secado (LOD) no mayor que 2 por ciento.

30 En la etapa 706, los primeros gránulos en capas de fármaco secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 14 a aproximadamente ASTM 30 para formar los segundos gránulos en capas de fármaco secos y tamizados.

35 Con referencia ahora nuevamente a la FIG. 1, en la etapa 114, el procedimiento 100 comprende preparar una suspensión de revestimiento de liberación prolongada. Con referencia a las etapas 802, 804, 806 y 808 de la FIG. 8, la suspensión de revestimiento de liberación prolongada es formada por medio de la mezcla de Ethocel N 20, alcohol isopropílico, povidona K 30, agua purificada, dibutil sebacato y talco purificado. De manera específica en la etapa 802, el Ethocel N 20 es disuelto en el alcohol isopropílico en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una suspensión turbia. En la etapa 804, povidona K 30 es añadida a la solución de Ethocel N 20 anterior formada en la etapa 802 en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad

media a alta durante aproximadamente 15 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. En la etapa 806, agua purificada es añadida a la solución anterior formada en la etapa 804 en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 10 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. En la etapa 808 dibutil sebacato y talco purificado son añadidos a la solución anterior formada en la etapa 806 en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 15 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. Esta suspensión turbia formada en la etapa 808 es la suspensión de revestimiento de liberación prolongada.

Con referencia ahora nuevamente a la FIG. 1, en la etapa 116, el procedimiento 100 comprende llevar a cabo un revestimiento de liberación prolongada en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de una suspensión de revestimiento de liberación prolongada sobre los segundos gránulos en capas de fármaco para formar gránulos de liberación prolongada. Con referencia a las etapas 902, 904 y 906 de la FIG. 9, los gránulos de liberación prolongada son formados por la aplicación de la suspensión de revestimiento de liberación prolongada formada en la etapa 808 de la FIG. 8 en los segundos gránulos en capas de fármaco formados en la etapa 706 de la FIG. 7 para formar gránulos de liberación prolongada. De manera específica, en la etapa 902, la suspensión de revestimiento de liberación prolongada formada en la etapa 808 de la FIG. 8 es aplicada sobre los segundos gránulos en capas de fármaco formados en la etapa 706 de la FIG. 7 en un revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar gránulos de liberación prolongada. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM a aproximadamente 950 CFM, una velocidad de pulverización de la suspensión de revestimiento por sellado de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Si bien los parámetros predeterminados particulares son mencionados con anterioridad, la modificación de los parámetros predeterminados en función de variaciones obvias será evidente para un experto en la técnica.

En la etapa 904, los gránulos de liberación prolongada formados en la etapa 902 son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. Si bien los parámetros predeterminados particulares son mencionados con anterioridad, la modificación de los parámetros predeterminados en función de variaciones obvias será evidente para un experto en la técnica. Los gránulos de liberación prolongada secos pueden tener una pérdida por secado (LOD) no mayor que 2 por ciento.

En la etapa 906, los gránulos de liberación prolongada secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 14 a aproximadamente ASTM 30 para formar los gránulos de liberación prolongada secos y tamizados.

Con referencia ahora nuevamente a la FIG. 1, en la etapa 118, el procedimiento 100 comprende preparar una suspensión de revestimiento por color. Con referencia a la etapa 1002 de la FIG. 10, la suspensión de revestimiento por color es formada por medio de la mezcla del color amarillo opadry de colorcon con el agua purificada. De manera específica, en la etapa 1002 el color amarillo opadry de colorcon es suspendido en el agua purificada en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una suspensión turbia de color amarillo. Esta suspensión turbia de color amarillo formada en la etapa 606 es la suspensión de revestimiento por color.

Con referencia ahora nuevamente a la FIG. 1, en la etapa 120, el procedimiento 100 comprende llevar a cabo un revestimiento por color en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de la suspensión de revestimiento por color sobre los gránulos de liberación prolongada para formar gránulos revestidos por color. Con referencia a las etapas 1102, 1104 y 1106 de la FIG. 11, los gránulos revestidos por color son formados por la aplicación de la suspensión de revestimiento por color formada en la etapa 1002 de la FIG. 10 sobre los gránulos de liberación prolongada formados en la etapa 906 de la FIG. 9. De manera específica, en la etapa 1102, la suspensión de revestimiento por color formada en la etapa 1002 de la FIG. 10 es aplicada sobre los gránulos de liberación prolongada formados en la etapa 906 de la FIG. 9 en revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar gránulos revestidos por color. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM a aproximadamente 950 CFM, una velocidad de pulverización de la primera suspensión de formación de capas de fármaco de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Si bien los parámetros predeterminados particulares son mencionados con anterioridad, la modificación de los parámetros predeterminados en función de variaciones obvias será evidente para un experto en la técnica.

En la etapa 1104, los gránulos revestidos por color formados en la etapa 702 son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, una

temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. Si bien los parámetros predeterminados particulares son mencionados con anterioridad, la modificación de los parámetros predeterminados en función de variaciones obvias será evidente para un experto en la técnica. Los gránulos revestidos por color secos pueden tener una pérdida por secado (LOD) no mayor que 2 por ciento.

- 5 En la etapa 1106, los gránulos revestidos por color secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 14 a aproximadamente ASTM 30 para formar los gránulos revestidos por color secos y tamizados.

10 Con referencia ahora nuevamente a la FIG. 1, en la etapa 122, el procedimiento 100 comprende lubricar los gránulos revestidos por color para formar gránulos de mesalamina. Con referencia a la etapa 1202 de la FIG. 12, los gránulos de mesalamina son formados por medio de la lubricación de los gránulos revestidos por color. De manera específica, en la etapa 1202 los gránulos revestidos por color formados en la etapa 1106 de la FIG. 11 son lubricados con talco en una bandeja de revestimiento a una velocidad lenta de 8 rpm durante 3 minutos para formar gránulos de mesalamina.

15 El procedimiento además puede comprender empaquetar los gránulos de mesalamina formados en la etapa 1202 de la FIG. 12. En una realización, el empaquetado es llevado a cabo por el uso de sobres revestidos de papel de aluminio-aluminio equivalentes a composiciones de 500 miligramos, 1 gramo y 2 gramos.

20 Sin limitar de ninguna manera el alcance, la interpretación o la aplicación de acuerdo con las reivindicaciones que aparecen a continuación, las ventajas de una o más de las formas de realización de ejemplo desveladas en la presente memoria incluyen un revestimiento por sellado que reduce la cantidad del revestimiento de liberación prolongada; y además, los gránulos de mesalamina como son descritos en la presente memoria también controlan el patrón de liberación después de 8 horas de liberación. Además, los gránulos de mesalamina como son descritos en la presente memoria reducen la frecuencia de dosificación y tienen un mejor efecto terapéutico. Además, los gránulos de mesalamina como son descritos en la presente memoria tienen una mejor conformidad del paciente.

25 La descripción del procedimiento para preparación de la composición de mesalamina 1 de la presente invención es ilustrada de manera adicional por medio de los siguientes ejemplos no limitativos. Sin embargo, un experto en la técnica reconocerá que el ejemplo específico pretende ilustrar, no limitar, el ámbito de la presente invención.

Ejemplo 1

30 En el Ejemplo 1, es descrito un procedimiento para preparación de gránulos de mesalamina. El procedimiento para preparación de gránulos de mesalamina es iniciado por la preparación de la primera suspensión de formación de capas de fármaco. La primera suspensión de formación de capas de fármaco es preparada por medio de la mezcla de 88,76 gramos (g) de Methocel E3 (HPMC 603) en 1133 g de agua caliente purificada (aproximadamente 60 °C) en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una solución transparente. Posteriormente, 6,3 g de una emulsión de simeticona al 30% (1,89 g de sólidos) y 3,15 g de polisorbato 80 son añadidos a la solución de Methocel E3 anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 15 minutos y es enfriada para alcanzar la temperatura ambiente para formar una suspensión turbia. Además, 295,86 g de mesalamina son añadidos a la suspensión anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 60 minutos o hasta que quede formada una suspensión de color crema claro. La suspensión de color crema claro formada es la primera suspensión de formación de capas de fármaco.

45 Después, la primera formación de capas de fármaco es llevada a cabo por la aplicación de la primera suspensión de formación de capas de fármaco sobre 350 g de esferas de azúcar del tamaño de aproximadamente 300 µm a aproximadamente 500 µm en un revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar los primeros gránulos en capas de fármaco. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 500 CFM, una velocidad de pulverización de la primera suspensión de formación de capas de fármaco de aproximadamente 0,8 gramos a aproximadamente 2 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 0,5 kg/cm² a aproximadamente 1,5 kg/cm². Además, los primeros gránulos en capas de fármaco son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con los parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, y una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. Después de lo cual, los primeros gránulos en capas de fármaco secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 18 a aproximadamente ASTM 30 para formar los primeros gránulos en capas de fármaco secos y tamizados. El peso teórico de los primeros gránulos en capas de fármaco es de 739,66 g, mientras que el peso práctico de los primeros gránulos en capas de fármaco es de 718,95 g, lo que da un rendimiento de 97,2%.

Los primeros gránulos en capas de fármaco formados en el procedimiento descrito con anterioridad tienen un aspecto de gránulos esféricos de color beige claro a oscuro. El ensayo teórico de los primeros gránulos en capas de fármaco

ES 2 799 888 T3

es de 400 mg/g, mientras que el ensayo práctico de los primeros gránulos en capas de fármaco es de 400,71 mg/g con un rendimiento % de 100,18%.

En la TABLA 1A a continuación, los diferentes ingredientes son representados para preparar la primera suspensión de formación de capas de fármaco y llevar a cabo la primera formación de capas de fármaco. Además, la TABLA 1B a continuación muestra los resultados analíticos de los primeros gránulos en capas de fármaco.

5

TABLA 1A

Ingredientes	Cantidad en (g)
Esferas de azúcar (de 300 µm a 500 µm)	350,0
Mesalamina	295,86
HPMC 603	88,76
Simeticona al 30%	6,3 (1,89 de sólidos)
Tween / Polisorbato 80	3,15
Agua purificada*	1133,0
Peso teórico	739,66
Peso práctico	718,95
% de Rendimiento	97,2

TABLA 1B

Aspecto	Gránulos esféricos de color beige claro a oscuro
Ensayo teórico	400 mg/g
Ensayo práctico	400,71 mg/g
% de Rendimiento	100,18

10 Después, la suspensión de revestimiento por sellado es formada por la disolución de 13,5 g de Ethocel N 20 (etilcelulosa N20) en 350,85 g de alcohol isopropílico en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 30 minutos para que sea formada una solución clara a turbia. Posteriormente, 9,0 g de povidona K 30 son añadidos a la solución de Ethocel N 20 anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 15 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. A continuación, 115,84 g de agua purificada son añadidos a la solución anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 10 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. Posteriormente, 2,48 g de dibutil sebacato y 5,03 g de talco purificado (talco) son añadidos a la solución anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. Esta suspensión formada es la suspensión de revestimiento por sellado.

25 Después, el revestimiento por sellado es llevado a cabo por la aplicación de la suspensión de revestimiento por sellado sobre 600 g de los primeros gránulos en capas de fármaco en el revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar gránulos revestidos por sellado. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM, una velocidad de pulverización de la suspensión de revestimiento por sellado de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Además, los gránulos revestidos por sellado formados son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. Posteriormente, los gránulos revestidos por sellado secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de

30

ES 2 799 888 T3

aproximadamente ASTM 18 a aproximadamente ASTM 30 para formar los gránulos revestidos por sellado secos y tamizados. El peso teórico de los gránulos revestidos por sellado es de 630,0 g, mientras que el peso práctico de los primeros gránulos en capas de fármaco es de 624,0 g, lo que da un rendimiento de 99,0%.

5 Los gránulos revestidos por sellado formados en el procedimiento descrito con anterioridad tienen un aspecto de gránulos esféricos de color beige claro a oscuro. El ensayo teórico de los gránulos revestidos por sellado es de 381 mg/g, mientras que el ensayo práctico de los gránulos revestidos por sellado es de 380,83 mg/g con un rendimiento % de 95,95%.

10 En la TABLA 1C a continuación, los diferentes ingredientes son representados para preparar la suspensión de revestimiento por sellado y llevar a cabo el revestimiento por sellado. Además, la TABLA 1D a continuación muestra los resultados analíticos de los gránulos revestidos por sellado.

TABLA 1C

Ingredientes	Cantidad en (g)
Gránulos de fármaco de mesalamina (primeros gránulos en capas de fármaco)	600
Etilcelulosa N20	13,5
PVP K-30	9,0
Dibutil sebacato	2,48
Talco	5,03
Alcohol isopropílico*	350,85
Agua purificada*	115,84
Peso teórico	630,0
Peso práctico	624,0
% de Rendimiento	99,0

TABLA 1D

Aspecto	Gránulos esféricos de color beige claro a oscuro
Ensayo teórico	381 mg/g
Ensayo práctico	380,83 mg/g
% de Rendimiento	95,95%

15 Después, la segunda suspensión de formación de capas de fármaco es preparada por la disolución de 544,08 g de Methocel E3 (HPMC 603) en 6946,13 g de agua caliente purificada (aproximadamente 60 °C) en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una solución transparente. Posteriormente, 35,7 g de una emulsión de simeticona al 30% (10,7 g de sólidos) y 18,0 g de polisorbato 80 (Tween 80) son añadidos a la solución

20 de Methocel E3 anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 15 minutos y es enfriada para alcanzar la temperatura ambiente para formar una suspensión turbia. Además, 1813,61 g de mesalamina son añadidos a la suspensión anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 60 minutos o hasta que quede formada una suspensión de color crema claro. La suspensión

25 de color crema claro formada es la segunda suspensión de formación de capas de fármaco.

Después, es llevada a cabo la segunda formación de capas de fármaco por la aplicación de la segunda suspensión de formación de capas de fármaco sobre 600 g de gránulos revestidos por sellado en un revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar los segundos gránulos en capas de fármaco. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a

30 aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM a aproximadamente 950 CFM, una velocidad de

5 pulverización de la primera suspensión de formación de capas de fármaco de aproximadamente 1,0 gramos a aproximadamente 5 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Además, los segundos gránulos en capas de fármaco son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. A continuación, los primeros gránulos en capas de fármaco secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 14 a aproximadamente ASTM 30 para formar los segundos gránulos en capas de fármaco secos y tamizados. El peso teórico de los segundos gránulos en capas de fármaco es de 2986,4 g, mientras que el peso práctico de los segundos gránulos en capas de fármaco es de 2891,7 g, lo que da un rendimiento de 96,8%.

10 Los segundos gránulos en capas de fármaco formados en el procedimiento descrito con anterioridad tienen un aspecto de gránulos esféricos de color beige claro a oscuro. El ensayo teórico de los segundos gránulos en capas de fármaco es de 683,8 mg/g, mientras que el ensayo práctico de los segundos gránulos en capas de fármaco es de 653,54 mg/g con un rendimiento % de 95,57%.

15 En la TABLA 1E a continuación, los diferentes ingredientes son representados para preparar la segunda suspensión de formación de capas de fármaco y llevar a cabo la segunda formación de capas de fármaco. Además, la TABLA 1F a continuación muestra los resultados analíticos de los segundos gránulos en capas de fármaco.

TABLA 1E

Ingredientes	Cantidad en (g)
Gránulos revestidos por sellado	600
Mesalamina	1813,61
HPMC 603	544,08
Simeticona al 30%	35,7 (10,7 de sólidos)
Tween / Polisorbato 80	18,0
Agua purificada*	6946,13
Peso teórico	2986,4
Peso práctico	2891,7
% de Rendimiento	96,8

20

TABLA 1F

Aspecto	Gránulos esféricos de color beige claro a oscuro
Ensayo teórico	683,8 mg/g
Ensayo práctico	653,54 mg/g
% de Rendimiento	95,57%

25

30

Después, la suspensión de revestimiento de liberación prolongada es formada por la disolución de 23,4 g de Ethocel N 20 (etilcelulosa N20) en 608,13 g de alcohol isopropílico en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una suspensión turbia. Posteriormente, 15,63 g de povidona K 30 (PVP K-30) son añadidos a la solución de Ethocel N 20 anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 15 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente o turbia. Además, 200,77 g de agua purificada son añadidos a la solución anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 10 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. A continuación, 4,28 g de dibutil sebacato y 8,69 g de talco purificado son añadidos a la solución anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante

aproximadamente 15 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. Esta suspensión turbia formada es la suspensión de revestimiento de liberación prolongada.

Después, el revestimiento de liberación prolongada es llevado a cabo por la aplicación de la suspensión de revestimiento de liberación prolongada sobre 650 g de segundos gránulos de liberación prolongada. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados para formar gránulos de liberación prolongada. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM a aproximadamente 950 CFM, una velocidad de pulverización de la suspensión de revestimiento por sellado de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Además, los gránulos de liberación prolongada son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. A continuación, los gránulos de liberación prolongada secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 14 a aproximadamente ASTM 30 para formar los gránulos de liberación prolongada secos y tamizados. El % total de polímero aplicado para controlar el patrón de liberación de los segundos gránulos en capas de fármaco es del 8%. El peso teórico de los gránulos de liberación prolongada es de 702,0 g, mientras que el peso práctico de los gránulos de liberación prolongada es de 695,85 g, lo que da un rendimiento de 99,12%.

Los gránulos de liberación prolongada en el procedimiento descrito con anterioridad tienen un aspecto de gránulos esféricos de color beige claro a oscuro. La media de ensayo (práctico) de los gránulos de liberación prolongada es de 599,0 mg/g.

En la TABLA 1G a continuación, los diferentes ingredientes son representados para preparar la suspensión de revestimiento de liberación prolongada y llevar a cabo el revestimiento de liberación prolongada. Además, la TABLA 1H a continuación muestra los resultados analíticos de los gránulos de liberación prolongada.

TABLA 1G

Ingredientes	Cantidad en (g)
% total de polímero aplicado	8
segundos gránulos en capas de fármaco	650
Etilcelulosa N20	23,4
PVP K-30	15,63
Dibutil sebacato	4,28
Talco	8,69
Alcohol isopropílico*	608,13
Agua purificada*	200,77
Peso teórico	702,0
Peso práctico	695,85
% de Rendimiento	99,12%

TABLA 1H

Aspecto		Gránulos esféricos de color beige claro a oscuro
Media de ensayo (práctico)		599,0 mg/gm
Paleta de disolución a 100 RPM. 900 ml de tampón fosfato con un pH de 7,5	1 hora (NMD 30%)	19,1
	2 horas (de 20% a 60%)	35,6
	4 horas (de 40% a 80%)	63,9
	8 horas (NMD 75%)	84,4

5 Después, la suspensión de revestimiento por color es formada por la suspensión de 30 g de color amarillo opadry de colorcon en 270 g de agua purificada en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una suspensión turbia de color amarillo. Esta suspensión turbia de color amarillo formada es la suspensión de revestimiento por color.

10 Posteriormente, el revestimiento por color es llevado a cabo por la aplicación de la suspensión de revestimiento por color sobre 600 g de gránulos de liberación prolongada en un revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar gránulos revestidos por color. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM a aproximadamente 950 CFM, una velocidad de pulverización de la primera suspensión de formación de capas de fármaco de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Además, los gránulos revestidos por color formados son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. A continuación, los gránulos revestidos por color secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 14 a aproximadamente ASTM 30 para formar los gránulos revestidos por color secos y tamizados. El peso teórico de los gránulos revestidos por color es de 630 g, mientras que el peso práctico de los gránulos revestidos por color es de 619,0 g, lo que da un rendimiento de 98,25%.

Los gránulos revestidos por color en el procedimiento descrito con anterioridad tienen un aspecto de gránulos esféricos de color amarillo a amarillento. La media de ensayo (práctico) de los gránulos revestidos por color es de 556,8 mg/g.

25 En la TABLA 1I a continuación, los diferentes ingredientes son representados para preparar la suspensión de revestimiento por color y llevar a cabo el revestimiento por color. Además, la TABLA 1J a continuación muestra los resultados analíticos de los gránulos revestidos por color.

TABLA 1I

Ingredientes	Cantidad en (g)
Gránulos de liberación prolongada	600
Material de coloración Instacoat / Colorcon	30
Agua purificada	270,0
Peso teórico	630
Peso práctico	619,0
% de Rendimiento	98,25%

TABLA 1J

Aspecto		Gránulos esféricos amarillos a amarillentos
Media de ensayo (práctico)		556,8 mg/gm
Paleta de disolución a 100 RPM. 900 ml de tampón fosfato con un pH de 7,5	1 hora (NMD 30%)	21,0
	2 horas (de 20% a 60%)	38,6
	4 horas (de 40% a 80%)	62,5
	8 horas (NMD 75%)	86,5

Después, los gránulos revestidos por color formados con anterioridad son lubricados con aproximadamente 0,5% de talco en una bandeja de revestimiento a una velocidad lenta de 8 rpm durante 3 minutos para formar gránulos de mesalamina.

Ejemplo 2

En el Ejemplo 2, es descrito otro ejemplo adicional de un procedimiento para preparación de gránulos de mesalamina. El procedimiento para preparación de gránulos de mesalamina es iniciado por medio de la preparación de la primera suspensión de formación de capas de fármaco. La primera suspensión de formación de capas de fármaco es preparada por medio de la mezcla de 126,8 gramos (g) de Methocel E3 (HPMC 603) en 1618,8 g de agua caliente purificada (aproximadamente 60 °C) en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una solución transparente. Posteriormente, 9,0 g de una emulsión de simeticona al 30% (2,7 g de sólidos) y 4,5 g de polisorbato 80 son añadidos a la solución de Methocel E3 anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 15 minutos y es enfriada para alcanzar la temperatura ambiente para formar una suspensión turbia. Además, 422,66 g de mesalamina son añadidos a la suspensión anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 60 minutos o hasta que quede formada una suspensión de color crema claro. La suspensión de color crema claro formada es la primera suspensión de formación de capas de fármaco.

Después, la primera formación de capas de fármaco es llevada a cabo por la aplicación de la primera suspensión de formación de capas de fármaco sobre 500 g de esferas de azúcar del tamaño de aproximadamente 300 µm a aproximadamente 500 µm en un revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar los primeros gránulos en capas de fármaco. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 500 CFM, una velocidad de pulverización de la primera suspensión de formación de capas de fármaco de aproximadamente 0,8 gramos a aproximadamente 2 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 0,5 kg/cm² a aproximadamente 1,5 kg/cm². Además, los primeros gránulos en capas de fármaco son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con los parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, y una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. Después de lo cual, los primeros gránulos en capas de fármaco secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 18 a aproximadamente ASTM 30 para formar los primeros gránulos en capas de fármaco secos y tamizados. El peso teórico de los primeros gránulos en capas de fármaco es de 1056,66 g, mientras que el peso práctico de los primeros gránulos en capas de fármaco es de 1033,4 g, lo que da un rendimiento de 97,8%.

Los primeros gránulos en capas de fármaco formados en el procedimiento descrito con anterioridad tienen un aspecto de gránulos esféricos de color beige claro a oscuro. El ensayo teórico de los primeros gránulos en capas de fármaco es de 400 mg/g, mientras que el ensayo práctico de los primeros gránulos en capas de fármaco es de 395,9 mg/g con un rendimiento % de 98,97%.

En la TABLA 2A a continuación, los diferentes ingredientes son representados para preparar la primera suspensión de

formación de capas de fármaco y llevar a cabo la primera formación de capas de fármaco. Además, la TABLA 2B a continuación muestra los resultados analíticos de los primeros gránulos en capas de fármaco.

TABLA 2A

Ingredientes	Cantidad en (g)
Esferas de azúcar (de 300 a 500 μm)	500
Mesalamina	422,66
HPMC 603	126,8
Simeticona al 30%	9,0 (2,7 de sólidos)
Tween / Polisorbato 80	4,5
Agua purificada	1618,8
Peso teórico	1056,66
Peso práctico	1033,4
% de Rendimiento	97,8

5

TABLA 2B

Aspecto	Gránulos esféricos de color beige claro a oscuro
Ensayo teórico	400 mg/g
Ensayo práctico	395,9 mg/g
% de Rendimiento	98,97

Después, la suspensión de revestimiento por sellado es formada por la disolución de 14,62 g de Ethocel N 20 (etilcelulosa N20) en 380,12 g de alcohol isopropílico en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 30 minutos para que sea formada una solución clara a turbia. Posteriormente, 9,75 g de povidona K 30 son añadidos a la solución de Ethocel N 20 anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 15 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. A continuación, 125,5 g de agua purificada son añadidos a la solución anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 10 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. Posteriormente, 2,68 g de dibutil sebacato y 5,46 g de talco purificado (talco) son añadidos a la solución anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. Esta suspensión formada es la suspensión de revestimiento por sellado.

Después, el revestimiento por sellado es llevado a cabo por la aplicación de la suspensión de revestimiento por sellado sobre 650 g de los primeros gránulos en capas de fármaco en el revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar gránulos revestidos por sellado. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM, una velocidad de pulverización de la suspensión de revestimiento por sellado de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Además, los gránulos revestidos por sellado formados son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. Posteriormente, los gránulos revestidos por sellado secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 18 a aproximadamente ASTM 30 para formar los gránulos revestidos por sellado secos y tamizados. El peso teórico de los gránulos revestidos por sellado es de 682,5 g, mientras que el peso práctico de los

ES 2 799 888 T3

primeros gránulos en capas de fármaco es de 676,4 g, lo que da un rendimiento de 99,0%.

5 Los gránulos revestidos por sellado formados en el procedimiento descrito con anterioridad tienen un aspecto de gránulos esféricos de color beige claro a oscuro. El ensayo teórico de los gránulos revestidos por sellado es de 381 mg/g, mientras que el ensayo práctico de los gránulos revestidos por sellado es de 395,9 mg/g con un rendimiento % de 98,97%.

En la TABLA 2C a continuación, los diferentes ingredientes son representados para preparar la suspensión de revestimiento por sellado y llevar a cabo el revestimiento por sellado. Además, la TABLA 2D a continuación muestra los resultados analíticos de los gránulos revestidos por sellado.

TABLA 2C

Ingredientes	Cantidad en (g)
Gránulos de fármaco de mesalamina (primeros gránulos en capas de fármaco)	650
Etilcelulosa N20	14,62
PVP K-30	9,75
Dibutil sebacato	2,68
Talco	5,46
Alcohol isopropílico*	380,12
Agua purificada*	125,5
Peso teórico	682,5
Peso práctico	676,4
% de Rendimiento	99,0%

10

TABLA 2D

Aspecto	Gránulos esféricos de color beige claro a oscuro
Ensayo teórico	381 mg/g
Ensayo práctico	395,9 mg/g
% de Rendimiento	98,97

15

Después, la segunda suspensión de formación de capas de fármaco es preparada por la disolución de 453,4 g de Methocel E3 (HPMC 603) en 5788,47 g de agua caliente purificada (aproximadamente 60 °C) en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una solución transparente. Posteriormente, 29,7 g de una emulsión de simeticona al 30% (8,91 g de sólidos) y 15,0 g de polisorbato 80 (Tween 80) son añadidos a la solución de Methocel E3 anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 15 minutos y es enfriada para alcanzar la temperatura ambiente para formar una suspensión turbia. Además, 1511,35 g de mesalamina son añadidos a la suspensión anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 60 minutos o hasta que quede formada una suspensión de color crema claro. La suspensión de color crema claro formada es la segunda suspensión de formación de capas de fármaco.

20

25

Después, es llevada a cabo la segunda formación de capas de fármaco por la aplicación de la segunda suspensión de formación de capas de fármaco sobre 500 g de gránulos revestidos por sellado en un revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar los segundos gránulos en capas de fármaco. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM a aproximadamente 950 CFM, una velocidad de

5 pulverización de la primera suspensión de formación de capas de fármaco de aproximadamente 1,0 gramos a aproximadamente 5 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Además, los segundos gránulos en capas de fármaco son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. A continuación, los primeros gránulos en capas de fármaco secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 14 a aproximadamente ASTM 30 para formar los segundos gránulos en capas de fármaco secos y tamizados. El peso teórico de los segundos gránulos en capas de fármaco es de 2488,66 g, mientras que el peso práctico de los segundos gránulos en capas de fármaco es de 2418,9 g, lo que da un rendimiento de 97,2%.

10 Los segundos gránulos en capas de fármaco formados en el procedimiento descrito con anterioridad tienen un aspecto de gránulos esféricos de color beige claro a oscuro. El ensayo teórico de los segundos gránulos en capas de fármaco es de 683,8 mg/g, mientras que el ensayo práctico de los segundos gránulos en capas de fármaco es de 688,6 mg/g con un rendimiento % de 100,7%.

15 En la TABLA 2E a continuación, los diferentes ingredientes son representados para preparar la segunda suspensión de formación de capas de fármaco y llevar a cabo la segunda formación de capas de fármaco. Además, la TABLA 2F a continuación muestra los resultados analíticos de los segundos gránulos en capas de fármaco.

TABLA 2E

Ingredientes	Cantidad en (g)
Gránulos revestidos por sellado	500
Mesalamina	1511,35
HPMC 603	453,4
Simeticona al 30%	29,7 (8,91 de sólidos)
Tween / Polisorbato 80	15,0
Agua purificada*	5788,47
Peso teórico	2488,66
Peso práctico	2418,9
% de Rendimiento	97,2

20 TABLA 2F

Aspecto	Gránulos esféricos de color beige claro a oscuro
Ensayo teórico	683,8 mg/g
Ensayo práctico	688,6 mg/g
% de Rendimiento	100,7%

25 Después, la suspensión de revestimiento de liberación prolongada es formada por la disolución de 9,46 g de Ethocel N 20 (etilcelulosa N20) en 245,63 g de alcohol isopropílico en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una suspensión turbia. Posteriormente, 6,31 g de povidona K 30 (PVP K-30) son añadidos a la solución de Ethocel N 20 anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 15 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente o turbia. Además, 81,09 g de agua purificada son añadidos a la solución anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 10 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. A continuación, 1,75 g de dibutil sebacato y 3,50 g de talco purificado son añadidos a la solución anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 15 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. Esta suspensión turbia formada es la suspensión de revestimiento de liberación prolongada.

Después, el revestimiento de liberación prolongada es llevado a cabo por la aplicación de la suspensión de revestimiento de liberación prolongada sobre 350 g de segundos gránulos en capas de fármaco en un revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar gránulos de liberación prolongada. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM a aproximadamente 950 CFM, una velocidad de pulverización de la suspensión de revestimiento por sellado de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Además, los gránulos de liberación prolongada son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. A continuación, los gránulos de liberación prolongada secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 14 a aproximadamente ASTM 30 para formar los gránulos de liberación prolongada secos y tamizados. El % total de polímero aplicado para controlar el patrón de liberación de los segundos gránulos en capas de fármaco es del 6%. El peso teórico de los gránulos de liberación prolongada es de 371,00 g, mientras que el peso práctico de los gránulos de liberación prolongada es de 369,00 g, lo que da un rendimiento de 99,4%.

Los gránulos de liberación prolongada en el procedimiento descrito con anterioridad tienen un aspecto de gránulos esféricos de color beige claro a oscuro. La media de ensayo (práctico) de los gránulos de liberación prolongada es de 644,48 mg/g.

En la TABLA 2G a continuación, los diferentes ingredientes son representados para preparar la suspensión de revestimiento de liberación prolongada y llevar a cabo el revestimiento de liberación prolongada. Además, la TABLA 2H a continuación muestra los resultados analíticos de los gránulos de liberación prolongada.

TABLA 2G

Ingredientes	Cantidad en (g)
% total de polímero aplicado	6%
segundos gránulos en capas de fármaco	350
Etilcelulosa N20	9,46
PVP K-30	6,31
Dibutil sebacato	1,75
Talco	3,50
Alcohol isopropílico	245,63
Agua purificada	81,09
Peso teórico	371,00
Peso práctico	369,00
% de Rendimiento	99,4%

25

TABLA 2H

Aspecto		Gránulos esféricos de color beige claro a oscuro
Media de ensayo (práctico)		644,48 mg/gm
Paleta de disolución a 100 RPM. 900 ml de tampón fosfato con un pH de 7,5	1 hora (NMD 30%)	21,9
	2 horas (de 20% a 60%)	37,1
	4 horas (de 40% a 80%)	68,9
	8 horas (NMD 75%)	93,5

5 Después, la suspensión de revestimiento por color es formada por la suspensión de 16,25 g de color amarillo opadry de colorcon en 146,25 g de agua purificada en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada la suspensión turbia de color amarillo. Esta suspensión turbia de color amarillo formada es la suspensión de revestimiento por color.

10 Después, el revestimiento por color es llevado a cabo por la aplicación de la suspensión de revestimiento por color sobre 325 g de gránulos de liberación prolongada en un revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar gránulos revestidos por color. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM a aproximadamente 950 CFM, una velocidad de pulverización de la primera suspensión de formación de capas de fármaco de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Además, los gránulos revestidos por color formados son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. A continuación, los gránulos revestidos por color secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 14 a aproximadamente ASTM 30 para formar los gránulos revestidos por color secos y tamizados. El peso teórico de los gránulos revestidos por color es de 341,25 g, mientras que el peso práctico de los gránulos revestidos por color es de 337,57 g, lo que da un rendimiento de 98,92%.

25 Los gránulos revestidos por color en el procedimiento descrito con anterioridad tienen un aspecto de gránulos esféricos de color amarillo a amarillento. La media de ensayo (práctico) de los gránulos revestidos por color es de 616,5 mg/g.

En la TABLA 2I a continuación, los diferentes ingredientes son representados para preparar la suspensión de revestimiento por color y llevar a cabo el revestimiento por color. Además, la TABLA 2J a continuación muestra los resultados analíticos de los gránulos revestidos por color.

TABLA 2I

Ingredientes	Cantidad en (g)
Gránulos de liberación prolongada	325
Material de coloración Instacoat / Colorcon	16,25
Agua purificada	146,25
Peso teórico	341,25
Peso práctico	337,57
% de Rendimiento	98,92%

TABLA 2J

Aspecto		Gránulos esféricos amarillos a amarillentos
Media de ensayo (práctico)		616,5 mg/gm
Paleta de disolución a 100 RPM. 900 ml de tampón fosfato con un pH de 7,5	1 hora (NMD 30%)	23,8
	2 horas (de 20% a 60%)	40,3
	4 horas (de 40% a 80%)	71,3
	8 horas (NMD 75%)	103,1

- 5 Después, los gránulos revestidos por color formados con anterioridad son lubricados con aproximadamente 0,5% de talco en una bandeja de revestimiento a una velocidad lenta de 8 rpm durante 3 minutos para formar gránulos de mesalamina.

Ejemplo 3

- 10 Otro ejemplo adicional de un procedimiento para preparación de gránulos de mesalamina es descrito en el presente Ejemplo 3. El procedimiento para preparación de gránulos de mesalamina es iniciado por la preparación de la primera suspensión de formación de capas de fármaco. La primera suspensión de formación de capas de fármaco es preparada por medio de la mezcla de 126,8 gramos (g) de Methocel E3 (HPMC 603) en 1618,8 g de agua caliente purificada (aproximadamente 60 °C) en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una solución transparente. Posteriormente, 9,0 g de una emulsión de simeticona al 30% (2,7 g de sólidos) y 4,5 g de polisorbato 80 son añadidos a la solución de Methocel E3 anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 15 minutos y es enfriada para alcanzar la temperatura ambiente para formar una suspensión turbia. Además, 422,66 g de mesalamina son añadidos a la suspensión anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 60 minutos o hasta que quede formada una suspensión de color crema claro. La suspensión de color crema claro formada es la primera suspensión de formación de capas de fármaco.

- 25 Después, la primera formación de capas de fármaco es llevada a cabo por la aplicación de la primera suspensión de formación de capas de fármaco sobre 500 g de esferas de azúcar del tamaño de aproximadamente 300 µm a aproximadamente 500 µm en un revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar los primeros gránulos en capas de fármaco. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de

aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 500 CFM, una velocidad de pulverización de la primera suspensión de formación de capas de fármaco de kg/cm² a aproximadamente 1,5 kg/cm². Además, los primeros gránulos en capas de fármaco son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con los parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, y una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. Después de lo cual, los primeros gránulos en capas de fármaco secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 18 a aproximadamente ASTM 30 para formar los primeros gránulos en capas de fármaco secos y tamizados. El peso teórico de los primeros gránulos en capas de fármaco es de 1056,66 g, mientras que el peso práctico de los primeros gránulos en capas de fármaco es de 1036,6 g, lo que da un rendimiento de 98,1%.

Los primeros gránulos en capas de fármaco formados en el procedimiento descrito con anterioridad tienen un aspecto de gránulos esféricos de color beige claro a oscuro. El ensayo teórico de los primeros gránulos en capas de fármaco es de 400 mg/g, mientras que el ensayo práctico de los primeros gránulos en capas de fármaco es de 384,0 mg/g con un rendimiento % de 96%.

En la TABLA 3A a continuación, los diferentes ingredientes son representados para preparar la primera suspensión de formación de capas de fármaco y llevar a cabo la primera formación de capas de fármaco. Además, la TABLA 3B a continuación muestra los resultados analíticos de los primeros gránulos en capas de fármaco.

TABLA 3A

Ingredientes	Cantidad en (g)
Esferas de azúcar (de 300 a 500 µm)	500
Mesalamina	422,66
HPMC 603	126,8
Simeticona al 30%	9,0 (2,7 de sólidos)
Tween / Polisorbato 80	4,5
Agua purificada*	1618,8
Peso teórico	1056,66
Peso práctico	1036,6
% de Rendimiento	98,1

20

TABLA 3B

Aspecto	Gránulos esféricos de color beige claro a oscuro
Ensayo teórico	400 mg/g
Ensayo práctico	384,0 mg/g
% de Rendimiento	96,0

25

30

Después, la suspensión de revestimiento por sellado es formada por la disolución de 14,62 g de Ethocel N 20 (etilcelulosa N20) en 380,12 g de alcohol isopropílico en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 30 minutos para que sea formada una solución clara a turbia. Posteriormente, 9,75 g de povidona K 30 son añadidos a la solución de Ethocel N 20 anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 15 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. A continuación, 125,5 g de agua purificada son añadidos a la solución anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 10 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. Posteriormente, 2,68 g de dibutil sebacato y 5,46 g de talco purificado (talco) son añadidos a la solución anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante

aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. Esta suspensión formada es la suspensión de revestimiento por sellado.

Después, el revestimiento por sellado es llevado a cabo por la aplicación de la suspensión de revestimiento por sellado sobre 650 g de los primeros gránulos en capas de fármaco en el revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar gránulos revestidos por sellado. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM, una velocidad de pulverización de la suspensión de revestimiento por sellado de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Además, los gránulos revestidos por sellado formados son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. Posteriormente, los gránulos revestidos por sellado secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 18 a aproximadamente ASTM 30 para formar los gránulos revestidos por sellado secos y tamizados. El peso teórico de los gránulos revestidos por sellado es de 682,5 g, mientras que el peso práctico de los primeros gránulos en capas de fármaco es de 677,0 g, lo que da un rendimiento de 99,2%.

Los gránulos revestidos por sellado formados en el procedimiento descrito con anterioridad tienen un aspecto de gránulos esféricos de color beige claro a oscuro. El ensayo teórico de los gránulos revestidos por sellado es de 381 mg/g, mientras que el ensayo práctico de los gránulos revestidos por sellado es de 384,0 mg/g con un rendimiento % de 96,0%.

En la TABLA 3C a continuación, los diferentes ingredientes son representados para preparar la suspensión de revestimiento por sellado y llevar a cabo el revestimiento por sellado. Además, la TABLA 3D a continuación muestra los resultados analíticos de los gránulos revestidos por sellado.

25

TABLA 3C

Ingredientes	Cantidad en (g)
Gránulos de fármaco de mesalamina (primeros gránulos en capas de fármaco)	650
Etilcelulosa N20	14,62
PVP K-30	9,75
Dibutil sebacato	2,68
Talco	5,46
Alcohol isopropílico*	380,12
Agua purificada*	125,5
Peso teórico	682,5
Peso práctico	677,0
% de Rendimiento	99,2%

TABLA 3D

Aspecto	Gránulos esféricos de color beige claro a oscuro
Ensayo teórico	381 mg/g
Ensayo práctico	384,0 mg/g
%	96,0

Después, la segunda suspensión de formación de capas de fármaco es preparada por la disolución de 589,42 g de Methocel E3 (HPMC 603) en 7525,0 g de agua caliente purificada (aproximadamente 60 °C) en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una solución transparente. Posteriormente, 38,63 g de una emulsión de simeticona al 30% (11,59 g de sólidos) y 19,49 g de polisorbato 80 (Tween 80) son añadidos a la solución de Methocel E3 anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 15 minutos y es enfriada para alcanzar la temperatura ambiente para formar una suspensión turbia. Además, 1964,75 g de mesalamina son añadidos a la suspensión anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a rápida durante aproximadamente 60 minutos o hasta que quede formada una suspensión de color crema claro. La suspensión de color crema claro formada es la segunda suspensión de formación de capas de fármaco.

Posteriormente, es llevada a cabo la segunda formación de capas de fármaco por la aplicación de la segunda suspensión de formación de capas de fármaco sobre 650 g de gránulos revestidos por sellado en un revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar los segundos gránulos en capas de fármaco. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM a aproximadamente 950 CFM, una velocidad de pulverización de la primera suspensión de formación de capas de fármaco de aproximadamente 1,0 gramos a aproximadamente 5 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Además, los segundos gránulos en capas de fármaco son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. A continuación, los primeros gránulos en capas de fármaco secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 14 a aproximadamente ASTM 30 para formar los segundos gránulos en capas de fármaco secos y tamizados. El peso teórico de los segundos gránulos en capas de fármaco es de 3235,25 g, mientras que el peso práctico de los segundos gránulos en capas de fármaco es de 3148,5 g, lo que da un rendimiento de 97,3%.

Los segundos gránulos en capas de fármaco formados en el procedimiento descrito con anterioridad tienen un aspecto de gránulos esféricos de color beige claro a oscuro. El ensayo teórico de los segundos gránulos en capas de fármaco es de 683,8 mg/g, mientras que el ensayo práctico de los segundos gránulos en capas de fármaco es de 670,1 mg/g con un rendimiento % de 98,0%.

En la TABLA 3E a continuación, los diferentes ingredientes son representados para preparar la segunda suspensión de formación de capas de fármaco y llevar a cabo la segunda formación de capas de fármaco. Además, la TABLA 3F a continuación muestra los resultados analíticos de los segundos gránulos en capas de fármaco.

TABLA 3E

Ingredientes	Cantidad en (g)
Gránulos revestidos por sellado	650
Mesalamina	1964,75
HPMC 603	589,42
Simeticona al 30%	38,63 (11,59 de sólidos)
Tween / Polisorbato 80	19,49
Agua purificada*	7525,0
Peso teórico	3235,25
Peso práctico	3148,5
% de Rendimiento	97,3

TABLA 3F

Aspecto	Gránulos esféricos de color beige claro a oscuro
Ensayo teórico	683,8 mg/g
Ensayo práctico	670,1 mg/g
%	98,0%

Después, la suspensión de revestimiento de liberación prolongada es formada por la disolución de 9,46 g de Ethocel N 20 (etilcelulosa N20) en 245,63 g de alcohol isopropílico en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada una suspensión turbia. Posteriormente, 6,31 g de povidona K 30 (PVP K-30) son añadidos a la solución de Ethocel N 20 anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 15 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente o turbia. Además, 81,09 g de agua purificada son añadidos a la solución anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 10 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. A continuación, 1,75 g de dibutil sebacato y 3,50 g de talco purificado son añadidos a la solución anterior en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 15 minutos o hasta que quede formada una suspensión transparente a turbia. Esta suspensión turbia formada es la suspensión de revestimiento de liberación prolongada.

A continuación, el revestimiento de liberación prolongada es llevado a cabo por la aplicación de la suspensión de revestimiento de liberación prolongada sobre 350 g de segundos gránulos en capas de fármaco en un revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar gránulos de liberación prolongada. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM a aproximadamente 950 CFM, una velocidad de pulverización de la suspensión de revestimiento por sellado de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Además, los gránulos de liberación prolongada son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. A continuación, los gránulos de liberación prolongada secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 14 a aproximadamente ASTM 30 para formar los gránulos de liberación prolongada secos y tamizados. El % total de polímero aplicado para controlar el patrón de liberación de los segundos gránulos en capas de fármaco es del 6%. El peso teórico de los gránulos de liberación prolongada es de 371,00 g, mientras que el peso práctico de los gránulos de liberación prolongada es de 368,00 g, lo que da un rendimiento de 99,21%.

Los gránulos de liberación prolongada en el procedimiento descrito con anterioridad tienen un aspecto de gránulos esféricos de color beige claro a oscuro. La media de ensayo (práctico) de los gránulos de liberación prolongada es de 651,68 mg/g.

En la TABLA 3G a continuación, los diferentes ingredientes son representados para preparar la suspensión de revestimiento de liberación prolongada y llevar a cabo el revestimiento de liberación prolongada. Además, la TABLA 3H a continuación muestra los resultados analíticos de los gránulos de liberación prolongada.

TABLA 3G

Ingredientes	Cantidad en (g)
% total de polímero aplicado	6%
segundos gránulos en capas de fármaco	350
Etilcelulosa N20	9,46
PVP K-30	6,31
Dibutil sebacato	1,75
Talco	3,50
Alcohol isopropílico	245,63
Agua purificada	81,09
Peso teórico	371,00
Peso práctico	368,00
% de Rendimiento	99,21%

TABLA 3H

Aspecto	Gránulos esféricos de color beige claro a oscuro	
Media de ensayo (práctico)	651,68 mg/gm	
Paleta de disolución a 100 RPM. 900 ml de tampón fosfato con un pH de 7,5	1 hora (NMD 30%)	13,1
	2 horas (de 20% a 60%)	30,1
	4 horas (de 40% a 80%)	60,9
	8 horas (NMD 75%)	89,9

- 5 Después, la suspensión de revestimiento por color es formada por la suspensión de 16,25 g de color amarillo opadry de colorcon en 146,25 g de agua purificada en condiciones de agitación/homogeneización en un agitador de hélice/homogeneizador de velocidad media a alta durante aproximadamente 30 minutos o hasta que quede formada la suspensión turbia de color amarillo. Esta suspensión turbia de color amarillo formada es la suspensión de revestimiento por color.
- 10 Posteriormente, el revestimiento por color es llevado a cabo por la aplicación de la suspensión de revestimiento por color sobre 325 g de gránulos de liberación prolongada en un revestidor de lecho fluido con parámetros predeterminados para formar gránulos revestidos por color. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, una fluidización del volumen de aire de aproximadamente 600 CFM a aproximadamente 950 CFM, una velocidad de pulverización de la primera suspensión de formación de capas de fármaco de aproximadamente 0,5 gramos a aproximadamente 2 gramos por minuto y una presión atmosférica de aproximadamente 1,0 kg/cm² a aproximadamente 2,0 kg/cm². Además, los gránulos revestidos por color formados son secados en el revestidor de lecho fluido durante 30 minutos con parámetros predeterminados. Como es usado en la presente memoria, los parámetros predeterminados incluyen una temperatura de entrada de

ES 2 799 888 T3

5 aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C, una temperatura del producto de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C. A continuación, los gránulos revestidos por color secos son tamizados/cribados en un tamiz vibratorio de aproximadamente ASTM 14 a aproximadamente ASTM 30 para formar los gránulos revestidos por color secos y tamizados. El peso teórico de los gránulos revestidos por color es de 341,25 g, mientras que el peso práctico de los gránulos revestidos por color es de 333,00 g, lo que da un rendimiento de 97,82%.

Los gránulos revestidos por color en el procedimiento descrito con anterioridad tienen un aspecto de gránulos esféricos de color amarillo a amarillento. La media de ensayo (práctico) de los gránulos revestidos por color es de 605,0 mg/g.

10 En la TABLA 3I a continuación, los diferentes ingredientes son representados para preparar la suspensión de revestimiento por color y llevar a cabo el revestimiento por color. Además, la TABLA 3J a continuación muestra los resultados analíticos de los gránulos revestidos por color.

TABLA 3I

Ingredientes	Cantidad en (g)
Gránulos de liberación prolongada	325
Material de coloración Instacoat / Colorcon	16,25
Agua purificada	146,25
Peso teórico	341,25
Peso práctico	333,00
% de Rendimiento	97,82%

TABLA 3J

Aspecto	Gránulos esféricos amarillos a amarillentos	
Media de ensayo (práctico)	605,0 mg/gm	
Paleta de disolución a 100 RPM. 900 ml de tampón fosfato con un pH de 7,5	1 hora (NMD 30%)	14,2
	2 horas (de 20% a 60%)	34,1
	4 horas (de 40% a 80%)	64,6
	8 horas (NMD 75%)	95,5

15 Posteriormente, los gránulos revestidos por color formados con anterioridad son lubricados con aproximadamente 0,5% de talco en una bandeja de revestimiento a una velocidad lenta de 8 rpm durante 3 minutos para formar gránulos de mesalamina.

20 El porcentaje de los gránulos de mesalamina lubricados finales formados en los ejemplos anteriores que pasan a través del número de tamiz de ASTM 14 no es menor que 95%. Además, el porcentaje de los gránulos de mesalamina lubricados finales formados en los ejemplos anteriores retenidos a través de los números de tamiz de ASTM 30 no es menor que 95%. Además, fue hallado que la distribución del tamaño de partícula de los gránulos de mesalamina lubricados finales formados en los ejemplos anteriores era de tamaño de partícula uniforme. Por consiguiente, los presentes ejemplos proporcionan un procedimiento más rápido, más fácil, robusto, automatizado y reproducible para la preparación de una composición de mesalamina.

25 En la TABLA 4 a continuación, es representada la distribución del tamaño de partícula de los gránulos de mesalamina

lubricados finales formados en los ejemplos anteriores. Fue hallada una distribución uniforme del tamaño de partícula de todos los lotes, que asegura un procedimiento reproducible y robusto.

TABLA 4

Ejemplos	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Números de tamiz	Distribución del tamaño de partícula		
NMD 95% de partículas pasan a través del Núm. 14	Cumple	Cumple	Cumple
NMD 95% de partículas retenidas en el Núm. 30	Cumple	Cumple	Cumple

- 5 Además, se halló que la densidad en bruto/compactada de los gránulos de mesalamina lubricados finales formados en los ejemplos anteriores es consistente. En la TABLA 5 a continuación, es representada la densidad en bruto de los gránulos de mesalamina lubricados finales formados en los ejemplos anteriores. De acuerdo con la observación de la TABLA 5, se halló que la densidad en bruto/compactada es consistente para todas las partidas.

TABLA 5

Ejemplos	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Densidad a Granel	0,85	0,82	0,85

10

Todo el procedimiento para fabricación de gránulos de mesalamina como es descrito en los ejemplos anteriores es llevado a cabo en el revestidor de lecho fluido; es observado un rendimiento práctico de los gránulos de mesalamina formados mayor que 95%.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una composición de mesalamina, en el que la composición de mesalamina comprende
 5 de aproximadamente 55 a aproximadamente 65 por ciento en peso de una mesalamina;
 de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 por ciento en peso de esferas de azúcar;
 de aproximadamente 17 a aproximadamente 19 por ciento en peso de un aglutinante, en la que el aglutinante es hipromelosa;
 de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 0,80 por ciento en peso de un tensioactivo, en la que el tensioactivo es polisorbato 80;
 10 de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso de un agente antiespumante;
 de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 por ciento en peso de un agente de control de liberación, en la que el agente de control de liberación es etilcelulosa;
 de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 por ciento en peso de un agente de formación de poros, en la que el agente de formación de poros es polivinilpirrolidona;
 15 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 por ciento en peso de un plastificante, en la que el plastificante es dibutil sebacato;
 de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso de un lubricante, en la que el lubricante es talco purificado; y
 de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso de un colorante
 20 que comprende:
 preparar una primera suspensión de formación de capas de fármaco que comprende mesalamina;
 llevar a cabo una primera formación de capas de fármaco en un revestidor de lecho fluido por la aplicación de la primera suspensión de formación de capas de fármaco sobre esferas de azúcar para formar los primeros
 25 gránulos en capas de fármaco;
 preparar una suspensión de revestimiento por sellado;
 llevar a cabo un revestimiento por sellado en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de la suspensión de revestimiento por sellado sobre los primeros gránulos en capas de fármaco para formar gránulos revestidos por sellado;
 preparar una segunda suspensión de formación de capas de fármaco que comprende mesalamina;
 30 llevar a cabo una segunda formación de capas de fármaco en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de la segunda suspensión de formación de capas de fármaco sobre los gránulos revestidos por sellado para formar segundos gránulos en capas de fármaco;
 preparar una suspensión de revestimiento de liberación prolongada;
 llevar a cabo un revestimiento de liberación prolongada en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de una
 35 suspensión de revestimiento de liberación prolongada sobre los segundos gránulos en capas de fármaco para formar gránulos de liberación prolongada;
 preparar una suspensión de revestimiento por color;
 llevar a cabo un revestimiento por color en el revestidor de lecho fluido por la aplicación de la suspensión de revestimiento por color sobre los gránulos de liberación prolongada para formar gránulos revestidos por color;
 40 y
 lubricar los gránulos revestidos por color.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la preparación de la primera suspensión de formación de capas de fármaco comprende mezclar aglutinante, agua, agente antiespumante, tensioactivo y mesalamina.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la preparación de la segunda suspensión de formación de capas de fármaco comprende mezclar aglutinante, agua, agente antiespumante, tensioactivo y mesalamina.
 45
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la preparación de la suspensión de revestimiento por sellado comprende mezclar agente de control de liberación, alcohol isopropílico, agente de formación de poros, agua, plastificante y lubricante.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la preparación de la suspensión de revestimiento de liberación prolongada comprende mezclar agente de control de liberación, alcohol isopropílico, agente de formación de poros, agua, plastificante y lubricante.
 50
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la preparación de la segunda suspensión de revestimiento por color comprende mezclar colorante y agua.
7. El procedimiento de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que el agente antiespumante es una emulsión de simeticona al 30%.
 55
8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las esferas de azúcar son del tamaño de aproximadamente 300 μm a aproximadamente 500 μm .
9. Una composición de mesalamina, que comprende:

ES 2 799 888 T3

- de aproximadamente 55 a aproximadamente 65 por ciento en peso de una mesalamina;
de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 por ciento en peso de esferas de azúcar;
de aproximadamente 17 a aproximadamente 19 por ciento en peso de un aglutinante, en la que el aglutinante es hipromelosa;
- 5 de aproximadamente 0,50 a aproximadamente 0,80 por ciento en peso de un tensioactivo, en la que el tensioactivo es polisorbato 80;
de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 por ciento en peso de un agente antiespumante;
de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 por ciento en peso de un agente de control de liberación, en la que el agente de control de liberación es etilcelulosa;
- 10 de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 por ciento en peso de un agente de formación de poros, en la que el agente de formación de poros es polivinilpirrolidona;
de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 por ciento en peso de un plastificante, en la que el plastificante es dibutil sebacato;
- 15 de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso de un lubricante, en la que el lubricante es talco purificado; y
de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso de un colorante.

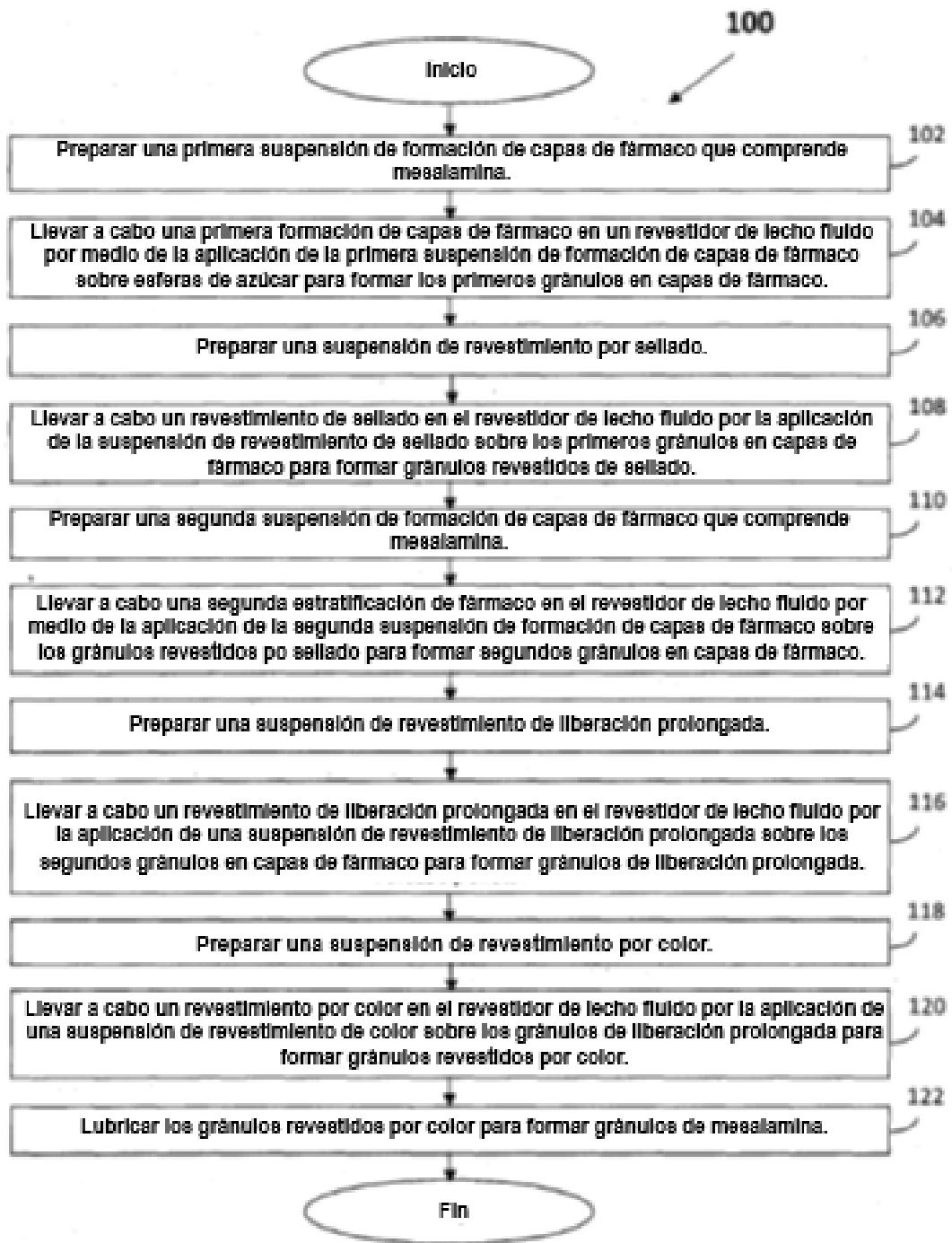


FIG. 1

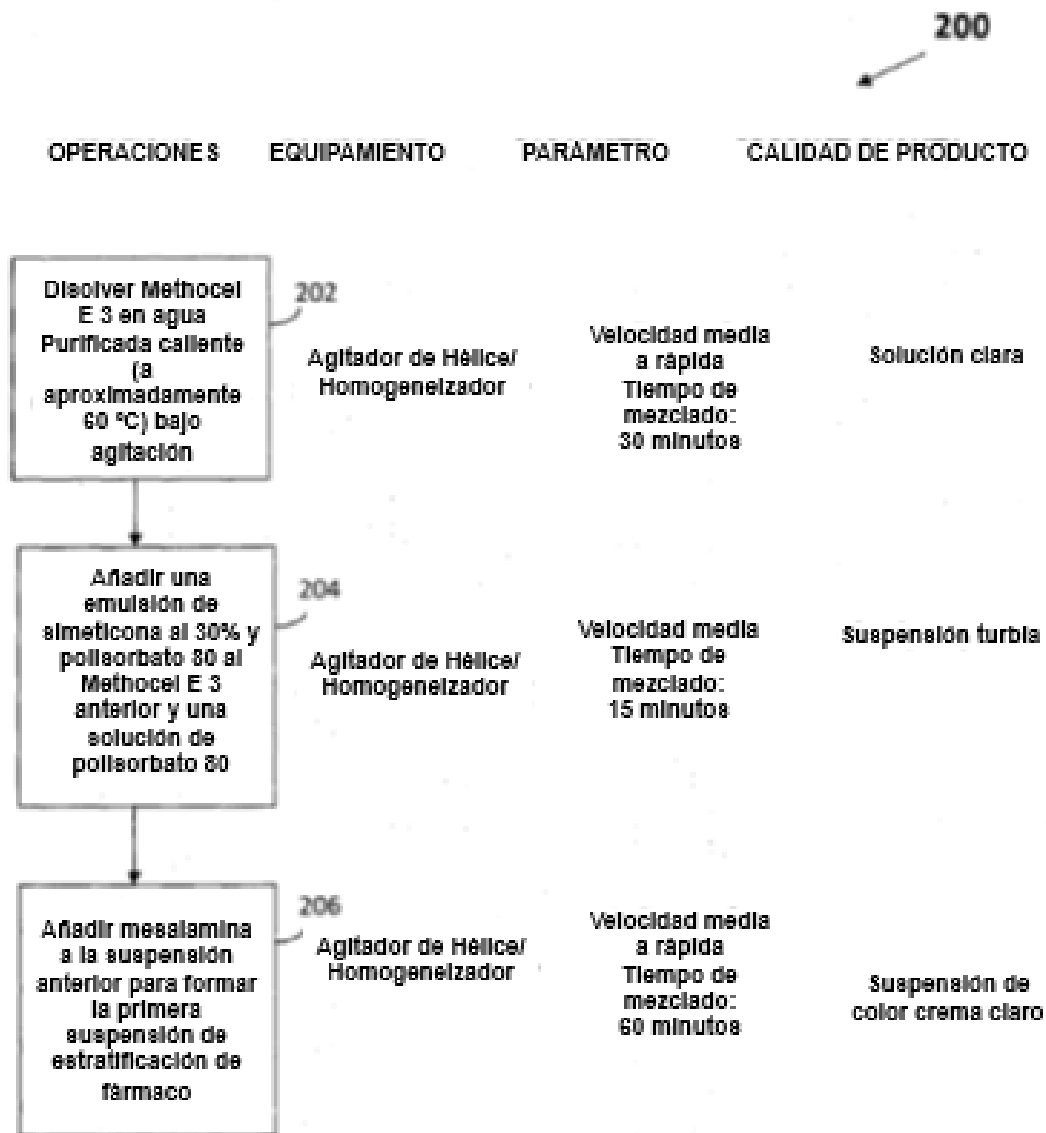


FIG. 2

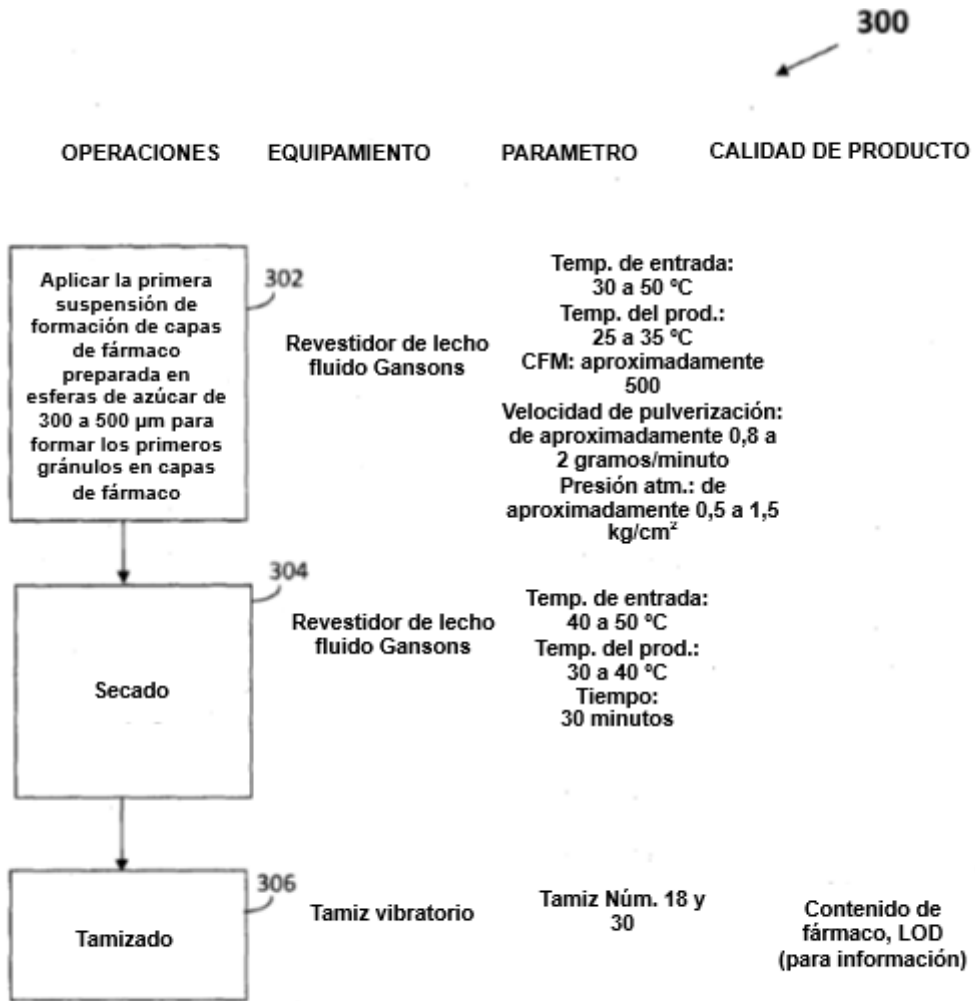


FIG. 3

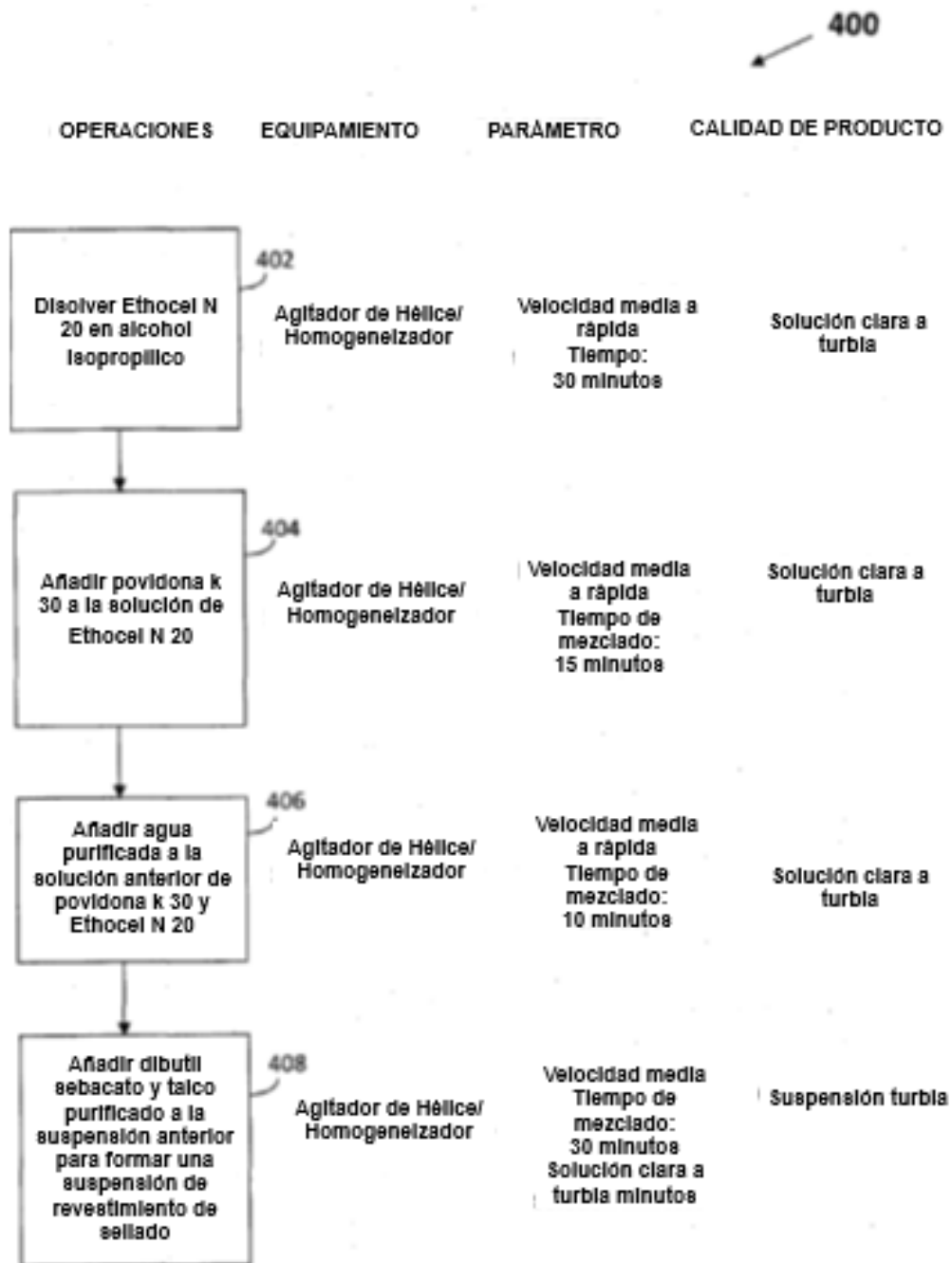


FIG. 4

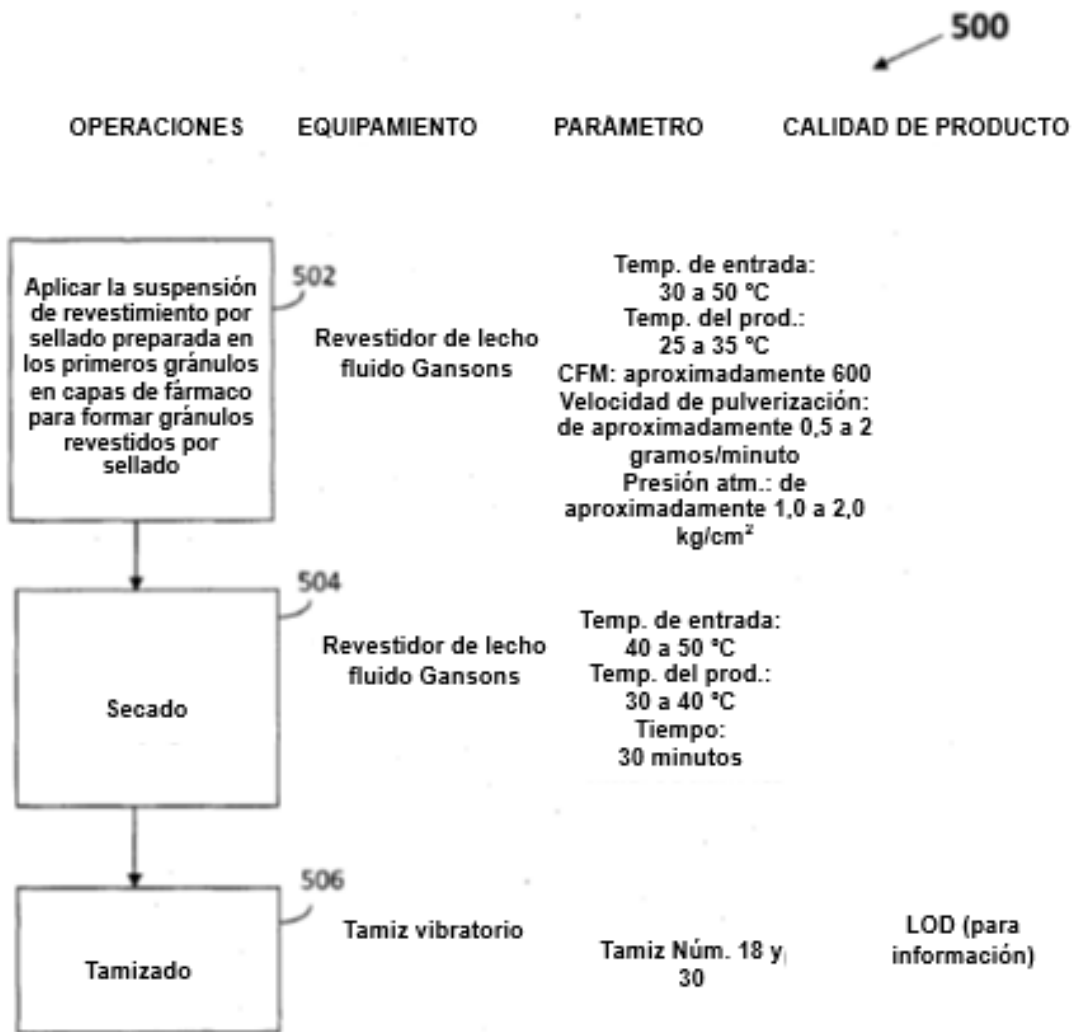


FIG. 5

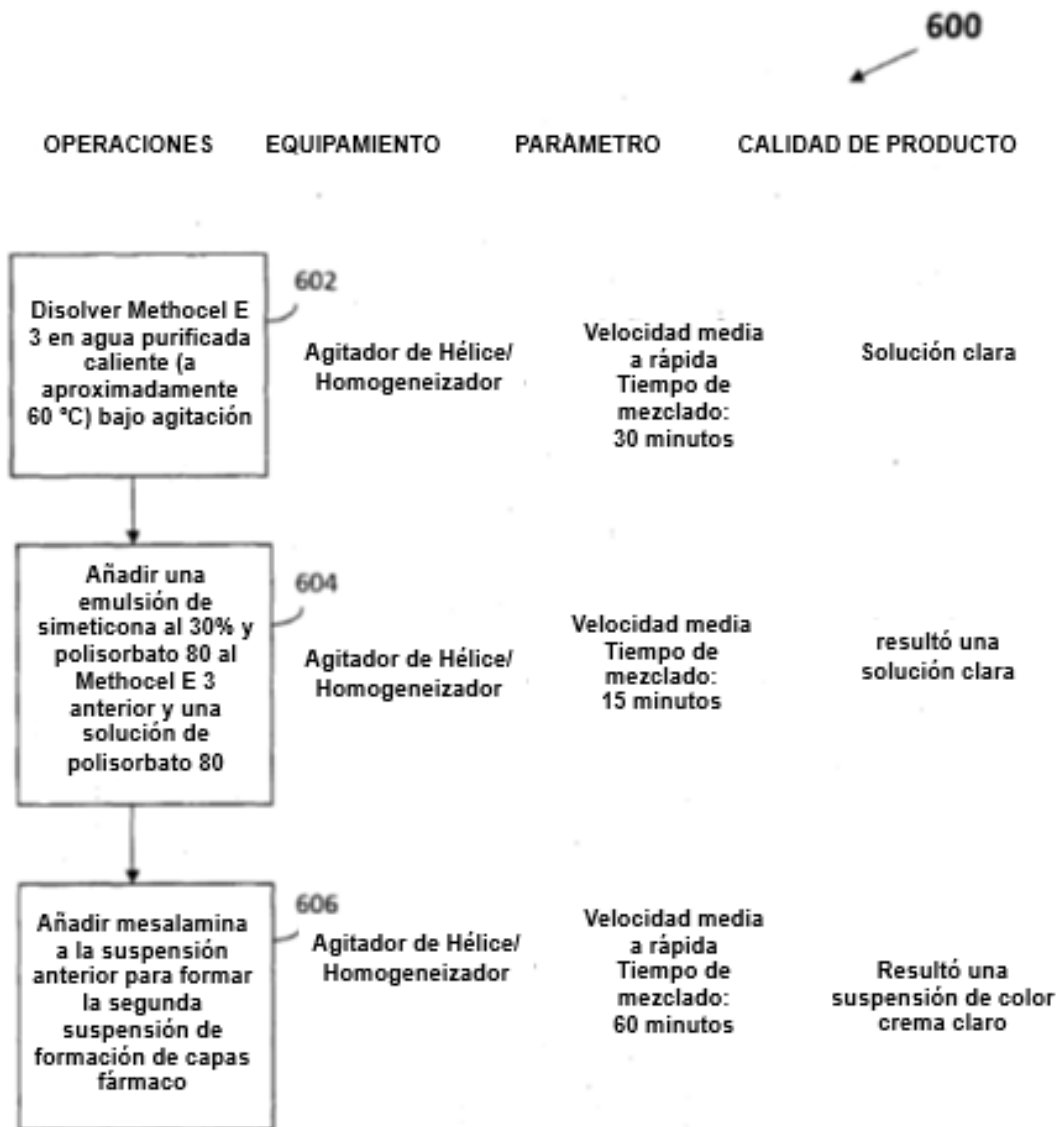


FIG. 6

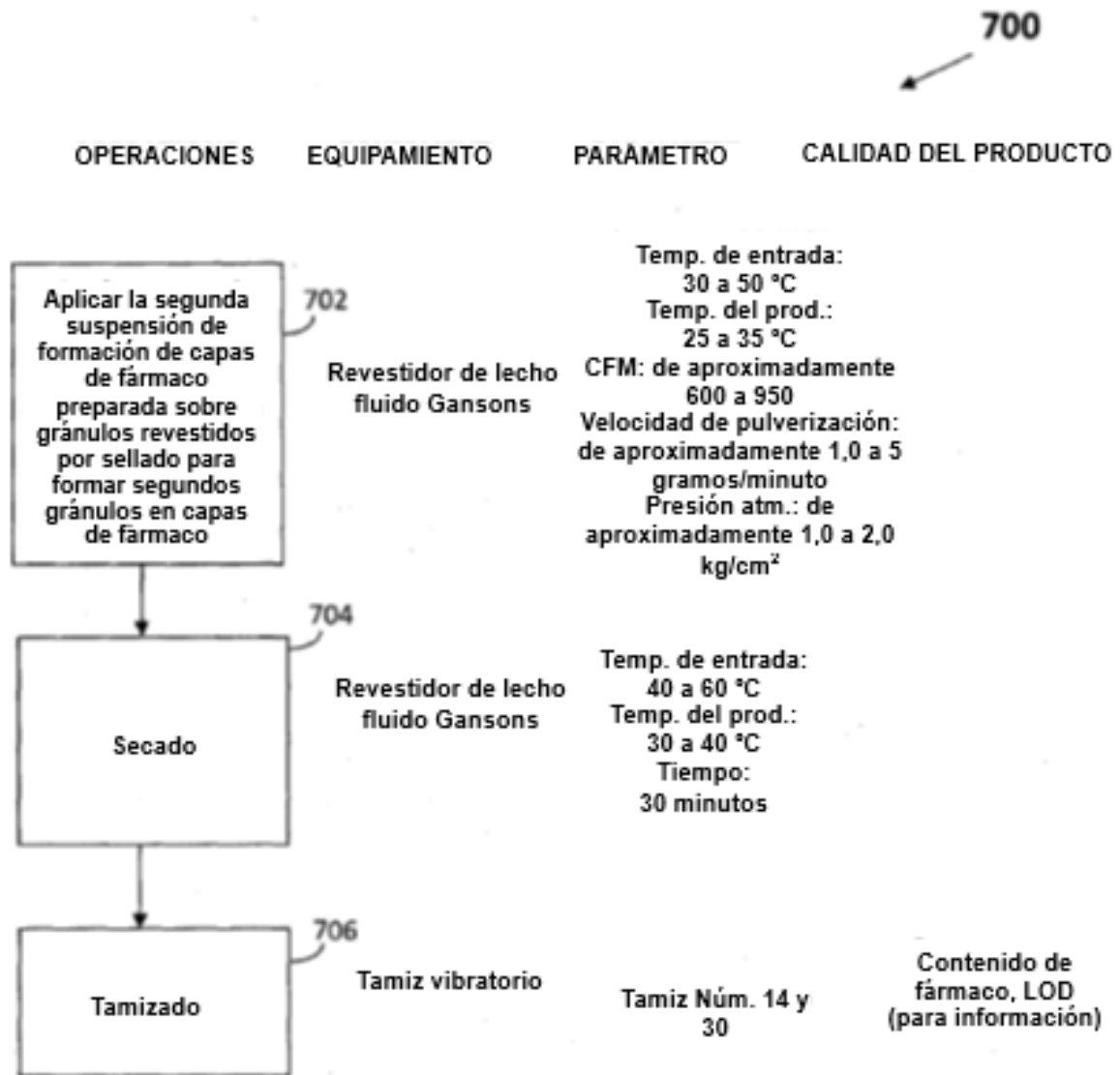


FIG. 7

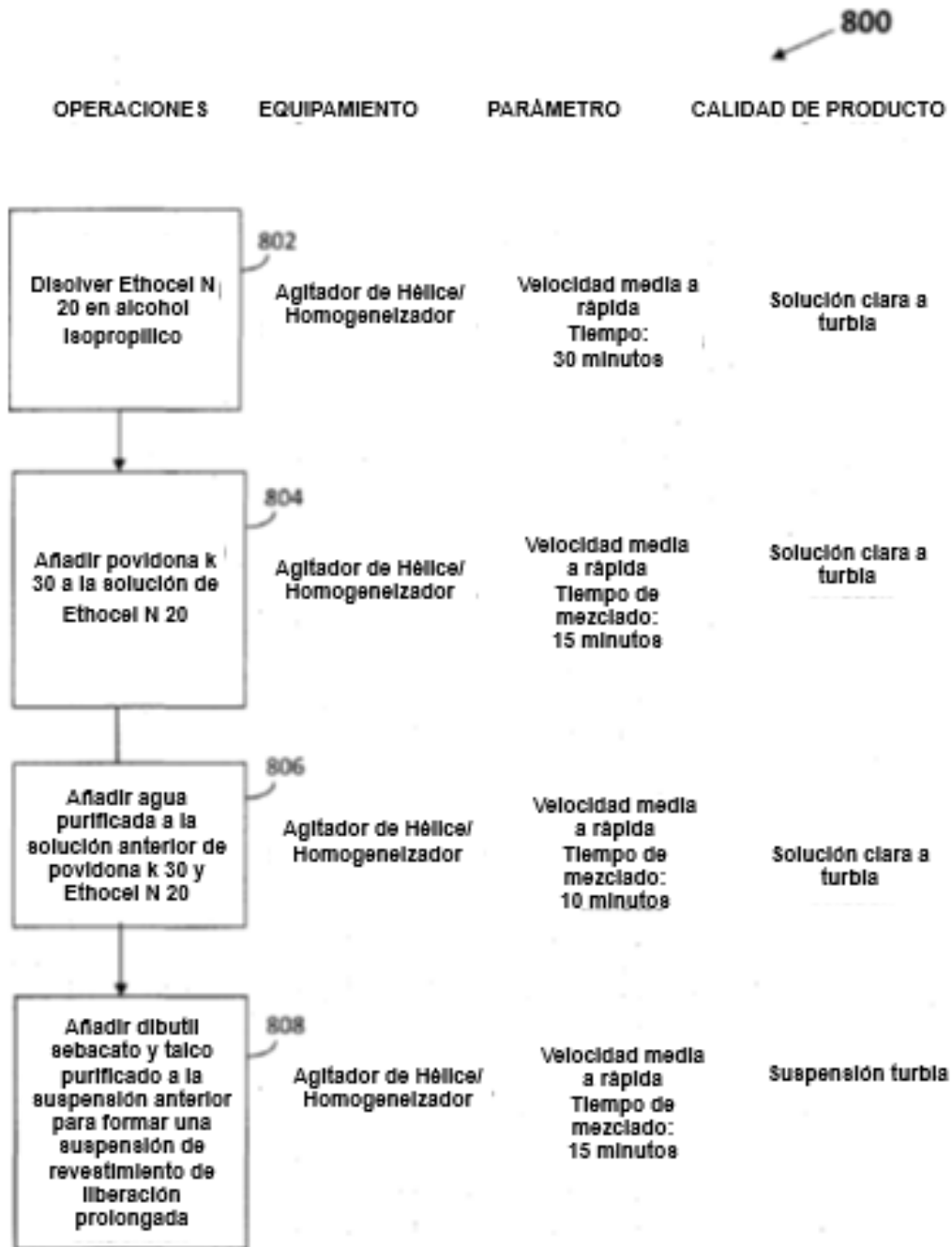


FIG. 8

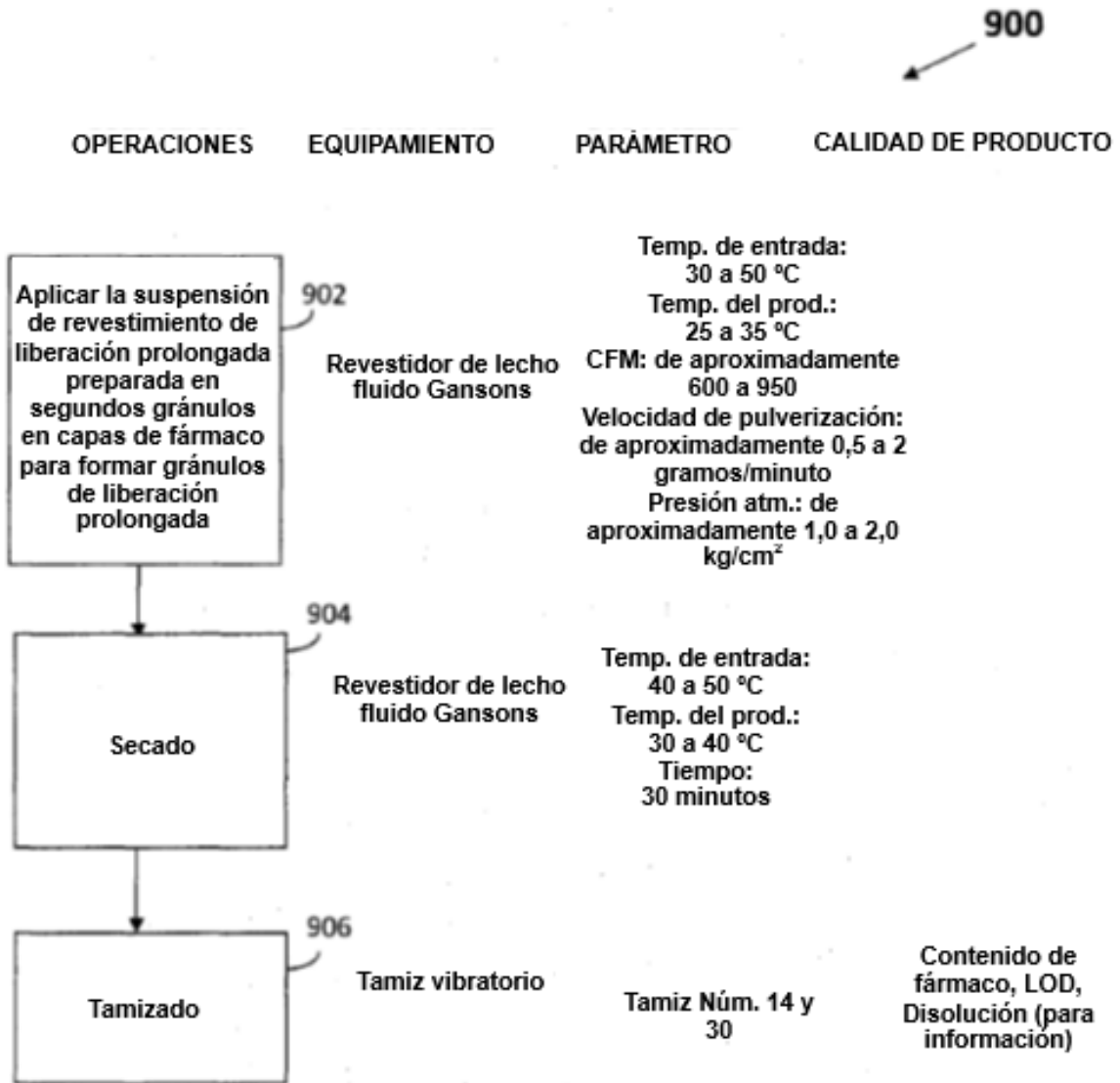


FIG. 9

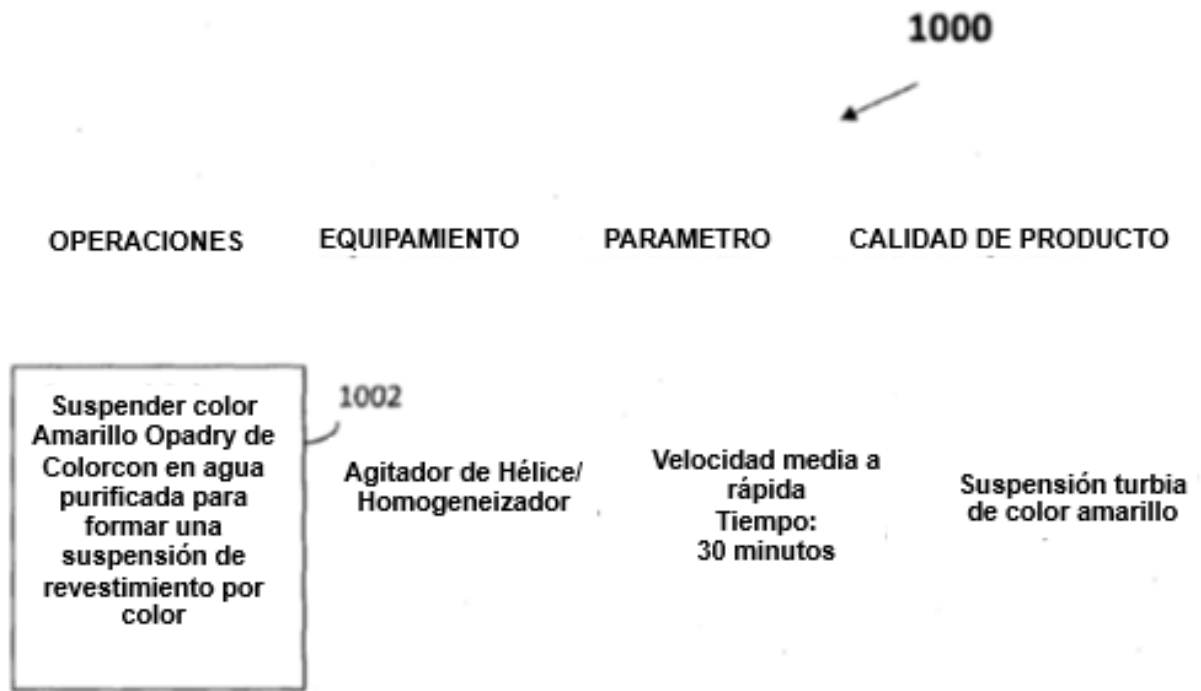


FIG. 10

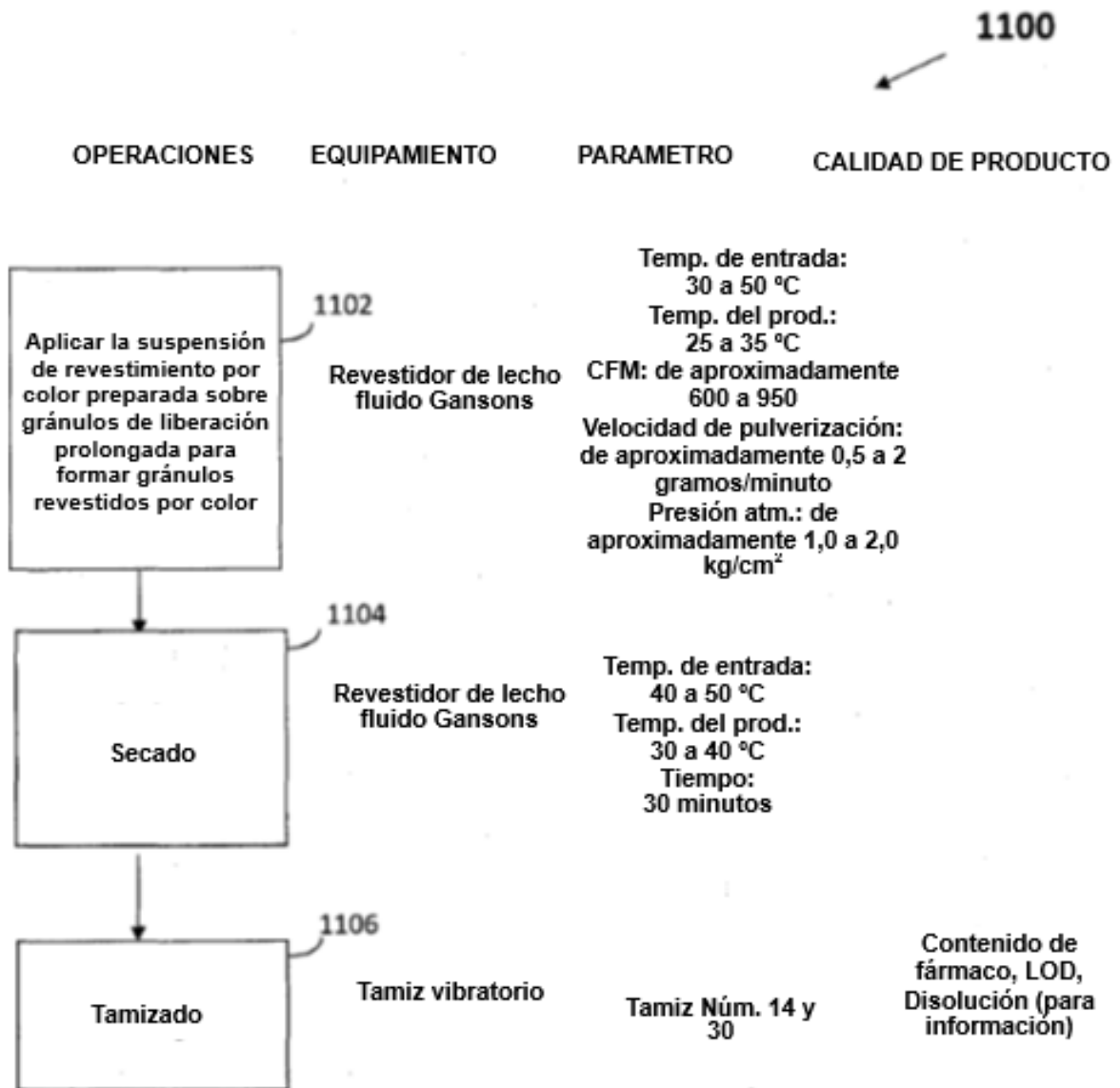


FIG. 11

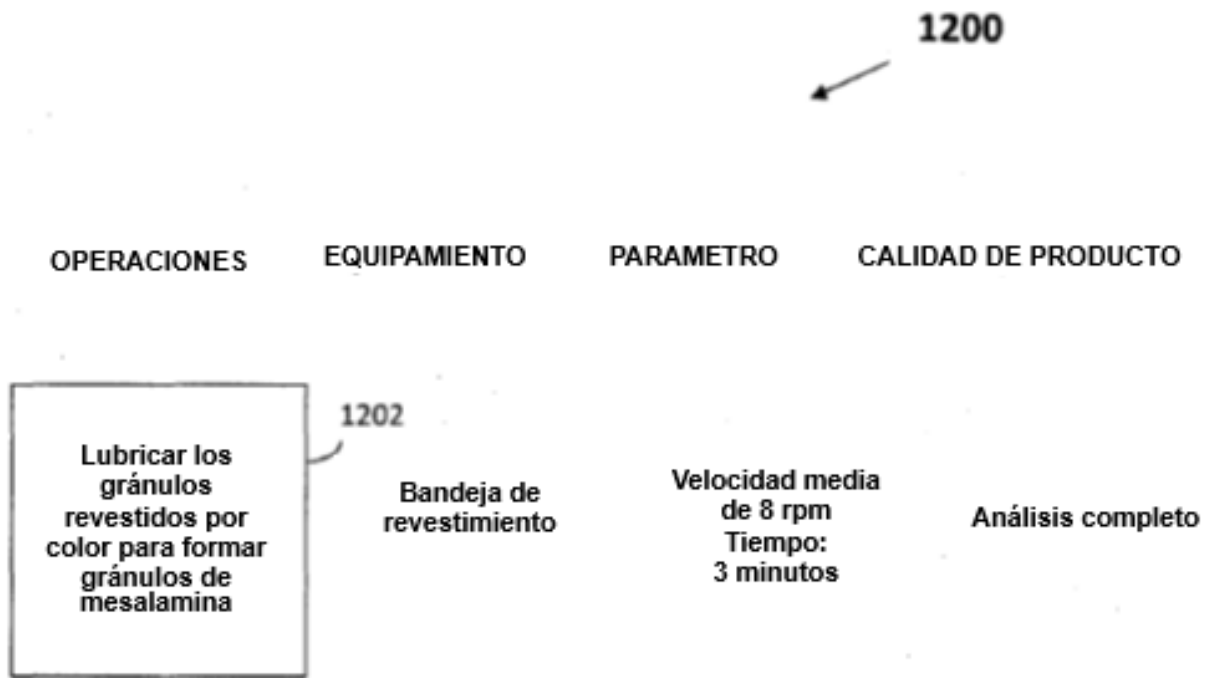


FIG. 12