



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 064**

51 Int. Cl.:

A61K 31/517 (2006.01) **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) **A61K 9/32** (2006.01)
A61K 9/34 (2006.01) **A61K 9/36** (2006.01)
A61K 9/38 (2006.01) **A61K 9/40** (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01) **A61K 47/10** (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04818537 .5**

96 Fecha de presentación : **15.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1683524**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

54

Título: **Dispersión sólida o preparación de dispersión sólida medicinal de un derivado de fenilalanina.**

30

Prioridad: **14.11.2003 JP 2003-385501**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2011

73

Titular/es: **AJINOMOTO Co., Inc.**
15-1 Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8315, JP

72

Inventor/es: **Higuchi, Hiroyuki;**
Hagio, Hirokazu;
Ogawa, Kenichi y
Yabuki, Akira

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 360 064 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

Dispersión sólida o preparación de dispersión sólida medicinal de un derivado de fenilalanina.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a dispersiones sólidas o preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de derivados de fenilalanina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen una actividad inhibitoria de integrina $\alpha 4$ y son útiles como agentes para tratar enfermedades inflamatorias intestinales. Adicionalmente, la presente invención también se refiere a preparaciones farmacéuticas solubilizadas de los derivados mencionados anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Antecedentes de la invención

15 Convencionalmente, se sabe que la solubilidad o absorbabilidad de los fármacos poco solubles se mejora dispersando los fármacos poco solubles en polímeros para formar dispersiones sólidas. Por ejemplo, se sabe que se mejora la solubilidad dispersando Griseofulvin en polímero de polietilenglicol que es una sustancia polimérica soluble en agua para formar una dispersión sólida (Bibliografía distinta de las patentes 1).

20 Por otro lado, los compuestos de la fórmula (1), que son un objeto de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son los compuestos que tienen una actividad inhibitoria de integrina $\alpha 4$ y son útiles como agentes para tratar enfermedades inflamatorias intestinales. Aunque el compuesto puede producirse de acuerdo con la descripción de la Bibliografía de patente 1 y la publicación divulga comprimidos, cápsulas y similares en donde el compuesto de la fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se dispensan, no hay una divulgación sobre dispersiones sólidas o preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida en la misma. Tampoco existe divulgación sobre preparaciones farmacéuticas solubilizadas. Los compuestos de la fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son fármacos poco solubles y su solubilidad o absorbabilidad debe mejorarse. [Bibliografía de patente 1] WO02/16329.

30 [Bibliografía distinta de las patentes 1] J. Pharm. Sci., GO, 9, págs. 1281-1302, (1971).

El documento WO03/024426 también es relevante.

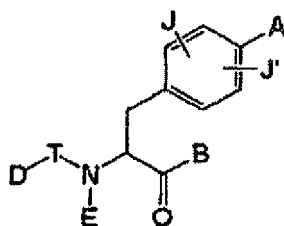
Descripción de la invención

35 El objeto de la presente invención es proporcionar una forma en donde se mejora la solubilidad o absorbabilidad del compuesto de la fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y una preparación farmacéutica de las mismas.

40 Los inventores estudiaron extensamente el problema mencionado anteriormente para resolverlo del punto de vista de una preparación farmacéutica, y descubrieron que la solubilidad y absorbabilidad del compuesto de la fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo mejora tratando los compuestos en estado amorfo con una o más sustancias poliméricas solubles en agua para formar una dispersión sólida. La presente invención se completó en base a este descubrimiento.

45 También descubrieron que la solubilidad y absorbabilidad del compuesto de la fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo mejoran mediante la disolución y dispersión de los compuestos en uno o más solubilizantes. La presente invención se completó en base a este descubrimiento. En este caso, puede agregarse uno o más tensioactivos o uno o más aceites farmacéuticamente aceptables a los compuestos.

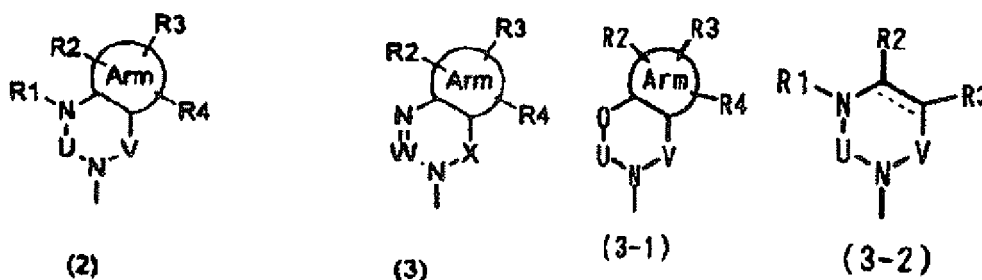
50 Específicamente, la presente invención se refiere a una dispersión sólida en donde un compuesto de fenilalanina de la siguiente fórmula (1) (en adelante denominado compuesto (I)) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se dispersan en estado amorfo en una o más sustancias poliméricas solubles en agua:



(1)

ES 2 360 064 T3

en donde A representa una de las siguientes fórmulas (2), (3), (3-1) y (3-2):



en donde Arm representa un grupo cicloalquilo o un anillo aromático que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno,

la línea compuesta de la línea sólida y la línea punteada en la fórmula (3-2) representa un enlace simple o un enlace doble,

U, V y X representan C(=O), S(=O)₂, C(-R5)(-R6), C(=C(R5)(R6)), C(=S), S(=O), P(=O)(-OH) o P(-H)(=O),

W representa C(-R7) o un átomo de nitrógeno,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo alqueno inferior, un grupo alqueno inferior sustituido, un grupo alquino inferior, un grupo alquino inferior sustituido, un grupo cicloalquilo que puede contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos cicloalquilo que pueden contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos arilo, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos heteroarilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo alquiltio inferior sustituidos con uno o más grupos cicloalquilo que pueden contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxi inferior y un grupo alquiltio inferior sustituidos con uno o más grupos arilo, un grupo alcoxi inferior y un grupo alquiltio inferior sustituido con uno o más grupos heteroarilo, un grupo cicloalquiloxi que puede contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo hidroxil-alquilo inferior, un grupo hidroxil-alqueno inferior, un grupo hidroxil-alcoxi inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, un grupo halógeno-alcoxi inferior, un grupo halógeno-alquiltio inferior, un grupo halógeno-alqueno inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo carboxilo, un grupo alquilo carbonilo inferior, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido o un grupo amonio, R⁵ y R⁶ pueden estar unidos para formar un anillo que puede contener uno o dos átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre,

B representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior o un grupo hidroxilamino,

E representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos cicloalquilo que pueden contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos arilo o un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos heteroarilo,

D representa un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo cicloalquilo que puede contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos cicloalquilo que pueden contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos arilo, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos heteroarilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior sustituido con uno o más grupos cicloalquilo que pueden contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxi inferior sustituido con uno o más grupos arilo, un grupo alcoxi inferior sustituido con uno o más grupos heteroarilo, un grupo cicloalquiloxi que puede contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo hidroxil-alquilo inferior, un grupo hidroxil-alqueno inferior, un grupo hidroxil-alcoxi inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, un grupo halógeno-alcoxi inferior, un grupo halógeno-alqueno inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo carboxilo, un grupo alquilo carbonilo inferior, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquiltio inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior o un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido,

ES 2 360 064 T3

E y D pueden estar unidos para formar juntos un anillo que puede contener uno o dos átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre,

T representa un enlace interatómico, C(=O), C(=S), S(=O), S(=O)₂, N(H)-C(=O) o N(H)-C(=S), y

J y J' pueden ser iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior o un grupo nitro.

La presente invención también se refiere a una preparación farmacéutica de dispersión sólida que se prepara procesando la dispersión sólida mencionada anteriormente con una o más etapas seleccionadas de mezcla, granulación, amasado, formación de comprimidos, relleno de cápsulas y recubrimiento.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica de dispersión sólida que se prepara recubriendo un componente central que contiene la dispersión sólida mencionada anteriormente con un agente(s) de recubrimiento.

La presente invención además se refiere a un método para producir la preparación sólida que adopta cualquiera de las etapas de: (i) disolver o dispensar el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo mencionadas anteriormente en un disolvente(s) orgánico con una o más sustancias poliméricas solubles en agua, y luego eliminar el o los disolventes orgánicos; (ii) disolver o dispersar el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo mencionadas anteriormente en una o más sustancias poliméricas solubles en agua con calentamiento y luego enfriar la mezcla; (iii) disolver o dispersar el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo mencionadas anteriormente en una o más sustancias poliméricas solubles en agua con calentamiento y a presión, y luego enfriar la mezcla; y (iv) mezclar el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo mencionadas anteriormente junto con una o más sustancias poliméricas solubles en agua y luego moler la mezcla.

La presente invención además se refiere a una preparación farmacéutica solubilizada que contiene uno o más solubilizantes y el compuesto (I) mencionado anteriormente o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra un cuadro explicativo de la difracción de polvo de rayos X del Ejemplo 1.

La Fig. 2 muestra un cuadro explicativo que indica variaciones de la concentración del compuesto A en el plasma sanguíneo cuando se administran las dispersiones sólidas de los Ejemplos 12 y 13, una preparación farmacéutica solubilizada del Ejemplo 25, una suspensión obtenida en el Ejemplo comparativo 1 y comprimidos comunes obtenidos en el Ejemplo comparativo 2 a perros beagle por administración oral.

La Fig. 3 muestra un cuadro explicativo que indica variaciones de la concentración del compuesto A en el plasma sanguíneo cuando se administran preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de los Ejemplos 14 y 18, una suspensión obtenida en el Ejemplo comparativo 1 y comprimidos comunes obtenidos en el Ejemplo comparativo 2 a perros beagle por administración oral.

La Fig. 4 muestra un cuadro explicativo que indica variaciones de la concentración del compuesto A en el plasma sanguíneo cuando se administran preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de los Ejemplos 19 a 24 a perros beagle por administración oral.

La Fig. 5 muestra un cuadro explicativo que indica una variación de la concentración del compuesto A en el plasma sanguíneo cuando se administra una preparación farmacéutica de dispersión sólida del Ejemplos 26 a perros beagle por administración oral.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

En la definición de cada grupo en las fórmulas (1), (2), (3-1) y (3-2) en la presente memoria descriptiva, el término "inferior" en, por ejemplo, un grupo alquilo inferior indica que el grupo tiene 1 a 6 átomos de carbono y preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo *per se* y también los grupos alquilo en grupos alqueno, grupos alquino, grupos alcoxi, grupos alquilo, grupos alcanoilo y grupos alquilamino, grupos alqueno y grupos alquino pueden ser lineales o ramificados. Son ejemplos de estos grupos alquilo un grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo butilo secundario, grupo butilo terciario, grupo pentilo y grupo hexilo. Es preferible que los grupos alquilo tengan 1 a 6 átomos de carbono y es más preferible que los grupos tengan 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alqueno son, por ejemplo, un grupo vinilo, grupo propenilo, grupo butenilo y grupo pentenilo. Es preferible que los grupos alqueno tengan 2 a 6 átomos de carbono y es más preferible que los grupos tengan 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquino incluyen un grupo etinilo, grupo propinilo y grupo butinilo. Es preferible que los grupos alquino tengan 2 a 8 átomos de carbono y es más preferible que los grupos tengan 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo indican grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos tales como un grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo norbornilo, grupo adamantilo y grupo ciclohexenilo. Es preferible que los grupos cicloalquilo tengan 3 a 8 átomos de carbono y es más preferible que los grupos tengan 3 a 5

ES 2 360 064 T3

átomos de carbono. Los grupos alcoxi incluyen un grupo metoxilo, grupo etoxilo, grupo propiloxi, grupo isopropiloxi, etc. Es preferible que los grupos alcoxi tengan 1 a 6 átomos de carbono y es más preferible que los grupos tengan 1 a 4 átomos de carbono.

5 Los heteroátomos incluyen nitrógeno, oxígeno, azufre, etc. Los átomos de halógeno son flúor, cloro, bromo y yodo. Los grupos halogenoalquilo incluyen un grupo clorometilo, grupo triclorometilo, grupo trifluorometilo, grupo trifluoroetilo, grupo pentafluorometilo, etc. Los grupos halogenoalcoxi incluyen un grupo triclorometoxi, grupo trifluorometoxi, etc. Los grupos hidroxialquilo incluyen un grupo hidroximetilo, grupo hidroxietilo, etc. Los grupos cicloalquilo que pueden contener uno o más heteroátomos en el anillo de los mismos pueden ser sustituidos o no
10 sustituidos. Ejemplos de ellos incluyen un grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo piperidilo, grupo piperazini-
lo, grupo morfolinilo, grupo pirrolidinilo, grupo tetrahidrofurano y grupo uracilo, que son preferiblemente grupos cíclicos de 4 a 8 miembros, y más preferiblemente grupos cíclicos de 5 a 7 miembros.

Los grupos arilo son grupos arilo sustituidos e insustituidos tales como un grupo fenilo, grupo 1-naftilo y grupo
15 2-naftilo. Son preferiblemente un grupo fenilo y grupo fenilo sustituido, y los sustituyentes son en particular pre-
feriblemente átomos de halógeno, grupos alcoxi, grupos alquilo, grupo hidroxilo, grupos halogenoalquilo y grupos
halogenoalcoxi. Los grupos heteroarilo son grupos heteroarilo sustituidos e insustituidos tales como un grupo piridi-
lo, grupo pirazilo, grupo pirimidilo, grupo pirazolilo, grupo pirrolilo, grupo triazilo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo
20 isoxazolilo, grupo isotiazolilo, grupo indolilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, grupo benzimidazolilo y grupo imi-
dazolilo. Preferiblemente los grupos heteroarilo son un grupo piridilo, grupo pirazilo, grupo pirimidilo, grupo furilo,
grupo tienilo, grupo imidazolilo y grupos piridilo, furilo y tienilo sustituidos.

Los sustituyentes particularmente preferibles son átomos de halógeno, grupos alcoxi, grupos alquilo, grupo hidro-
xilo, grupos halogenoalquilo y grupos halogenoalcoxi. Los grupos alquilo inferiores sustituidos con uno o más grupos
25 arilo incluyen, por ejemplo, grupos bencilo sustituidos o no sustituidos y grupos fenetilo sustituidos o no sustituidos.
Los sustituyentes particularmente preferibles son átomos de halógeno, grupos alcoxi, grupos alquilo, grupo hidroxilo,
grupos halogenoalquilo y grupos halogenoalcoxi. Los grupos alquilo inferiores sustituidos con uno o más grupos hete-
roarilo incluyen, por ejemplo, un grupo piridilmetilo, y los sustituyentes particularmente preferibles de los mismos son
átomos de halógeno, grupos alcoxi, grupos alquilo, grupo hidroxilo, grupos halogenoalquilo y grupos halogenoalcoxi.
30

Los grupos alcanilo incluyen, por ejemplo, grupos formilo, grupos acetilo, grupo propanoilo, grupo butanoilo
y grupo pivaloilo. Los grupos aroilo incluyen, por ejemplo, grupos benzoilo sustituidos o no sustituidos y un grupo
piridilcarbonilo, y los sustituyentes de los mismos son en particular preferiblemente átomos de halógeno, grupos
alcoxi, grupos alquilo, grupo hidroxilo, grupos halogenoalquilo y grupos halogenoalcoxi. Los grupos halogenoalca-
35 noilo incluyen, por ejemplo, un grupo tricloroacetilo y grupo trifluoroacetilo. Los grupos alquilsulfonilo incluyen,
por ejemplo, un grupo metanosulfonilo, grupo etanosulfonilo, etc. Los grupos arilsulfonilo incluyen, por ejemplo, un
grupo bencenosulfonilo y grupo p-toluenosulfonilo. Los grupos heteroarilsulfonilo incluyen, por ejemplo, un grupo
piridilsulfonilo. Los grupos halogenoalquilsulfonilo incluyen, por ejemplo, un grupo trifluorometanosulfonilo. Los
grupos alquiloxycarbonilo incluyen, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo y terc-butoxicarbo-
40 nilo. Los grupos alcoxycarbonilo sustituidos con arilo incluyen, por ejemplo, un grupo benciloxycarbonilo y grupo 9-
fluorenilmetoxicarbonilo.

Los grupos carbamoilo sustituidos incluyen, por ejemplo, un grupo metilcarbamoilo, grupo fenilcarbamoilo y
grupo fenilcarbamoilo sustituido, y los sustituyentes de los mismos son en particular preferiblemente átomos de ha-
45 lógeno, grupos alcoxi, grupos alquilo, grupo hidroxilo, grupos halogenoalquilo y grupos halogenoalcoxi. Los grupos
tiocarbamoilo sustituidos incluyen, por ejemplo, un grupo metiltiocarbamoilo, grupo feniltiocarbamoilo y grupo fe-
niltiocarbamoilo sustituido, y los sustituyentes de los mismos son en particular preferiblemente átomos de halógeno,
grupos alcoxi, grupos alquilo, grupo hidroxilo, grupos halogenoalquilo y grupos halogenoalcoxi. Los grupos amino
sustituidos en la presente indican grupos amino mono sustituidos o disustituidos y los sustituyentes de los mismos
50 incluyen grupos alquilo inferior, grupos alquilo inferior sustituidos con un grupo arilo, grupos alquilo inferior sus-
tituidos con un grupo heteroarilo, grupos alcanilo inferior, grupos aroilo, grupos halógeno-alcanilo inferior, grupos
alquilsulfonilo inferior, grupos arilsulfonilo, grupos heteroarilsulfonilo, grupos halogenoalquilsulfonilo, grupos alqui-
loxycarbonilo, grupos alquiloxycarbonilo inferior sustituidos con arilo, grupos carbamoilo sustituidos o no sustituidos
y grupos tiocarbamoilo sustituidos o no sustituidos. Los grupos amonio incluyen, por ejemplo, grupos trialquilamonio.
55

Debido a que los compuestos de fenilalanina de la fórmula (1) de la presente invención incluyen carbonos asimé-
tricos, se puede pensar que los compuestos son isómeros ópticos y los compuestos indicados en la presente invención
incluyen dichos isómeros ópticos. Sin embargo, la forma L es preferible.

60 Con respecto a los compuestos en los que existe un diastereómero, el diastereómero y el compuesto de diastereó-
mero están incluidos en dichos compuestos de fenilalanina. Debido a que los compuestos de fenilalanina de la fórmula
(1) de la presente invención incluyen un átomo de hidrógeno móvil, puede pensarse que los compuestos de la presen-
te invención son una variedad de formas tautoméricas y los compuestos indicados en la presente invención incluyen
dichas formas tautoméricas. Además, los grupos carboxilo del compuesto de la presente invención pueden sustituirse
65 con sustituyentes apropiados que se convierten en un grupo carboxilo in vivo. Un ejemplo de tales sustituyentes es un
grupo alcoxycarbonilo inferior.

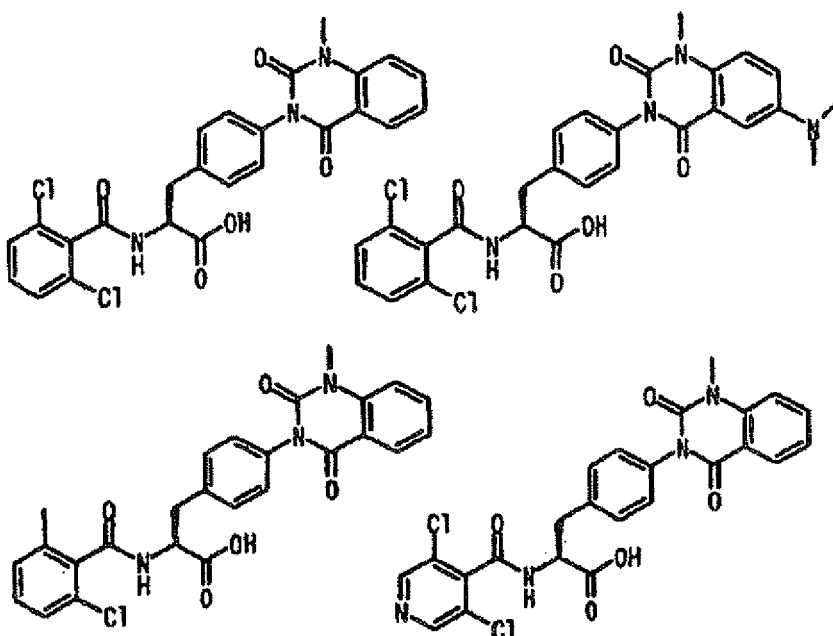
Cuando pueden formarse sales de los compuestos de la fórmula (1) de la presente invención, las sales son las farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto tiene un grupo ácido tal como grupo carboxilo en la fórmula, las sales pueden ser sales del mismo con metales alcalinos, por ejemplo, sodio, potasio y amonio, sales del mismo con metales alcalinotérreos, por ejemplo, calcio y magnesio, sales del mismo con aluminio y zinc, sales del mismo con aminas orgánicas, por ejemplo, trietilamina, etanolamina, morfolina, piperidina y dicitclohexilamina, y sales del mismo con aminoácidos básicos, por ejemplo, arginina y lisina. Cuando el compuesto tiene un grupo básico en la fórmula, las sales pueden ser aquellas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; aquellas con ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido succínico; y aquellas con ácidos organosulfónicos, por ejemplo, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Las sales pueden formarse mezclando un compuesto de la fórmula (1) con un ácido o base necesario en una relación adecuada en un agente disolvente o dispersante o mediante la reacción de intercambio de cationes o intercambio de aniones con otra sal.

Los compuestos de la fórmula (1) de la presente invención incluyen también solvatos de los mismos tales como hidratos y aductos de alcohol de los mismos.

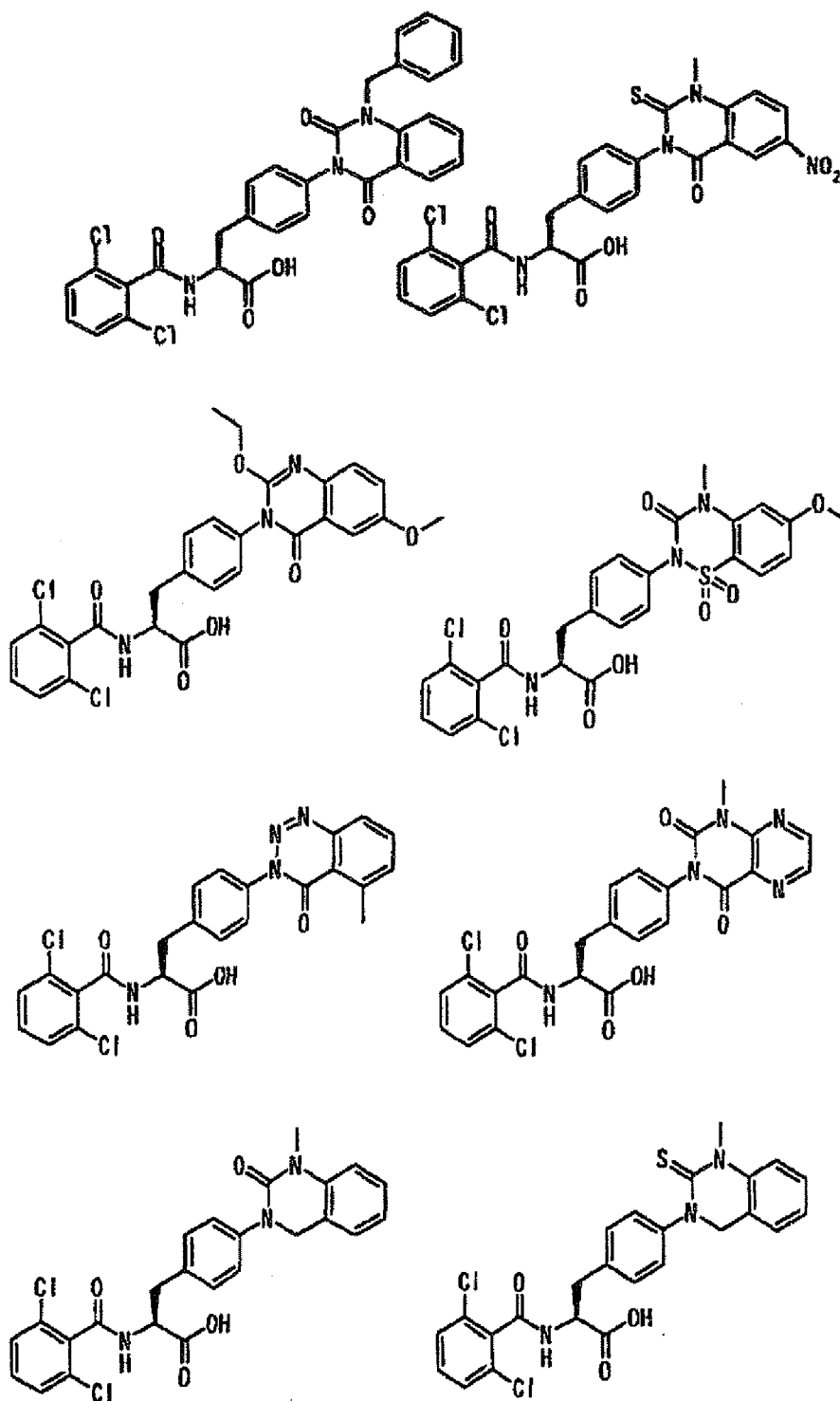
El compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden producirse mediante el método descrito en WO02/16329 (Bibliografía de patente 1). La descripción de WO02/16329 se incluye en la de la presente memoria descriptiva. Los ejemplos concretos del compuesto (I) incluyen los Ejemplos 1 a 213 descritos en WO02/16329 (Bibliografía de patente 1).

En el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, el compuesto de fenilalanina de la fórmula (1) preferiblemente es un compuesto en donde R1 representa un grupo metilo o un grupo etilo; y R2, R3 y R4 representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo alqueno inferior sustituido, un grupo alquino inferior sustituido, un grupo heteroarilo, un grupo hidroxi-alquilo inferior, un grupo amino sustituido con un grupo alquilo inferior o un grupo carbamoilo sustituido con un grupo alquilo inferior, en donde los sustituyentes en el grupo alquilo inferior sustituido, el grupo alqueno inferior sustituido y el grupo alquino inferior sustituido incluyen un grupo amino, un grupo amino sustituido con un grupo alquilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo inferior, un grupo ciano, un grupo alquiltio inferior y un grupo alquilsulfonilo inferior.

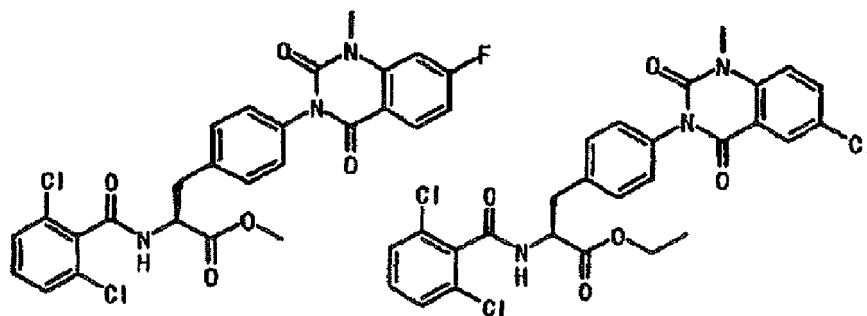
El compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo son preferiblemente los Ejemplos 1, 108, 162, 169, 122, 66, 91, 99, 89, 75, 147, 148, 202, 201, 196, 193, 198 o 197 descritos en WO02/16329 (Bibliografía de patente 1). Se muestran a continuación.



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

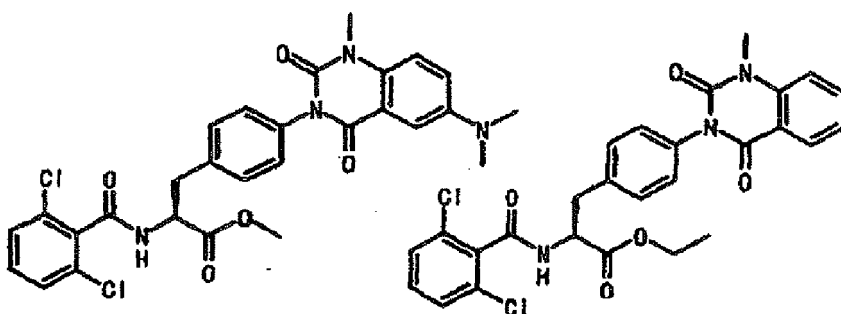


5



10

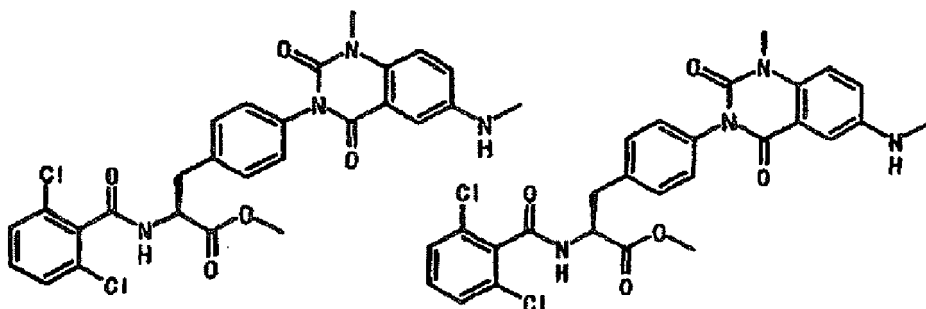
15



20

25

30



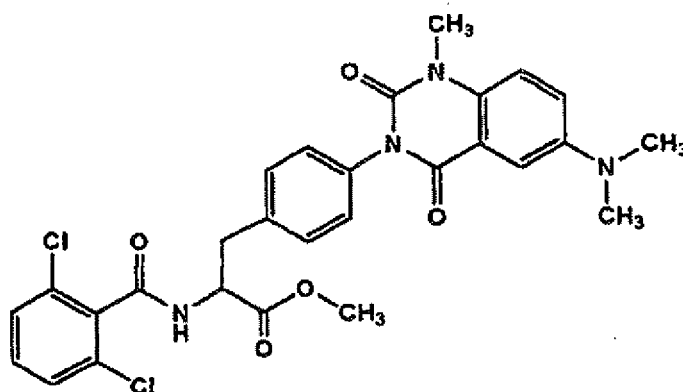
35

40

El Ejemplo 196 descrito en WO02/16329 (Bibliografía de patente 1) es el más preferible. El presente compuesto (en adelante denominado compuesto (A)) se muestra a continuación.

45

50



55

60

(A)

65

Las "dispersiones sólidas" en la presente invención son aquellas en donde los fármacos se dispersan en estado amorfo en una o más sustancias poliméricas solubles en agua. Se descubrió que tales formas pueden mejorar la solubilidad de fármacos en la presente invención. Mediante la formación de dispersiones sólidas, es preferible que la solubilidad de tales fármacos en la solución amortiguadora de fosfato (pH 6,8) descrita en USP (la Farmacopea de

ES 2 360 064 T3

Estados Unidos) 24 aumente 1,5 veces o más preferiblemente 2 veces o más que la de los fármacos *per se*. Aquí, la solubilidad puede determinarse, por ejemplo, manteniendo 500 mL de la solución amortiguadora de fosfato (pH 6,8) descrita en USP 24 a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; agregando a la misma aproximadamente 20 mg del compuesto (I) como una dispersión sólida; y midiendo la cantidad de disolución del fármaco en 50 rpm 60 minutos después.

5

Las sustancias poliméricas solubles en agua que pueden usarse en la presente invención son aquellas que son solubles en agua y pueden disolver o dispersar el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y no están particularmente limitadas. Se usan diversos polímeros sintéticos y polímeros naturales. Las sustancias poliméricas solubles en agua incluyen celulosas y derivados de las mismas, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa y ftalato acetato de celulosa; polímeros sintéticos, por ejemplo, polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polivinilacetato dietilaminoacetato, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo, copolímero L de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico, copolímero S de ácido metacrílico y polímero de carboxilvinilo y polímeros naturales y azúcares, por ejemplo goma arábica, alginato de sodio, alginato de propilenglicol, agar, gelatina, goma tragacanto y goma xantana como ejemplos preferibles.

15

Las sustancias poliméricas solubles en agua incluyen metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y similares, y en particular preferiblemente se usan metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Estas sustancias poliméricas pueden usarse solas o en mezcla.

20

En las dispersiones sólidas o preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de la presente invención, la relación entre el compuesto (I) y la o las sustancias poliméricas solubles en agua preferiblemente es 0,1 a 100 partes en peso de la última y 1 parte en peso del primero, más preferiblemente 0,25 a 20 partes en peso de los mismos y adicionalmente más preferiblemente seleccionado del rango de 0,5 a 10 partes en peso de los mismos.

25

Las dispersiones sólidas de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, mediante un método disolvente, un método de fusión, un método de fusión-amasado con calentamiento y presión o un método de mezcla y molienda.

30

El método disolvente es el método en el que el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se disuelven o dispersan en uno o más disolventes orgánicos junto con una o más sustancias poliméricas solubles en agua, y luego se elimina el disolvente(s) orgánico de acuerdo con los métodos comunes.

35

Los métodos para disolver o dispersar los compuestos en un disolvente(s) orgánico son:

35

(i) disolver o dispersar el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo por sí solas en un disolvente(s) orgánico, y dispersar adicionalmente esta solución en una o más sustancias poliméricas solubles en agua; y

40

(ii) disolver o dispersar el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo junto con una o más sustancias poliméricas solubles en agua en el disolvente(s) orgánico.

45

Los disolventes orgánicos usados en el método disolvente son los disolventes que disuelven o dispersan el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y no están particularmente limitados. Los disolventes orgánicos incluyen hidrocarburos halogenados alifáticos, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano y cloroformo; alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol y propanol; cetonas, por ejemplo, acetona y metiletilcetona; éteres, por ejemplo, dietiléter y dibutiléter; hidrocarburos alifáticos, por ejemplo, n-hexano, ciclohexano y n-heptano; hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, benceno, tolueno y xileno; ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético y ácido propiónico; ésteres, por ejemplo, acetato de etilo; amidas, por ejemplo, dimetilformamida y dimetilacetamida; y disolventes mezclados de los mismos. Los hidrocarburos halogenados, alcoholes y los disolventes mezclados de los mismos son preferibles entre ellos. Diclorometano, metanol, etanol y los disolventes mezclados de los mismos son además más preferibles entre ellos.

50

Los disolventes orgánicos usados en el método disolvente también incluyen disolventes mezclados de los disolventes orgánicos mencionados anteriormente y agua.

55

60

Los métodos para dispersar y adsorber el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una o más sustancias poliméricas solubles en agua incluyen el método que comprende las etapas de: disolver el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en un disolvente(s) orgánico, disolver o dispersar adicionalmente una o más sustancias poliméricas solubles en agua en el disolvente(s) orgánico, y luego eliminar el o los disolventes orgánicos a presión reducida o presión normal de acuerdo con métodos habituales; o el que comprende las etapas de: disolver el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en un disolvente(s) orgánico, disolver o dispersar adicionalmente una o más sustancias poliméricas solubles en agua en el disolvente(s) orgánico, granular o mezclar la solución mezclada junto con auxiliares tales como diluyentes o desintegrantes usando granuladores por agitación, granuladores de lecho fluido, secadores por pulverización, mezclador con recipiente Bohle, mezcladores en V y similares, y luego eliminar el o los disolventes orgánicos a presión reducida o a presión normal de acuerdo con métodos comunes.

65

ES 2 360 064 T3

La eliminación de un disolvente(s) orgánico puede llevarse a cabo, por ejemplo, secando a presión reducida o secando con calentamiento. Las condiciones tales como la presión, temperatura y tiempo de tratamiento varían dependiendo de los componentes usados, sustancias poliméricas solubles en agua, disolventes orgánicos y similares. La presión de tratamiento está dentro del rango de 1 mmHg hasta presión normal; la temperatura de tratamiento está dentro del rango de temperatura ambiente hasta 250°C; y el tiempo de tratamiento está dentro del rango de unos pocos minutos hasta varios días.

El método de fusión es el método en el que el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se disuelven o dispersan con calentamiento en una o más sustancias poliméricas solubles en agua y luego se enfrían. Los métodos para disolver o dispersar los compuestos incluyen agitar los compuestos con calentamiento hasta alcanzar o superar el punto de fusión o el punto de reblandecimiento del compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo o aquellos de la o las sustancias poliméricas solubles en agua. En este caso, pueden agregarse plastificantes, por ejemplo, polietilenglicol, éster del ácido graso de la sacarosa, éster del ácido graso de la glicerina, propilenglicol, citrato de trietilo, aceite de ricino y triacetina; y tensioactivos, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, polisolvato 80, éster del ácido graso de la sacarosa, polioxil 40 estearato, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 60, monoestearato de sorbitán y monopalmitato de sorbitán como aditivos.

Las preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida mediante el método de fusión pueden producirse usando granuladores por agitación con calentamiento, por ejemplo.

Más concretamente, una mezcla de una o más sustancias poliméricas solubles en agua y el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se preparan por adelantado. Los plastificantes o tensioactivos mencionados anteriormente pueden agregarse a la mezcla, si son necesarios. Las condiciones tales como la temperatura y tiempo de tratamiento varían dependiendo de los componentes usados, sustancias poliméricas solubles en agua, aditivos y similares. La temperatura de tratamiento está dentro del rango de temperatura ambiente hasta 300°C; y el tiempo de tratamiento está dentro del rango de unos pocos minutos hasta diez o varias horas. La temperatura de enfriamiento está dentro del rango de -100°C hasta temperatura ambiente.

El método de fusión-amasado con calentamiento y presión es el método en el que el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y una o más sustancias poliméricas solubles en agua se mezclan con calentamiento y presión. Las condiciones tales como la velocidad de rotación del tornillo, la temperatura y tiempo de tratamiento varían dependiendo de los componentes, sustancias poliméricas solubles en agua, aditivos y similares usados. La velocidad de rotación del tornillo en el tratamiento está dentro del rango de 10 hasta 500 rpm; la temperatura de tratamiento está dentro del rango de temperatura ambiente hasta 300°C; y el tiempo de tratamiento está dentro del rango de unos pocos minutos hasta diez y varias horas. Las dispersiones sólidas mediante el método de fusión-amasado con calentamiento y presión se producen usando extrusores de amasado de doble barra con un dispositivo de calentamiento y máquinas de amasado, por ejemplo. Más concretamente, por ejemplo, se producen mediante el siguiente método.

El compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y una o más sustancias poliméricas solubles en agua, y los aditivos mencionados anteriormente, de ser necesario, se mezclan por adelantado. La mezcla se proporciona a una velocidad de suministro de polvo de 10 a 200 g/min. El tratamiento se lleva a cabo en las condiciones de: velocidad de rotación de tornillo en tratamiento de 50 hasta 300 rpm; y temperatura de tratamiento de 25 hasta 300°C. La dispersión sólida similar al plástico se muele mediante un molino para obtener una dispersión sólida.

El método de mezcla y molienda es el método en el que el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se mezclan con una o más sustancias poliméricas solubles en agua y luego se muelen de modo que el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo pasan a estado amorfo.

La mezcla y molienda se llevan a cabo usando mezcladores y molinos de acuerdo con métodos comunes. Aquí, la molienda de polímeros solubles en agua y el compuesto (I) preferiblemente se lleva a cabo mediante molinos de corte, molinos de bolas, molinos de martillos, morteros y similares.

Las dispersiones sólidas de la presente invención pueden usarse como polvos, gránulos finos o gránulos sin cambios, o pueden prepararse adicionalmente de acuerdo con métodos comunes como preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida tales como comprimidos o cápsulas a través de procesos para producir preparaciones (por ejemplo, mezcla, granulado, amasado, formación de comprimidos, relleno de cápsulas y recubrimiento). La mezcla indica, por ejemplo, el proceso donde las dispersiones sólidas de la presente invención se mezclan con otros compuestos mediante mezcladores. El granulado indica, por ejemplo, el proceso donde las dispersiones sólidas de la presente invención se granulan mediante granuladores por agitación. El amasado indica, por ejemplo, el proceso donde las dispersiones sólidas de la presente invención se amasan mediante máquinas de amasado. La formación de comprimidos indica, por ejemplo, el proceso donde las dispersiones sólidas de la presente invención se preparan como comprimidos mediante máquinas de formación de comprimidos. El relleno de cápsulas indica, por ejemplo, el proceso donde las dispersiones sólidas de la presente invención se colocan dentro de cápsulas mediante máquinas para el relleno de cápsulas. El recubrimiento indica, por ejemplo, el proceso donde las dispersiones sólidas de la presente invención se recubren con agentes de recubrimiento mediante máquinas de recubrimiento.

ES 2 360 064 T3

Cuando se preparan fármacos, si es necesario, pueden agregarse aditivos a los mismos, tales como diluyentes como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, maltosa reducida, manitol, sorbitol, xilitol y trehalosa, almidones y derivados de los mismos, por ejemplo, almidón parcialmente α , dextrina, pululano, almidón de maíz y almidón de papa, celulosas, por ejemplo celulosa cristalina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina/carmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa, aluminometasilicato de magnesio, dióxido de silicio, ácido silícico anhídrido ligero y aminoácidos; agentes colorantes; agentes saborizantes, por ejemplo, sacarosa, aspartamo, manitol, dextrano, sacarina, mentol, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico, hojas de hortensia dulce, hinojo, etanol, fructosa, xilitol, ácido glicirricínico, sacarosa purificada, L-glutamina y ciclodextrina; disintegrantes, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, almidón α , metilcelulosa, alginato de sodio, almidón carboximetil de sodio, carmelosa de calcio, carmelosa sódica, celulosa cristalina y celulosa cristalina/carmelosa sódica; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido silícico anhídrido ligero, estearato de calcio, óxido de magnesio, laurilsulfato de sodio y aluminometasilicato de magnesio; y tensioactivos, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, polisolvato 80, éster de ácido graso de la sacarosa, polioxil 40 estearato, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 60, monoestearato de sorbitán y monopalmitato de sorbitán.

En las preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de la presente invención, el componente central que contiene la dispersión sólida puede ser partículas de la dispersión sólida en sí misma o una sustancia en donde la dispersión sólida se granula con otros componentes para la preparación.

Cuando el componente central es la dispersión sólida en sí misma, la dispersión sólida preferiblemente se muele para quedar granulada. Cuando el componente central es la sustancia en donde la dispersión sólida se granula con otros componentes para la preparación, preferiblemente se granula mediante mezcla, lecho fluido, extrusión y secado por pulverización con granuladores por agitación, granuladores de lecho fluido, granuladores de extrusión, mezclador con recipiente Bohle, mezcladores en V, secadores por pulverización y similares.

Las preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de la presente invención pueden contener agentes espumantes, y dichas preparaciones que contienen agentes espumantes son preferibles en las preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de la presente invención.

Los agentes espumantes no están particularmente limitados en la presente invención y en general preferiblemente consisten en un reactivo actuando como fuente de dióxido de carbono y un reactivo induciendo la liberación de dióxido de carbono. Los reactivos que actúan como fuente de dióxido de carbono incluyen sales monobásicas o dibásicas de ácidos carbónicos farmacéuticamente aceptables tales como carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógenocarbonato de sodio e hidrógenocarbonato de potasio, o bicarbonatos de metales alcalinos; carbonatos de metales alcalinotérreos, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de magnesio y carbonato de bario; y carbonato de glicina de sodio. Estas sales monobásicas y dibásicas de ácidos carbónicos pueden usarse por sí solas o mezclando dos o más de ellas. El hidrógenocarbonato de sodio es preferible entre ellas. Los reactivos que inducen la liberación de dióxido de carbono incluyen ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables y sales y anhídridos de ácido de los mismos tales como ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido adípico, anhídridos de ácido cítrico, anhídridos de ácido succínico, citrato de monosodio, citrato de disodio, dihidrógenofosfato de sodio, ácido oxálico y dihidrógenofosfato de potasio. Pueden usarse por sí solos o mezclando dos o más de ellos. El ácido tartárico, el ácido cítrico y el ácido ascórbico son preferibles entre ellos y el ácido tartárico es particularmente preferible entre ellos.

En las dispersiones sólidas o preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de la presente invención, la relación entre el compuesto (A) y los agentes espumantes es de preferiblemente 0,001 a 200 partes en peso del último y 1 parte en peso del primero, más preferiblemente 0,01 a 1 partes en peso de los mismos y más preferiblemente se selecciona del rango de 0,06 a 50 partes en peso de los mismos.

Adicionalmente, la relación entre las sales monobásicas o dibásicas de los ácidos carbónicos como reactivos que actúan como fuente de dióxido de carbono y ácidos orgánicos y sales de los mismos y anhídridos de ácido es de preferiblemente 0,01 a 100 partes en peso del último y 1 parte en peso del primero, más preferiblemente 0,1 a 50 partes en peso de los mismos y adicionalmente más preferiblemente se selecciona del rango de 0,25 a 25 partes en peso de los mismos. Los métodos para mezclar sales monobásicas o dibásicas de ácidos carbónicos con ácidos orgánicos y sales y anhídridos de ácido de los mismos son preferiblemente mezclar con un mezclador con recipiente Bohle y mezcladores en V o agitar con las manos.

En las preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de la presente invención, las preparaciones farmacéuticas pueden prepararse agregando agentes espumantes a las dispersiones sólidas y luego formando los comprimidos. Los métodos para agregar los agentes espumantes incluyen agregar los mismos junto con un material crudo y componentes para preparación durante la granulación, y mezclar los mismos en los gránulos obtenidos después de la granulación.

Cuando los gránulos obtenidos y los agentes espumantes están granulados juntos, pueden granularse mediante granulación por agitación, granulación de lecho fluido, granulación de extrusión y secado por pulverización con granuladores por agitación, granuladores de lecho fluido, granuladores de extrusión y secadores por pulverización y similares. En el caso de la adición de agentes espumantes a los gránulos obtenidos después de la granulación, es preferible que se mezclen en un mezclador con recipiente Bohle, mezcladores en V, granuladores por agitación y granuladores de lecho fluido.

ES 2 360 064 T3

A continuación, pueden aplicarse a los mismos los siguientes agentes de recubrimiento.

En las preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de la presente invención, cualquier agente de recubrimiento puede usarse si se usa habitualmente en el campo farmacéutico. Incluyen derivados de ácido acrílico, por ejemplo, copolímero L de ácido metacrílico, copolímero S de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico y copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, derivados de celulosa, por ejemplo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, Opadry, carmelosa cálcica y carmelosa sódica; derivados de vinilo, por ejemplo, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y polivinilacetato dietilaminoacetato; almidones, por ejemplo, dextrina y pululano; y polímeros naturales y azúcares, por ejemplo, goma laca, gelatina, agar y goma arábica. Pueden usarse una o más de estas bases de recubrimiento.

Preferiblemente son copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, Opadry, carmelosa cálcica y carmelosa sódica, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, dextrina, pululano, gelatina, agar y goma arábica.

En el recubrimiento, pueden combinarse plastificantes, por ejemplo polietilenglicol, éster de ácido graso de la sacarosa, éster de ácido graso de la glicerina, propilenglicol, citrato de trietilo, aceite de ricino y triacetina; o agentes de protección de la luz, por ejemplo, óxido de titanio y sesquióxido de hierro, con agentes de recubrimiento para ayudar a formar la propiedad de película de los materiales de base de película y proporcionar nuevas características.

Aquí, la cantidad de recubrimiento está dentro de la cantidad en la que la tasa de disolución de la dispersión sólida no cambia drásticamente. La cobertura de la parte sólida de la preparación es, por ejemplo, 0,1 a 20% en peso, preferiblemente 0,5 a 10% en peso y más preferiblemente 1 a 7% en peso.

Las preparaciones farmacéuticas solubilizadas de la presente invención son aquellas que contienen uno o más solubilizantes y el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y pueden contener adicionalmente uno o más tensioactivos o aceites farmacéuticamente aceptables en el mismo.

Los solubilizantes en las preparaciones farmacéuticas solubilizadas incluyen carbonato de propileno, propilenglicol y polietilenglicoles tales como polietilenglicol 600, citrato de trietilo, ácidos monograsos de glicerina, por ejemplo, monocaprato de glicerina y monooleato de glicerina, tricaprilina, polisolvato 80, laurumacrogol, aceites de ricino hidrogenados con polioxietileno, glicerina, aceite de oliva, éster oleato de sorbitán, éster laurato de sorbitán, éster monoétilico del glicol del dietileno, triglicérido de cadena media, alcohol oleílico, ácido oleico, ácido cáprico, ácido clorhídrico y ácido láctico. Preferiblemente son carbonato de propileno, propilenglicol, polietilenglicoles, citrato de trietilo, monocaprato de glicerina y monooleato de glicerina entre ellos.

Como tensioactivos en las preparaciones farmacéuticas solubilizadas pueden usarse tensioactivos no iónicos, tensioactivos iónicos y tensioactivos hidrofóbicos.

Los tensioactivos no iónicos incluyen tensioactivos de polioxietileno, por ejemplo, polioxietileno alquiléter, polioxietileno alquilfenol, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, ácido monograso polioxietileno, éster de ácido graso de glicol monopolioxietileno de polioxietileno, éster de ácido graso de glicerol de polioxietileno, éster de ácido graso de sorbitán de polioxietileno, polioxietileno-polioxipropileno glicol polioxietileno gliburido, esterol de polioxietileno, aceite vegetal de polioxietileno y aceite vegetal hidrogenado de polioxietileno; alquil-glucósido, alquil-maltósido, alquil-tiogluósido, lauril macrogolglucósido, éster de ácido graso de poliglicerol, éster de sacarosa, éster de sacarosa y glicérido. Adicionalmente, también incluyen la mezcla de reacción de polialcoholes y al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en ácido graso, glicérido, aceite vegetal, aceite vegetal hidrogenado y esterol.

Los tensioactivos iónicos incluyen sales biliares, aminoácidos, sales de alquilamonio, productos de condensación de ácido graso de oligopéptidos o polipéptidos, fosfolípidos y lisofosfolípidos.

Los tensioactivos hidrofóbicos incluyen polioxietileno alquiléter, ácido biliar, éster de ácido graso de glicerol acetilado, éster de ácido láctico y propilenglicol diglicérido.

Los tensioactivos de polioxietileno son preferibles entre ellos, y los aceites de ricino hidrogenados con polioxietileno, por ejemplo, aceites de ricino hidrogenados con polioxietileno 50, 60, 100 (HCO50, 60, 100); ácidos monograsos de polioxietileno, por ejemplo polioxil 40 estearato; y polioxietileno-polioxipropilenglicoles, por ejemplo pluronic y PEP101.

Los aceites farmacéuticamente aceptables en las preparaciones farmacéuticas solubilizadas incluyen ácido mirístico, ácido oleico, aceite de soja, ácido monograsos de sorbitán tales como monooleato de sorbitán, ésteres de glicerina de ácidos grasos tales como éster de glicerina de ácido oleico, éster de glicerina de ácido caprílico y éster de glicerina de ácido laurílico, y aceites de ricino hidrogenados con polioxietileno tales como aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 10 y aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 30.

ES 2 360 064 T3

Preferiblemente son ésteres de glicerina de ácidos grasos con 6 a 18 átomos de carbono tales como éster de glicerina de ácido oleico, éster de glicerina de ácido caprílico y éster de glicerina de ácido laurílico, y aceites de ricino hidrogenados con polioxietileno tales como aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 10 y aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 30.

5

Aunque los solubilizantes tienen un efecto solubilizante por sí solos, preferiblemente se usan en combinación con aceites o tensioactivos farmacéuticamente aceptables.

10 Las preparaciones farmacéuticas solubilizadas preferiblemente son aquellas preparadas en combinación con (i) tensioactivos de polioxietileno y (ii) uno de los aceites farmacéuticamente aceptables seleccionados de ésteres de glicerina de ácidos grasos con 6 a 18 átomos de carbono, aceites de ricino hidrogenado con polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitán y ésteres de ácido graso de propilenglicol.

15 Las preparaciones farmacéuticas solubilizadas adicionalmente son más preferibles preparadas en combinación con (i) aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 60 y (ii) uno de los aceites farmacéuticamente aceptables seleccionados de ésteres de glicerina de ácido oleico, ésteres de glicerina de ácido caprílico y ésteres de glicerina de ácido laurílico, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 10 y aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno 30.

20 Las relaciones de cada uno de los componentes del compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tensioactivos, solubilizantes, y aceites farmacéuticamente aceptables son, cuando se considera el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo como 1, aquellas en las que los solubilizantes están dentro de la relación en peso de 1 a 100; los tensioactivos están dentro de la relación en peso de 0,1 a 20; y los aceites farmacéuticamente aceptables están dentro de la relación en peso de 0,01 a 20.

25

Los métodos para producir las preparaciones farmacéuticas solubilizadas incluyen el método en el que el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo están dispersadas y disueltas en uno o más solubilizantes usando un agitador, homogeneizadores, homogeneizadores de alta presión u homogeneizadores ultrasónicos para producir las preparaciones. En el caso que contengan tensioactivos o aceites farmacéuticamente aceptables, hay un método en el que los tensioactivos o aceites farmacéuticamente aceptables se agregan y mezclan al compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más solubilizantes para producir preparaciones.

30

Las preparaciones farmacéuticas solubilizadas preferiblemente se administran como soluciones, emulsiones, preparaciones para rellenar cápsulas o preparaciones que absorben fármacos en los diluyentes.

35

Las emulsiones se forman mezclando las soluciones mencionadas anteriormente con diluyentes acuosos adecuados o diluyendo las soluciones con los diluyentes. Las preparaciones en cápsulas se forman, por ejemplo, colocando las soluciones mencionadas anteriormente en gelatina.

40 La presente invención incluye dispersiones sólidas, preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida o preparaciones farmacéuticas solubilizadas, que pueden desintegrarse rápidamente y disolver las preparaciones que contienen el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en el estómago.

45 Las dispersiones sólidas o preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de la presente invención mejoran drásticamente los parámetros farmacocinéticos tales como la disponibilidad biológica y muestran una excelente absorbabilidad oral en comparación con suspensiones o comprimidos comunes. Adicionalmente, las preparaciones farmacéuticas solubilizadas de la presente invención mejoran los parámetros farmacocinéticos tales como la disponibilidad biológica y muestran una excelente absorbabilidad oral en comparación con suspensiones o comprimidos comunes.

50 Los ejemplos ilustrarán adicionalmente las dispersiones sólidas, las preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida y las preparaciones farmacéuticas solubilizadas de la presente invención. Solamente explican la presente invención y no limitan particularmente a la invención.

55 Mientras tanto, en la siguiente descripción, el compuesto (A) es el Ejemplo 196 en WO02/16329 (Bibliografía de patente 1).

Ejemplo 1

60 *Una dispersión sólida (polivinilpirrolidona: cantidad 0,1 veces)*

Se agregaron 230 g de diclorometano y 57 g de metanol a 15 g del compuesto (A) y 1,5 g de polivinilpirrolidona (Kolidon K30, BASF) y se mezclaron bien mediante agitación y se disolvieron. El disolvente de la solución se eliminó mediante un secador por pulverización en las condiciones de: temperatura de entrada de 80°C, tasa de flujo de aire caliente de 42 a 48 mm H₂O y velocidad de pulverizador de 8,3 g/min. para formar una dispersión sólida.

65

ES 2 360 064 T3

Ejemplo 2

Una dispersión sólida (polivinilpirrolidona: cantidad 0,5 veces)

- 5 Se agregaron 227 g de diclorometano y 56 g de metanol a 15 g del compuesto (A) y 7,5 g de polivinilpirrolidona (Kolidon K30, BASF) y se mezclaron bien mediante agitación y se disolvieron. El disolvente de la solución se eliminó mediante un secador por pulverización en las condiciones de: temperatura de entrada de 80°C, tasa de flujo de aire caliente de 40 a 48 mm H₂O y velocidad de pulverizador de 7,9 g/min. para formar una dispersión sólida.

10

Ejemplo 3

Una dispersión sólida (polivinilpirrolidona: cantidad 1 vez)

- 15 Se agregaron 226 g de diclorometano y 58 g de metanol a 10 g del compuesto (A) y 10 g de polivinilpirrolidona (Kolidon K30, BASF) y se mezclaron bien mediante agitación y se disolvieron. El disolvente de la solución se eliminó mediante un secador por pulverización en las condiciones de: temperatura de entrada de 80°C, tasa de flujo de aire caliente de 38 a 44 mm H₂O y velocidad de pulverizador de 7,7 g/min. para formar una dispersión sólida.

20

Ejemplo 4

Una dispersión sólida (polivinilpirrolidona: cantidad 5 veces)

- 25 Se agregaron 227 g de diclorometano y 57 g de metanol a 3 g del compuesto (A) y 15 g de polivinilpirrolidona (Kolidon K30, BASF) y se mezclaron bien mediante agitación y se disolvieron. El disolvente de la solución se eliminó mediante un secador por pulverización en las condiciones de: temperatura de entrada de 80°C, tasa de flujo de aire caliente de 38 a 46 mm H₂O y velocidad de pulverizador de 8,2 g/min. para formar una dispersión sólida.

30

Ejemplo 5

Una dispersión sólida (metilcelulosa: cantidad 1 vez)

- 35 Se agregaron 220 g de diclorometano y 55 g de metanol a 3 g del compuesto (A) y 3 g de metilcelulosa (Metolose SM4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y se mezclaron bien mediante agitación y se disolvieron. El disolvente de la solución se eliminó mediante un secador por pulverización en las condiciones de: temperatura de entrada de 80°C, tasa de flujo de aire caliente de 36 a 40 mm H₂O y velocidad de pulverizador de 10 g/min. para formar una dispersión sólida.

40

Ejemplo 6

Una dispersión sólida (metilcelulosa: cantidad 0,1 veces)

- 45 Se agregaron 220 g de diclorometano y 55 g de metanol a 30 g del compuesto (A) y 3 g de metilcelulosa (Metolose SM4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y se mezclaron bien mediante agitación y se disolvieron. El disolvente de la solución se eliminó mediante un secador por pulverización en las condiciones de: temperatura de entrada de 80°C, tasa de flujo de aire caliente de 36 a 40 mm H₂O y velocidad de pulverizador de 10 g/min. para formar una dispersión
- 50 sólida.

Ejemplo 7

- 55 *Una dispersión sólida (metilcelulosa: cantidad 0,5 veces)*

- Se agregaron 222 g de diclorometano y 58 g de metanol a 15 g del compuesto (A) y 7,5 g de metilcelulosa (Metolose SM4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y se mezclaron bien mediante agitación y se disolvieron. El disolvente de la solución se eliminó mediante un secador por pulverización en las condiciones de: temperatura de entrada de 80°C, tasa de flujo de aire caliente de 40 mm H₂O y velocidad de pulverizador de 6 g/min. para formar una dispersión
- 60 sólida.

65

ES 2 360 064 T3

Ejemplo 8

Una dispersión sólida (hidroxipropilmetilcelulosa: cantidad 5 veces)

5 Se agregaron 218 g de diclorometano y 56 g de metanol a 3 g del compuesto (A) y 15 g de hidroxipropilmetilcelulosa (MetoloseTC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y se mezclaron bien mediante agitación y se disolvieron. El disolvente de la solución se eliminó mediante un secador por pulverización en las condiciones de: temperatura de entrada de 80°C, tasa de flujo de aire caliente de 36 a 40 mm H₂O y velocidad de pulverizador de 9 g/min. para formar una dispersión sólida.

10

Ejemplo 9

Una dispersión sólida (ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa: cantidad 5 veces)

15

Se agregaron 229 g de diclorometano y 57 g de metanol a 3 g del compuesto (A) y 15 g de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP HP55, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y se mezclaron bien mediante agitación y se disolvieron. El disolvente de la solución se eliminó mediante un secador por pulverización en las condiciones de: temperatura de entrada de 80°C, tasa de flujo de aire caliente de 34 a 38 mm H₂O y velocidad de pulverizador de 8,1 g/min. para formar una dispersión sólida.

20

Ejemplo 10

25 *Una dispersión sólida (polietilenglicol: cantidad 5 veces)*

Se agregaron 228 g de diclorometano y 57 g de metanol a 3 g del compuesto (A) y 15 g de polietilenglicol 6000 (PEG6000, NOF CORPORATION) y se mezclaron bien mediante agitación y se disolvieron. El disolvente de la solución se eliminó mediante un secador por pulverización en las condiciones de: temperatura de entrada de 80°C, tasa de flujo de aire caliente de 36 a 44 mm H₂O y velocidad de pulverizador de 8,2 g/min. para formar una dispersión sólida.

30

Ejemplo 11

35

Una dispersión sólida (polivinilpirrolidona: cantidad 5 veces)

Se colocaron 100 g del compuesto (A) y 500 g de polivinilpirrolidona (Kolidon K30) en una bolsa de plástico y se agitaron 200 veces con las manos para mezclarlos. A continuación, el polvo mezclado se proporcionó volumétricamente a la velocidad de aproximadamente 19 g/min. a un amasador en una temperatura de tambor de 80°C y una velocidad de rotación de tornillo de 192 rpm para obtener una sustancia sólida. La sustancia sólida se molió mediante una máquina de molienda para formar una dispersión sólida.

40

Ejemplo 12

Una dispersión sólida (metilcelulosa)

Se agregaron 80 g de diclorometano y 120 g de metanol a 10 g de metilcelulosa (SM-4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y se mezclaron bien y se disolvieron. Se agregaron 0,3 g del compuesto (A) a 26,8 g de la solución, se mezclaron bien mediante agitación y se disolvieron. Se agregaron 0,3 g de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol, Asahi Kasei Corporation) a la solución y se mezclaron mediante agitación. Los disolventes de los mismos se eliminaron mediante un evaporador rotatorio, y el residuo se molió adicionalmente mediante un mortero para formar una dispersión sólida.

55

Ejemplo 13

Una dispersión sólida (hidroxipropilmetilcelulosa)

60

Se agregaron 80 g de diclorometano y 120 g de metanol a 10 g de hidroxipropilmetilcelulosa (TC-5R, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y se mezclaron bien mediante agitación y se disolvieron. Se agregaron 0,3 g del compuesto (A) a 36,7 g de la solución, se mezclaron bien mediante agitación y se disolvieron. Se agregaron 0,3 g de croscarmelosa sódica a la solución y se mezclaron mediante agitación. Los disolventes de los mismos se eliminaron mediante un evaporador rotatorio, y el residuo se molió adicionalmente mediante un mortero para formar una dispersión sólida.

65

ES 2 360 064 T3

Ejemplo 14

Una preparación farmacéutica de dispersión sólida (metilcelulosa; granulación mediante mezcla)

5 Se colocaron 205 g de metanol en 55 g de metilcelulosa (SM4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) para humedecer toda la metilcelulosa. Se agregaron 820 g de diclorometano, se agitaron y se disolvieron. A continuación, adicionalmente se agregaron 22 g del compuesto (A), se agitaron y se disolvieron. La solución preparada de este modo se usó como una solución para pulverización mencionada a continuación. Se colocaron 150 g de almidón parcialmente α (PCS PC-10, Asahi Kasei Corporation), 40 g de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol, Asahi Kasei Corporation), 70 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH-11, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 100 g de celulosa cristalina (Ceolas KG-802, Asahi Kasei Corporation) y 88 g de lactosa (200M, DMV) en el tanque de mezcla de un granulador por agitación (LFS-2, Fukae Powtec Corporation), se agitaron circulando agua caliente a aproximadamente 80°C, se mezclaron y luego se secaron. Después, la mezcla de reacción se granuló mediante un granulador por agitación con pulverización de 1000 g de la solución para pulverización preparada anteriormente bajo corriente de gas nitrógeno. Después de finalizada la pulverización, la mezcla se agitó y se secó a presión reducida para obtener gránulos crudos. Si es necesario, la mezcla se seca adicionalmente mediante un secador de lecho fluido. Los gránulos crudos obtenidos se dimensionaron mediante un molino tal como un molino rápido. Se agregaron 0,5% de estearato de magnesio a los gránulos dimensionados y se formaron comprimidos para obtener comprimidos sin recubrimiento. Los comprimidos sin recubrimiento obtenidos se recubrieron mediante una película con hidroxipropilmetilcelulosa para obtener una preparación farmacéutica de dispersión sólida.

Ejemplo 15

Una preparación farmacéutica de dispersión sólida (metilcelulosa; granulación en lecho fluido)

Se preparó una solución para pulverización mediante el mismo método del Ejemplo 14. Se colocaron 188 g de PCS PC-10, 50 g de Ac-Di-Sol, 63 g de LH-11, 125 g de Ceolus KG-802 y 110 g de lactosa granulada (DCL-11, DMV) en un granulador de lecho fluido (FLO-1, Freund Corporation), se mezclaron y se secaron. Luego, se pulverizaron 1237 g de la solución para pulverización para llevar a cabo la granulación en lecho fluido. Después de finalizada la pulverización, la mezcla se secó mediante el granulador de lecho fluido para obtener gránulos. Se agregaron 0,5% de estearato de magnesio a los gránulos obtenidos y se formaron comprimidos para obtener comprimidos sin recubrimiento. Los comprimidos sin recubrimiento obtenidos se recubrieron mediante una película con hidroxipropilmetilcelulosa para obtener una preparación farmacéutica de dispersión sólida.

Ejemplo 16

Una preparación farmacéutica de dispersión sólida (metilcelulosa; granulación mediante secado por pulverización)

Se agitaron 3,6 kg de diclorometano, 0,9 kg de metanol y 0,5 kg de metilcelulosa (SM4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y se disolvieron. Se agregaron 116 g de Ac-Di-Sol y se dispersaron, y luego se agregaron adicionalmente 2,4 kg de diclorometano y 0,6 kg de metanol. Se agregaron 200 g del compuesto (A) se disolvieron y se dispersaron. La solución obtenida de este modo se secó por pulverización mediante un secador por pulverización (TCSD, NIPPON SHARYO, LTD.) para obtener un polvo secado por pulverización. Se disolvieron 0,76 kg del polvo en 5,6 kg de diclorometano y 1,4 kg de metanol, y se secaron por pulverización mediante el secador por pulverización para obtener polvo secado por pulverización. Se mezclaron 82 g del polvo secado por pulverización obtenido, 50 g de LH-11, 316 g de lactosa granulada (DCL-11, DMV) y 50 g de celulosa cristalina (Avicel PH-301, Asahi Kasei Corporation). Se agregaron adicionalmente 2,5 g de estearato de magnesio, y con el polvo mezclado de este modo se formaron comprimidos y se recubrieron mediante una película con hidroxipropilmetilcelulosa para obtener una preparación farmacéutica de dispersión sólida.

Ejemplo 17

Una preparación farmacéutica de dispersión sólida (metilcelulosa; granulación mediante mezcla)

Se colocaron 658 g de metanol en 175 g de metilcelulosa (SM4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) para humedecer toda la metilcelulosa. Se agregaron 2635 g de diclorometano, se agitaron y se disolvieron. A continuación, adicionalmente se agregaron 35 g del compuesto (A), se agitaron y se disolvieron. La solución preparada de este modo se usó como una solución para pulverización mencionada a continuación. Se colocaron 83 g de PCS PC-10, 26 g de Ac-Di-Sol, 39 g de LH-11, 77 g de Ceolus KG-802 y 103 g de lactosa 200M en el tanque de mezcla de un granulador por agitación (LFS-2, Fukae Powtec Corporation), agitado mediante circulación de agua caliente a aproximadamente 80°C, se mezclaron y luego se secaron. Después, la mezcla de reacción se granuló mediante un granulador por agitación con pulverización de 1100 g de la solución para pulverización preparada anteriormente bajo corriente de gas nitrógeno. Después de finalizada la pulverización, la mezcla se agitó y se secó a presión reducida para obtener gránulos crudos. Si es necesario, la mezcla se seca adicionalmente mediante un secador de lecho fluido. Los gránulos crudos obtenidos se dimensionaron mediante un molino tal como un molino rápido. Se agregaron 0,5% de estearato de magnesio a los

ES 2 360 064 T3

gránulos dimensionados y se formaron comprimidos para obtener comprimidos sin recubrimiento. Los comprimidos sin recubrimiento obtenidos se recubrieron mediante una película con hidroxipropilmetilcelulosa para obtener una preparación farmacéutica de dispersión sólida.

5 Ejemplo 18

Una preparación farmacéutica de dispersión sólida (hidroxipropilmetilcelulosa; granulación mediante mezcla)

10 Se colocaron 302 g de metanol en 116 g de hidroxipropilmetilcelulosa (TC-5E, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) para humedecer toda la hidroxipropilmetilcelulosa. Se agregaron 705 g de diclorometano, se agitaron y se disolvieron. A continuación, adicionalmente se agregaron 33 g del compuesto (A), se agitaron y se disolvieron. La solución preparada de este modo se usó como una solución para pulverización mencionada a continuación. Se colocaron 112 g de PCS PC-10, 30 g de Ac-Di-Sol, 38 g de LH-11, 75 g de Ceolus KG-802 y 51 g de lactosa 200M en un granulador por agitación, 15 agitado mediante circulación de agua caliente a aproximadamente 80°C, se mezclaron y luego se secaron. Después, la mezcla de reacción se granuló mediante un granulador por agitación con pulverización de 525 g de la solución para pulverización preparada anteriormente bajo corriente de gas nitrógeno. Después de finalizada la pulverización, la mezcla se agitó y se secó a presión reducida para obtener gránulos crudos. Si es necesario, la mezcla se seca adicionalmente mediante un secador de lecho fluido. Los gránulos crudos obtenidos se dimensionaron mediante un molino tal como un 20 molino rápido. Se agregaron 0,5% de estearato de magnesio a los gránulos dimensionados y se formaron comprimidos para obtener comprimidos sin recubrimiento. Los comprimidos sin recubrimiento obtenidos se recubrieron mediante una película con hidroxipropilmetilcelulosa para obtener una preparación farmacéutica de dispersión sólida.

25 Ejemplo 19

Una preparación farmacéutica de dispersión sólida (metilcelulosa; granulación en lecho fluido)

30 Se colocaron 1139 g de metanol en 312,5 g de metilcelulosa (SM4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) para humedecer toda la metilcelulosa. Se agregaron 4552,1 g de diclorometano, se agitaron y se disolvieron. A continuación, adicionalmente se agregaron 250,0 g del compuesto (A), se agitaron y se disolvieron. La solución preparada de este modo se usó como una solución para pulverización mencionada a continuación. Se colocaron 56,0 g de almidón parcialmente α (PCS PC-10, Asahi Kasei Corporation), 44,8 g de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol, Asahi Kasei Corporation), 84,0 g de celulosa cristalina (Avicel PH102, Asahi Kasei Corporation) y 22,4 g de manitol (Mannit P, TOWA CHEMICAL 35 INDUSTRY CO., LTD.) en un recipiente de un granulador de lecho fluido (FLO-1, Freund Corporation), se mezclaron y se secaron a una temperatura de entrada de 90°C. Luego, se pulverizaron 3500 g de solución para pulverización en las condiciones de presión de aire de pulverización de 0,15 Mpa; y velocidad de pulverización de 30 g/min. para llevar a cabo la granulación en lecho fluido. Después de finalizada la pulverización, la mezcla se secó mediante el granulador de lecho fluido para obtener gránulos. Se agregaron 0,5% de estearato de magnesio a los gránulos obtenidos y se 40 formaron comprimidos para obtener comprimidos sin recubrimiento. Los comprimidos sin recubrimiento obtenidos se recubrieron mediante una película con hidroxipropilmetilcelulosa para obtener una preparación farmacéutica de dispersión sólida.

45 Ejemplo 20

Una preparación farmacéutica de dispersión sólida (metilcelulosa; granulación en lecho fluido)

50 Se colocaron 825,0 g de metanol en 225,1 g de metilcelulosa (SM4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) para humedecer toda la metilcelulosa. Se agregaron 3300,0 g de diclorometano, se agitaron y se disolvieron. A continuación, adicionalmente se agregaron 150,1 g del compuesto (A), se agitaron y se disolvieron. La solución preparada de este modo se usó como una solución para pulverización mencionada a continuación. Se colocaron 56,0 g de PCS PC-10, 44,8 g de Ac-Di-Sol, 84,0 g de Avicel PH102 y 22,4 g de Mannit P en un granulador de lecho fluido (FLO-1, Freund Corporation), se mezclaron y se secaron. Luego, se pulverizaron 4200 g de la solución para pulverización para llevar a cabo la 55 granulación en lecho fluido. Después de finalizada la pulverización, la mezcla se secó mediante el granulador de lecho fluido para obtener gránulos. Se agregaron 0,5% de estearato de magnesio a los gránulos obtenidos y se formaron comprimidos para obtener comprimidos sin recubrimiento. Los comprimidos sin recubrimiento obtenidos se recubrieron mediante una película con hidroxipropilmetilcelulosa para obtener una preparación farmacéutica de dispersión sólida.

60 Ejemplo 21

Una preparación farmacéutica de dispersión sólida (metilcelulosa; granulación en lecho fluido)

65 Se colocaron 728,2 g de metanol en 198,0 g de metilcelulosa (SM4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) para humedecer toda la metilcelulosa. Se agregaron 2906,7 g de diclorometano, se agitaron y se disolvieron. A continuación, adicionalmente se agregaron 132,0 g del compuesto (A), se agitaron y se disolvieron. La solución preparada de este modo se usó como una solución para pulverización mencionada a continuación. Se colocaron 70,0 g de PCS PC-10,

ES 2 360 064 T3

44,8 g de Ac-Di-Sol, 84,0 g de Avicel PH102 y 47,3 g de lactosa granulada (DCL-11, DMV) en un granulador de lecho fluido (FLO-1, Freund Corporation), se mezclaron y se secaron. Luego, se pulverizaron 3733,0 g de la solución para pulverización para llevar a cabo la granulación en lecho fluido. Después de finalizada la pulverización, la mezcla se secó mediante el granulador de lecho fluido para obtener gránulos. Se agregaron 0,5% de estearato de magnesio a los gránulos obtenidos y se formaron comprimidos para obtener comprimidos sin recubrimiento. Los comprimidos sin recubrimiento obtenidos se recubrieron mediante una película con hidroxipropilmetilcelulosa para obtener una preparación farmacéutica de dispersión sólida.

10 Ejemplo 22

Una preparación farmacéutica de dispersión sólida (metilcelulosa; granulación en lecho fluido)

Se colocaron 550,0 g de metanol en 150,0 g de metilcelulosa (SM4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) para humedecer toda la metilcelulosa. Se agregaron 2200,0 g de diclorometano, se agitaron y se disolvieron. A continuación, adicionalmente se agregaron 100,0 g del compuesto (A), se agitaron y se disolvieron. La solución preparada de este modo se usó como una solución para pulverización mencionada a continuación. Se colocaron 140,0 g de PCS PC-10, 44,8 g de Ac-Di-Sol, 84,0 g de Avicel PH102 y 55,1 g de DCL-11 en un granulador de lecho fluido (FLO-1, Freund Corporation), se mezclaron y se secaron. Luego, se pulverizó la solución para pulverización para llevar a cabo la granulación en lecho fluido. Después de finalizada la pulverización, la mezcla se secó mediante el granulador de lecho fluido para obtener gránulos. Se agregaron 0,5% de estearato de magnesio a los gránulos obtenidos y se formaron comprimidos para obtener comprimidos sin recubrimiento. Los comprimidos sin recubrimiento obtenidos se recubrieron mediante una película con hidroxipropilmetilcelulosa para obtener una preparación farmacéutica de dispersión sólida.

25 Ejemplo 23

Una preparación farmacéutica de dispersión sólida (metilcelulosa; granulación en lecho fluido)

Se colocaron 412,5 g de metanol en 112,5 g de metilcelulosa (SM4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) para humedecer toda la metilcelulosa. Se agregaron 1650,0 g de diclorometano, se agitaron y se disolvieron. A continuación, adicionalmente se agregaron 75,0 g del compuesto (A), se agitaron y se disolvieron. La solución preparada de este modo se usó como una solución para pulverización mencionada a continuación. Se colocaron 140,0 g de PCS PC-10, 44,8 g de Ac-Di-Sol, 84,0 g de Avicel PH102 y 57,4 g de DCL-11 y 56,0 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH11, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluido (FLO-1, Freund Corporation), se mezclaron y se secaron. Luego, se pulverizaron 2100 g de la solución para pulverización para llevar a cabo la granulación en lecho fluido. Después de finalizada la pulverización, la mezcla se secó mediante el granulador de lecho fluido para obtener gránulos. Se agregaron 0,5% de estearato de magnesio a los gránulos obtenidos y se formaron comprimidos para obtener comprimidos sin recubrimiento. Los comprimidos sin recubrimiento obtenidos se recubrieron mediante una película con hidroxipropilmetilcelulosa para obtener una preparación farmacéutica de dispersión sólida.

Ejemplo 24

45 *Una preparación farmacéutica de dispersión sólida (metilcelulosa; granulación en lecho fluido)*

Se colocaron 555,0 g de metanol en 150,0 g de metilcelulosa (SM4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) para humedecer toda la metilcelulosa. Se agregaron 2220,0 g de diclorometano, se agitaron y se disolvieron. A continuación, adicionalmente se agregaron 75,0 g del compuesto (A), se agitaron y se disolvieron. La solución preparada de este modo se usó como una solución para pulverización mencionada a continuación. Se colocaron 140,0 g de PCS PC-10, 44,8 g de Ac-Di-Sol, 84,0 g de Avicel PH102 y 57,4 g de DCL-11 y 56,0 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (LH11, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) en un granulador de lecho fluido (FLO-1, Freund Corporation), se mezclaron y se secaron. Luego, se pulverizaron 2100 g de la solución para pulverización para llevar a cabo la granulación en lecho fluido. Después de finalizada la pulverización, la mezcla se secó mediante el granulador de lecho fluido para obtener gránulos. Se agregaron 0,5% de estearato de magnesio a los gránulos obtenidos y se formaron comprimidos para obtener comprimidos sin recubrimiento. Los comprimidos sin recubrimiento obtenidos se recubrieron mediante una película con hidroxipropilmetilcelulosa para obtener una preparación farmacéutica de dispersión sólida.

60 Ejemplo 25

Una preparación farmacéutica solubilizada

Se colocaron 2 mL de ácido clorhídrico 12N y se diluyeron con carbonato de propileno (Showa Denko K.K.) hasta 20 mL del mismo. Se colocaron adicionalmente 6 mL de la solución y se diluyeron con carbonato de propileno hasta 10 mL del mismo. Se colocaron y se disolvieron 0,3003 g del compuesto (A) en 1,514 g de carbonato de propileno que contenía 0,72 mol/L de ácido clorhídrico. Se agregaron 6,00 g de polietilenglicol 400 y se mezclaron bien para preparar una preparación farmacéutica solubilizada.

ES 2 360 064 T3

Ejemplo 26

Una preparación farmacéutica de dispersión sólida (preparación espumante)

5 Se colocaron 792,0 g de metanol en 216,0 g de metilcelulosa (SM4, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) para humedecer toda la metilcelulosa. Se agregaron 3169,8 g de diclorometano, se agitaron y se disolvieron. A continuación, adicionalmente se agregaron 144,0 g del compuesto (A), se agitaron y se disolvieron. La solución preparada de este modo se usó como una solución para pulverización mencionada a continuación. Se colocaron 56,0 g de almidón parcialmente α (PCS PC-10, Asahi Kasei Corporation), 44,8 g de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol, Asahi Kasei Corporation), 84,0 g de celulosa cristalina (Avicel PH102, Asahi Kasei Corporation) y 22,4 g de manitol (Mannit P, TOWA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) en un recipiente de un granulador de lecho fluido (FLO-1, Freund Corporation), se mezclaron y se secaron a una temperatura de entrada de 90°C. Luego, se pulverizaron 4230 g de solución para pulverización en las condiciones de presión de aire de pulverización de 0,15 Mpa; y velocidad de pulverización de 30 g/min. para llevar a cabo la granulación en lecho fluido. Después de finalizada la pulverización, la mezcla se secó mediante el granulador de lecho fluido para obtener gránulos. Se mezclaron hidrógenocarbonato de sodio y ácido L-tartárico en la relación en peso de 1:1 mediante agitación con manos. A continuación, se agregaron 15 g de la mezcla a 150 g de los gránulos obtenidos y se mezclaron mediante un mezclador en V (Mix well blender V-10, TOKUJU CORPORATION) en 30 rpm durante 7 minutos. Adicionalmente, se agregaron 0,5% de estearato de magnesio a la mezcla obtenida y se formaron comprimidos para obtener una preparación farmacéutica de dispersión sólida, que es una preparación espumante.

20 Como ejemplos comparativos, se explican a continuación una suspensión de carmelosa sódica (CMCNa) y comprimidos comunes.

Ejemplo comparativo 1

Suspensión de CMCNa

30 Se pesaron con precisión 2,0 g de polvo de carmelosa sódica (CMCNa) y se diluyeron agregando agua para preparar 400 mL de una solución de CMCNa al 0,5%.

Además de lo anterior, se pesaron con precisión 0,2 g del compuesto (A) y se combinaron bien con la solución de CMCNa en un mortero de ágata para preparar 100 mL de suspensión de CMCNa.

Ejemplo comparativo 2

Comprimidos comunes

40 Se pesaron 0,3 g del compuesto (A), 2,7 g de lactosa granulada (DCL-11, DMV), 1,35 g de celulosa cristalina (Avicel PH-301, Asahi Kasei Corporation), 0,15 g de croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol, Asahi Kasei Corporation) y 0,02 g de estearato de magnesio y se mezclaron mediante un mezclador de vórtice. El polvo obtenido de este modo se preparó como comprimidos para obtener comprimidos comunes.

45 A continuación, se explican soluciones para inyección intravenosa, que se usaron para calcular la disponibilidad biológica.

Ejemplo referencial 1

Una solución para administración intravenosa

50 Se pesaron con precisión 0,1 g del compuesto (A) y se agregaron a 30 mL de polietilenglicol 400 (NOF Corporation), y se llevó a cabo el tratamiento ultrasónico con los mismos. Por consiguiente, la mezcla se disolvió y se diluyó mediante la adición de polietilenglicol 400 para preparar 50 mL de una solución para administración intravenosa.

Ejemplo referencial 2

Una solución para administración intravenosa

60 Se pesaron con precisión 0,4 g del compuesto (A) y se agregaron a 80 mL de polietilenglicol 400 (NOF Corporation), y se llevó a cabo el tratamiento ultrasónico con los mismos. De este modo, la mezcla se disolvió, y se diluyó mediante la adición de polietilenglicol 400 para preparar 100 mL de una solución para administración intravenosa.

65 Los efectos de las dispersiones sólidas, preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida y preparaciones farmacéuticas solubilizadas de la presente invención se explican en los ejemplos de prueba.

ES 2 360 064 T3

Ejemplo de prueba 1

Los polvos obtenidos en los Ejemplos 1 a 11 se evaluaron sobre la ausencia o presencia de cristalinidad con un difractor de polvo de rayos X. A continuación se muestran las condiciones de medición de patrones de difracción de polvo de rayos X.

Objetivo: monocromador automático de Cu

Voltaje: 45 kV

Corriente: 45 mA

Rendija: divergencia $1/2^\circ$

dispersión $1/2^\circ$

recepción 0,15 mm

Velocidad de escaneo: $2^\circ/\text{min}$.

Rango θ 2: 5 a 40°

Los Ejemplos 1 a 11 tuvieron los mismos resultados de análisis. Como ejemplo, los resultados del análisis de difracción de polvo de rayos X en la dispersión sólida del Ejemplo 1 se muestran en la Figura 1. La Figura 1 aclara que el compuesto (A) en la dispersión sólida o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo no forman una estructura cristalina.

Ejemplo de prueba 2

Una dispersión sólida (metilcelulosa)

Se cubrió la punta de una brida de una jeringa para 10 mL con Parafilm, y se vertieron 5 mL de agua purificada en la misma. Se pesaron con precisión 0,07 g de la dispersión sólida (metilcelulosa) del Ejemplo 12 y se vertieron en la brida. Se insertó un émbolo a una parte de junta en la brida y se agitó adecuadamente. A continuación, la dispersión sólida se administró forzosamente en el estómago de un perro beagle en ayunas con una sonda oral en la cantidad de 10 mg/cuerpo (es decir, 10 mg del compuesto (A) por individuo, en adelante igual al anterior). Después de la administración, se enjuagó dentro de la sonda con 30 mL de agua purificada en el estómago. Las muestras de plasma sanguíneo se tomaron antes de la administración y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de comenzar la administración.

Ejemplo de prueba 3

Una dispersión sólida (hidroxipropilmetilcelulosa)

Se cubrió la punta de una brida de una jeringa para 10 mL con Parafilm, y se vertieron 5 mL de agua purificada en la misma. Se pesaron con precisión 0,1285 g de la dispersión sólida (hidroxipropilmetilcelulosa) del Ejemplo 13 y se vertieron en la brida. Se insertó un émbolo a una parte de junta en la brida y se agitó adecuadamente. A continuación, se administró forzosamente la dispersión sólida en el estómago de un perro beagle en ayunas con una sonda oral en la cantidad de 10 mg/cuerpo. Después de la administración, se enjuagó dentro de la sonda con 30 mL de agua purificada en el estómago. Las muestras de plasma sanguíneo se tomaron antes de la administración y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de comenzar la administración.

Ejemplo de prueba 4

Una preparación farmacéutica de dispersión sólida

Cada comprimido de las preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de los Ejemplos 14 a 18 se colocó directamente en la cavidad oral de un perro beagle en ayunas en la cantidad de 10 mg/cuerpo y se hizo que el perro lo trague, y le dieron 20 mL de agua purificada. Las muestras de plasma sanguíneo se tomaron antes de la administración y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de comenzar la administración.

ES 2 360 064 T3

Ejemplo de prueba 5

Una preparación farmacéutica solubilizada

5 Se pesaron con precisión 0,26 g de preparación farmacéutica solubilizada del Ejemplo 25 y se utilizaron para rellenar una cápsula de gelatina dura No. 2. A continuación, la cápsula se colocó directamente en la cavidad oral de un perro beagle en ayunas y se hizo que el perro la trague (10 mg/cuerpo), y le dieron 20 mL de agua purificada. Las muestras de plasma sanguíneo se tomaron antes de la administración y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de comenzar la administración.

10

Ejemplo de prueba 6

Una preparación farmacéutica de dispersión sólida

15

Cada comprimido de las preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de los Ejemplos 19 a 24 se colocó directamente en la cavidad oral de un perro beagle en ayunas en la cantidad de 40 mg/cuerpo y se hizo que el perro lo trague, y le dieron 30 mL de agua purificada. Las muestras de plasma sanguíneo se tomaron antes de la administración y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de comenzar la administración.

20

Ejemplo de prueba 7

Una preparación farmacéutica de dispersión sólida (que contiene agentes espumantes)

25

Se colocó directamente un comprimido de la preparación farmacéutica de dispersión sólida del Ejemplo 26 en la cavidad oral de un perro beagle en ayunas en la cantidad de 40 mg/cuerpo y se hizo que el perro lo trague, y le dieron 50 mL de agua purificada. Las muestras de plasma sanguíneo se tomaron antes de la administración y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de comenzar la administración.

30

Ejemplo de prueba comparativo 1

Suspensión de CMCNa

35

Se administraron forzosamente 5 mL de suspensión de carmelosa sódica (CMCNa) del Ejemplo comparativo 1 en el estómago de un perro beagle con una sonda oral en la cantidad de 10 mg/cuerpo. Después de la administración, se enjuagó dentro de la sonda con 30 mL de agua purificada en el estómago. Las muestras de plasma sanguíneo se tomaron antes de la administración y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de comenzar la administración.

40

Ejemplo de prueba comparativo 2

Comprimidos comunes

45

Se colocó directamente un comprimido de los comprimidos comunes del Ejemplo comparativo 2 en la cavidad oral de un perro beagle en ayunas en la cantidad de 10 mg/cuerpo y se hizo que el perro lo trague, y le dieron 20 mL de agua purificada. Las muestras de plasma sanguíneo se tomaron antes de la administración y 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de comenzar la administración.

50

Ejemplo de prueba referencial 1

Una solución para administración intravenosa

55

Se administró la solución para administración intravenosa del Ejemplo referencial 1 en las venas de un perro beagle en ayunas en la cantidad de 10 mg/cuerpo. Las muestras de plasma sanguíneo se tomaron antes de la administración, 2, 10, 30, 60 minutos después y 2, 4, 6, 8, 24 horas después de comenzar la administración.

60

Ejemplo de prueba referencial 2

Una solución para administración intravenosa

65

Se administró la solución para administración intravenosa del Ejemplo referencial 2 en las venas de un perro beagle en ayunas en la cantidad de 40 mg/cuerpo. Las muestras de plasma sanguíneo se tomaron antes de la administración, 2, 10, 30, 60 minutos después y 2, 4, 6, 8, 24 horas después de comenzar la administración.

ES 2 360 064 T3

Las Tablas 1, 2, 3 y 4 muestran cada uno de los parámetros farmacocinéticos (Cmax, Tmax, AUG, BA) en los casos en los que se usan:

- (i) los Ejemplos 12 y 13 que son las dispersiones sólidas de la presente invención, el Ejemplo 25 que es la preparación farmacéutica solubilizada y los Ejemplos comparativos 1 y 2;
- (ii) Los ejemplos 14 a 18 que son las preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de la presente invención y los Ejemplos comparativos 1 y 2;
- (iii) Los Ejemplos 19 a 24 que son las preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de la presente invención;
- y (iv) el Ejemplo 26 que es la preparación farmacéutica de dispersión sólida de la presente invención.

Aquí, Cmax indica la concentración máxima en sangre de cada fármaco; Tmax indica el tiempo para alcanzar la concentración máxima en sangre; AUC indica el área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo de cada fármaco desde el comienzo de la administración hasta 8 horas después; y DB indica la disponibilidad biológica.

TABLA 1

Muestra de prueba	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₈ (ng-hr/mL)	DB (%)
Ejem. 12* ²	913 ± 323,2	0,5	1252 ± 468,2	36
Ejem. 13* ²	1085 ± 344,2	0,3	1386 ± 115,6	45
Ejem. 25* ²	411 ± 170,1	0,4	512 ± 154,7	17
Ejem. Com. 1* ¹	25 ± 7,7	4,8	49 ± 12,5	2
Ejem. Com. 2* ²	25 ± 18,9	1,7	63 ± 49,5	2

*¹: Promedio de 6 ejemplos ± SE

*²: Promedio de 3 ejemplos ± SE

TABLA 2

Mues. de prueba	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₈ (ng-hr/mL)	DB (%)
Ejem. 14* ¹	669±223,9	1,1	1538±222,2	48
Ejem. 15* ¹	1038±129,2	0,7	1500±134,6	47
Ejem. 16* ¹	675±149,9	0,7	1224±209,0	38
Ejem. 17* ¹	1076±314,6	0,7	1447±227,4	44
Ejem. 18* ¹	673±173,3	0,8	1222±122,3	39
Ejem. Com. 1* ¹	25±7,7	4,8	49±12,5	2
Ejem. Com. 2* ²	25±18,9	1,7	63±49,5	2

*¹: Promedio de 6 ejemplos ± SE

*²: Promedio de 3 ejemplos ± SE

TABLA 3

Muestra de prueba	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₈ (ng-hr/mL)	DB (%)
Ejem. 19	5071±2018,6	0,7	7441±2786,0	52
Ejem. 20	4183±518,5	0,8	7466±661,5	53
Ejem. 21	2618±537,2	0,8	4637±862,1	35
Ejem. 22	2603±720,6	0,7	5204±1187,1	37
Ejem. 23	3140±301,9	0,8	6016±773,1	42
Ejem. 24	2839±972,2	1,2	5361±864,9	39

Promedio de 6 ejemplos ± SE

ES 2 360 064 T3

TABLA 4

Muestras de prueba	Cmax	Tmax	AUC ₀₋₈	DB
	(ng/mL)	(hr)	(ng-hr/mL)	(%)
Ejem. 24	7143±2052	0,5±0	12729±2012	79

Promedio de 3 ejemplos ± SE

Tal como se aclara a partir de los parámetros farmacocinéticos en las Tablas 1, 2, 3 y 4, las dispersiones sólidas y las preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida de la presente invención muestran la absorbabilidad oral considerablemente excelente en comparación con la suspensión de CMCNa del Ejemplo comparativo 1 y con los comprimidos comunes del Ejemplo comparativo 2.

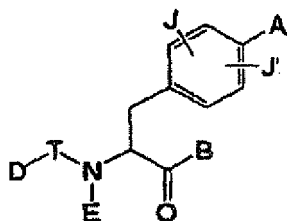
Adicionalmente, las preparaciones farmacéuticas solubilizadas de la presente invención muestran la absorbabilidad oral excelente en comparación con la suspensión de CMCNa del Ejemplo comparativo 1 y los comprimidos comunes del Ejemplo comparativo 2.

La presente invención proporciona dispersiones sólidas o preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida y preparaciones farmacéuticas solubilizadas, que muestran alta solubilidad y absorbabilidad oral del compuesto (I) que es un fármaco o sales farmacéuticamente aceptables del mismo poco solubles.

Las dispersiones sólidas o preparaciones farmacéuticas de dispersión sólida y preparaciones farmacéuticas solubilizadas de la presente invención tienen una actividad inhibitoria de integrina $\alpha 4$, y son útiles como agentes terapéuticos o agentes preventivos para enfermedades inflamatorias en los que participa un proceso de adhesión dependiente de integrina $\alpha 4$ en la patología, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales, eritematosas sistémicas, esclerosis múltiple, síndrome de Sjogren, asma, psoriasis, alergia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, restenosis, proliferación tumoral, metástasis tumoral y rechazo de transplante.

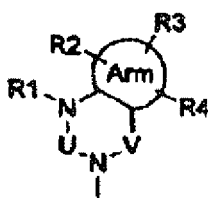
REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida en donde un compuesto de fenilalanina de la siguiente fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se dispersan en estado amorfo en una o más sustancias poliméricas solubles en agua:

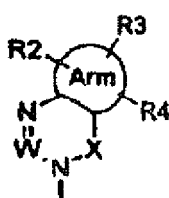


(1)

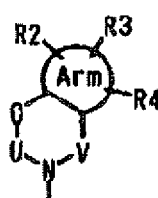
en donde A representa una de las siguientes fórmulas (2), (3), (3-1) y (3-2):



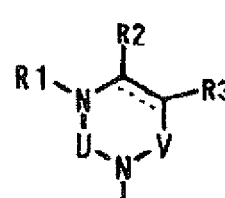
(2)



(3)



(3-1)



(3-2)

en donde Arm representa un grupo cicloalquilo o un anillo aromático que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno,

la línea compuesta de la línea sólida y la línea punteada en la fórmula (3-2) representa un enlace simple o un enlace doble,

U, V y X representan C(=O), S(=O)₂, C(-R5)(-R6), C(=C(R5)(R6)), C(=S), S(=O), P(=O)(-OH) o P(-H)(=O),

W representa C(-R7) o un átomo de nitrógeno,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo alqueno inferior, un grupo alqueno inferior sustituido, un grupo alquino inferior, un grupo alquino inferior sustituido, un grupo cicloalquilo que puede contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos cicloalquilo que pueden contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos arilo, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos heteroarilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo alquiltio inferior sustituidos con uno o más grupos cicloalquilo que pueden contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxi inferior y un grupo alquiltio inferior sustituidos con uno o más grupos arilo, un grupo alcoxi inferior y un grupo alquiltio inferior sustituido con uno o más grupos heteroarilo, un grupo cicloalquilo que puede contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo ariloxi, un grupo heteroariloxi, un grupo hidroxil-alquilo inferior, un grupo hidroxil-alqueno inferior, un grupo hidroxil-alcoxi inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, un grupo halógeno-alcoxi inferior, un grupo halógeno-alquiltio inferior, un grupo halógeno-alqueno inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo carboxilo, un grupo alquiloxycarbonilo inferior, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo alcanoilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido o un grupo amonio, R⁵ y R⁶ pueden estar unidos para formar un anillo que puede contener uno o dos átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre,

B representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior o un grupo hidroxilamino,

ES 2 360 064 T3

E representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos cicloalquilo que pueden contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos arilo o un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos heteroarilo,

5

D representa un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo cicloalquilo que puede contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos cicloalquilo que pueden contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos arilo, un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos heteroarilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior sustituido con uno o más grupos cicloalquilo que pueden contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo alcoxi inferior sustituido con uno o más grupos arilo, un grupo alcoxi inferior sustituido con uno o más grupos heteroarilo, un grupo cicloalquilo que puede contener uno o más heteroátomos en el anillo del mismo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo hidroxi-alquilo inferior, un grupo hidroxi-alqueno inferior, un grupo hidroxi-alcoxi inferior, un grupo halógeno-alquilo inferior, un grupo halógeno-alcoxi inferior, un grupo halógeno-alqueno inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino sustituido o no sustituido, un grupo carboxilo, un grupo alquilo carbonilo inferior, un grupo carbamoilo sustituido o no sustituido, un grupo alcanoilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior o un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido,

10

15

20

E y D pueden estar unidos para formar juntos un anillo que puede contener uno o dos átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre,

T representa un enlace interatómico, C(=O), C(=S), S(=O), S(=O)₂, N(H)-C(=O) o N(H)-C(=S), y

25

J y J' pueden ser iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior o un grupo nitro.

2. La dispersión sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustancia polimérica soluble en agua es una o más sustancias poliméricas seleccionadas del grupo que consiste en celulosas o derivados de las mismas seleccionados de metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboxilmetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa y ftalato acetato de celulosa; polímeros sintéticos seleccionados de polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polivinilacetato dietilaminoacetato, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo, copolímero L de ácido metacrílico, copolímero LD de ácido metacrílico, copolímero S de ácido metacrílico y polímero de carboxilvinilo; y polímeros naturales o azúcares seleccionados de goma arábica, alginato de sodio, alginato de propilenglicol, agar, gelatina, goma tragacanto y goma xantana.

30

35

3. La dispersión sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustancia polimérica soluble en agua es una o más sustancias poliméricas seleccionadas del grupo que consiste en metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona.

40

4. La dispersión sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la relación en peso entre el compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y la o las sustancias poliméricas solubles en agua es 1:0,1 a 1:100.

45

5. La dispersión sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la relación en peso entre el compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y la o las sustancias poliméricas solubles en agua es 1:0,25 a 1:20.

50

6. La dispersión sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la relación en peso entre el compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y la o las sustancias poliméricas solubles en agua es 1:0,5 a 1:10.

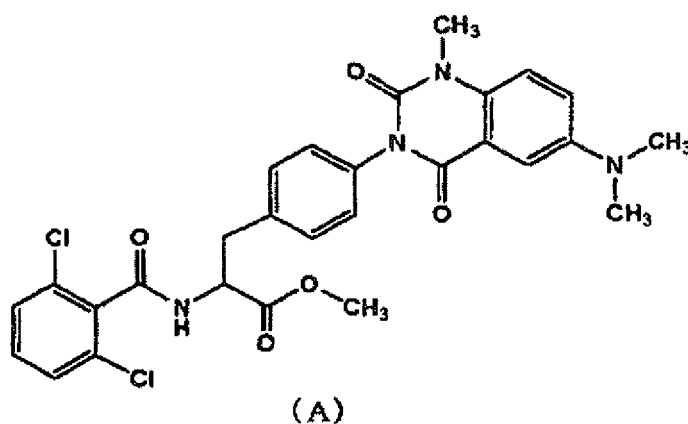
55

7. La dispersión sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto de fenilalanina de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo son, en la fórmula (1), el compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en donde R1 representa un grupo metilo o un grupo etilo; y

R2, R3 y R4 representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior sustituido, un grupo alqueno inferior sustituido, un grupo alquino inferior sustituido, un grupo heteroarilo, un grupo hidroxi-alquilo inferior, un grupo amino sustituido con un grupo alquilo inferior o un grupo carbamoilo sustituido con un grupo alquilo inferior, en donde los sustituyentes en el grupo alquilo inferior sustituido, el grupo alqueno inferior sustituido y el grupo alquino inferior sustituido incluyen un grupo amino, un grupo amino sustituido con un grupo alquilo inferior, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo inferior, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior y un grupo alquilsulfonilo inferior.

65

8. La dispersión sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto de la fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo son el siguiente compuesto (A) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.



9. Una preparación farmacéutica de dispersión sólida que se prepara procesando la dispersión sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Una preparación farmacéutica de dispersión sólida que contiene la dispersión sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más agentes espumantes.

11. Una preparación farmacéutica de dispersión sólida que se prepara recubriendo un componente central que contiene la dispersión sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con un agente(s) de recubrimiento.

12. La preparación farmacéutica de dispersión sólida de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el agente de recubrimiento es uno o más agentes de recubrimiento seleccionados del grupo que consiste en copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, Opadry, carmelosa cálcica, carmelosa sódica, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, dextrina, pululano, gelatina, agar y goma arábica.

13. Un método para producir una dispersión sólida que comprende las etapas de disolver o dispersar el compuesto de la fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en uno o más disolventes orgánicos junto con una o más sustancias poliméricas solubles en agua y luego eliminar el o los disolventes orgánicos.

14. Un método para producir una dispersión sólida que comprende las etapas de disolver o dispersar el compuesto de la fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una o más sustancias poliméricas solubles en agua con calentamiento y luego enfriar la mezcla.

15. Un método para producir una dispersión sólida que comprende las etapas de disolver o dispersar el compuesto de la fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una o más sustancias poliméricas solubles en agua con calentamiento y presión y luego enfriar la mezcla.

16. Un método para producir una dispersión sólida que comprende las etapas de mezclar el compuesto de la fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo junto con una o más sustancias poliméricas solubles en agua y luego moler la mezcla.

17. El método para producir la dispersión sólida de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el disolvente orgánico es uno o más disolventes orgánicos seleccionados de hidrocarburos y alcoholes hidrogenados.

18. Una preparación farmacéutica solubilizada que contiene uno o más solubilizantes y el compuesto de la fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

19. Una preparación farmacéutica solubilizada que contiene uno o más solubilizantes, uno o más tensioactivos y el compuesto de la fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20. La preparación farmacéutica solubilizada de acuerdo con las reivindicaciones 18 o 19 que contiene uno o más aceites farmacéuticamente aceptables.

21. La preparación farmacéutica solubilizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en donde el solubilizante se selecciona del grupo que consiste en carbonato de propileno, propilenglicol, polietilenglicoles, citrato de trietilo, monocaprato de glicerina y monooleato de glicerina.

ES 2 360 064 T3

22. La preparación farmacéutica solubilizada de acuerdo con las reivindicaciones 19 o 20, en donde el tensioactivo es uno o más tensioactivos de polioxietileno.

5 23. La preparación farmacéutica solubilizada de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el aceite farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en ésteres de glicerina de ácidos grasos con 6 a 18 átomos de carbono, aceites de ricino hidrogenados con polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitán y ésteres de ácido graso de propilenglicol.

10 24. La preparación farmacéutica solubilizada de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el tensioactivo es uno o más tensioactivos de polioxietileno; y el aceite farmacéuticamente aceptable es ésteres de glicerina de ácidos grasos con 6 a 18 átomos de carbono, aceites de ricino hidrogenados con polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitán o ésteres de ácido graso de propilenglicol.

15 25. La preparación farmacéutica solubilizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 24, en donde el compuesto de la fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo son el compuesto de la fórmula (A) de acuerdo con la reivindicación 8 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

25

30

35

40

45

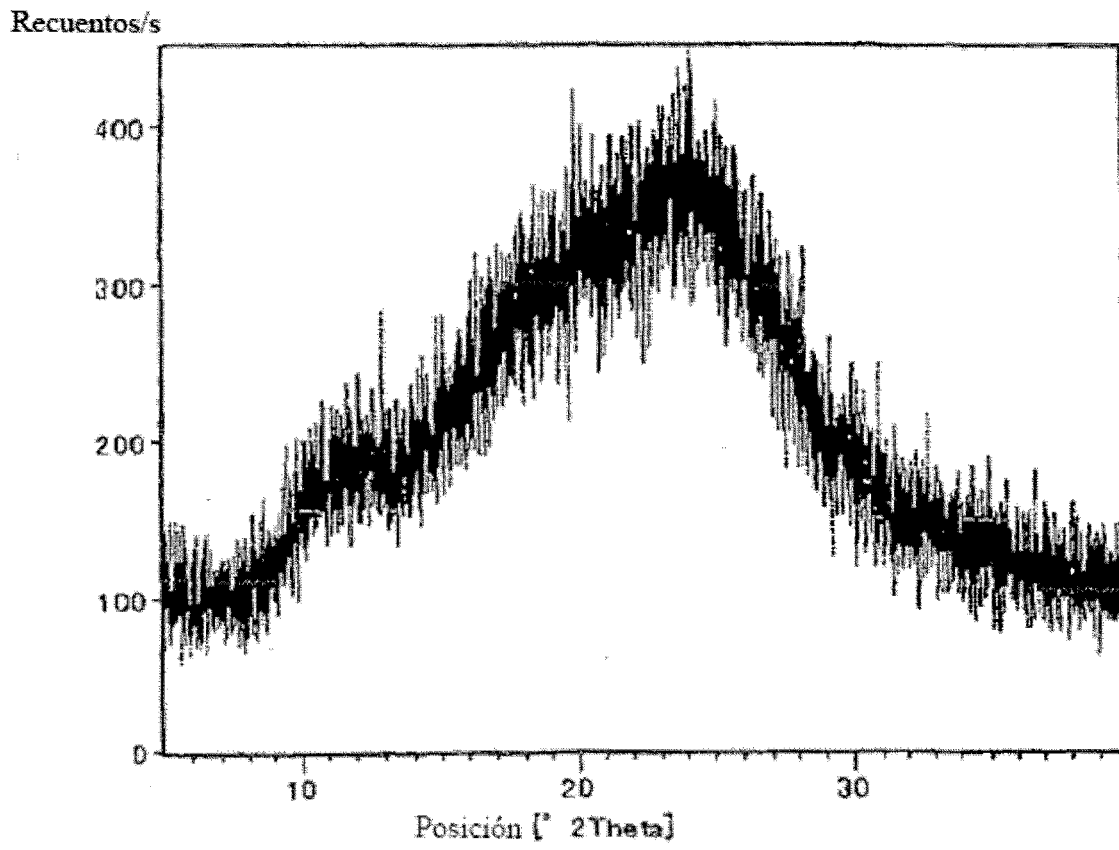
50

55

60

65

FIG.1



La concentración de sustancia sin cambios en el plasma sanguíneo (ng/mL)

FIG.2

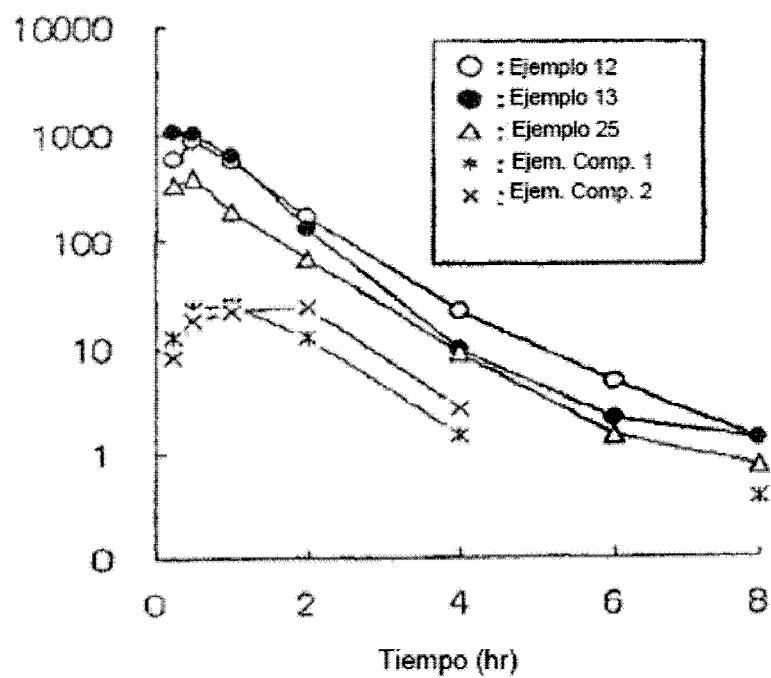


FIG.3

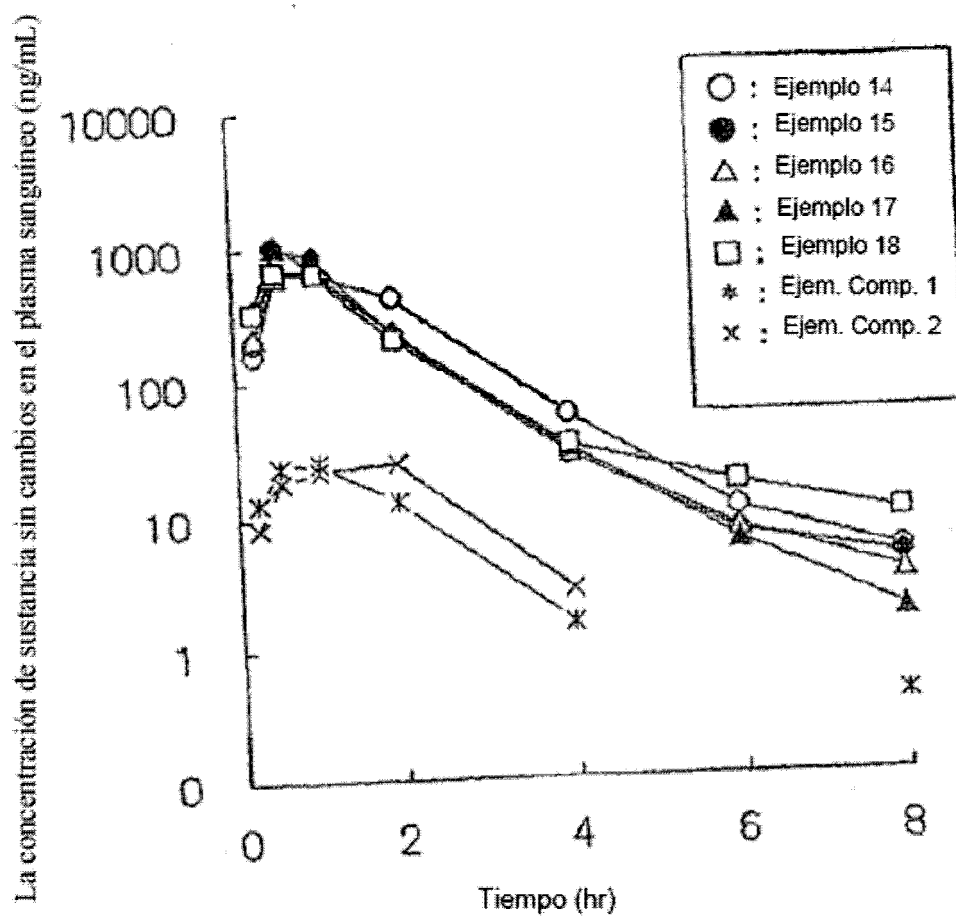


FIG.4

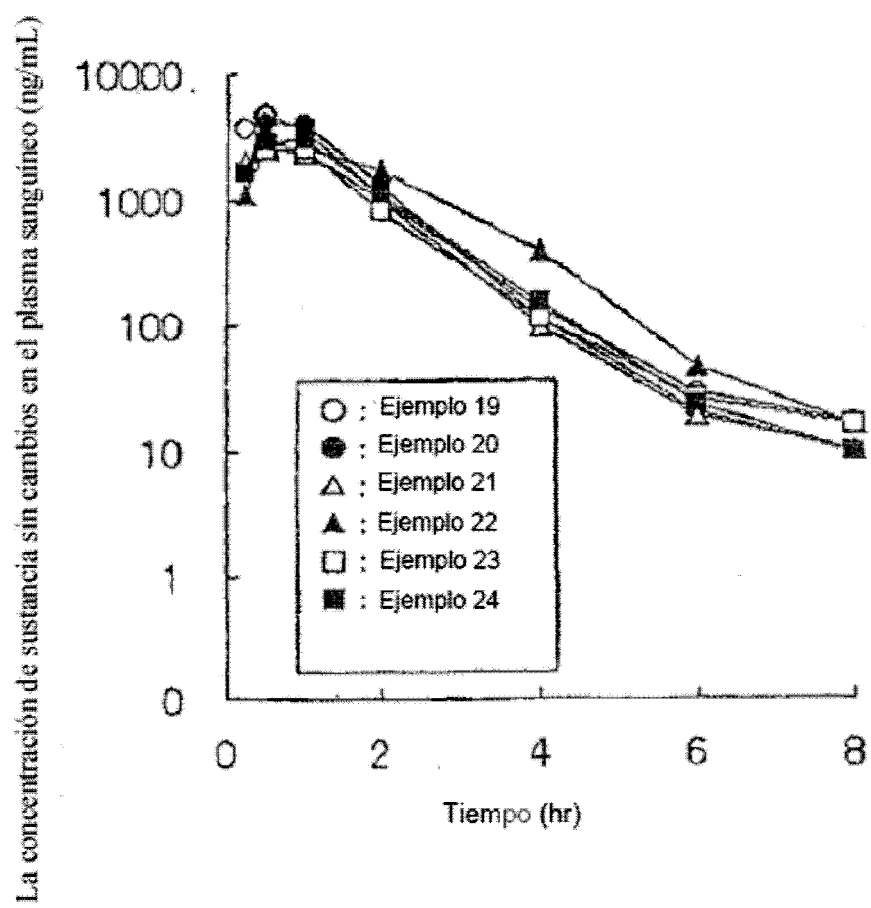


FIG.5

• Ejemplo de prueba 6

