

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 349**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/32** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2011 PCT/JP2011/057799**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011 WO11122620**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2011 E 11762844 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 2554169**

54 Título: **Preparación farmacéutica que comprende un derivado de fenilalanina**

30 Prioridad:

**29.03.2010 JP 2010074740**

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

**22.06.2020**

73 Titular/es:

**EA PHARMA CO., LTD. (100.0%)**

**2-1-1, Irifune, Chuo-ku**

**Tokyo 104-0042, JP**

72 Inventor/es:

**ABURATANI, SATOSHI;**

**HAGIO, HIROKAZU;**

**HIGUCHI, HIROYUKI y**

**OGAWA, KENICHI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 768 349 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**

Preparación farmacéutica que comprende un derivado de fenilalanina

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un derivado de fenilalanina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que muestra una acción inhibitoria de  $\alpha$ 4-integrina y que resulta útil como un agente terapéutico para tratar enfermedades tales como enfermedades intestinales inflamatorias.

**Antecedentes de la técnica**

10 Hasta ahora se ha conocido que una dispersión sólida se forma mediante la dispersión de un fármaco poco soluble en agua en un material polimérico, a fin de mejorar de esta manera la solubilidad y fácil absorbibilidad del fármaco. Por ejemplo, la griseofulvina se dispersa en un polímero de polietilenglicol en forma de una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua, proporcionando una dispersión sólida para la mejora de, por ejemplo, la solubilidad del fármaco (ver el documento no de patente nº 1, especificado posteriormente).

15 El compuesto representado mediante la fórmula química (A) tal como se especifica posteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un objeto de la presente invención, es un compuesto o una sal, que muestra una acción inhibitoria de la  $\alpha$ 4-integrina y que resulta útil como agente terapéutico para tratar enfermedades tales como enfermedades intestinales inflamatorias y el compuesto o la sal puede producirse según la descripción descrita en los documentos de patente nº 1 y nº 2, especificados posteriormente.

20 Además, el documento de patente nº 3 describe una preparación farmacéutica en la forma de una dispersión sólida que comprende, como componentes eficaces, una amplia diversidad de derivados de fenilalanina, incluyendo el compuesto representado mediante la fórmula química (A), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, la solubilidad y absorbibilidad de los cuales se mejoran. Además, el documento de patente nº 4 describe una preparación farmacéutica administrable por vía oral de tipo liberación sostenida.

25 En la preparación farmacéutica que contiene el compuesto representado mediante la fórmula química (A) como un componente eficaz, en ocasiones resultaría necesario incrementar la cantidad del componente eficaz que se incorpora en cada unidad de dosis individual a fin de satisfacer una diversidad de requisitos y, por este motivo, se ha deseado el desarrollo de una preparación farmacéutica que se haya mejorado adicionalmente respecto a la solubilidad y la estabilidad de almacenamiento de la preparación con el fin de adaptarse a dichas situaciones.

**Literatura de la técnica anterior**

Documentos de patente

30 Documento de patente nº 1: folleto de la patente internacional abierta al público nº 02/16329.  
Documento de patente nº 2: folleto de la patente internacional abierta al público nº 2004/074264.  
Documento de patente nº 3: folleto de la patente internacional abierta al público nº 2005/46696.  
Documento de patente nº 4: folleto de la patente internacional abierta al público nº 2005/46697, y  
Documento de patente nº 5: folleto de la patente internacional abierta al público nº 2005/051925.

35 Documentos no de patente

Documento no de patente nº 1: J. Pharm. Sci. 60, 9:1281-1302, 1971.

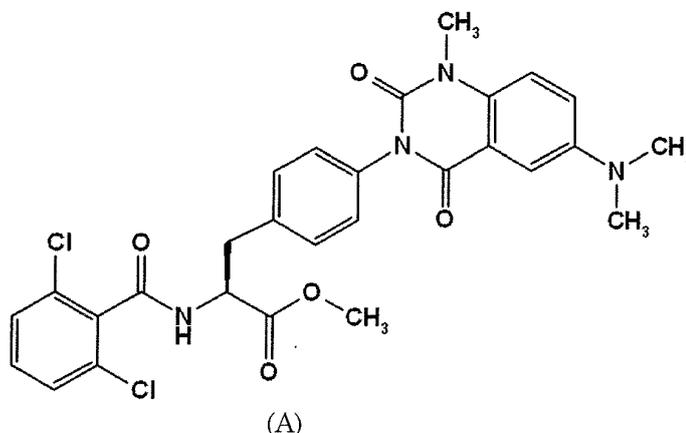
**Exposición de la invención**

40 De esta manera, es un objetivo de la presente invención proporcionar una preparación farmacéutica que comprende el compuesto representado mediante la fórmula química (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que resulta de excelente solubilidad y estabilidad de almacenamiento, aunque se incremente la cantidad del compuesto o la sal incluida en cada unidad de dosis individual.

45 Los inventores de la presente invención han llevado a cabo diversas investigaciones para resolver los problemas anteriormente mencionados, asociados a las técnicas convencionales, y como resultado, han encontrado que, en el caso de que se utilice crospovidona, como disgregante, que no se describe específicamente en el documento de patente nº 3, los problemas anteriormente mencionados pueden resolverse eficientemente y, de esta manera, han completado la presente invención.

En otras palabras, la presente invención en la presente memoria proporciona una preparación farmacéutica que comprende el compuesto representado mediante la fórmula química (A) o una sal farmacéuticamente del mismo, que se dispersa en una matriz que consiste en una sustancia de peso molecular elevado soluble en agua según se define

en las reivindicaciones, croscarmelosa y crospovidona:



### Modo de llevar a cabo la invención

5 El compuesto representado mediante la fórmula química (A), que se utiliza como componente eficaz en la preparación farmacéutica según la presente invención, es un compuesto descrito en el Ejemplo 196 del documento nº WO 02-16329 (documento de patente nº 1). Este compuesto también se denominará simplemente en lo sucesivo “el compuesto (A)”.

Dicho compuesto puede prepararse según los métodos descritos en los documentos de patente nº 1 y nº 2 (Ejemplo 1).

10 Como las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (A), pueden listarse, por ejemplo, sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico), sales de adición de ácido con ácidos orgánicos carboxílicos (tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido succínico) y sales de adición de ácido con ácidos orgánicos sulfónicos (tales como ácido metano-sulfónico y ácido p-tolueno-sulfónico). Entre los ejemplos de métodos para formar dicha sal se incluyen un método que comprende la etapa de mezclar el compuesto representado mediante la fórmula química (A) con un ácido o una base requerido para la formación de una sal deseada en un solvente o dispersante, en una proporción apropiada, y un método que comprende la etapa de someter a un tratamiento de intercambio catiónico o aniónico una sal del compuesto (A) diferente de la deseada.

Además, es un objeto evidente que el compuesto (A) según la presente invención incluye de manera similar, por ejemplo, un solvato del mismo, tal como un hidrato, así como un producto de adición del mismo con un alcohol.

20 Además, el documento de patente nº 5 describe cristales del compuesto (A), y estos cristales pueden utilizarse de manera similar como materias primas para la producción de las preparaciones farmacéuticas según la presente invención.

25 En la preparación farmacéutica según la presente invención, el compuesto representado mediante la fórmula química (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se dispersa en una matriz que consiste en una sustancia de peso molecular elevado soluble en agua. En este aspecto, resulta preferente que el compuesto (A) en su estado amorfo se disperse en el polímero soluble en agua.

30 La sustancia de elevado peso molecular soluble en agua utilizada en la presente invención es una sustancia polimérica soluble en agua y ciertamente puede disolver o dispersar en ella el compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se selecciona de entre una diversidad de polímeros sintéticos y polímeros naturales. Son ejemplos específicos de estas sustancias de elevado peso molecular solubles en agua, utilizadas en la presente invención, celulosas y derivados de las mismas (seleccionadas de metilcelulosa, hipromelosa (otro nombre: hidroxipropilmetilcelulosa), hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa y ftalato de acetato de celulosa), polímeros sintéticos (seleccionados de polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, dietilamino acetato de polivinil-acetal y copolímero de carboxivinilo), polímeros naturales y sacáridos (seleccionados de goma arábica, alginato sódico, propilenglicol éster de ácido algínico, agar, gelatina, goma tragacanto y goma xantana).

35 Entre ellos, en la presente memoria preferentemente se utilizan como tales sustancias de elevado peso molecular solubles en agua, por ejemplo, metilcelulosa, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona, y se utilizan más preferentemente en la presente memoria como tales sustancias, metilcelulosa e hipromelosa, entre otros.

40 Dichas sustancias de elevado peso molecular pueden utilizarse solas o en cualquier combinación de al menos dos de ellas.

En la preparación farmacéutica según la presente invención, la cantidad de la sustancia polimérica soluble en agua respecto a la de compuesto (A) se selecciona de manera que la cantidad de la sustancia polimérica se encuentra comprendida entre 0,1 y 10 partes en masa, preferentemente entre 0,5 y 5 partes en masa y más preferentemente entre 1 y 3 partes en masa por cada una parte en masa del compuesto (A).

- 5 Además, el contenido del compuesto (A), en la preparación farmacéutica según la presente invención, preferentemente se encuentra comprendido entre 14% y 40% en masa, más preferentemente entre 22% y 38% en masa y todavía más preferentemente entre 28% y 35% en masa.

10 El compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dispersada en dicha matriz de polímero soluble en agua puede prepararse según un método seleccionado de método de solvente, método de fusión, método de amasado de fundido bajo calentamiento y prensado o el método de mezcla y pulverización.

15 El método de solvente es una técnica que comprende las etapas de disolver o dispersar el compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un solvente orgánico en combinación con una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua y después eliminar el solvente orgánico según la técnica habitual, provocando de esta manera que el compuesto (A) o la sal del mismo se adsorba sobre la sustancia de elevado peso molecular soluble en agua.

Como métodos para disolver o dispersar el compuesto (A) o una sal del mismo y una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua en un solvente orgánico pueden listarse, por ejemplo, los especificados a continuación:

20 (i) un método que comprende la etapa de disolver o dispersar únicamente el compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un solvente orgánico y después dispersar la solución o dispersión resultante en una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua, y

(ii) un método que comprende la etapa de disolver o dispersar el compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un solvente orgánico en combinación con una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua.

25 El solvente orgánico utilizado en el método de solvente no se encuentra limitado a ninguno en particular, en la medida en que el compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueda disolverse o dispersarse en el mismo. Entre los ejemplos específicos de tales solventes orgánicos se incluyen hidrocarburos halogenados alifáticos (tales como diclorometano, dicloroetano y cloroformo), alcoholes (tales como metanol, etanol y propanol), cetonas (tales como acetona y metil etil cetona), éteres (tales como éter dietílico y éter dibutílico), hidrocarburos alifáticos (tales como n-hexano, ciclohexano y n-heptano), hidrocarburos aromáticos (tales como benceno, tolueno y xileno, ácidos orgánicos (tales como ácido acético y ácido propiónico), ésteres (tales como acetato de etilo), amidas (tales como dimetilformamida y dimetil-acetamida), nitrilos (tales como acetonitrilo y propionitrilo) y solventes mixtos que comprende los solventes orgánicos anteriormente indicados. Entre estos solventes orgánicos, entre los utilizados preferentemente en la presente memoria se incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, alcoholes y solventes mixtos que comprenden dichos solventes. En la presente memoria más preferentemente se utilizan, por ejemplo, diclorometano, metanol, etanol y una mezcla de los mismos.

35 Los solventes orgánicos utilizables de manera similar en el método de solvente incluyen, además, por ejemplo, mezclas cada una de las cuales comprende el solvente orgánico anteriormente indicado y agua.

40 El método de fusión anteriormente indicado que se utiliza en la presente memoria es un método que comprende las etapas de disolver o dispersar, bajo calentamiento, el compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua y después enfriar la solución o dispersión resultante. Un ejemplo de dicho método para disolver o dispersar el compuesto (A) o la sal del mismo en una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua incluye uno que comprende la etapa de agitar dichos componentes, bajo calentamiento a una temperatura no inferior al punto de fusión o punto de reblandecimiento del compuesto (A) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o el polímero soluble en agua. En este caso, pueden incorporarse aditivos en los componentes anteriormente indicados. Son ejemplos de tales aditivos, plastificadores (tales como polietilenglicol, ésteres de ácido graso de sacarosa, ésteres de ácido graso de glicerina, propilenglicol, citrato de trietilo, aceite de ricino y triacetato de glicerina) y surfactantes (tales como laurilsulfato sódico, polisorbato-80, ésteres de ácido graso de sacarosa, estearato de polioxi-40, aceite de ricino 60 endurecido con polioxi-etileno, monoestearato de sorbitano y monopalmitato de sorbitano).

50 La producción de una preparación farmacéutica en forma de una dispersión sólida según el método de fusión puede llevarse a cabo mediante la utilización de, por ejemplo, un granulador de agitación dotado de medios de calentamiento.

55 Más específicamente, se prepara preliminarmente una mezcla, que comprende el compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua. A esta mezcla pueden añadirse aditivos, tales como el plastificador y/o surfactante anteriormente mencionados, según se requiera. Las condiciones, tales como la temperatura de procesamiento y el periodo de tiempo de procesamiento, pueden variar dependiendo de los tipos de, por ejemplo, compuesto, sustancia de elevado peso molecular soluble en agua y aditivos que deben utilizarse, aunque la temperatura de procesamiento en general está comprendida entre la temperatura ambiente y 300°C, aunque el periodo de tiempo de procesamiento en general se encuentra comprendido dentro del

intervalo de varios minutos a diez y pico horas. Además, el periodo de tiempo de enfriamiento habitualmente está comprendido en el intervalo de -100 a la temperatura ambiente.

5 El método de amasado en fundido anteriormente indicado bajo el calentamiento y prensado utilizados en la presente memoria, se refiere a un método que comprende la etapa de mezcla del compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua, calentamiento y prensado simultáneamente estos componentes. En este método, las condiciones de procesamiento, tales como la frecuencia de rotación del husillo de procesamiento, la temperatura de procesamiento y el periodo de tiempo de procesamiento pueden variar dependiendo de los tipos de, por ejemplo, compuesto, sustancia de elevado peso molecular soluble en agua y aditivos que deben utilizarse, aunque la frecuencia de rotación del husillo de procesamiento en general está comprendida entre 10 y 500 rpm; la temperatura de procesamiento en general está comprendida entre la temperatura ambiente y 300°, y el periodo de tiempo de procesamiento en general está comprendido en el intervalo de varios minutos a diez y pico horas. La producción de una dispersión sólida según el método de amasado en fundido bajo calentamiento y prensado puede llevarse a cabo utilizando, por ejemplo, un extrusor de doble husillo o un amasador, dotado de un dispositivo de calentamiento. Más específicamente, dicha dispersión sólida puede prepararse, por ejemplo, siguiendo los procedimientos siguientes:

10 El compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua, así como los aditivos anteriormente indicados, los cuales se utilizan según se requiera, se mezclan preliminarmente. La mezcla resultante se alimenta a un dispositivo de amasado en fundido dotado de medios de calentamiento y medios de presurización a una tasa de alimentación de polvos comprendida entre 10 y 200 g/min. El procedimiento de amasado se lleva a cabo a una frecuencia de rotación del husillo de procesamiento comprendida entre 50 y 300 rpm y a una temperatura de procesamiento comprendida entre 25 y 300°C. Esta dispersión sólida de tipo plástico se pulveriza a continuación mediante la utilización de un pulverizador, proporcionando de esta manera una dispersión sólida deseada.

20 El método de mezcla y pulverización anterior que se utiliza en la presente memoria se refiere a un método que comprende las etapas de mezcla del compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua, seguido de la pulverización de la mezcla resultante de manera que el compuesto (A) o la sal del mismo se dispersa en su estado amorfo.

25 Las operaciones de mezcla y pulverización pueden llevarse a cabo según la técnica habitual, utilizando un aparato de mezclado y un pulverizador. En este aspecto, la pulverización de la sustancia de elevado peso molecular soluble en agua y el compuesto (A) preferentemente se lleva a cabo utilizando, por ejemplo, un molino de corte, un molino de bolas, un molino de martillo o un mortero.

30 La preparación farmacéutica según la presente invención se caracteriza porque comprende además crospovidona además del compuesto representado mediante la fórmula química (A) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se dispersa en la matriz que consiste en la sustancia de elevado peso molecular soluble en agua anterior.

35 La crospovidona también se denomina "homopolímero de 1-etnil-2-pirrolidinona" y es un material polimérico entrecruzado de 1-vinil-2-pirrolidona. Esta sustancia son unos polvos de color blanco a amarillo pálido y poco solubles en agua. En la presente invención, se utiliza la crospovidona como disgregante. La cantidad de crospovidona utilizada en la presente memoria preferentemente está comprendida entre 0,1% y 20% en masa y más preferentemente entre 1% y 15% en masa respecto a la masa total de la preparación farmacéutica.

40 En la presente invención, se utiliza croscarmelosa sódica en combinación con crospovidona. En este caso, se utiliza croscarmelosa sódica en combinación en una cantidad comprendida dentro del intervalo tolerado con respecto a la masa total de la preparación farmacéutica o en una cantidad comprendida entre 10 y 1.000 partes en masa y más preferentemente entre 50 y 600 partes en masa por cada 100 partes en masa de crospovidona. La crospovidona puede utilizarse además en combinación con al menos un disgregante adicional seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa con un grado bajo de sustitución, almidón pregelatinizado (tal como almidón parcialmente pregelatinizado), metilcelulosa, alginato sódico, carboximetil-almidón sódico, carmelosa de calcio, carmelosa sódica, celulosa cristalina y celulosa cristalina/carmelosa sódica.

45 Al preparar la preparación farmacéutica según la presente invención, de manera similar pueden incorporarse los aditivos siguientes en la preparación farmacéutica, según se requiera. Entre los ejemplos específicos de tales aditivos se incluyen excipientes [por ejemplo, sacáridos (tales como lactosa, sucrosa, glucosa, maltosa reductora, manitol, sorbitol, xilitol y trehalosa); almidones y derivados de los mismos (tales como almidón pregelatinizado (por ejemplo, almidón parcialmente pregelatinizado), dextrina, pululano, almidón de maíz y almidón de patata); celulosas (tales como celulosa cristalina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina/carmelosa sódica e hidroxipropilcelulosa); aluminato de metasilicato de magnesio, dióxido de silicio, ácido silícico anhidro ligero y aminoácidos]; agentes colorantes, agentes correctores (tales como sucrosa, aspartamo, manitol, dextrano, sacarina, mentol, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico, hoja de hortensia dulce, hinojo, etanol, fructosa, xilitol, ácido glicirrízico, sucrosa purificada, ácido L-glutámico y ciclodextrina); lubricantes (tales como estearato de magnesio, talco, ácido silícico anhidro ligero, estearato de calcio, óxido de magnesio, laurilsulfato de magnesio y aluminato de metasilicato de magnesio), y

surfactantes (tales como laurilsulfato sódico, polisorbato-80, ésteres de ácido graso de sacarosa, estearato de polioxi-40, aceite de ricino 60 endurecido con polioxi-etileno, monoestearato de sorbitano y monopalmitato de sorbitano). Además, también resulta posible incorporar un agente espumante (tal como hidrogenocarbonato sódico o carbonato amónico) o similar en la preparación farmacéutica de la presente invención.

- 5 Resulta preferente que la preparación farmacéutica de la presente invención comprenda, como el excipiente anterior, al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en manitol, almidones pregelatinizados (tales como almidones parcialmente pregelatinizados) y celulosas cristalinas.

La preparación farmacéutica se produce preferentemente mediante granulado de una dispersión que consiste en el compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se dispersa en una matriz de una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua, en combinación con los componentes adicionales anteriormente indicados, tales como un disgregante y/o un excipiente. En este aspecto, las dos etapas siguientes pueden llevarse a cabo continuamente o integralmente: una etapa de preparación del compuesto anterior (A) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo dispersada y adsorbida sobre la sustancia de elevado peso molecular soluble en agua, y una etapa de granulado de los componentes adicionales anteriores, tales como un disgregante y/o un excipiente. En este aspecto, entre los ejemplos preferentes de tales métodos se incluyen uno que comprende las etapas de disolver el compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un solvente orgánico, disolver o dispersar una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua en el solvente orgánico, mezclar o granular la solución o dispersión resultante en combinación con agentes auxiliares, tales como un excipiente y/o disgregante utilizando un dispositivo tal como un dispositivo de agitación y granulado, un dispositivo de granulación de lecho fluidizado, un dispositivo de secado por pulverización, un mezclador de recipiente Bohle o un dispositivo mezclador en V, y después la eliminación del solvente orgánico mediante destilación bajo presión reducida u ordinaria según la técnica habitual, o uno que comprende las etapas de disolver una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua en un solvente orgánico, disolver o dispersar adicionalmente el compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el solvente orgánico, mezclar o granular el líquido resultante en combinación con agentes auxiliares, tales como un excipiente y/o disgregante utilizando un dispositivo, tal como un dispositivo de agitación y granulado, un dispositivo de granulación de lecho fluidizado, un dispositivo de secado por pulverización, un mezclador de recipiente Bohle, o un dispositivo mezclador en V, y después eliminar el solvente orgánico mediante destilación bajo presión reducida u ordinaria según la técnica habitual.

El solvente orgánico puede eliminarse del material particulado resultante mediante, por ejemplo, secado del material bajo presión reducida o secado del mismo bajo calentamiento. Las condiciones, tales como la presión de procesamiento, la temperatura de procesamiento y el periodo de tiempo de procesamiento, pueden variar según los tipos de, por ejemplo, compuesto, sustancia de elevado peso molecular soluble en agua y solvente orgánico que se utilizan, aunque la presión de procesamiento en general está comprendida entre 1 mmHg y la presión ordinaria; la temperatura de procesamiento en general está comprendida entre la temperatura ambiente y 250°C y el periodo de tiempo de procesamiento en general está comprendido entre varios minutos y varios días.

En el método anterior, el compuesto (A) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se dispersa y se adsorbe sobre una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua, proporcionando una mezcla, y después se elimina el solvente orgánico de la mezcla mediante destilación. La mezcla preparada de esta manera puede utilizarse en forma de unos polvos, unos gránulos finos o unos gránulos sin ningún tratamiento adicional, aunque pueden someterse adicionalmente a diversas etapas (tales como una etapa de mezclado, una etapa de granulación, una etapa de amasado, una etapa de compresión o tableteo, una etapa de llenado de cápsulas y/o una etapa de recubrimiento), proporcionando de esta manera una preparación farmacéutica en forma de, por ejemplo, un comprimido o un comprimido recubierto. En esta etapa, puede incorporarse crospovidona en la mezcla obtenida después de la etapa anterior, para la eliminación del solvente orgánico mediante destilación, o puede añadirse de manera similar a la preparación farmacéutica durante la etapa de preparación de esta última.

Al preparar la preparación farmacéutica según la presente invención en forma de un comprimido, la mezcla, que se prepara según el método en el que el compuesto (A) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se dispersa y se adsorbe sobre una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua y de la que se elimina el solvente orgánico mediante destilación, puede enviarse a la etapa de tableteo sin ningún pretratamiento particular, aunque resultaría preferente que por lo menos parte del disgregante que debe incorporarse en la preparación farmacéutica de la presente invención, se reserve o se retenga después se mezcle con la mezcla anterior antes de la etapa de tableteo y después se inicie la etapa de tableteo. En este aspecto, resulta particularmente preferente que la cantidad total de crospovidona se reserve, se mezcle con la mezcla anterior antes de la etapa de tableteo y después esta mezcla final se someta a una etapa de tableteo. En este aspecto, resulta preferente que la cantidad total del lubricante también se reserve, se mezcle con la mezcla anterior junto con la crospovidona antes de la etapa de tableteo y después se someta la mezcla final a una etapa de tableteo.

Según la presente invención, también resulta posible preparar un comprimido recubierto preparando en primer lugar un comprimido y después aplicando un agente de recubrimiento sobre la superficie del comprimido.

Dicho agente de recubrimiento no se encuentra restringido a ninguno en particular en la medida en que sea un agente de recubrimiento que se utilice actualmente en el presente campo de la formación de preparaciones farmacéuticas, y

- entre los ejemplos específicos del mismo se incluyen derivados de ácido acrílico (tales como 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 (tales como ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropil-metilcelulosa, carboxi-metiletilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, metil-hidroxietilcelulosa, Opadry, carmelosa de calcio y carmelosa sódica), derivados de vinilo (tales como polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y dietilamino acetato de polivinil acetal), almidones (tales como dextrina y pululano) y polímeros y sacáridos naturales (tales como shellac, gelatina, agar y goma arábica). Estos agentes de recubrimiento pueden utilizarse solos o en cualquier combinación de al menos dos de ellos.
- Los polímeros solubles en agua se utilizan preferiblemente como tales agentes de recubrimiento y entre los que particularmente preferiblemente se utilizan en la presente memoria se incluyen, por ejemplo, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, hipromelosa, metilcelulosa, metil-hidroxietilcelulosa, Opadry, carmelosa de calcio, carmelosa sódica, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, dextrina, pululano, gelatina, agar y goma arábica, entre otros.
- En este aspecto, el agente de recubrimiento se utiliza en una cantidad que no ejerza ningún efecto sustancial sobre la velocidad de disolución de la preparación farmacéutica y, por consiguiente, la velocidad de contenido de sólido que cubre los intervalos de la preparación farmacéutica, por ejemplo de 0,1% a 20% en masa, preferiblemente de 0,5% a 10% en masa y más preferiblemente de 1% a 7% en masa
- El compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que debe incorporarse en la preparación farmacéutica de la presente invención muestra una excelente acción inhibidora de  $\alpha$ -4-integrina. La preparación farmacéutica de manera similar puede utilizarse eficientemente como un componente eficaz de un agente terapéutico o profiláctico para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, en las que el proceso de adhesión leucocitaria dependiente de la  $\alpha$ 4-integrina participa en las enfermedades artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias (incluyendo, por ejemplo, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), lupus eritematoso sistémico, esclerosis diseminada o múltiple, síndrome de Sjögren, asma, soriasis, alergia, diabetes (mellitus), enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, restenosis, hiperplasia tumoral, metástasis tumoral y rechazo del injerto.
- Además, el compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede utilizarse de manera similar en combinación con otros agentes farmacéuticos que pueden mostrar efectos terapéuticos y/o profilácticos sobre las enfermedades o trastornos anteriormente indicados. Por ejemplo, en el caso de enfermedades intestinales inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, entre tales otros agentes farmacéuticos se incluyen, por ejemplo, una dieta elemental (tal como Elental, disponible de Ajinomoto Co., Ltd.), preparaciones farmacéuticas de 5-ASA (tales como mesalazina y salazosulfapiridina (sulfasalazina)), preparaciones farmacéuticas que contienen hormona adrenocortical (tales como prednisolona, betametasona y budesónido) y agentes antibacterianos (tales como metronidazol), entre otros. Además, también se listan como tales otros agentes que pueden utilizarse en combinación con el compuesto A o una sal del mismo, por ejemplo, agentes inmunosupresores (tales como azatioprina, 6-mercaptoprina, ciclosporina y tacrolimus). Además, pueden utilizarse de manera similar agentes anticitoquina como tales agentes farmacéuticos que pueden utilizarse en combinación con los anteriormente indicados. Son ejemplos específicos de ellos, anticuerpos anti-TNF- $\alpha$  (tales como infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab), anticuerpos anti-receptor de IL-6 (tal como briakinumab), anticuerpos anti-receptor de IL-17 (tal como AMG827 y AIN457), agentes inhibidores de la producción de IL-12/23 (tales como STA-5326) como agentes de bajo peso molecular y agentes inhibidores de PDE-4 (tales como tetomilast). Además, en la presente memoria también se listan como tales otros agentes, por ejemplo, agentes inhibidores de CCR9, tales como los agentes inhibidores de la infiltración celular (tales como GSK1605786 y CCX025) y anticuerpos anti- $\alpha$ 4 $\beta$ 7-integrina (tales como vedolizumab). Además, entre los utilizables en la presente memoria en combinación con los compuestos o sales anteriores se incluyen además otros métodos terapéuticos que pueden mostrar un efecto terapéutico y/o profiláctico sobre las enfermedades anteriormente mencionadas además de los agentes farmacéuticos anteriormente indicados. Por ejemplo, en el caso de las enfermedades intestinales inflamatorias, tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, entre dichos métodos terapéuticos y/o profilácticos se incluyen, por ejemplo, terapias de eliminación de leucocitos (tales como GCAP y LCAP).
- En otras palabras, la preparación farmacéutica dada a conocer puede utilizarse en combinación con otros agentes farmacéuticos que presentan un efecto de tratamiento y/o prevención de las enfermedades anteriormente indicadas. Además, la preparación farmacéutica puede utilizarse de manera similar en combinación con otros métodos terapéuticos para el tratamiento de las enfermedades anteriormente indicadas.
- La preparación farmacéutica según la presente invención se describe en mayor detalle posteriormente en la presente memoria haciendo referencia a los Ejemplos a continuación.

## Ejemplo 1

Se humectó completamente metilcelulosa (SM-4, disponible de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 1,050 g) con metanol mediante la adición de 3,850 g de metanol; a continuación, se añadieron 15,400 g de diclorometano a la metilcelulosa humectada con metanol, seguido de la agitación de la mezcla para la disolución de la metilcelulosa. A continuación,

se añadieron 700 g del compuesto (A) a la solución de metilcelulosa resultante y la mezcla resultante se agitó para la disolución del compuesto (A). La solución preparada de esta manera se utilizó como líquido de pulverización, tal como se indica posteriormente. En un granulador de tipo lecho fluidizado (FLO-5, disponible de Freund Sangyo Co., Ltd.) se cargaron 269 g de PCS PC-10 (almidón parcialmente pregelatinizado, disponible de Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.), 230 g de Ac-Di-Sol (crosarmelosa sódica, disponible de Dainippon Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 403 g de CEOLUS PH-102 (celulosa cristalina, disponible de Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.) y 217 g de Mannite P (manitol, disponible de Mitsubishi Shoji Food Tech Co., Ltd.), seguido de la mezcla y secado de estos componentes. A continuación, se pulverizaron 20.160 g del líquido de pulverización anteriormente indicado sobre la mezcla seca, sometiendo simultáneamente la mezcla a granulación en lecho fluidizado. Tras completar la operación de pulverización, la mezcla granulada se secó en el granulador de tipo lecho fluidizado, proporcionando gránulos. A 100 partes en masa de los gránulos resultantes, se añadieron y mezclaron 2,0 partes en masa de crospovidona (disponible de ISP Japan Co., Ltd.) y 0,5 partes en masa de estearato de magnesio (disponible de Taiheiy Chemical Industry Co., Ltd.) y después la mezcla resultante se comprimió formando comprimidos no recubiertos. Además, los comprimidos no recubiertos resultantes se recubrieron con una película de promelosa (cantidad recubierta: 4,7% en masa respecto a la masa total de preparación farmacéutica), proporcionando de esta manera la preparación farmacéutica deseada en la forma de comprimidos, cada uno de los cuales contenía el compuesto (A) en una cantidad de 120 mg en cada comprimido.

#### Ejemplo 2

Se humectó totalmente metilcelulosa (SM-4, disponible de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., 1.104 g) con metanol mediante la adición de 3.267 g de metanol; a continuación, se añadieron 13.069 g de diclorometano a la metilcelulosa humectada con metanol, seguido de la agitación de la mezcla para la disolución de la metilcelulosa. A continuación, se añadieron 960 g del compuesto (A) a la solución de metilcelulosa resultante y la mezcla resultante se agitó para la disolución del compuesto (A). La solución preparada de esta manera se utilizó como líquido de pulverización, tal como se indica posteriormente. En un granulador de tipo lecho fluidizado (FLO-5, disponible de Freund Sangyo Co., Ltd.) se cargaron 200 g de PCS PC-10 (almidón parcialmente pregelatinizado, disponible de Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.), 240 g de Ac-Di-Sol (crosarmelosa sódica, disponible de Dainippon Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 360 g de CEOLUS PH-102 (celulosa cristalina, disponible de Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.) y 120 g de Mannite P (manitol, disponible de Mitsubishi Shoji Food Tech Co., Ltd.), seguido de la mezcla y secado de estos componentes. A continuación, se pulverizaron 18.400 g del líquido de pulverización anterior sobre la mezcla seca, sometiendo simultáneamente la mezcla a granulación en lecho fluidizado. Tras completar la operación de pulverización, la mezcla granulada se secó en el granulador de tipo lecho fluidizado, proporcionando gránulos. A 100 partes en masa de los gránulos resultantes se añadieron y mezclaron 2,7 partes en masa de crospovidona (disponible de ISP Japan Co., Ltd.) y 0,5 partes en masa de estearato de magnesio (disponible de Taiheiy Chemical Industry Co., Ltd.) y después la mezcla resultante se comprimió formando comprimidos no recubiertos. Además, los comprimidos no recubiertos resultantes se recubrieron con una película de promelosa (cantidad recubierta: 4,7% en masa respecto a la masa total de preparación farmacéutica), proporcionando de esta manera la preparación farmacéutica deseada en forma de comprimidos, conteniendo cada uno el compuesto (A) en una cantidad de 240 mg en cada comprimido.

#### Ejemplo 3

Se humectó por completo metilcelulosa (SM-4, disponible de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., 1.200 g) con metanol, mediante la adición de 3.568 g de metanol; a continuación, se añadieron 14.272 g de diclorometano a la metilcelulosa humectada con metanol, seguido de la agitación de la mezcla para la disolución de la metilcelulosa. A continuación, se añadieron 960 g del compuesto (A) a la solución de metilcelulosa resultante y la mezcla resultante se agitó para la disolución del compuesto (A). La solución preparada de esta manera se utilizó como un líquido de pulverización, tal como se indica posteriormente. En un granulador de tipo lecho fluidizado (FLO-5, disponible de Freund Sangyo Co., Ltd.) se cargaron 148 g de PCS PC-10 (almidón parcialmente pregelatinizado, disponible de Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.), 176 g de Ac-Di-Sol (crosarmelosa sódica, disponible de Dainippon Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 224 g de CEOLUS PH-102 (celulosa cristalina, disponible de Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.) y 76 g de Mannite P (manitol, disponible de Mitsubishi Shoji Food Tech Co., Ltd.), seguido de la mezcla y secado de estos componentes. A continuación, se pulverizaron 20.000 g del líquido de pulverización anterior sobre la mezcla seca, sometiendo simultáneamente la mezcla a granulación en lecho fluidizado. Tras completar la operación de pulverización, la mezcla granulada se secó en el granulador de tipo lecho fluidizado, proporcionando gránulos. A 100 partes en masa de los gránulos resultantes se añadieron y mezclaron 8,6 partes en masa de crospovidona (disponible de ISP Japan Co., Ltd.) y 0,6 partes en masa de estearato de magnesio (disponible de Taiheiy Chemical Industry Co., Ltd.) y después la mezcla resultante se comprimió formando comprimidos no recubiertos. Además, los comprimidos no recubiertos resultantes se recubrieron con una película de promelosa (cantidad recubierta: 4,7% en masa respecto a la masa total de la preparación farmacéutica), proporcionando de esta manera la preparación farmacéutica deseada en forma de comprimidos, cada uno de las cuales contenía el compuesto (A) en una cantidad de 240 mg en cada comprimido.

#### Ejemplo 4

Se preparó una preparación farmacéutica recubierta repitiendo los mismos procedimientos utilizado en el Ejemplo 3, excepto en que se añadieron 10,1 partes en masa de crospovidona a los gránulos resultantes por cada 100 partes en masa de los gránulos a fin de preparar una preparación farmacéutica recubierta deseada, en forma de comprimidos

recubiertos.

#### Ejemplo comparativo 1

Se preparó una preparación farmacéutica repitiendo los mismos procedimientos utilizados en el Ejemplo 3, excepto en que no se utilizó nada de crospovidona, para la preparación de los comprimidos no recubiertos para recubrir de esta manera los gránulos resultantes y obtener de esta manera una preparación farmacéutica en forma de comprimidos recubiertos, cada uno de los cuales contenía 240 mg del compuesto (A).

#### Ejemplo comparativo 2

Se humectó por completo metilcelulosa (SM-4, disponible de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; 966 g) con metanol, mediante la adición de 2.859 g de metanol; a continuación, se añadieron 11.435 g de diclorometano a la metilcelulosa humectada con metanol, seguido de la agitación de la mezcla resultante para la disolución de la metilcelulosa. A continuación, se añadieron 840 g del compuesto (A) a la solución de metilcelulosa resultante y la mezcla resultante se agitó para la disolución del compuesto (A). La solución que se había preparado de esta manera se utilizó como un líquido de pulverización, tal como se indica posteriormente. En un granulador de tipo lecho fluidizado (FLO-5, disponible de Freund Sangyo Co., Ltd.) se cargaron 210 g de PCS PC-10 (almidón parcialmente pregelatinizado, disponible de Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.), 182 g de Ac-Di-Sol (croscarmelosa sódica, disponible de Dainippon Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 315 g de CEOLUS PH-102 (celulosa cristalina, disponible de Asahi Kasei Chemicals Co., Ltd.) y 168 g de Mannite P (manitol, disponible de Mitsubishi Shoji Food Tech Co., Ltd.), seguido de la mezcla y secado de estos componentes. A continuación, se pulverizaron 16.100 g del líquido de pulverización anterior sobre la mezcla seca, sometiendo simultáneamente la mezcla a granulación en lecho fluidizado. Tras completar la operación de pulverización, la mezcla granulada se secó en el granulador de tipo lecho fluidizado, proporcionando gránulos. A 100 partes en masa de los gránulos resultantes se añadieron y mezclaron 0,5 partes en masa de estearato magnesio solo (disponible de Taiheiyō Chemical Industry Co., Ltd.) y después la mezcla resultante se comprimió formando comprimidos no recubiertos. Además, los comprimidos no recubiertos resultantes se recubrieron con una película de promelosa (cantidad recubierta: 4,7% en masa respecto a la masa total de la preparación farmacéutica), proporcionando de esta manera la preparación farmacéutica deseada, en forma de comprimidos recubiertos, cada uno de los cuales contenía 240 mg del compuesto (A).

Las preparaciones farmacéuticas preparadas de esta manera en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos anteriores se inspeccionaron para la capacidad de disolución y estabilidad de almacenamiento de acuerdo con los métodos a continuación.

#### 30 Capacidad de disolución (capacidad inicial de disolución)

La capacidad de disolución de cada comprimido preparado anteriormente se determinó de acuerdo con el método del charco (50 rpm), tal como se especifica en la Farmacopea japonesa, edición revisada 15ª, utilizando 900 ml de una solución para una prueba de disolución (un tampón de ácido acético/acetato sódico (0,05 moles/l) que contenía laurilsulfato sódico al 0,5% (p/p) o al 1,0% (p/v) y que presenta un valor de pH de 4,0). En este aspecto, la velocidad de disolución del compuesto (A) se determinó a los 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 60 minutos después de la adición de cada comprimido a la solución para la prueba de disolución (estos datos se denominan después en la presente memoria como "valor 15 min", y de esta manera sucesivamente).

#### Estabilidad de almacenamiento (capacidad de disolución después del almacenamiento)

Cada preparación farmacéutica de recubrimiento, en la forma de un comprimido, se almacenó a 60°C durante 2 semanas a un mes, manteniendo el sistema bajo condiciones herméticas al aire y dejando que la humedad siguiese su curso natural. A continuación, la capacidad de disolución de cada comprimido almacenado de esta manera anteriormente se determinó de acuerdo con el método del charco (50 rpm), tal como se especifica en la Farmacopea japonesa, edición revisada 15ª, utilizando 900 ml de una solución para la prueba de disolución (un tampón de ácido acético/acetato sódico (0,05 moles/l) que contenía laurilsulfato sódico al 0,5% (p/p) o 1,0% (p/v) y que presenta un valor de pH de 4,0). En este aspecto, se determinó la velocidad de disolución del compuesto (A) a los 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 60 minutos después de la adición de cada comprimido a la solución para la prueba de disolución (estos datos se denominan después en la presente memoria, "valor 15 min", y de esta manera sucesivamente).

Los resultados obtenidos de esta manera se resumen en la Tabla 1 a continuación:

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. Comp. 1	Ej. Comp. 2
Parte de comprimido no recubierto						
Compuesto (A)	22,3	29,7	30,1	29,7	32,7	29,7
Crospovidona	1,9	2,5	7,5	8,7	0,0	0,0
Materia prima auxiliar	71,1	63,1	57,7	56,9	62,6	65,6

Parte de recubrimiento	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
Preparación farmacéutica de recubrimiento, cantidad total	100	100	100	100	100	100
Capacidad inicial de disolución						
Valor 15 min	62,7	60,0	68,0	54,8	6,7	59,9
Valor 45 min	91,0	89,2	91,4	87,8	72,5	90,1
Capacidad de disolución después del almacenamiento						
Valor 15 min	64,1	66,1	66,6	74,2	69,0	50,8
Valor 45 min	90,1	89,0	77,8	87,9	91,2	62,4

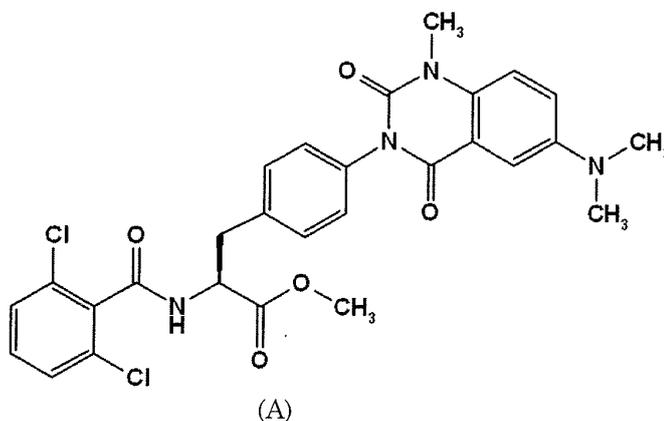
5 Los productos de los Ejemplos Comparativos 1 y 2 también muestran capacidades de disolución sustancialmente buenas, como los productos de los Ejemplos, aunque todos los productos de los Ejemplos 1 a 4 muestran capacidades de disolución más excelentes tanto en la capacidad inicial de disolución como en la capacidad de disolución después del almacenamiento, y más específicamente, muestran no menos de 50% de los valores de 15 min y no menos de 75% de los valores de 45 min.

10 Según la presente invención, la cantidad del compuesto (A) como un componente eficaz que está incluido en cada unidad de dosis individual puede incrementarse, manteniendo simultáneamente la capacidad de almacenamiento y particularmente una capacidad de disolución excelente. La preparación farmacéutica de la presente invención contiene no menos de 100 mg, preferiblemente no menos de 200 mg y particularmente preferiblemente 120 a 240 mg del compuesto (A), y puede encontrarse en forma de comprimidos pequeños. Más específicamente, la presente invención presenta la ventaja de que, en el caso de que cada comprimido contenga, por ejemplo, 240 mg del componente eficaz, cada comprimido puede presentar una masa del orden de 800 mg de preparación farmacéutica recubierta y que la preparación farmacéutica muestra una capacidad de disolución y estabilidad de almacenamiento tan excelentes como se muestra en los Ejemplos de Ensayo, anteriormente.

15 La preparación farmacéutica de la presente invención posee una acción inhibidor de la  $\alpha$ 4-integrina y, por consiguiente, resulta útil como agente terapéutico o como agente profiláctico para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, en las que participa el proceso de adhesión leucocitaria dependiente de  $\alpha$ 4-integrina en las enfermedades de artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias, lupus eritematoso sistémico, esclerosis diseminada o múltiple, síndrome de Sjögren, asma, soriasis, alergia, diabetes (mellitus), enfermedades cardiovasculares, esclerosis arterial, restenosis, hiperplasia tumoral, metástasis tumoral y rechazo del injerto.

## REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula química (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se dispersa en una matriz que consiste en una sustancia de elevado peso molecular soluble en agua, croscarmelosa sódica y crospovidona,
- 5 en donde la sustancia de elevado peso molecular soluble en agua es por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en celulosas o derivados de las mismas seleccionados de metilcelulosa, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropil-metilcelulosa, carboximetil-etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa y ftalato de acetato de celulosa; polímero sintético seleccionado de polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, dietilamino acetato de polivinil-acetal y polímero de carboxivinilo; y polímeros o sacáridos naturales seleccionados de goma arábica, alginato sódico, propilenglicol éster de ácido alginico, agar, gelatina, goma tragacanto y goma xantana, y
- 10 en donde una cantidad de la sustancia de elevado peso molecular soluble en agua es de 0,1 a 10 partes en masa por cada parte en masa del compuesto representado por la fórmula química (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- 15 en donde la preparación farmacéutica contiene no menos de 100 mg del compuesto representado por la fórmula química (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



2. La preparación farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la sustancia de elevado peso molecular soluble en agua es por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en metilcelulosa, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona.
- 20 3. La preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende un producto granulado formado a partir de una dispersión obtenida mediante dispersión del compuesto representado por la fórmula química (A) anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la matriz de la sustancia de elevado peso molecular soluble en agua, y crospovidona.
- 25 4. La preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende 0,1% a 20% en masa de crospovidona.
5. La preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende, además, un excipiente.
- 30 6. La preparación farmacéutica según la reivindicación 5, en donde el excipiente es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en manitol, almidón pregelatinizado y celulosa cristalina.
7. La preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se encuentra en la forma de un comprimido.
8. La preparación farmacéutica según la reivindicación 7, en donde se encuentra en la forma de un comprimido recubierto cuya superficie está cubierta con un agente de recubrimiento.
- 35 9. La preparación farmacéutica según la reivindicación 8, en donde el agente de recubrimiento es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en hipromelosa, metilcelulosa, metil-hidroxietilcelulosa, carmelosa de calcio, carmelosa sódica, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, dextrina, pululano, gelatina, agar y goma arábica.
- 40 10. La preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el contenido del compuesto representado mediante la fórmula química (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 14% a 40% en masa en la preparación farmacéutica.