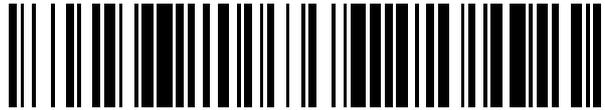


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 705**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4406 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2000 E 00951523 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 1207881**

54 Título: **Agente farmacéutico que comprende un derivado de benzamida como ingrediente activo**

30 Prioridad:

16.08.1999 JP 22955199

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

27.05.2015

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**SUZUKI, TSUNEJI;
ANDO, TOMOYUKI;
ISHIBASHI, MASAHIKO;
SAKABE, MASAHIRO y
SAKAI, IKUO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 536 705 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

Agente farmacéutico que comprende un derivado de benzamida como ingrediente activo

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica y, en particular, a una formulación farmacéutica que comprende un ingrediente activo un derivado de benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es útil como agente farmacéutico, en particular un agente anticanceroso.

10

Técnica anterior

Los derivados de benzamida o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos de acuerdo con la presente invención tienen una capacidad de inhibir las enzimas histona desacetilantes y de inducir la diferenciación y son útiles como agentes terapéuticos o de mejora para enfermedades que están implicados en el crecimiento celular, tales como tumores malignos, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cutáneas, infecciones, enfermedades de los vasos sanguíneos, enfermedades alérgicas, trastornos gastrointestinales, enfermedades hormonales, diabetes mellitus y similares, potenciadores del efecto de la terapia génica o inmunosupresores. En particular, son eficaces como agentes antitumorales y son eficaces contra tumores en órganos hematopoyéticos y tumores sólidos (publicación de patente japonesa no examinada (Kokai) N° 10 - 152462).

15

20

25

No obstante, aunque los derivados de benzamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente invención son estables per se, se convierten en inestables y se descomponen considerablemente en el tiempo cuando se combinan con aditivos tales como anhídrido silícico ligero, lactosa, almidón de maíz, carboximetilcelulosa, metasilicato alminato de magnesio, óxido de titanio, polietilenglicoles y polisorbatos que normalmente se usan para producir formas de dosificación adecuadas para administración oral, percutánea o tisular.

30

35

Adicionalmente, cuando se formulan en comprimidos mediante granulación en húmedo, el método de granulación más frecuente para preparar formulaciones sólidas, se hacen más inestables y dan, en grandes cantidades, productos descompuestos diferentes de los simples hidrolizados, lo que tiene como resultado formulaciones farmacéuticas en las que la proporción de un ingrediente activo es tan baja como de aproximadamente 0,001 a 25 %, que se descompone claramente y, por tanto, son inadecuadas como formulaciones sólidas farmacéuticas para proporcionarse como fármacos médicos. Asimismo, las formulaciones farmacéuticas que usan ingredientes de uso habitual para líquidos tales como polisorbatos, polietilenglicoles y glicerina son inestables. Por tanto, fue difícil usar, como fármacos médicos, formulaciones farmacéuticas que contienen un derivado de benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a aproximadamente de 0,001 a 25 % como ingrediente activo.

Divulgación de la invención

40

La presente invención está destinada a potenciar la estabilidad de composiciones que contienen como ingrediente activo un derivado de benzamida farmacéuticamente útil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y a usarlas con eficacia como una formulación farmacéutica.

45

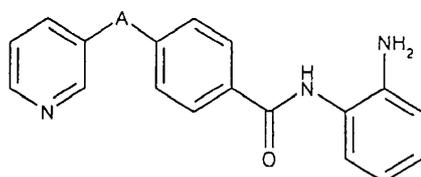
50

Con el fin de resolver los problemas anteriores se realizó una intensa investigación sobre los efectos de la temperatura, la humedad y las propiedades fisicoquímicas sobre las soluciones, polvos y productos con forma sólida a los que se ha añadido un derivado de benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como resultado, los inventores han descubierto que el problema de inestabilidad de un ingrediente activo se puede resolver y se pueden producir formulaciones farmacéuticas estables y excelentes usando de forma selectiva, entre los aditivos de uso habitual para formulaciones farmacéuticas, los aditivos que no inducen fácilmente descomposición de los derivados de benzamida, añadiendo una sal de ácido orgánico, un compuesto amino y una sustancia básica inorgánica y similares como estabilizante, produciendo usando la granulación en seco o ajustando el pH en el intervalo de 4 a 12, preferentemente en el intervalo de pH de 7 a 11 y, de este modo, han realizado la presente invención.

55

Por tanto, la presente invención se refiere a

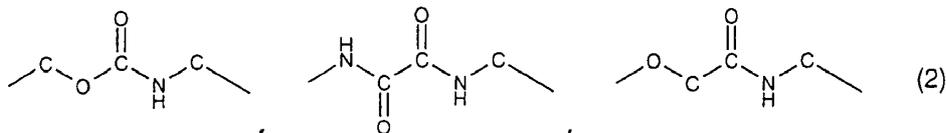
[1] una formulación farmacéutica que comprende un derivado de benzamida representado por la fórmula (1):



(1)

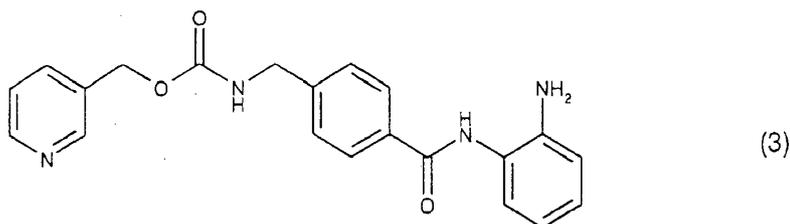
60

en la que A representa una estructura mostrada por uno cualquiera de la fórmula (2):



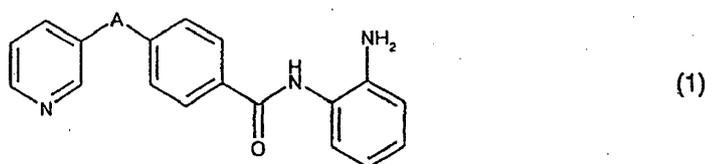
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 un excipiente seleccionado del grupo que consiste en lactosa, lactosa anhídrido, D-manitol, almidón de maíz y
 celulosa cristalina,
 un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico
 y talco,
 10 un disgregante seleccionado del grupo que consiste en almidón parcialmente pregelatinizado, carmelosa cálcica
 y carboximetilalmidón sódico,
 y uno o más de uno seleccionado del grupo que consiste en un compuesto amino y una sustancia básica
 inorgánica,
 15 en el que el compuesto amino es uno o más de uno seleccionado del grupo que consiste en
 tris(hidroximetil)aminometano, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina,
 triisopropanolamina, aminoacetato de dihidroxialuminio, arginina, creatinina, glutamato sódico, glicina, L-arginina
 L-glutamato y carbacol,
 y la sustancia básica inorgánica es una o más de una seleccionada del grupo que consiste en carbonato sódico,
 20 carbonato potásico, carbonato amónico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido sódico, fosfato
 disódico y amoniaco.

[2] Como realización preferida, la formulación farmacéutica del [1] anterior en la que dicho derivado de
 benzamida está representado por la fórmula (3);

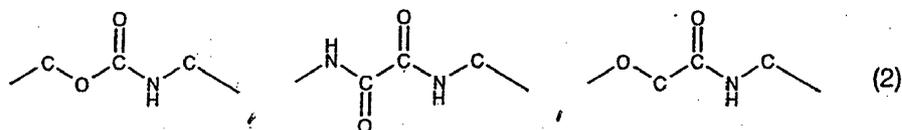


- 25 [3] como una realización preferida, la formulación farmacéutica de [1] o [2] anteriores en los que dicho excipiente
 es D-manitol;
 el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio y talco, el disgregante se selecciona
 30 del grupo que consiste en almidón parcialmente pregelatinizado, carmelosa cálcica y carboximetilalmidón sódico,
 el compuesto amino es uno o más de uno seleccionado del grupo que consiste en tris(hidroximetil)aminometano,
 monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, triisopropanolamina, aminoacetato de
 dihidroxialuminio, arginina, creatinina, glutamato sódico, glicina, L-arginina L-glutamato y carbacol,
 35 y la sustancia básica inorgánica es una o más de una seleccionada del grupo que consiste en carbonato sódico,
 carbonato potásico, carbonato amónico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido sódico, fosfato
 disódico y amoniaco.

[4] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende
 un derivado de benzamida representado por la fórmula (1):



en la que A representa una estructura mostrada por uno cualquiera de la fórmula (2):

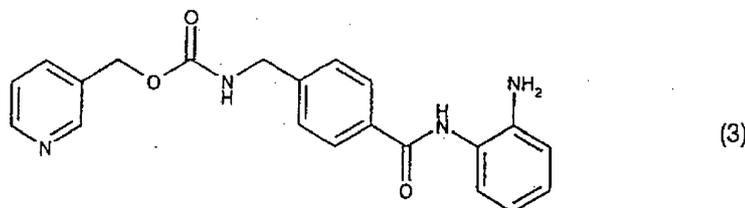


45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 uno o más de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol, dimetilacetamida y polietilenglicol,
 y uno o más de uno seleccionado del grupo que consiste en una sal de ácido orgánico, un compuesto amino y una sustancia básica inorgánica,
 en el que la sal de ácido orgánico es una o más de una seleccionada del grupo que consiste en fumarato monosódico, alginato sódico, deshidroacetato sódico, eritorbato sódico y citrato trisódico,
 el compuesto amino es uno o más de uno seleccionado del grupo que consiste en tris(hidroxi metil)aminometano, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, triisopropanolamina, aminoacetato de dihidroxialuminio, arginina, creatinina, glutamato sódico, glicina, L-arginina L-glutamato y carbacol,
 y la sustancia básica inorgánica es una o más de una seleccionada del grupo que consiste en carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato amónico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido sódico, fosfato disódico y amoniaco,
 en la que el pH de la formulación se ajusta en el intervalo de 7 a 11.

[5] Como realización particularmente preferida, la composición farmacéutica de la [4] anterior, en la que dicho disolvente es polietilenglicol 400.

[6] Como realización preferida, la formulación farmacéutica del [4] o [5] anterior en la que dicho derivado de benzamida está representado por la fórmula (3):



[7] Como realización preferida, la formulación farmacéutica de [1] a [3] anteriores, en la que la formulación es una formulación sólida que comprende gránulos preparados mediante un método de granulación en seco; y

[8] como realización preferida, la formulación farmacéutica de uno cualquiera de [4] a [6] anteriores, en la que la formulación es una formulación líquida y el pH se ajusta dentro del intervalo de 7 a 11.

Realización para llevar a cabo la invención

La presente invención se describirá con mayor detalle a continuación.

Las formulaciones farmacéuticas como se usan en el presente documento generalmente significan las que se han producido formulando uno o más aditivos con un ingrediente activo o ingredientes activos y que se han formulado en formas adecuadas para su uso en varias formas de dosificación de fármacos médicos.

De acuerdo con la presente invención, las formulaciones sólidas, en particular polvos, se pueden producir añadiendo al ingrediente activo uno o más aditivos que no inducen fácilmente descomposición usando un método usado convencionalmente por un experto en la materia. Ejemplos de aditivos que no inducen fácilmente descomposición incluyen: D-manitol como excipiente; almidón parcialmente pregelatinizado, carboximetilalmidón sódico y carmelosa cálcica como disgregante; hidroxipropilcelulosa como aglutinante; estearato de magnesio y talco como lubricante; e hidroxipropilmetilcelulosa como agente de recubrimiento. Se pueden usar uno o más de uno de ellos.

De acuerdo con la presente invención, las formulaciones sólidas, en particular gránulos, comprimidos y cápsulas, se pueden producir mediante un método de granulación en seco en el que se añaden al ingrediente activo aditivos que no inducen fácilmente descomposición, se mezclan en un agitador, tal como un granulador y un mezclador de tipo V, se moldean por compresión mediante un compactador con rodillo después de la mezcla en un agitador y se trituran adicionalmente mediante un molino de polvo para formar de este modo gránulos.

Adicionalmente se pueden obtener gránulos, comprimidos y cápsulas más estables mediante la adición al ingrediente activo de uno o más de uno seleccionados del grupo que consiste en un compuesto amino tal como tris(hidroxi metil)aminometano, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, triisopropanolamina, aminoacetato de dihidroxialuminio, arginina, creatinina, glutamato sódico, glicina, L-arginina L-glutamato y carbacol; y una sustancia básica inorgánica tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de litio, carbonato de estroncio, carbonato amónico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato de litio, bicarbonato de estroncio, carbonato amónico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato de litio, bicarbonato de estroncio, hidróxido sódico, fosfato disódico y amoniaco, y granulando en el método de granulación

en seco.

De acuerdo con la presente invención se pueden producir líquidos estables, jarabes, inyecciones, emulsiones, suspensiones, supositorios, cápsulas blandas cuyos contenidos son líquidos o cápsulas duras cuyos contenidos son líquidos y similares mediante disolución de un ingrediente activo en disolventes que no inducen fácilmente la descomposición del ingrediente activo, tal como propilenglicol, polietilenglicol y dimetilacetamida, usando un método usado convencionalmente por un experto en la técnica.

Se pueden producir líquidos más estables, jarabes, inyecciones, emulsiones, suspensiones, supositorios, cápsulas blandas cuyos contenidos son líquidos o cápsulas duras cuyos contenidos son líquidos y similares mediante disolución en un disolvente de uno o más de un ingrediente, seleccionado del grupo que consiste en una sal de ácido orgánico tal como fumarato monosódico, alginato sódico, deshidroacetato sódico, eritorbato sódico y citrato trisódico; un compuesto amina tal como tris(hidroximetil)aminometano, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, triisopropanolamina, aminoacetato de dihidroxialuminio, arginina, creatinina, glutamato sódico, glicina, L-arginina, L-glutamato y carbacol; una sustancia básica inorgánica tal como carbonato amónico, fosfato disódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de litio, carbonato de estroncio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, bicarbonato de litio, bicarbonato de estroncio, hidróxido sódico y amoníaco, y ajustando el pH en el intervalo de 7 a 11 con un ácido o una base.

Como se usa en el presente documento, ácidos o bases significan bases orgánicas, bases inorgánicas, ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos que se pueden usar como fármacos médicos. Las bases orgánicas significan tris(hidroximetil)aminometano, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, triisopropanolamina, arginina y similares. Bases inorgánicas significan hidróxido sódico, agua amónica, bicarbonato potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato sódico y similares. Ácidos orgánicos significan ácido cítrico, ácido succínico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico y similares. Ácidos inorgánicos significan ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

Con el fin de producir formulaciones liofilizadas, de acuerdo con la presente invención, un ingrediente activo se mezcla con un disolvente conocido convencionalmente tal como uno o más de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua purificada, macrogol, propilenglicol, polisorbato y dimetilacetamida; a una composición resultante se añaden además uno o más de un aditivo seleccionado del grupo que consiste en azúcares; gelatina; dextrina; una sal de ácido orgánico tal como fumarato monosódico, alginato sódico, glutamato sódico, deshidroacetato sódico, eritorbato sódico, citrato trisódico y arginina-glutamato; un compuesto amina tal como tris(hidroximetil)aminometano, agua amónica, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, triisopropanolamina, aminoacetato de dihidroxialuminio, arginina, creatinina, glicina y carbacol; una sustancia básica inorgánica tal como carbonato amónico, fosfato disódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico; y después se ajusta el pH de la composición resultante a de 7 a 11, según se desee, con un ácido o una base, y la composición se liofiliza a presión reducida.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar mediante cualquier método en función de las diversas formas de dosificación, la edad y el sexo del paciente, la gravedad de la enfermedad y otras afecciones. Por ejemplo, comprimidos, píldoras, líquidos, jarabes, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se pueden administrar por vía oral, las inyecciones se pueden administrar por intravenosa de forma individual o en mezcla con un suplemento convencional tal como glucosa y un aminoácido y, según sea necesario, se pueden administrar de forma individual por vía intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. Las formulaciones liofilizadas reconstituidos con disolvente tal como solución salina y agua purificada se pueden administrar por vía intravenosa de forma individual o en mezcla con un suplemento convencional tal como glucosa, un aminoácido y similares y, según sea necesario, se pueden administrar de forma individual por vía intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. Los supositorios se pueden administrar directamente por vía intrarrectal.

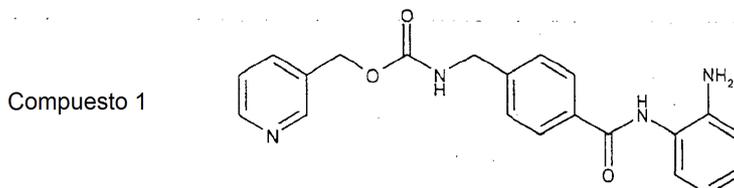
Las dosificaciones de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se seleccionan según sea adecuado en función del método de administración, la edad y el sexo del paciente, la gravedad de la enfermedad y similares. En general, la dosificación diaria de un compuesto ingrediente activo está, preferentemente, en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a 100 mg/kg, y para formulaciones farmacéuticas en la forma de dosificación unitaria preferentemente se incluye un compuesto ingrediente activo en un intervalo de aproximadamente 0,001 a 1.000 mg.

Los derivados de benzamida, ingredientes activos de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden producir mediante un método descrito en, por ejemplo, la publicación de patente japonesa no revisada (kokai) N° 10 - 152462.

Los fármacos médicos como se usan en el presente documento significan, además de agentes anticancerosos, agentes para el tratamiento y/o mejora de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades de la piel, infecciones, enfermedades de los vasos sanguíneos, enfermedades alérgicas, trastornos gastrointestinales, enfermedades hormonales, diabetes mellitus y similares, potenciadores del efecto de la terapia génica, o inmunosupresores.

Ejemplos

La presente invención se explicará a continuación con mayor detalle con referencia al siguiente compuesto, N-(2-aminofenil)-4-[N-(piridin-3-il)metoxicarbonil]aminometil benzamida (compuesto 1) en los Ejemplos y Ejemplos de referencia. No obstante, cabe destacar que la presente invención no está limitada por estos ejemplos de ningún modo.



10 Ejemplo 1.

El compuesto 1 (1 g) se mezcló con 1 g de cada uno de D-manitol, almidón parcialmente pregelatinizado, carmelosa cálcica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio y talco para preparar una formulación en polvo. De un modo similar, se mezclaron lactosa, almidón de maíz, celulosa cristalina, carmelosa, anhídrido de ácido silícico de peso ligero, metasilicato de magnesio aluminio y óxido de titanio para preparar una muestra control comparativa. Después de que estas formulaciones se almacenaran en estado hermético al aire a 60 °C durante 4 semanas y en condiciones abiertas de 40 °C y a una humedad relativa del 75 % durante 3 meses, se sometieron a análisis HPLC. El porcentaje (%) de productos de degradación respecto al ingrediente activo se mostró en la Tabla 1. La formulación en polvo preparada mezclando 1:1 con D-manitol, almidón parcialmente gelatinizado, carmelosa cálcica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio o talco era estable.

Tabla (1): Estabilidad de varios polvos

Aditivo	Condiciones de almacenamiento	
	60 ° C hermética al aire	40 °C HR al 75 % abierto
	4 semanas	3 meses
Muestra control comparativa		
Ninguno	0,18	0,19
Lactosa	0,55	0,44
Almidón de maíz	0,39	0,34
Celulosa cristalina	0,25	0,61
Carmelosa	0,43	0,41
Anhídrido de ácido silícico de peso ligero	5,87	10,01
Metasilicato de aluminio magnesio	17,94	5,45
Óxido de titanio	1,75	0,82
Ejemplo		
D-manitol	0,21	0,21
Almidón parcialmente gelatinizado	0,21	0,34
Carmelosa cálcica	0,30	0,21
Hidroxipropilcelulosa	0,20	0,20
Estearato de magnesio	0,22	0,20
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,27	0,21
Talco	0,36	0,23

Las cifras en la tabla representan la cantidad total (%) de los productos de degradación producidos mediante la descomposición del compuesto 1.

Ejemplo 2.

Las formulaciones farmacéuticas a, b, c, d, e y f mostradas en la Tabla (2) se prepararon en el siguiente procedimiento. Por tanto, el compuesto 1 y D-manitol divididos en 1/8, 2/8 y 5/8 de la cantidad prescrita se añadieron en serie con mezclado usando un granulador para preparar polvos homogéneos. Adicionalmente, se añadió 1/2 de

la cantidad prescrita de estearato de magnesio y se mezcló en un mezclador en forma de V durante 20 minutos, se moldeó por compresión mediante un compactador con rodillo y se trituró adicionalmente mediante un molino de polvo para preparar gránulos. Posteriormente, se añadieron carboximetilalmidón sódico de la cantidad prescrita y 1/2 de la cantidad prescrita de estearato de magnesio y se mezclaron en un mezclador en forma de V, se conformaron en comprimidos mediante una máquina de formación de comprimidos para obtener las muestras a, b, c, d, e y f.

Tabla (2): Formulación para comprimidos (unidad: mg)

Ingrediente/número	Muestra de la presente invención					
	a	b	c	d	e	f
Ingrediente activo	5,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
D-manitol	56,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0
Carboximetilalmidón sódico	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
Estearato de magnesio	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Tris(hidroximetil)aminometano	-	-	0,5	-	-	-
Bicarbonato potásico	-	-	-	0,5	-	-
Carbonato sódico	-	-	-	-	0,5	-
Carbonato potásico	-	-	-	-	-	0,5
Total	65,0	65,0	65,5	65,5	65,5	65,5

Ejemplo de referencia 1.

D-manitol, almidón parcialmente gelatinizado, carmelosa cálcica, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona K30 o similar que sea comparativamente estables cuando se mezcla con el compuesto 1 se granuló de acuerdo con la formulación mostrada en la Tabla (3) mediante el método de granulación en húmedo y se conformó en comprimidos mediante una máquina de formación de comprimidos para obtener las muestras g a i.

Tabla (3): Formulación para comprimidos (unidad: mg)

Ingrediente/número	Muestra		
	g	h	i
Ingrediente activo	1,0	1,0	1,0
D-manitol	40,6	40,6	40,6
Almidón parcialmente gelatinizado	17,4	17,4	17,4
Hidroxipropilcelulosa	2,0	2,0	-
Polivinilpirrolidona	-	-	2,0
Carmelosa cálcica	3,3	-	3,3
Estearato de magnesio	0,7	0,7	0,7
Total	65,0	65,0	65,0

El porcentaje (%) de productos de degradación del compuesto 1 se muestra en la Tabla 4, cuando las muestras obtenidas en el ejemplo 2 y el ejemplo de referencia 1 se almacenaron en condiciones herméticas al aire a 60 °C durante 4 semanas y en condiciones herméticas al aire a 80 °C durante 3 días y después se sometieron a análisis HPLC. Las formulaciones farmacéuticas que contienen 1 mg de un ingrediente activo obtenido mediante el método de granulación en húmedo mostrado en el ejemplo de referencia 1 fueron inestables, ya que produjeron productos de degradación distintos a los hidrolizados, mientras que las muestras de la presente invención mostradas en el ejemplo 2, las formulaciones que contienen 5,0 mg y 1,0 mg, eran estables ya que la producción de productos de degradación permaneció baja.

Tabla (4): Estabilidad de los comprimidos que contienen el compuesto 1

Muestra	Condiciones de almacenamiento			
	Contenido (mg)	60 ° C		80 ° C hermética
		hermética al aire		al aire
		4 semanas (%)		3 días (%)
La muestra de la invención	a	5,0	0,4	0,4
	b	1,0	1,0	1,3
	c	1,0	0,7	0,5

	d	1,0	-	0,4
	e	1,0	-	0,4
	f	1,0	-	0,4
Ejemplo de referencia	g	1,0	4,1	3,0
	h	1,0	4,5	2,1
	i	1,0	5,8	5,3

Las cifras en la tabla representan la cantidad total (%) de los productos de degradación producidos mediante la descomposición del compuesto 1.

5 Ejemplo 3.

El compuesto 1 se disolvió hasta una concentración de 20 mg/ml en propilenglicol o dimetilacetamida para preparar formulaciones líquidas. Como muestras control comparativas, el compuesto 1 se disolvió hasta una concentración de 20 mg/ml en polisorbato 80 o polietilenglicol 400. La Tabla (5) muestra el porcentaje (%) de productos de degradación del compuesto 1 cuando estas formulaciones se almacenaron en condiciones de hermeticidad al aire a 80 °C durante 3 días. Exhibieron una buena estabilidad cuando se disolvieron en propilenglicol o dimetilacetamida.

Tabla (5): Estabilidad cuando se disolvió en varios disolventes

Aditivo	Cantidad de productos de degradación (%)
Polisorbato 80	18,1
Polietilenglicol 400	41,4
Dimetilacetamida	4,1
Propilenglicol	3,6

15 Las cifras en la tabla representan la cantidad total (%) de los productos de degradación producidos mediante la descomposición del compuesto 1.

Ejemplo 4.

20 El compuesto 1 se disolvió hasta una concentración de 20 mg/ml en polietilenglicol 400 para preparar una formulación líquida que se estableció como una muestra control comparativa. A la muestra control comparativa se añadió cada aditivo a una concentración de 0,05 M para preparar la formulación líquida de la presente invención. La Tabla (6) muestra el porcentaje (%) de los productos de degradación de los ingredientes activos cuando estas formulaciones y las muestras control comparativas se almacenaron en condiciones de hermeticidad al aire a 80 °C durante 3 días. La estabilidad se aumentó en las muestras a las que se añadió una sal de ácido orgánico, un compuesto amino o una sustancia básica inorgánica de la presente invención.

30 Tabla (6): Estabilidad de las formulaciones líquidas en las que cada aditivo se mezcló a 0,05 M con el compuesto 1 a 20 mg/ml de polietilenglicol 400 (condiciones de almacenamiento: 80 °C, hermético al aire, periodo de almacenamiento: 3 días)

	Aditivo	Cantidad de productos de degradación (%)	pH
Muestra control comparativa	Ninguno	41,4	5,3
La muestra de la invención	Fumarato sódico	21,6	7,0
	Alginato sódico	23,7	6,7
	Deshidroacetato sódico	13,0	8,6
	Eritorbato sódico	13,2	7,3
	Citrato trisódico	28,2	8,0
	Tris(hidroximetil)aminometano	2,9	10,1
	Monoetanolamina	4,3	11,5
	Dietanolamina	3,9	11,7
	Trietanolamina	9,6	9,4
	Diisopropilamina	4,7	9,9
	Triisopropanolamina	16,5	8,3

ES 2 536 705 T3

Aminoacetato de dihidroxialuminio	7,3	6,4
L-arginina	10,6	11,5
Creatinina	18,6	7,0
Glutamato sódico	23,1	-
Glicina	26,7	-
L-arginina L-glutamato	29,4	6,5
Carbacol	32,3	5,4
Carbonato amónico	3,6	10,7
Fosfato disódico	10,8	7,6
Carbonato sódico	16,8	10,1
Bicarbonato sódico	25,0	6,5
Bicarbonato potásico	15,5	7,0
Amoníaco	4,6	11,7

Las cifras en la tabla representan la cantidad total (%) de los productos de degradación producidos mediante la descomposición del compuesto 1.

5 Ejemplo 5.

Al compuesto 1 disuelto a una concentración de 20 mg/ml en polietilenglicol 400 se añadió un volumen igual de tampón tris(hidroximetil)aminometano 0,1 M del que el pH se varió con ácido clorhídrico o hidróxido sódico para preparar una formulación líquida del compuesto 1 a 10 mg/ml. La Tabla 7 muestra el porcentaje de los productos de degradación del ingrediente activo cuando estas formulaciones se almacenaron en condiciones de hermeticidad al aire a 80 °C durante 3 días. Las muestras de la presente invención de las que el pH se ajustó en el intervalo de 7 a 11 exhibieron una buena estabilidad.

15 Tabla (7): Estabilidad de 10 mg/ml de solución de polietilenglicol 400 del compuesto 1 cuando se varió el pH (condiciones de almacenamiento: 80 °C, hermético al aire, periodo de almacenamiento: 3 días)

pH	Cantidad de productos de degradación (%)
3,8	98,6
13,2	48,8
7,3	11,9
7,7	8,2
8,5	5,8
9,5	5,6
10,1	4,4

Las cifras en la tabla representan la cantidad total (%) de los productos de degradación producidos mediante la descomposición del compuesto 1.

20 Ejemplo 6.

El compuesto 1 se disolvió a una concentración de 20 mg/ml en polietilenglicol 400 u se añadió hidróxido sódico de forma que las varias concentraciones finales pueden ser de 0 mM a 10 mM para preparar formulaciones líquidas. La Tabla 8 muestra el porcentaje de los productos de degradación del ingrediente activo cuando estas formulaciones se almacenaron a cada pH de estas formulaciones y en condiciones de hermeticidad al aire a 80 °C durante 1 día o 7 días. Las muestras de la presente invención de las que el pH se ajustó en el intervalo de aproximadamente 7 a 11 exhibieron una buena estabilidad.

30 Tabla (8): Relación entre pH y estabilidad de las formulaciones líquidas en las que el compuesto 1 se disolvió a 20 mg/ml en polietilenglicol 400 y, después, se añadió hidróxido sódico (condiciones de almacenamiento: 80 °C, hermético al aire, periodo de almacenamiento: 1 día o 7 días)

Concentración de hidróxido sódico (mM)	pH	Cantidad de productos de degradación (%)	
		80 °C - 1 día	80 °C - 7 día
0	5,3	16,0	63,7
0,01	5,9	14,1	60,6

ES 2 536 705 T3

0,1	6,1	14,3	56,0
1,0	7,3	9,7	33,7
2,0	8,9	4,6	12,4
3,0	9,4	5,0	9,8
4,0	10,4	6,0	9,7
5,0	10,8	9,7	11,4
10,0	13,1	71,5	90,6

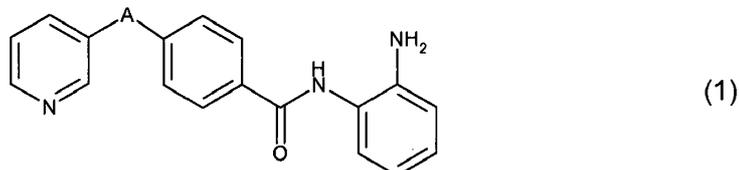
Las cifras en la tabla representan la cantidad total (%) de los productos de degradación producidos mediante la descomposición del compuesto 1.

5 Aplicabilidad industrial

Las formulaciones farmacéuticas que producen pocos productos de degradación y que son lo bastante estables para usar como fármacos médicos se pueden obtener mezclando un derivado de benzamida farmacéuticamente útil o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable con aditivos que no producen fácilmente productos de degradación, mezclando una sal de ácido orgánico, un compuesto amina o una sustancia básica inorgánica, produciendo formulaciones sólidas mediante el método de granulación en seco y, adicionalmente, ajustando el pH de las formulaciones líquidas a de 7 a 11.

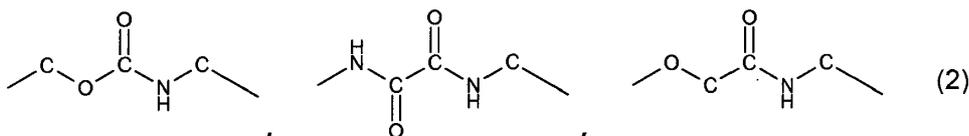
REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende un derivado de benzamida representado por la fórmula (1):



5

en la que A representa una estructura mostrada por uno cualquiera de la fórmula (2):



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
un excipiente seleccionado del grupo que consiste en lactosa, lactosa anhídrido, D-manitol, almidón de maíz y celulosa cristalina,

15

un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y talco,

un disgregante seleccionado del grupo que consiste en almidón parcialmente pregelatinizado, carmelosa cálcica y carboximetilalmidón sódico,

y uno o más de uno seleccionados del grupo que consiste en un compuesto amino y una sustancia básica inorgánica,

20

en donde el compuesto amino es uno o más de uno seleccionados del grupo que consiste en tris(hidroximetil)aminometano, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, triisopropanolamina, aminoacetato de dihidroxialuminio, arginina, creatinina, glutamato sódico, glicina, L-arginina L-glutamato y carbacol,

25

y la sustancia básica inorgánica es una o más de una seleccionadas del grupo que consiste en carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato amónico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido sódico, fosfato disódico y amoniaco.

2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1,

en la que el excipiente es D-manitol,

30

el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio y talco,

el disgregante se selecciona del grupo que consiste en almidón parcialmente pregelatinizado, carmelosa cálcica y carboximetilalmidón sódico,

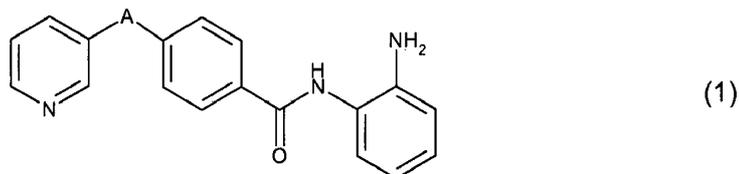
el compuesto amino es uno o más de uno seleccionados del grupo que consiste en tris(hidroximetil)aminometano, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, triisopropanolamina, aminoacetato de dihidroxialuminio, arginina, creatinina, glutamato sódico, glicina, L-arginina L-glutamato y carbacol,

35

y la sustancia básica inorgánica es una o más de una seleccionadas del grupo que consiste en carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato amónico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido sódico, fosfato disódico y amoniaco.

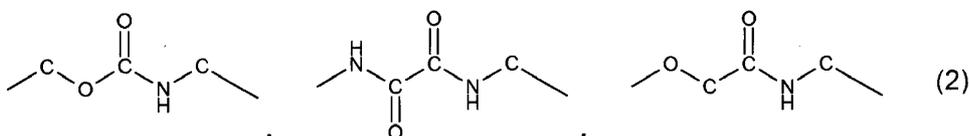
40

3. Una formulación farmacéutica que comprende un derivado de benzamida representado por la fórmula (1):



45

en la que A representa una estructura mostrada por uno cualquiera de la fórmula (2):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

uno o más de un disolvente seleccionados del grupo que consiste en propilenglicol, dimetilacetamida y polietilenglicol,

5 y uno o más de uno seleccionados del grupo que consiste en una sal de ácido orgánico, un compuesto amino y una sustancia básica inorgánica,

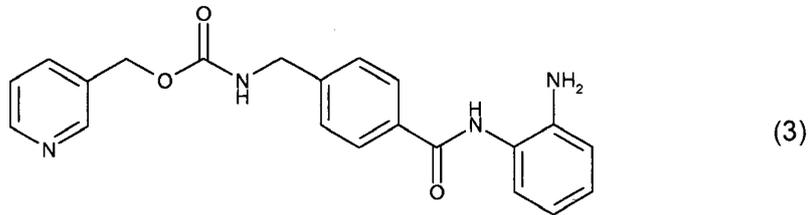
en el que la sal de ácido orgánico es una o más de una seleccionadas del grupo que consiste en fumarato monosódico, alginato sódico, deshidroacetato sódico, eritorbato sódico y citrato trisódico,

10 el compuesto amino es uno o más de uno seleccionados del grupo que consiste en tris(hidroxiometil)aminometano, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, triisopropanolamina, aminoacetato de dihidroxialuminio, arginina, creatinina, glutamato sódico, glicina, L-arginina L-glutamato y carbacol,

y la sustancia básica inorgánica es una o más de una seleccionadas del grupo que consiste en carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato amónico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido sódico, fosfato disódico y amoniaco,

15 en la que el pH de la formulación se ajusta en el intervalo de 7 a 11.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho derivado de benzamida está representado por la fórmula (3):

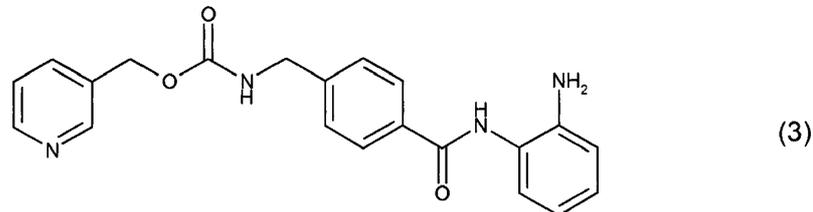


20

5. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende

(i) un derivado de benzamida representado por la fórmula (3):

25



(ii) polietilenglicol 400 como disolvente; y

30 (iii) uno seleccionado del grupo que consiste fumarato monosódico, alginato sódico, deshidroacetato sódico, eritorbato sódico, citrato trisódico, tris(hidroxiometil)aminometano, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, triisopropanolamina, aminoacetato de dihidroxialuminio, L-arginina, creatinina, glutamato sódico, glicina, L-arginina L-glutamato, carbacol, carbonato sódico, carbonato amónico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido sódico, fosfato disódico y amoniaco.