

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2468281

DAL TITOLO:

“COMPOSIZIONE FARMACEUTICA CONTENENTE UN DERIVATO DELLA CHINOLINA”

\*\*\* \*\*

Descrizione

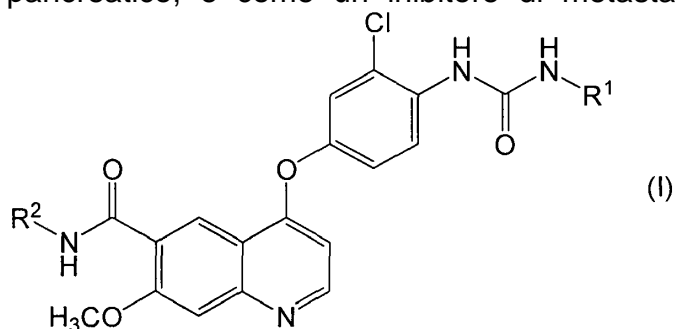
### **Campo tecnico**

**[0001]** La presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica comprendente un derivato della chinolina, utile come farmaco. Più specificamente, la presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica migliorata in dissoluzione di un derivato della chinolina o un suo sale farmaceuticamente accettabile o un suo solvato.

### **Stato dell'arte**

**[0002]** Un derivato della chinolina rappresentato dalla formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile o un suo solvato (indicato nel seguito come derivato della chinolina (I)) è noto per avere un potente effetto inibitore di angiogenesi (Letteratura di brevetti 1) e un effetto inibitore di chinasi c-Kit (Letteratura di brevetti 2) e per essere utile come agente preventivo o terapeutico contro vari tumori come cancro della tiroide, cancro del polmone, melanoma e cancro

pancreatico, e come un inibitore di metastasi contro questi tumori:



in cui  $R^1$  è un atomo di idrogeno, un gruppo alchile  $C_{1-6}$  o un gruppo cicloalchile  $C_{3-8}$ ; e  $R^2$  è un atomo di idrogeno o un gruppo metossi.

**[0003]** Tuttavia, il derivato della chinolina (I) è stato trovato degradare in condizioni di stoccaggio umidificate e riscaldate quando formulato in una composizione farmaceutica. In aggiunta, quando la composizione farmaceutica assorbe umidità, la dissoluzione del derivato della chinolina (I) dalla composizione farmaceutica che è un principio attivo può essere ritardata a causa della gelificazione sulla superficie della composizione. Per superare questi problemi, è stata sviluppata (Letteratura di brevetti 3) una composizione farmaceutica che comprende il derivato della chinolina (I), (1) un composto, del quale una soluzione o sospensione acquosa al 5% (p/p) ha un pH di 8 o più, (2) acido silicilico, suo sale o suo solvato, e/o (3) uno o più selezionati dal gruppo consistente in ossido di magnesio, ossido di calcio, carbonato di sodio, idrogenofosfato di disodio, citrato di sodio, idrogenofosfato di dipotassio, acetato di sodio, idrogenocarbonato di sodio e idrossido di sodio.

## **Lista delle citazioni**

### **Letteratura di brevetti**

**[0004]** Letteratura di brevetti 1: WO 2002/32872

Letteratura di brevetti 2: WO 2004/080462

Letteratura di brevetti 3: WO 2006/030826

### **Sommario dell'invenzione**

#### **Problema tecnico**

**[0005]** Tuttavia, si desiderava lo sviluppo di una composizione farmaceutica ulteriormente eccellente nella dissoluzione del derivato della chinolina (I). Perciò, la presente invenzione mira a fornire una composizione farmaceutica che sia eccellente in dissoluzione del derivato della chinolina (I) che si mantiene anche dopo lungo tempo in stoccaggio.

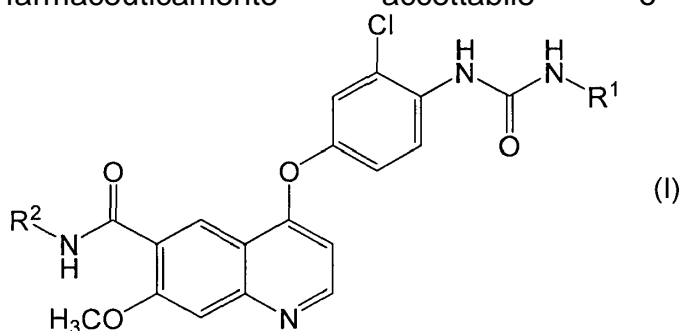
#### **Soluzione al problema**

**[0006]** I presenti inventori hanno intensamente studiato al fine di risolvere i problemi precedenti e sorprendentemente hanno scoperto che la configurazione seguente può risolvere i problemi e hanno completato la presente invenzione.

Nello specifico, la presente invenzione fornisce ciò che segue nei punti da <1> a <8>.

[1] Una composizione farmaceutica comprendente:

(1) un composto rappresentato dalla formula (I) o suo sale farmaceuticamente accettabile o suo solvato:



in cui R<sup>1</sup> è un atomo di idrogeno, un gruppo alchile C<sub>1-6</sub> o un gruppo cicloalchile C<sub>3-8</sub>; e R<sup>2</sup> rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo metossi;

(2) un carbonato di metalli alcalino-terrosi; e

(3) un agente disintegrante.

[2] La composizione secondo [1], in cui il sale di metalli alcalino terrosi è un carbonato di magnesio o un carbonato di calcio.

[3] La composizione secondo [1], in cui l'agente disintegrante è sodio carmellosio, calcio carmellosio, sodio carbossimetil amido, sodio croscarmellosio, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione o crospovidone.

[4] La composizione secondo una qualsiasi da [1] a [3], in cui R<sup>1</sup> è un atomo di idrogeno, un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo n-propile o un gruppo ciclopropile.

[5] La composizione secondo una qualsiasi da [1] a [4], in cui R<sup>1</sup> è un gruppo ciclopropile.

[6] La composizione secondo una qualsiasi da [1] a [5], in cui R<sup>2</sup> è un atomo di idrogeno.

[7] La composizione secondo una qualsiasi da [1] a [6], in cui il sale farmaceuticamente accettabile è cloridrato, bromidrato, p-toluensolfonato, solfato, metansolfonato etanosolfonato.

[8] La composizione secondo una qualsiasi da [1] a [7], in cui il composto rappresentato dalla formula (I) è 4-(3-cloro-4-(ciclopropilamminocarbonil)amminofenossi)-7-metossi-6-chinolincarbossammide metansolfonato.

### **Effetti vantaggiosi dell'invenzione**

**[0007]** La composizione farmaceutica della presente invenzione è eccellente nella dissoluzione del derivato della chinolina (I), che un agente principale, ed è anche eccellente nell'assorbimento in un organismo vivente. La composizione farmaceutica è anche una composizione farmaceutica che si mantiene anche dopo stoccaggio a lungo termine.

### **Breve descrizione dei disegni**

**[0008]** Fig. 1 mostra i profili di dissoluzione del composto A dalle composizioni farmaceutiche ottenute negli Esempi da 4 a 6 e nell'Esempio comparativo 1.

Fig. 2 mostra i profili di dissoluzione del composto A dalle composizioni farmaceutiche ottenute negli Esempi da 7 a 9 e nell'Esempio comparativo 2.

Fig. 3 mostra gli schemi di dissoluzione del composto A dalle composizioni farmaceutiche ottenute negli Esempi da 10 a 12 e nell'Esempio comparativo 3.

Fig. 4 mostra i profili di dissoluzione del composto A dalle composizioni farmaceutiche ottenute negli Esempi da 13 a 15 e nell'Esempio comparativo 4.

Fig. 5 mostra i profili di dissoluzione del composto A dalle composizioni farmaceutiche ottenute negli Esempi da 16 a 17 e nell'Esempio comparativo 5.

Fig. 6 mostra i profili di dissoluzione del composto A dalle composizioni farmaceutiche ottenute nell'Esempio 18 e negli Esempi comparativi da 7 a 8.

Fig. 7 mostra i profili di dissoluzione del composto A dalle composizioni farmaceutiche ottenute nell'Esempio 19 e dagli Esempi comparativi da 9 a 10.

### **Descrizione delle forme di realizzazione**

**[0009]** La composizione farmaceutica della presente invenzione significa una composizione comprendente il derivato della chinolina (I) un carbonato di metalli alcalino terrosi e un agente disintegrante come ingredienti fondamentali. Un rapporto di miscelazione del derivato della chinolina (I) e del carbonato di metalli alcalino terrosi è, ma non è limitato a, normalmente 1:0,5 a 50, preferibilmente 1:1 a 25, in modo ulteriormente preferito 1:2 a 12,5.

**[0010]** In aggiunta, la proporzione di miscelazione del derivato della chinolina (I) in relazione al peso totale della composizione farmaceutica (escludendo un involucro a capsula) è normalmente da 0,25 a 50 % in peso, preferibilmente da 0,5 a 25 % in peso, in modo ulteriormente preferito da 1 a 12,5 % in peso.

**[0011]** Una proporzione di miscelazione del carbonato di metalli alcalino terrosi in relazione al peso totale della composizione farmaceutica è normalmente da 1 a 60 % in peso, preferibilmente da 5 a 50 % in peso, in modo ulteriormente preferito da 10 a 40 % in peso. Almeno un carbonato di metalli alcalino terrosi della presente invenzione può essere incluso nella composizione farmaceutica, o anche due o più carbonati di metalli alcalino terrosi possono essere inclusi.

**[0012]** Una forma farmaceutica della composizione farmaceutica significa specificamente una preparazione solida come granuli, granuli fini, compresse o capsule, ecc. È preferibile granuli fini, granuli o capsule piene di granuli fini o granuli.

**[0013]** Il derivato della chinolina (I) è un composto divulgato nel documento WO 2002/32872. Un derivato della chinolina (I) preferibile è un derivato della chinolina o suo sale farmaceuticamente accettabile o suo solvato selezionato dal gruppo consistente in 4-(3-cloro-4-(ciclopropilamminocarbonil)amminofenossi)-7-metossi-6-chinolincarbossammide, 4-(3-cloro-4-(metilamminocarbonil)amminofenossi)-7-metossi-6-

chinolincarbossammide 4-(3-cloro-4-  
 (etilamminocarbonil)amminofenossi)-7-metossi-6-  
 chinolincarbossammide, N6-metossi-4-(3-cloro-4-  
 (((etilammino)carbonil)ammino)fenossi)-7-metossi-6-  
 chinolincarbossammide, 4-(3-cloro-4-(1-  
 propilamminocarbonil)amminofenossi)-7-metossi-6-  
 chinolincarbossammide, N6-metossi-4-(3-cloro-4-  
 (((ciclopropilammino)carbonil)ammino)fenossi)-7-metossi-6-  
 chinolincarbossammide e N6-metossi-4-(3-cloro-4-  
 (((etilammino)carbonil)ammino)fenossi)-7-metossi-6-  
 chinolincarbossammide.

**[0014]** Un derivato della chinolina (I) più preferibile è un  
 derivato della chinolina o suo sale farmacologicamente accettabile o  
 suo solvato selezionato dal gruppo consistente in 4-(3-cloro-4-  
 (metilamminocarbonil)amminofenossi)-7-metossi-6-  
 chinolincarbossammide, 4-(3-cloro-4-  
 (etilamminocarbonil)amminofenossi)-7-metossi-6-  
 chinolincarbossammide, 4-(3-cloro-4-  
 (ciclopropilamminocarbonil)amminofenossi)-7-metossi-6-  
 chinolincarbossammide, N6-metossi-4-(3-cloro-4-  
 (((ciclopropilammino)carbonil)ammino)fenossi)-7-metossi-6-  
 chinolincarbossammide e N6-metossi-4-(3-cloro-4-  
 (((etilammino)carbonil)ammino)fenossi)-7-metossi-6-  
 chinolincarbossammide.

**[0015]** Un derivato della chinolina (I) particolarmente preferibile è 4-(3-cloro-4-(ciclopropilamminocarbonil)amminofenossi)-7-metossi-6-chinolincarbossammide o suo sale farmacologicamente accettabile o suo solvato.

**[0016]** Il sale farmaceuticamente accettabile della presente invenzione significa cloridrato, bromidrato, p-toluensolfonato, solfato, metansolfonato o etansolfonato. È preferibilmente il metansolfonato.

**[0017]** Il solvato della presente invenzione significa idrato, dimetil solfossido solvato o solvato di acido acetico.

**[0018]** Il derivato della chinolina (I) è preferibilmente un cristallo di un sale di 4-(3-cloro-4-(ciclopropilamminocarbonil)amminofenossi)-7-metossi-6-chinolincarbossammide o un suo solvato divulgato nel documento WO 2005/063713. Un derivato della chinolina (I) particolarmente preferito è il cristallo di forma C di 4-(3-cloro-4-(ciclopropilamminocarbonil)amminofenossi)-7-metossi-6-chinolincarbossammide metansolfonato.

**[0019]** Il derivato della chinolina (I) è utile come un agente preventivo o terapeutico contro vari tumori e come un inibitore di metastasi contro i tumori. Esempi dei tumori contro cui il derivato della chinolina (I) è efficace includono cancro della tiroide, carcinoma polmonare non a piccole cellule, melanoma, cancro laringiofaringeo, cancro esofageo, cancro gastrico, cancro coloretale, carcinoma epatocellulare, carcinoma a cellule renali, cancro pancreatico, cancro della vescica, cancro della mammella, cancro uterino, cancro ovarico,

cancro della prostata, cancro del testicolo, cancro stomale gastrointestinale, sarcoma, sarcoma osteogenico, angioma, linfoma maligno, leucemia mieloide, neuroma e neuroglioma.

**[0020]** Il carbonato di metalli alcalino terrosi della presente invenzione include carbonato di berillio, carbonato di magnesio, carbonato di calcio, carbonato di stronzio e carbonato di bario. È preferibilmente carbonato di magnesio o carbonato di calcio.

**[0021]** Anche un agente disintegrante è incluso nella composizione farmaceutica della presente invenzione. Un tale agente disintegrante include amido di mais, amido parzialmente pregelatinizzato, idrossipropilamido, carmellosa, sodio carmellosa, calcio carmellosa, sodio carbossimetil amido, sodio croscarmellosa, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione e crospovidone. È preferibilmente il sodio croscarmellosa, la idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione o il crospovidone.

**[0022]** La composizione farmaceutica della presente invenzione può essere preparata mediante un metodo noto come un metodo descritto nelle Regole generali per le preparazioni nella Farmacopea giapponese, quindicesima edizione.

**[0023]** Ad esempio, nel caso del granulato, è possibile aggiungere un eccipiente, un legante, un agente disintegrante, un solvente, o simili al derivato della chinolina (I) quando necessario, per eseguire granulazione per agitazione, granulazione per estrusione, granulazione per burattatura, granulazione a letto fluidizzato,

granulazione spray o simili, e per prepararlo. È anche accettabile che sia rivestito con un agente atomizzante contenente il derivato della chinolina (I) e un additivo come amido di mais, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, metilcellulosa o polivinilpirrolidone mentre si spruzza acqua o una soluzione di un legante come saccarosio, idrossipropilcellulosa o idrossipropilmetilcellulosa su un materiale di nucleo come un granulato sferico di saccarosio purificato, un granulato sferico di lattosio/cellulosa cristallina, un granulato sferico di saccarosio/amido o una cellulosa cristallina granulare. È anche accettabile eseguire dimensionamento e fresatura quando necessario.

**[0024]** È anche possibile aggiungere ulteriormente, quando necessario, un eccipiente, un legante, un agente disintegrante, un lubrificante, un agente antiossidante, un correttivo, un agente colorante, un agente aromatizzante, o simili al granulato preparato in questo modo e compprimerlo in una compressa. Un eccipiente necessario può essere aggiunto al derivato della chinolina (I) per comprimere direttamente la miscela in una compressa. È anche possibile riempire una capsula con il derivato della chinolina (I) aggiunto a/miscelato con il granulato o con un eccipiente come lattosio, saccarosio, glucosio, amido, cellulosa microcristallina, glycyrrhiza in polvere, mannitolo, fosfato di calcio o solfato di calcio.

**[0025]** Esempi dell'eccipiente includono lattosio, saccarosio, glucosio, fruttosio, amido, amido di patate, amido di mais, amido di

frumento, amido di riso, cellulosa cristallina, cellulosa microcristallina, glycyrrhiza in polvere, mannitolo, eritritolo, maltitolo, sorbitolo, trealosio, anidride silicica, silicato di calcio, idrogenocarbonato di sodio, fosfato di calcio, fosfato di calcio anidro e solfato di calcio.

**[0026]** Esempi del legante includono gelatina, amido, gomma arabica, gomma adragante, carbossimetilcellulosa, idrossipropilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, polivinilpirrolidone, metilcellulosa, amido parzialmente pregelatinizzato, amido pregelatinizzato, alcol polivinilico, arginina di sodio, pullulano e glicerina.

**[0027]** Esempi dell'agente disintegrante includono amido di mais, amido parzialmente pregelatinizzato, idrossipropilamido, carmellosa, sodio carmellosa, calcio carmellosa, sodio carbossimetil amido, sodio croscarmellosa, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione e crospovidone.

**[0028]** Esempi del lubrificante includono magnesio stearato, acido stearico, stearato di calcio, stearil fumarato di sodio, talco e macrogol.

**[0029]** Esempi dell'agente antiossidante includono ascorbato di sodio, L-cisteina, solfito di sodio, tocoferolo e lecitina di soia.

**[0030]** Esempi del correttivo includono acido citrico, acido ascorbico, acido tartarico, acido malico, aspartame, acesulfame potassio, taumatina, saccarina sodica, glicirizzinato di dipotassio, glutammato di sodio, 5'-inosinato sodico e 5'-guanilato sodico.

**[0031]** Esempi dell'agente colorante includono titanio, ossido, sesquiossido di ferro, giallo sesquiossido di ferro, cocciniglia, carminio, riboflavina, giallo alimentare N. 5 e blu alimentare N. 2.

**[0032]** Esempi dell'agente aromatizzante includono olio di limone, olio d'arancia, mentolo, olio di menta piperita, borneolo e aromatizzante alla vaniglia.

### **Esempi**

**[0033]** La presente invenzione sarà descritta in maggiore dettaglio in seguito in riferimento agli esempi.

### **[0034] Esempi da 1 a 3**

Granulazione a umido è stata eseguita con acqua purificata come solvente usando un granulatore ad alta velocità (denominazione dell'apparecchiatura: FM-VG-10, prodotto da Powrex Corporation) con il cristallo con forma C di 4-(3-cloro-4-(ciclopropilamminocarbonil)amminofenossi)-7-metossi-6-chinolincarbossammide metansolfonato (da qui definito composto A), D-mannitolo (denominazione commerciale: Mannitol, Merck), carbonato di calcio precipitato (denominazione commerciale: Whiton F, Shiraishi Calcium), idrossipropilcellulosa (HPC-L, Nippon Soda), idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione (denominazione commerciale: L-HPC (LH-21), Shin-Etsu Chemical) e cellulosa microcristallina (denominazione commerciale: Ceolus PH-101, Asahi Kasei Chemicals) secondo le proporzioni di formulazione nella tabella 1. I granuli di cui un contenuto di umidità è stato ridotto a essere meno

del 2% mediante ulteriore essiccazione sono stati dimensionati usando un setaccio (denominazione dell'apparecchiatura: Power Mill P-04S, prodotto da Showa Giken KK) in modo che i loro diametri granulari fossero minori di 1 mm. Poi, cellulosa microcristallina (denominazione commerciale: Ceolus PH-102, Asahi Kasei Chemicals) e talco (denominazione commerciale: Hi-Filler 17, Iwai Chemicals Company) sono stati miscelati ai granuli dimensionati secondo le proporzioni di formulazione nella tabella 1, e la miscela è stata accuratamente miscelata usando un agitatore a diffusione (di tipo a rotazione) (denominazione commerciale: 10L/20L Exchange-type Tumbler Mixer, prodotto da Toyo Packing Corporation). Capsule dure di dimensione #4 sono state riempite con 100 mg dei granuli risultanti per preparare le capsule contenenti il composto A.

**[0035]** [Tabella 1]

	Es. 1	Es. 2	Es. 3
Composto A	1,25	5	12,5
Carbonato di calcio precipitato	33	33	33
D-mannitolo	19,75	16	8,5
Idrossipropilcellulosa	3	3	3
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione	25	25	25
Cellulosa microcristallina (PH-101)	10	10	10
Cellulosa microcristallina (PH-102)	5	5	5

	Es. 1	Es. 2	Es. 3
Talco	3	3	3
Totale	100	100	100
Unità: % in peso			

**[0036] Esempi da 4 a 9, esempi comparativi da 1 a 2**

Il composto A, carbonato di calcio precipitato, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione, D-mannitolo e talco sono stati accuratamente miscelati usando un mortaio e un pestello secondo le proporzioni di formulazione nella Tabella 2 e Tabella 3. Capsule dure di dimensione #3 sono state riempite con 100 mg delle miscele risultanti per preparare le capsule negli esempi da 4 a 9. Capsule negli Esempi Comparativi da 1 a 2, che non contenevano carbonato di calcio precipitato, sono anche state preparate mediante lo stesso metodo.

**[0037] [Tabella 2]**

	Es. Comp. 1	Es. 4	Es. 5	Es. 6
Composto A	5	5	5	5
Carbonato di calcio precipitato	0	5	10	20
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione	30	25	20	10
D-mannitolo	62	62	62	62
Talco	3	3	3	3

	Es. Comp. 1	Es. 4	Es. 5	Es. 6
Totale	100	100	100	100
Unità: % in peso				

**[0038] [Tabella 3]**

	Es. Comp. 2	Es. 7	Es. 8	Es. 9
Composto A	20	20	20	20
Carbonato di calcio precipitato	0	5	10	20
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione	30	25	20	10
D-mannitolo	47	47	47	47
Talco	3	3	3	3
Totale	100	100	100	100
Unità: % in peso				

**[0039] Esempio di prova 1**

Le dissoluzioni del composto A nelle capsule negli esempi da 4 a 9 e negli esempi comparativi da 1 a 2 sono state esaminate secondo il saggio di dissoluzione (il metodo a paletta, mezzo di prova: soluzione JP1) descritto nella Farmacopea giapponese, quindicesima edizione. Come risultato, le dissoluzioni del composto A nelle capsule negli esempi comparativi da 1 a 2 in cui non è stato miscelato carbonato di calcio, erano insufficienti. Al contrario, le dissoluzioni del composto A

nelle capsule negli esempi da 4 a 9 in cui è stato miscelato carbonato di calcio, erano buone (Fig. 1 e Fig. 2).

**[0040] Esempi da 10 a 15, esempi comparativi da 3 a 4**

Il composto A, carbonato di magnesio (Kyowa Chemical Industry), idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione, D-mannitolo e talco sono stati accuratamente miscelati usando un mortaio e un pestello secondo le proporzioni di formulazione nella Tabella 4 e Tabella 5. Capsule dure di dimensione #3 sono state riempite con 100 mg delle miscele risultanti per preparare le capsule negli esempi da 10 a 15. Capsule negli Esempi Comparativi da 3 a 4, che non contenevano carbonato di calcio precipitato, sono anche stato preparati mediante lo stesso metodo.

**[0041] [Tabella 4]**

	Es. Comp. 3	Es. 10	Es. 11	Es. 12
Composto A	5	5	5	5
Carbonato di magnesio	0	5	10	20
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione	30	25	20	10
D-mannitolo	62	62	62	62
Talco	3	3	3	3
Totale	100	100	100	100
Unità: % in peso				

**[0042]** [Tabella 5]

	Es. Comp. 4	Es. 13	Es. 14	Es. 15
Composto A	20	20	20	20
Carbonato di magnesio	0	5	10	20
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione	30	25	20	10
D-mannitolo	47	47	47	47
Talco	3	3	3	3
Totale	100	100	100	100
Unità: % in peso				

**[0043] Esempio di prova 2**

Le dissoluzioni del composto A nelle capsule negli esempi da 10 a 15 e negli esempi comparativi da 3 a 4 sono state esaminate mediante lo stesso metodo dell'esempio di prova 1. Le dissoluzioni del composto A nelle capsule negli esempi comparativi da 3 a 4 in cui non è stato miscelato carbonato di magnesio, erano insufficienti. Al contrario, le dissoluzioni del composto A nelle capsule negli esempi da 10 a 15 in cui è stato miscelato carbonato di magnesio, erano buone (Fig. 3 e Fig. 4).

**[0044] Esempi da 16 a 17, esempi comparativi da 5 a 6**

Acqua purificata è stata aggiunta al composto A, carbonato di calcio precipitato o carbonato di magnesio, idrossipropilcellulosa e

sodio croscarmellosso (denominazione commerciale: Ac-Di-Sol, Asahi Kasei Chemicals) per eseguire la granulazione usando un mortaio e un pestello, seguita dal dimensionamento dei granuli essiccati così che i loro diametri granulari erano minori di 1 mm. Poi, cellulosa microcristallina (denominazione commerciale: Ceolus PH-102, Asahi Kasei Chemicals), idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione e talco (denominazione commerciale: Hi-Filler 17, Iwai Chemicals Company) sono stati aggiunti ai granuli dimensionati secondo le proporzioni di formulazione nella tabella 6, e la miscela è stata accuratamente miscelata. Capsule dure di dimensione #4 sono state riempite con 100 mg delle miscele risultanti per preparare le capsule negli esempi da 16 a 17. Capsule negli esempi comparativi da 5 a 6, che non contenevano né carbonato di calcio precipitato né carbonato di magnesio ma contenevano mannitolo o talco come sostituti, sono state similmente preparate secondo le proporzioni di formulazione nella tabella 7.

**[0045]** [Tabella 6]

	Es. 16	Ex.17
Composto A	10	10
Carbonato di calcio precipitato	15	0
Carbonato di magnesio	0	15
Idrossipropilcellulosa	2	2
Sodio croscarmellosso	10	10

	Es. 16	Ex.17
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione	20	20
Cellulosa microcristallina (PH-102)	41	41
Talco	2	2
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
Unità: % in peso		

**[0046] [Tabella 7]**

	Es. Comp. 5	Es. Comp. 6
Composto A	10	10
Mannitolo	15	0
Talco	0	15
Idrossipropilcellulosa	2	2
Sodio croscarmellosso	10	10
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione	20	20
Cellulosa microcristallina (PH-102)	41	41
Talco	2	2
<b>Totale</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
Unità: % in peso		

**[0047] Esempio di prova 3**

Le dissoluzioni del composto A nelle capsule negli esempi da 16 a 17 e nell'esempio comparativo 5 sono state esaminate mediante lo stesso metodo dell'esempio di prova 1. La dissoluzione del composto A nella capsula nell'esempio comparativo 5 in cui non è stato miscelato né carbonato di calcio né carbonato di magnesio, erano insufficienti. Al contrario, le dissoluzioni del composto A nelle capsule negli esempi da 16 a 17 in cui è stato miscelato carbonato di calcio o carbonato di magnesio, erano buone (Fig. 5).

**[0048] Esempio di prova 4**

Le capsule negli esempi da 16 a 17 e nell'esempio comparativo 6 sono state stoccate per 1 settimana in un sistema aperto in un ambiente a una temperatura di 60°C e un'umidità relativa del 75%, seguito dal determinare la produzione dei degradatori con cromatografia liquida ad alta prestazione. Nella formulazione a capsule nell'esempio comparativo 6, in cui non sono stati miscelati né carbonato di calcio né carbonato di magnesio, la quantità dei degradatori è aumentata. Al contrario, nelle capsule negli esempi da 16 a 17, in cui è stato miscelato carbonato di calcio o carbonato di magnesio, non è stato osservato un aumento dei degradatori (Tabella 8).

**[0049] [Tabella 8]**

	Degradatori (%)	Composto A quantificato (%)
Composto A (Iniziale)	1,61%	98,38%
Es. Comp. 6	1,92%	98,08%

	Degradatori (%)	Composto A quantificato (%)
Es. 16	1,50%	98,50%
Es. 17	1,57%	98,44%

**[0050] Esempi da 18 a 19, esempi comparativi da 7 a 10**

I rispettivi ingredienti sono stati miscelati secondo le formulazioni delle tabelle 9 e 10 mediante lo stesso metodo degli esempi da 4 a 9 e degli esempi comparativi da 1 a 2. Capsule dure di dimensione #3 sono state riempite con 100 mg delle miscele risultanti per preparare le capsule negli esempi da 18 a 19 e negli esempi comparativi da 7 a 10.

**[0051] [Tabella 9]**

	Es. 18	Es. Comp. 7	Es. Comp. 8
Composto A	20	20	20
Carbonato di calcio precipitato	10	0	0
Ossido di calcio	0	10	0
Idrossido di calcio	0	0	10
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione	20	20	20
D-mannitolo	47	47	47
Talco	3	3	3
Totale	100	100	100

	Es. 18	Es. Comp. 7	Es. Comp. 8
Unità: % in peso			

**[0052] [Tabella 10]**

	Es. 19	Es. Comp. 9	Es. Comp. 10
Composto A	20	20	20
Carbonato di magnesio	10	0	0
Ossido di magnesio	0	10	0
Idrossido di magnesio	0	0	10
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione	20	20	20
D-mannitolo	47	47	47
Talco	3	3	3
Totale	100	100	100
Unità: % in peso			

**[0053] Esempio di prova 5**

Le dissoluzioni del composto A nelle capsule negli esempi da 18 a 19 e negli esempi comparativi da 7 a 10 sono state esaminate mediante lo stesso metodo dell'esempio di prova 1. Come risultato, le dissoluzioni del composto A nelle capsule negli esempi comparativi da 7 a 10 in cui non è stato miscelato ossido di calcio, idrossido di calcio, ossido di magnesio o idrossido di magnesio, erano insufficienti. Al

contrario, le dissoluzioni del composto A nelle capsule negli esempi da 18 a 19 in cui è stato miscelato carbonato di calcio o carbonato di magnesio, erano buone (Fig. 6 e Fig. 7).

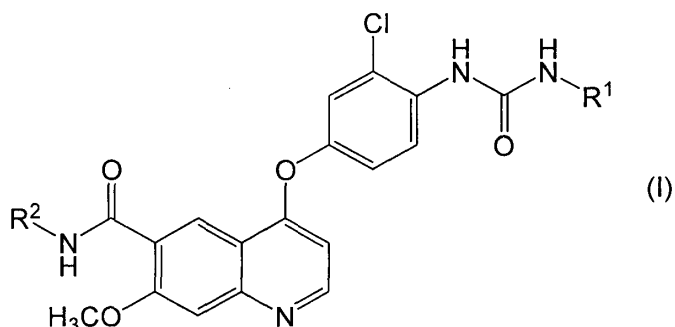
### **Applicabilità industriale**

**[0054]** La composizione farmaceutica della presente invenzione è eccellente in dissoluzione del derivato della chinolina e anche in stabilità, ed è perciò utile come farmaco per la prevenzione o il trattamento di un tumore.

## RIVENDICAZIONI

### 1. Composizione farmaceutica comprendente

(1) un composto rappresentato dalla formula (I) o suo sale farmaceuticamente accettabile o suo solvato:



in cui R<sup>1</sup> è un atomo di idrogeno, un gruppo alchile C<sub>1-6</sub> o un gruppo cicloalchile C<sub>3-8</sub>; e R<sup>2</sup> rappresenta un atomo di idrogeno o un gruppo metossi;

(2) un carbonato di metalli alcalino-terrosi; e

(3) un agente disintegrante.

2. Composizione secondo la rivendicazione 1, in cui il carbonato di metalli alcalino terrosi è carbonato di magnesio o carbonato di calcio.

3. Composizione secondo la rivendicazione 1, in cui l'agente disintegrante è sodio carmellosso, calcio carmellosso, sodio carbossimetil amido, sodio croscarmellosso, idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione o crospovidone.

4. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui R<sup>1</sup> è un atomo di idrogeno, un gruppo metile, un gruppo etile, un gruppo n-propile o un gruppo ciclopropile.

5. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui R<sup>1</sup> è un gruppo ciclopropile.

6. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui R<sup>2</sup> è un atomo di idrogeno.

7. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui il sale farmaceuticamente accettabile è cloridrato, bromidrato, p-toluensolfonato, solfato, metansolfonato o etansolfonato.

8. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui il composto rappresentato dalla formula (I) è 4-(3-cloro-4-(ciclopropilamminocarbonil)amminofenossi)-7-metossi-6-chinolincarbossammide metansolfonato.

\*\*\* \*\*

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede

## **LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI**

### **TAVOLE 1-7/7**

Figure 1-7

“Dissolution rate (%)” = Tasso di dissoluzione (%)

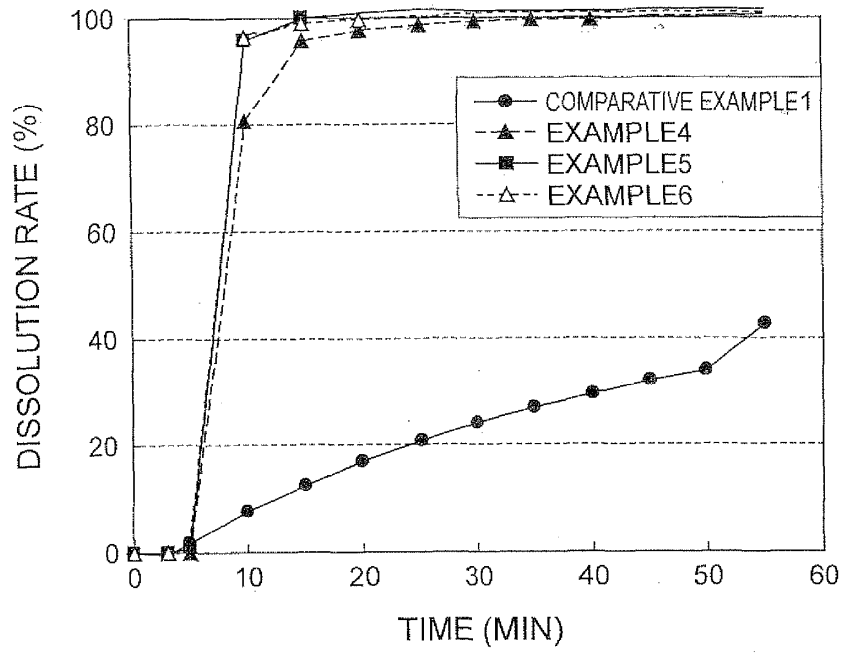
“Tempo (Min)” = Tempo (min)

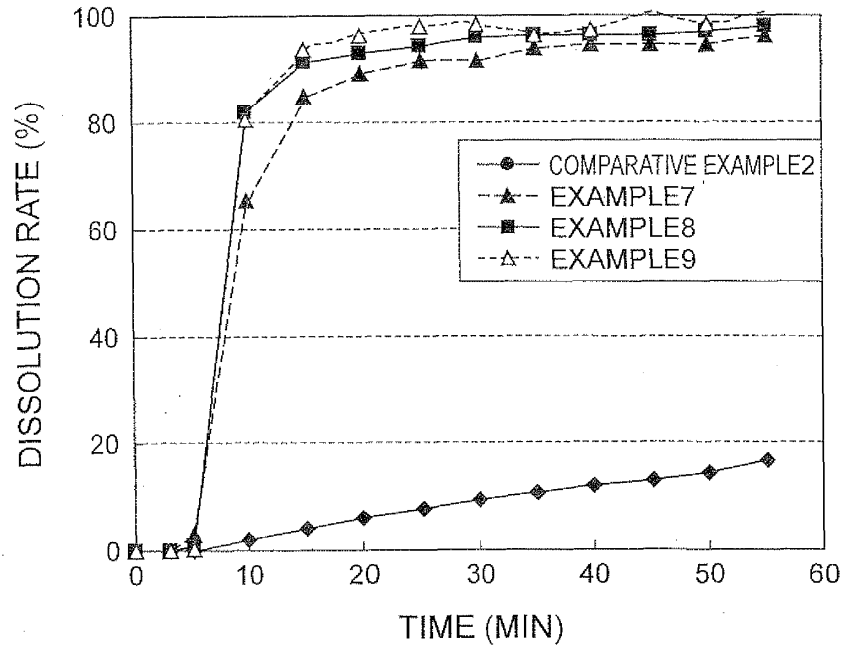
“Comparative Example” = Esempio comparativo

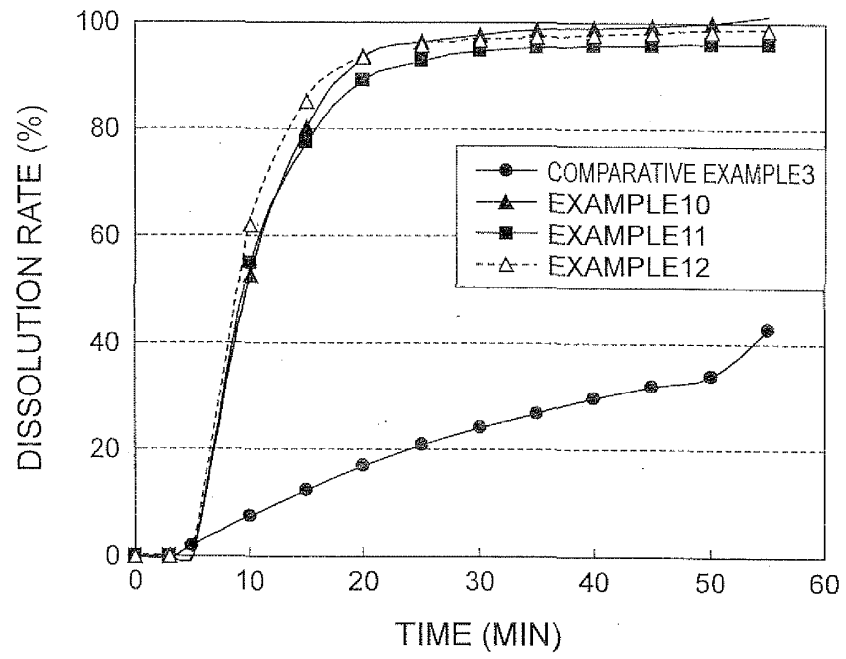
“Example” = Esempio

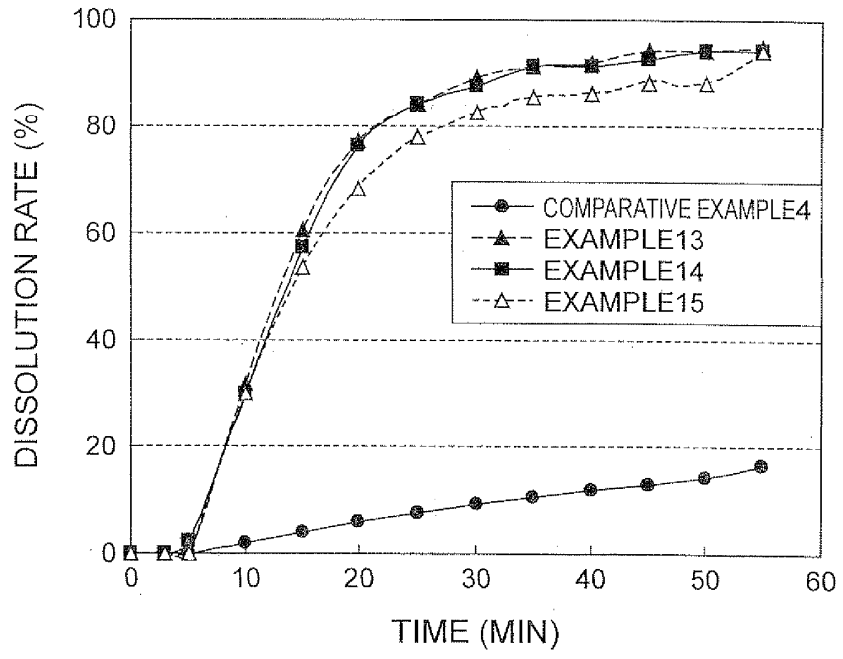
\*\*\* \*\*

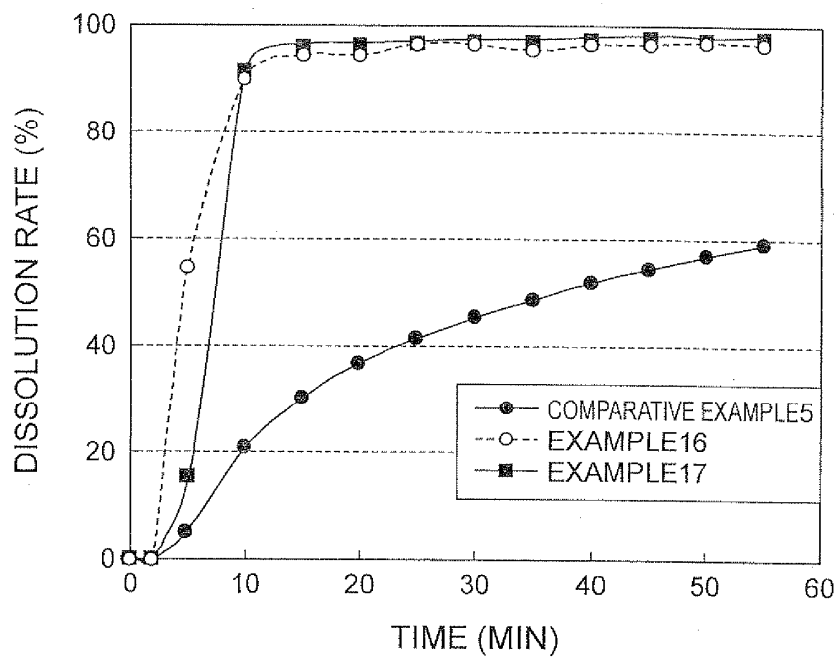
Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede

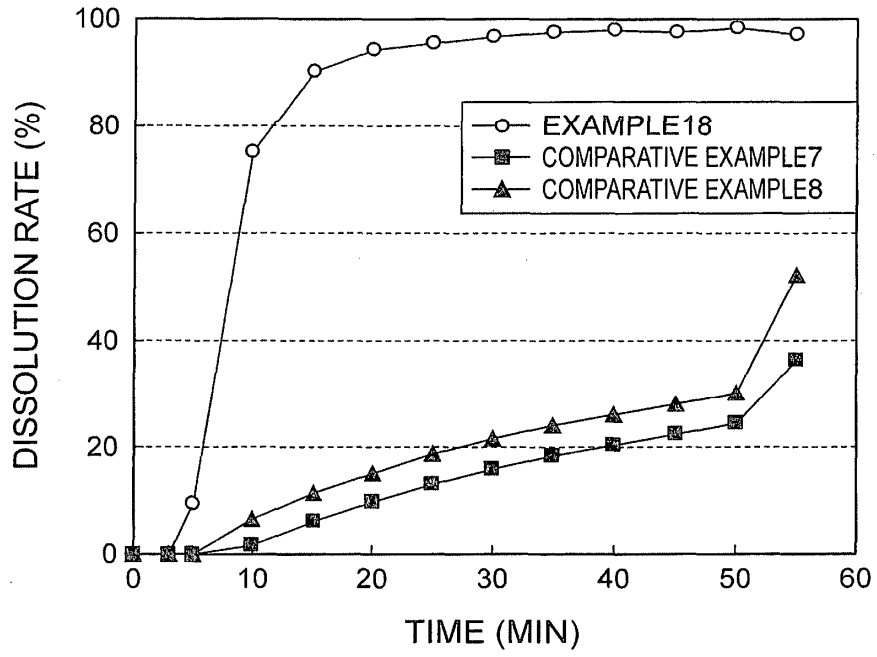
**Fig.1**

**Fig.2**

**Fig.3**

**Fig.4**

**Fig.5**

**Fig.6**

**Fig.7**