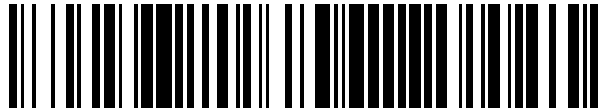


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 797**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2010 E 10809938 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2468281**

54 Título: **Composición farmacéutica con contenido en un derivado de quinolina**

30 Prioridad:

**19.08.2009 JP 2009190145**

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

**29.03.2016**

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)  
6-10, Koishikawa 4-chome Bunkyo-ku  
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**BANDO, MASASHI**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

Observaciones :

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

**ES 2 564 797 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**

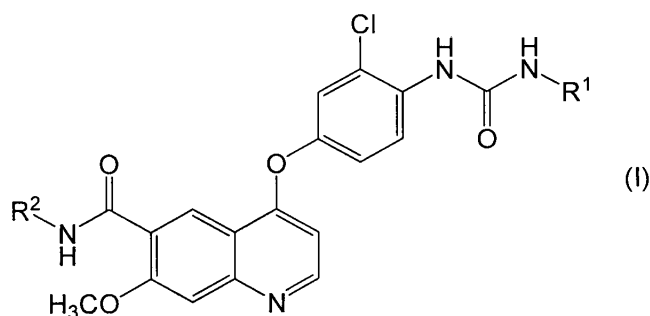
Composición farmacéutica con contenido en un derivado de quinolina

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinolina, útil como un medicamento. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica mejorada en disolución de un derivado de quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

**Antecedentes de la Técnica**

10 Se ha conocido que un derivado de quinolina representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo (al que se alude aquí en adelante como derivado de quinolina (I)) tiene un potente efecto inhibidor de la angiogénesis (Bibliografía de Patentes 1) y un efecto inhibidor de c-Kit quinasa (Bibliografía de Patentes 2) y que es útil como un agente preventivo o terapéutico frente a diversos tumores tales como cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, melanoma y cáncer de páncreas, y como un inhibidor metastásico contra estos tumores:



15 en donde, R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; y R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi.

20 Sin embargo, se ha encontrado que el derivado de quinolina (I) se degrada en condiciones de almacenamiento humidificante y de calentamiento cuando se formula en una composición farmacéutica. Además, cuando la composición farmacéutica absorbe humedad, la disolución del derivado de quinolina (I) a partir de la composición farmacéutica que es un ingrediente activo puede retrasarse debido a la gelificación en la superficie de la composición. Con el fin de superar estos problemas, ha sido desarrollado una composición farmacéutica que incluye el derivado de quinolina (I), (1) un compuesto, una disolución o suspensión acuosa al 5% (p/p) de del cual tiene un pH de 8 o más, (2) ácido silícico, sal del mismo o solvato del mismo, y/o (3) uno o más seleccionados del grupo que consiste en óxido de magnesio, óxido de calcio, carbonato sódico, hidrógeno-fosfato disódico, citrato sódico, hidrógeno-fosfato dipotásico, acetato de sodio, hidrógeno-carbonato sódico e hidróxido sódico (Bibliografía de Patentes 3).

**Lista de citas****Bibliografía de Patentes**

30 Bibliografía de Patentes 1: documento WO 2002/32872  
 Bibliografía de Patentes 2: documento WO 2004/080462  
 Bibliografía de Patentes 3: documento WO 2006/030826

**Sumario de la Invención****Problema técnico**

Sin embargo, se ha deseado el desarrollo de una composición farmacéutica más excelente en la disolución del derivado de quinolina (I). Por lo tanto, la presente invención está dirigida a proporcionar una composición

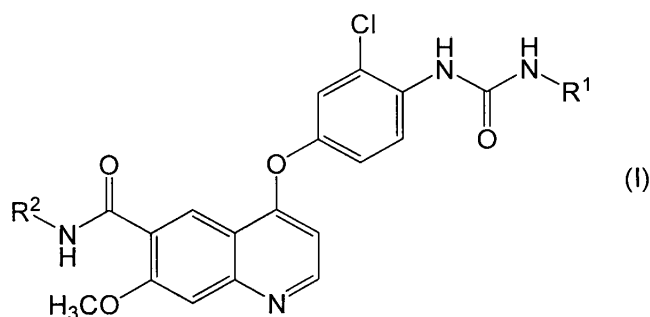
farmacéutica que sea excelente en la disolución del derivado de quinolina (I) que se mantenga incluso después de almacenamiento a largo plazo.

### Solución al Problema

5 Los autores de la presente invención han estudiado intensamente con el fin de resolver los problemas anteriores y han descubierto, sorprendentemente, que la configuración que figura más abajo podría resolver los problemas y han completado la presente invención. Específicamente, la presente invención proporciona lo siguiente <1> a <8>.

[1] Una composición farmacéutica que comprende:

(1) un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo:



10

en donde, R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; y R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi;

(2) un carbonato de metal alcalinotérreo; y

(3) un agente disgregante.

15

[2] La composición de acuerdo con [1], en donde la sal de metal alcalinotérreo es carbonato de magnesio o carbonato de calcio.

[3] La composición de acuerdo con [1], en donde el agente disgregante es carmelosa sódica, carmelosa de calcio, carboximetil-almidón de sodio, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o crospovidona.

20

[4] La composición de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3], en donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo o un grupo ciclopropilo.

[5] La composición de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4], en donde R<sup>1</sup> es un grupo ciclopropilo.

[6] La composición de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5], en donde R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno.

[7] La composición de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [6], en donde la sal farmacéuticamente aceptable es hidrocloreuro, hidrobromuro, p-toluenosulfonato, sulfato, metanosulfonato o etanosulfonato.

25

[8] La composición de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [7], en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida.

### Efectos Ventajosos de la Invención

30 La composición farmacéutica de la presente invención es excelente en la disolución del derivado de quinolina (I), que es un agente principal, y también es excelente en la absorción en un cuerpo vivo. La composición farmacéutica es también una composición farmacéutica que se mantiene incluso después de almacenamiento a largo plazo.

### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los perfiles de disolución del compuesto A a partir de las composiciones farmacéuticas obtenidas en los Ejemplos 4 a 6 y el Ejemplo Comparativo 1.

35

La Fig. 2 muestra los perfiles de disolución del compuesto A a partir de las composiciones farmacéuticas obtenidas en los Ejemplos 7 a 9 y el Ejemplo Comparativo 2.

La Fig. 3 muestra los patrones de disolución del compuesto A a partir de las composiciones farmacéuticas obtenidas en los Ejemplos 10 a 12 y el Ejemplo Comparativo 3.

La Fig. 4 muestra los perfiles de disolución del compuesto A a partir de las composiciones farmacéuticas obtenidas en los Ejemplos 13 a 15 y el Ejemplo Comparativo 4.

40

La Fig. 5 muestra los perfiles de disolución del compuesto A a partir de las composiciones farmacéuticas obtenidas en los Ejemplos 16 a 17 y el Ejemplo Comparativo 5.

La Fig. 6 muestra los perfiles de disolución del compuesto A a partir de las composiciones farmacéuticas obtenidas en el Ejemplo 18 y los Ejemplos Comparativos 7 a 8.

La Fig. 7 muestra los perfiles de disolución del compuesto A a partir de las composiciones farmacéuticas obtenidas en el Ejemplo 19 y los Ejemplos Comparativos 9 a 10.

## 5 Descripción de Realizaciones

La composición farmacéutica de la presente invención significa una composición que comprende el derivado de quinolina (I), un carbonato de metal alcalinotérreo y un agente disgregante como ingredientes esenciales. Una relación de mezcla del derivado de quinolina (I) y el carbonato de metal alcalinotérreo es, pero no se limita a, normalmente 1:0,5 a 50, preferiblemente 1:1 a 25, más preferiblemente 1:2 a 12,5.

10 Además, una tasa de mezcla del derivado de quinolina (I) con respecto al peso total de la composición farmacéutica (excluyendo una envuelta de la cápsula) es normalmente 0,25 a 50% en peso, preferiblemente de 0,5 a 25% en peso, más preferiblemente 1 a 12,5% en peso.

Una tasa de mezcla del carbonato de metal alcalinotérreo con respecto al peso total de la composición farmacéutica es normalmente de 1 a 60% en peso, preferiblemente de 5 a 50% en peso, más preferiblemente 10 a 40% en peso.

15 Al menos un carbonato de metal alcalinotérreo de la presente invención puede estar incluido en la composición farmacéutica, o también pueden estar incluidos dos o más carbonatos de metal alcalinotérreo.

Una forma de dosificación de la composición farmacéutica significa específicamente una preparación sólida tal como gránulos, gránulos finos, comprimidos o cápsulas, etcétera. Preferiblemente son gránulos finos, gránulos o cápsulas rellenas con gránulos finos o gránulos.

20 El derivado de quinolina (I) es un compuesto descrito en el documento WO 2002/32872. Un derivado de quinolina preferible (I) es un derivado de quinolina o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o solvato del mismo seleccionado del grupo que consiste en

4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida,

4-(3-cloro-4-(metilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida,

25 4-(3-cloro-4-(etilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida,

N6-metoxi-4-(3-cloro-4-(((etilamino)carbonil)amino)fenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida,

4-(3-cloro-4-(1-propilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida,

N6-metoxi-4-(3-cloro-4-(((ciclopropilamino)carbonil)amino)fenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida y

N6-metoxi-4-(3-cloro-4-(((etilamino)carbonil)amino)fenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida.

30 Un derivado de quinolina más preferible (I) es un derivado de quinolina o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o solvato del mismo seleccionado del grupo que consiste en

4-(3-cloro-4-(metilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida,

4-(3-cloro-4-(etilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida,

35 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida,

N6-metoxi-4-(3-cloro-4-(((ciclopropilamino)carbonil)amino)fenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida y N6-metoxi-4-(3-cloro-4-(((etilamino)carbonil)amino)fenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida.

Un derivado de quinolina particularmente preferible (I) es 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o solvato del mismo.

40 La sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención significa hidrocloreto, hidrobromuro, p-toluenosulfonato, sulfato, metanosulfonato o etanosulfonato. Preferiblemente, es el metanosulfonato.

El solvato de la presente invención significa hidrato, solvato dimetilsulfóxido o solvato de ácido acético.

El derivado de quinolina (I) es preferiblemente un cristal de una sal 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, o un solvato del mismo descrito en el documento WO 2005/063713. Un derivado de quinolina particularmente preferido (I) es el cristal de Forma C de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida.

45

El derivado de quinolina (I) es útil como un agente preventivo o terapéutico contra diversos tumores y como un inhibidor de la metástasis contra tumores. Ejemplos de los tumores contra los que el derivado de quinolina (I) es eficaz incluyen cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer laringofaríngeo,

cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer testicular, tumor estromal gastrointestinal, sarcoma, sarcoma osteogénico, angioma, linfoma maligno, leucemia mieloide, neuroma y neuroglioma.

- 5 El carbonato de metal alcalinotérreo de la presente invención incluye carbonato de berilio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de estroncio y carbonato de bario. Preferiblemente es carbonato de magnesio o carbonato de calcio.

- 10 También está incluido en la composición farmacéutica de la presente invención un agente disgregante. Un agente disgregante de este tipo incluye almidón de maíz, almidón parcialmente pregelatinizado, hidroxipropil almidón, carmelosa, carmelosa sódica, carmelosa de calcio, carboximetil-almidón de sodio, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y crospovidona. Preferiblemente es la croscarmelosa sódica, la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o la crospovidona.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar por un método conocido tal como un método descrito en las Reglas Generales para Preparaciones en la Farmacopea Japonesa Decimoquinta Edición.

- 15 Por ejemplo, en el caso del gránulo, es posible añadir un excipiente, un aglutinante, un agente disgregante, un disolvente, o similar al derivado de quinolina (I) según sea necesario, para llevar a cabo una granulación por agitación, granulación por extrusión, granulación por volteo, granulación en lecho fluidizado, granulación por pulverización, o similares, y para prepararlo. También es aceptable revestirlo con un agente de atomización que contiene el derivado de quinolina (I) y un aditivo tal como almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa o polivinilpirrolidona al tiempo que se pulveriza agua o una disolución de un
- 20 aglutinante tal como sacarosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa en un material de núcleo tal como un gránulo esférico de sacarosa purificada, un gránulo esférico de lactosa/celulosa cristalina, un gránulo esférico de sacarosa/almidón o una celulosa cristalina granular. También es aceptable para llevar a cabo el cribado y la molienda según sea necesario.

- 25 También es posible además, según sea necesario, añadir un excipiente, un aglutinante, un agente disgregante, un lubricante, un agente anti-oxidante, un corrector, un agente colorante, un agente aromatizante, o similar al gránulo preparado de esta manera y comprimirlo para formar un comprimido. Un excipiente requerido se puede añadir al derivado de quinolina (I) para comprimir directamente la mezcla para formar un comprimido. También es posible
- 30 llenar una cápsula con el derivado de quinolina (I) añadido/mezclado con un excipiente tal como lactosa, sacarosa, glucosa, almidón, celulosa microcristalina, regaliz en polvo, manitol, fosfato de calcio o sulfato de calcio, o con el gránulo.

- Ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, fructosa, almidón, fécula de patata, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, celulosa cristalina, celulosa microcristalina, regaliz en polvo, manitol, eritritol, maltitol, sorbitol, trehalosa, anhídrido silícico, silicato de calcio, hidrógeno-carbonato de sodio, fosfato de calcio,
- 35 fosfato de calcio anhidro y sulfato de calcio.

Ejemplos del aglutinante incluyen gelatina, almidón, goma arábiga, tragacanto, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado, poli(alcohol vinílico), arginina de sodio, pululano y glicerol.

- 40 Ejemplos del agente disgregante incluyen almidón de maíz, almidón parcialmente pregelatinizado, hidroxipropil almidón, carmelosa, carmelosa sódica, carmelosa de calcio, carboximetil-almidón de sodio, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y crospovidona.

Ejemplos del lubricante incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearil-fumarato de sodio, talco y macrogol.

Ejemplos del agente antioxidante incluyen ascorbato de sodio, L-cisteína, sulfito de sodio, tocoferol y lecitina de soja.

- 45 Ejemplos de correctores incluyen ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido málico, aspartamo, acesulfamo potásico, taumatina, sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, glutamato de sodio, 5'-inosinato de sodio y 5'-guanilato de sodio.

Ejemplos del agente colorante incluyen óxido de titanio, sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, cochinilla, carmín, riboflavina, amarillo N° 5 alimentario y azul N° 2 alimentario.

Ejemplos del agente aromatizante incluyen el aceite de limón, aceite de naranja, mentol, aceite de menta piperita, borneol y sabor de vainilla.

## 5 Ejemplos

La presente invención se describirá con más detalle a continuación con referencia a los Ejemplos.

### Ejemplos 1 a 3

La granulación en húmedo se realizó con agua purificada como disolvente utilizando un granulador de alta cizalla (nombre del aparato: FM-VG-10, fabricado por Powrex Corporation) con la forma de cristal C de metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (al que se alude aquí en adelante como compuesto A), D-manitol (nombre comercial: Mannitol, Merck), carbonato de calcio precipitado (nombre comercial: Whiton F, Shiraishi Calcium), hidroxipropilcelulosa (HPC-L, Nippon Soda), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (nombre comercial: L-HPC (LH-21), Shin-Etsu Chemical) y celulosa microcristalina (nombre comercial: Ceolus PH-101, Asahi Kasei Chemicals) de acuerdo con las proporciones de formulación en la Tabla 1. Los gránulos de los cuales se redujo un contenido de humedad para que fuese menor que 2% mediante secado adicional fueron cribados utilizando un molino con tamiz (nombre del aparato: Power Mill P-04S, fabricado por Showa Giken KK) de manera que los diámetros de los gránulos eran menores que 1 mm. Después, se añadieron celulosa microcristalina (nombre comercial: Ceolus PH-102, Asahi Kasei Chemicals) y talco (nombre comercial: Hi-Filler 17, Iwai Chemicals Company) a los gránulos cribados de acuerdo con las proporciones de formulación de la Tabla 1, y la mezcla se combinó a fondo utilizando un mezclador de difusión (de tipo de tambor) (nombre comercial: 10L/20L Exchange type Tumbler Mixer, fabricado por Toyo Packing Corporation). Cápsulas duras de tamaño n° 4 se llenaron con 100 mg de los gránulos resultantes para preparar cápsulas que contenían el compuesto A.

[Tabla 1]

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3
Compuesto A	1,25	5	12,5
Carbonato de calcio precipitado	33	33	33
D-manitol	19,75	16	8,5
Hidroxipropilcelulosa	3	3	3
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	25	25	25
Celulosa microcristalina (PH-101)	10	10	10
Celulosa microcristalina (PH-102)	5	5	5
Talco	3	3	3
Total	100	100	100

Unidad: % en peso

### Ejemplos 4 a 9, Ejemplos Comparativos 1 a 2

El compuesto A, carbonato de calcio precipitado, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, D-manitol y talco se mezclaron a fondo utilizando un mortero y una mano de mortero de acuerdo con las proporciones de formulación de la Tabla 2 y la Tabla 3. Cápsulas duras de tamaño n° 3 se llenaron con 100 mg de la mezcla resultante para preparar cápsulas en los Ejemplos 4 a 9. Las cápsulas en los Ejemplos Comparativos 1 a 2, que no contenían carbonato de calcio precipitado, también se prepararon por el mismo método.

[Tabla 2]

	Ej. Com. 1	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6
Compuesto A	5	5	5	5
Carbonato de calcio precipitado	0	5	10	20
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	30	25	20	10
D-manitol	62	62	62	62
Talco	3	3	3	3
Total	100	100	100	100

Unidad:% en peso

[Tabla 3]

	Ej. Com. 2	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9
Compuesto A	20	20	20	20
Carbonato de calcio precipitado	0	5	10	20
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	30	25	20	10
D-manitol	47	47	47	47
Talco	3	3	3	3
Total	100	100	100	100

Unidad:% en peso

## 5 Ejemplo de Ensayo 1

Las disoluciones del compuesto A en las cápsulas de los Ejemplos 4 a 9 y Ejemplos Comparativos 1 a 2 se examinaron de acuerdo con el Ensayo de Disolución (método de agitación con paletas, medio de ensayo: disolución JP1) descritos en la Farmacopea Japonesa Decimoquinta Edición. Como resultado, las disoluciones del compuesto A en las cápsulas en los Ejemplos Comparativos 1 a 2, en las que no se mezcló carbonato de calcio, fueron insuficientes. En contraposición, las disoluciones del compuesto A en las cápsulas de los Ejemplos 4 a 9, en las que se mezcló carbonato de calcio, eran buenas (Fig. 1 y Fig. 2).

Ejemplos 10 a 15, Ejemplos Comparativos 3 a 4

El compuesto A, carbonato de magnesio (Kyowa Chemical Industry), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, D-manitol y talco se mezclaron a fondo utilizando un mortero y una mano de mortero de acuerdo con las proporciones de formulación de la Tabla 4 y la Tabla 5. Cápsulas duras de tamaño nº 3 se llenaron con 100 mg de la mezcla resultante para preparar cápsulas en los Ejemplos 10 a 15. Las cápsulas en los Ejemplos Comparativos 3 a 4, que no contenían carbonato de magnesio, también se prepararon por el mismo método.

[Tabla 4]

	Ej. Com. 3	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12
Compuesto A	5	5	5	5
Carbonato de magnesio	0	5	10	20
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	30	25	20	10
D-manitol	62	62	62	62
Talco	3	3	3	3
Total	100	100	100	100

Unidad:% en peso

[Tabla 5]

	Ej. Com. 4	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15
Compuesto A	20	20	20	20
Carbonato de magnesio	0	5	10	20
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	30	25	20	10
D-manitol	47	47	47	47
Talco	3	3	3	3
Total	100	100	100	100

Unidad:% en peso

## Ejemplo de Ensayo 2

- 5 Las disoluciones del compuesto A en las cápsulas de los Ejemplos 10 a 15 y los Ejemplos Comparativos 3 a 4 fueron examinadas por el mismo método que en el Ejemplo de Ensayo 1. Las disoluciones del compuesto A en las cápsulas de los Ejemplos Comparativos 3 a 4, en las que no se mezcló carbonato de magnesio, fueron insuficientes. En contraposición, las disoluciones del compuesto A en las cápsulas en los Ejemplos 10 a 15, en las que se mezcló el carbonato de magnesio, estaban bien (Fig. 3 y Fig. 4).

## Ejemplos 16 a 17, Ejemplos Comparativos 5 a 6

- 10 Se añadió agua purificada al compuesto A, carbonato de calcio precipitado o carbonato de magnesio, sodio hidroxipropilcelulosa y croscarmelosa (nombre comercial: Ac-Di-Sol, Asahi Kasei Chemicals) para llevar a cabo la granulación utilizando un mortero y una mano de mortero, seguido de cribado de los gránulos secos, de manera que sus diámetros de los gránulos eran menores que 1 mm. Entonces, celulosa microcristalina (nombre comercial: Ceolus PH-102, Asahi Kasei Chemicals), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y talco (nombre comercial: Hi-Filler
- 15 17, Iwai Chemicals Company) se añadieron a los gránulos dimensionados de acuerdo con las proporciones de formulación de la Tabla 6, y la mezcla se combinó a fondo. Cápsulas duras de tamaño n° 4 se llenaron con 100 mg de las mezclas resultantes para preparar cápsulas en los Ejemplos 16 a 17. Cápsulas en los Ejemplos Comparativos 5 a 6, que no contenían ni carbonato de calcio precipitado ni carbonato de magnesio, pero contenían manitol o talco
- 20 como sustituto, también se prepararon de manera similar de acuerdo con las proporciones de formulación de la Tabla 7.

[Tabla 6]

	Ej. 16	Ej. 17
Compuesto A	10	10
Carbonato de calcio precipitado	15	0
Carbonato de magnesio	0	15
Hidroxipropilcelulosa	2	2
Croscarmelosa sódica	10	10
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	20	20
Celulosa microcristalina (PH-102)	41	41
Talco	2	2
Total	100	100

Unidad:% en peso



[Tabla 7]

	Ej. Com. 5	Ej. Com. 6
Compuesto A	10	10
Manitol	15	0
Talco	0	15
Hidroxipropilcelulosa	2	2
Croscarmelosa sódica	10	10
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	20	20
Celulosa microcristalina (PH-102)	41	41
Talco	2	2
Total	100	100

Unidad:% en peso

## Ejemplo de Ensayo 3

- 5 Las disoluciones del compuesto A en las cápsulas de los Ejemplos 16 a 17 y el Ejemplo Comparativo 5 se examinaron por el mismo método que en el Ejemplo de ensayo 1. La disolución del compuesto A en la cápsula en el Ejemplo Comparativo 5, en el que no se mezclaron ni carbonato de calcio ni carbonato de magnesio, fueron insuficientes. En contraposición, las disoluciones del compuesto A en las cápsulas de los Ejemplos 16 a 17, en las que se mezcló el carbonato de calcio o carbonato de magnesio, estaban bien (Fig. 5).

## Ejemplo de Ensayo 4

- 10 Las cápsulas en los Ejemplos 16 a 17 y el Ejemplo 6 Comparativo se almacenaron durante 1 semana en un sistema abierto bajo un entorno a una temperatura de 60°C y una humedad relativa de 75%, seguido de la determinación de la producción de los productos de degradación con cromatografía líquida de alto rendimiento. En la formulación de la cápsula en el Ejemplo Comparativo 6, en el que no se mezcló ni carbonato de calcio ni carbonato de magnesio, se aumentó la cantidad de los productos de degradación. En contraposición, en las cápsulas de los Ejemplos 16 a 17, en el que se mezcló carbonato de calcio o carbonato de magnesio, no se observó aumento alguno en la cantidad de los productos de degradación (Tabla 8).

[Tabla 8]

	Productos de degradación (%)	Compuesto A cuantificado(%)
Compuesto A (Inicial)	1,61%	98,38%
Ej. Com. 6	1,92%	98,08%
Ej. 16	1,50%	98,50%
Ej. 17	1,57%	98,44%

## Ejemplos 18 a 19, Ejemplos Comparativos 7 a 10

- 20 Los ingredientes respectivos se mezclaron de acuerdo con las formulaciones de las Tablas 9 y 10 por el mismo método que en los Ejemplos 4 a 9 y Ejemplos Comparativos 1 a 2. Cápsulas duras de tamaño n° 3 se llenaron con 100 mg de la mezcla resultante para preparar cápsulas en los Ejemplos 18 a 19 y Ejemplos Comparativos 7 a 10,

25

[Tabla 9]

	Ej. 18	Ej. Com. 7	Ej. Com. 8
Compuesto A	20	20	20
Carbonato de calcio precipitado	10	0	0
Óxido de calcio	0	10	0
Hidróxido de calcio	0	0	10
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	20	20	20
D-manitol	47	47	47
Talco	3	3	3
Total	100	100	100

Unidad:% en peso

[Tabla 10]

	Ej. 19	Ej. Com. 9	Ej. Com. 10
Compuesto A	20	20	20
Carbonato de magnesio	10	0	0
Óxido de magnesio	0	10	0
Hidróxido de magnesio	0	0	10
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	20	20	20
D-manitol	47	47	47
Talco	3	3	3
Total	100	100	100

Unidad:% en peso

5

#### Ejemplo de Ensayo 5

10 Las disoluciones del compuesto A en las cápsulas de los Ejemplos 18 a 19 y Ejemplos Comparativos 7 a 10 fueron examinadas por el mismo método que en el Ejemplo de Ensayo 1. Como resultado, las disoluciones del compuesto A en las cápsulas de los Ejemplos Comparativos 7 a 10, en las que se mezclaron el óxido de calcio, hidróxido de calcio, óxido de magnesio o hidróxido de magnesio, fueron insuficientes. En contraposición, las disoluciones del compuesto A en las cápsulas de los Ejemplos 18 a 19, en las que se mezcló carbonato de calcio o carbonato de magnesio, estaban bien (Fig. 6 y Fig. 7).

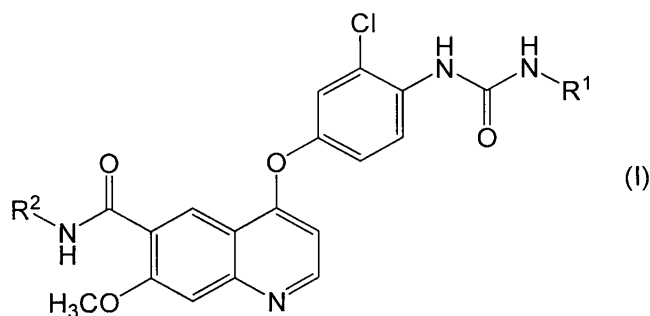
#### Aplicabilidad Industrial

15 La composición farmacéutica de la presente invención es excelente en la disolución del derivado de quinolina y también en la estabilidad y, por lo tanto, es útil como un medicamento para la prevención o el tratamiento de un tumor.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

(1) un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo:



en donde, R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; y R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi;

(2) un carbonato de metal alcalinotérreo; y

(3) un agente disgregante.

10 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el carbonato de metal alcalinotérreo es carbonato de magnesio o carbonato de calcio.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente disgregante es carmelosa sódica, carmelosa de calcio, carboximetil-almidón de sodio, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o crospovidona.

15 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo o un grupo ciclopropilo.

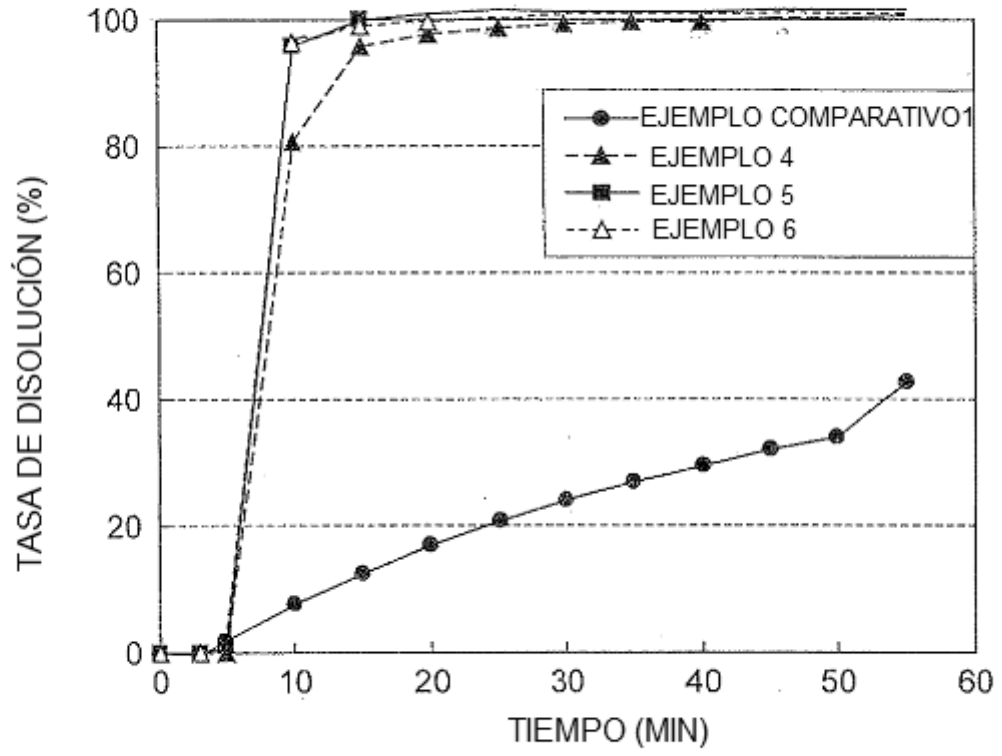
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>1</sup> es un grupo ciclopropilo.

20 6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno.

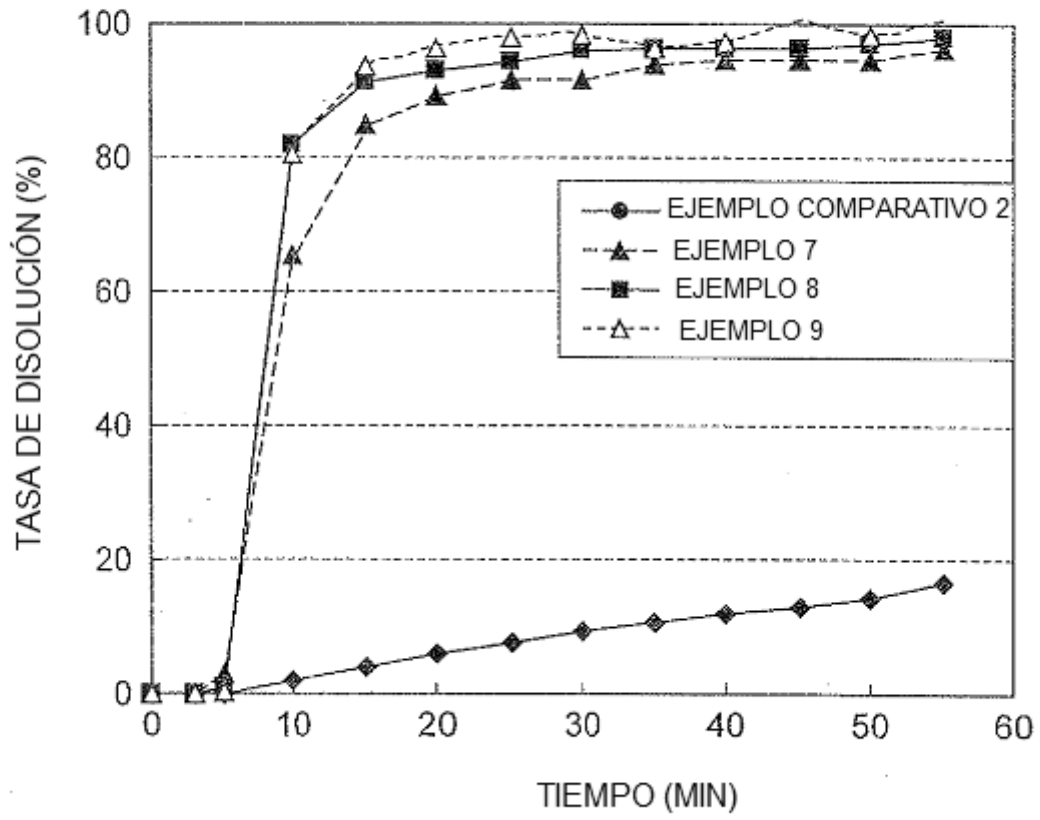
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es hidrocloreuro, hidrobromuro, p-toluenosulfonato, sulfato, metanosulfonato o etanosulfonato.

25 8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es metanosulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida.

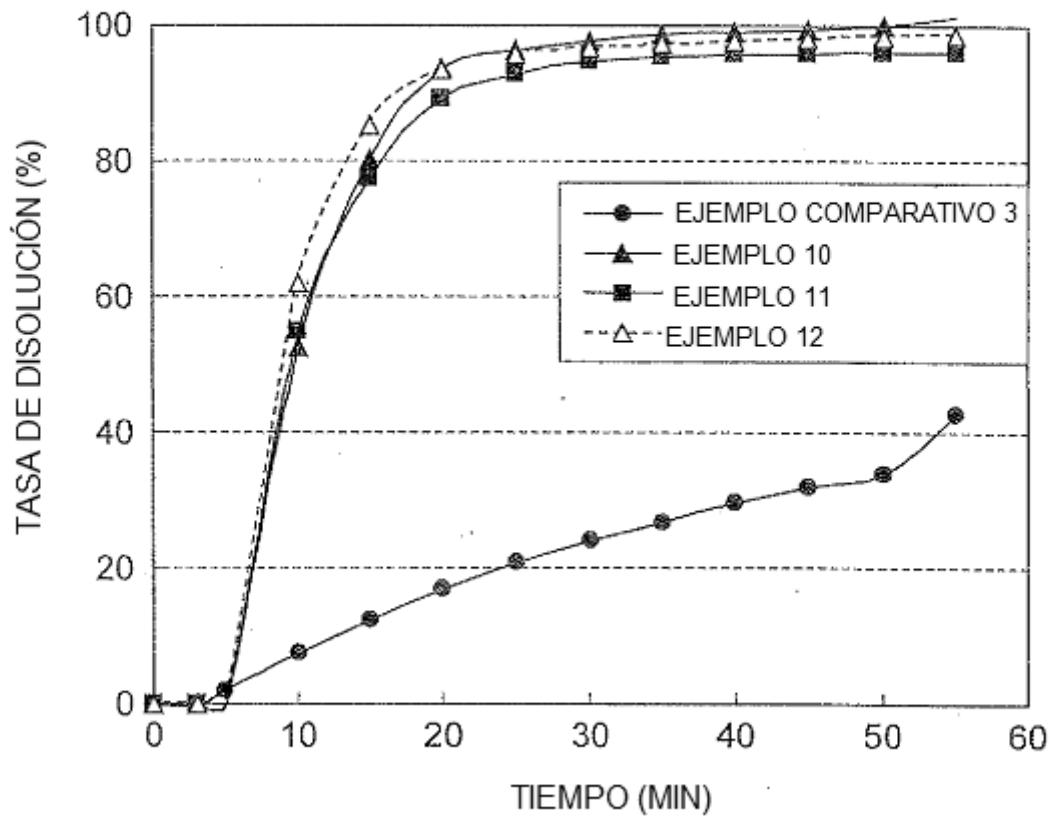
**Fig.1**



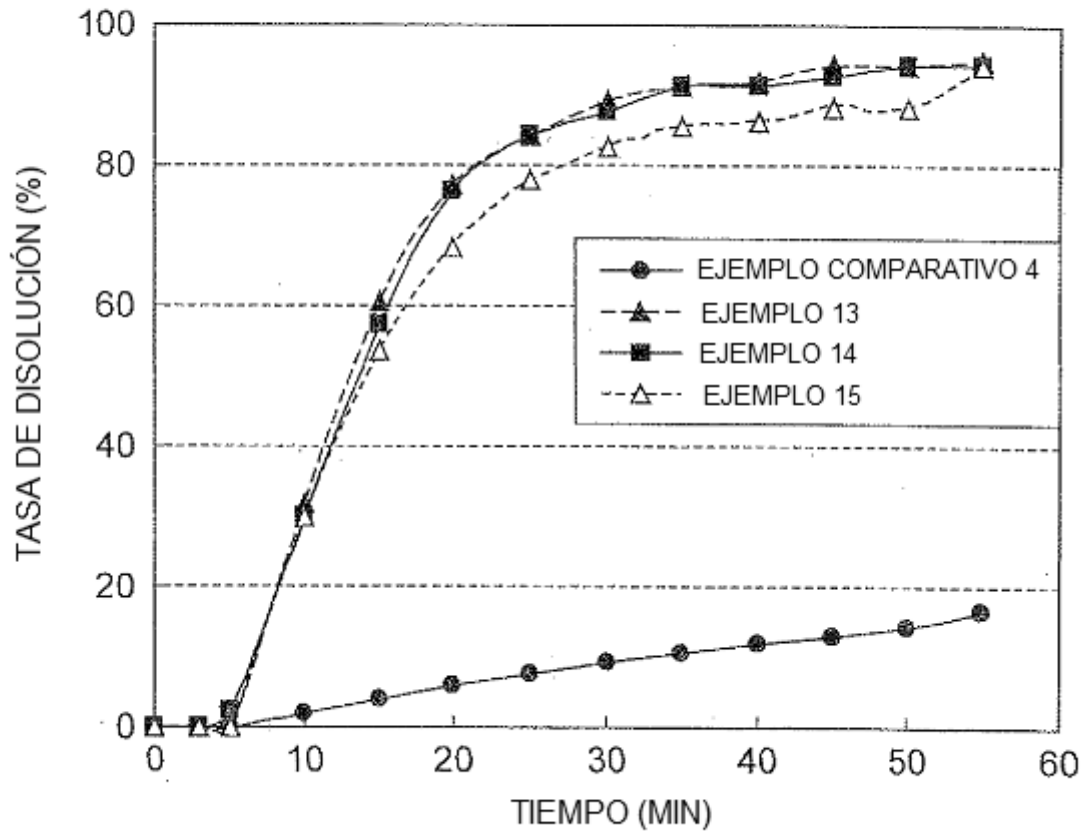
**Fig.2**



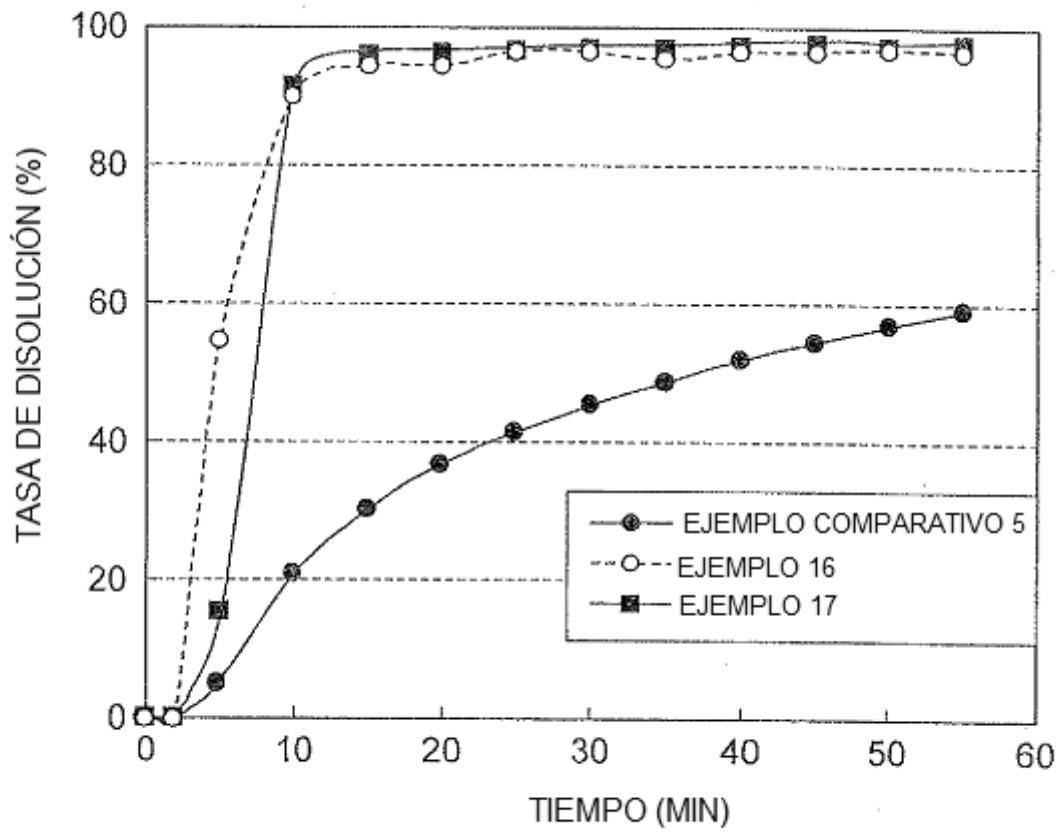
**Fig.3**



**Fig.4**

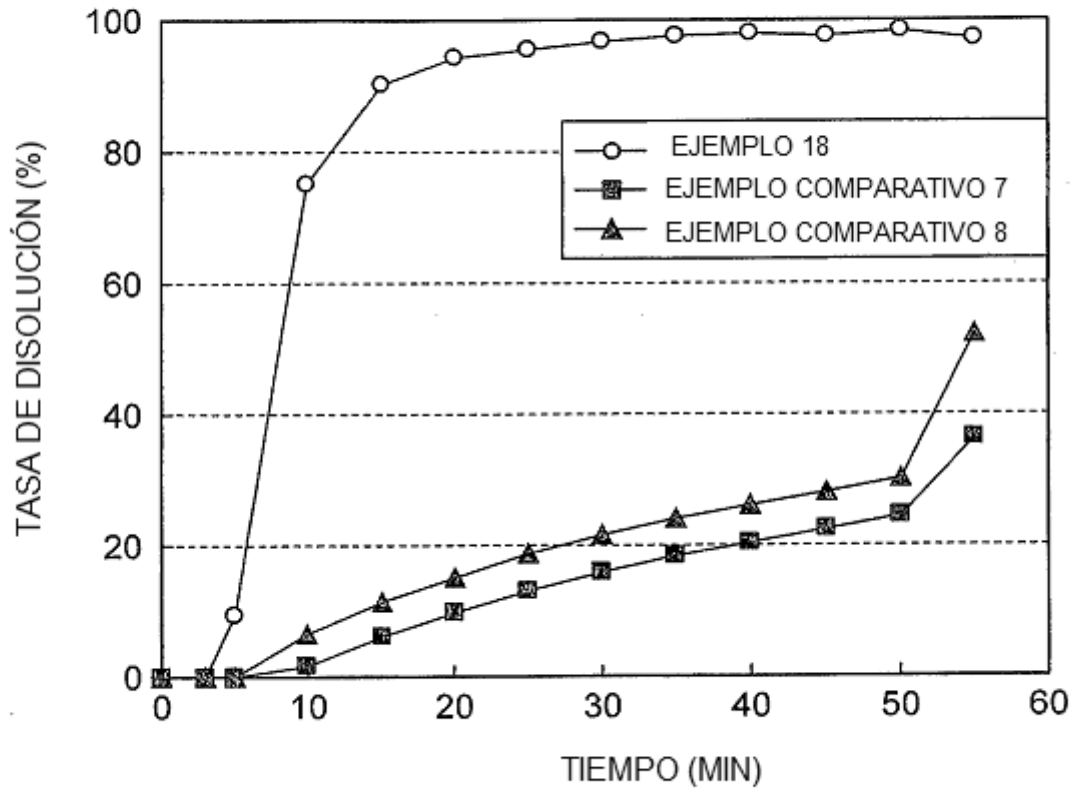


**Fig.5**





**Fig.6**



**Fig.7**

