



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 175**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 215/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05783232 .1**

96 Fecha de presentación : **14.09.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1797881**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54

Título: **Composición medicinal con estabilidad mejorada y gelificación reducida.**

30

Prioridad: **17.09.2004 JP 2004-272625**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.06.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.06.2009

73

Titular/es: **Eisai R&D Management Co., Ltd.**
6-10, Koishikawa 4-chome
Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, JP

72

Inventor/es: **Furitsu, Hisao y**
Suzuki, Yasuyuki

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 322 175 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 medicinal con estabilidad mejorada y gelificación reducida.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas.

Antecedentes de la técnica

10 Los derivados de anillos aromáticos que contienen nitrógeno desvelados en el Documento de Patente 1 tienen acciones *in vitro* tales como 1) la inhibición de la formación de tubos infiltrantes mediante células endoteliales vasculares inducidas por una mezcla en disolución de factores angiogénicos; 2) la inhibición de la formación de tubos
15 mediante células endoteliales vasculares inducidas específicamente por un único factor angiogénico; 3) la inhibición de la cinasa del receptor de un factor angiogénico; y 4) la inhibición del crecimiento de células cancerosas, y por tanto, son extremadamente útiles como inhibidores angiogénicos y similares.

[Documento de Patente 1]: WO02/32872.

20 Exposición de la invención**Problemas que va a resolver la invención**

25 Los presentes inventores han averiguado que, mientras estudiaban la formulación de los anteriores derivados de anillos aromáticos que contienen nitrógeno, las composiciones farmacéuticas que contienen los anteriores derivados de anillos aromáticos que contienen nitrógeno como principios activos, a menudo se vuelven inestables. Específicamente, de los derivados con anillo aromático que contienen nitrógeno desvelados en el Documento de Patente 1, esto resulta cierto para los derivados de anillos aromáticos que contienen nitrógeno con una estructura en la que el esqueleto de quinolina está unido a otro grupo heterocíclico a través de un enlace éter. En particular, en composiciones
30 farmacéuticas, dichos derivados de anillos aromáticos que contienen nitrógeno se descomponen fácilmente en condiciones de almacenamiento con humedad y calor; y además, se produce fácilmente la gelificación de la superficie de las composiciones farmacéuticas, de forma que cuando las composiciones farmacéuticas se almacenan en condiciones de humedad, puede producirse un retraso en la disolución de los principios activos debido a la absorción de humedad.

35 Consecuentemente, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica estable que comprende un derivado de un anillo aromático que contiene nitrógeno, en la que en unas condiciones de almacenamiento con humedad y calor, la descomposición del anterior derivado está lo suficientemente reducida, o la gelificación de la superficie de la composición farmacéutica está lo suficientemente inhibida. A este respecto, el Documento de Patente 2 describe una forma de dosificación farmacéutica sólida estable que comprende una base no tóxica y un compuesto de bencimidazol amorfo con una actividad inhibidora de la bomba de protones, y el Documento de Patente 3 describe un agente acondicionador de la humedad basado en una mezcla de anhídrido del ácido silícico y ciertas sales.

45 [Documento de Patente 2]: EP1 552 833.

[Documento de Patente 3]: JP63028427.

Medios para resolver los problemas

50 Para conseguir el anterior objeto, la presente invención proporciona la composición farmacéutica descrita a continuación.

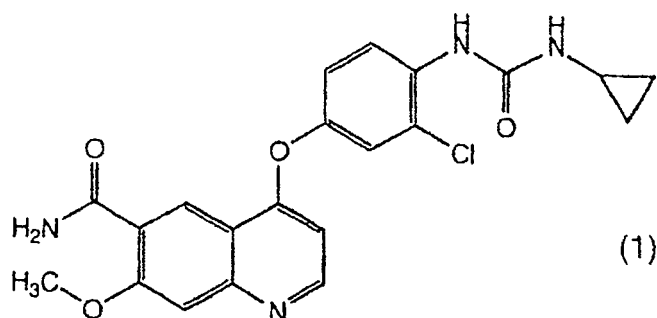
La composición farmacéutica comprende:

55 un principio activo constituido por 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida representado mediante la Fórmula (1) descrita a continuación, sal de la misma, o solvato de la anterior; y

- 60 (i) un compuesto, una disolución o suspensión acuosa al 5% (p/p) del cual tiene un pH de 8 o más; y/o
(ii) ácido silícico, sal del mismo, o solvato del anterior.

65

Fórmula 1

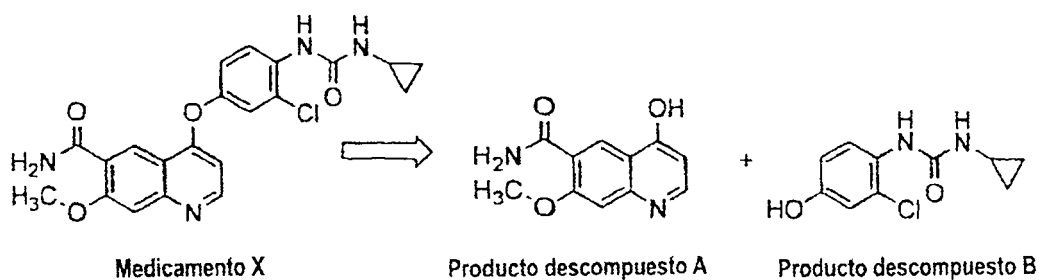


En dicha composición farmacéutica, la descomposición del compuesto representado mediante la Fórmula (1), un principio activo, en unas condiciones de almacenamiento con humedad y calor, está suficientemente reducida. Además, la gelificación de la superficie de la composición farmacéutica está inhibida, y por lo tanto el problema del retraso en la disolución del principio activo después de que la composición farmacéutica haya sido mantenida en unas condiciones de almacenamiento con humedad está resuelto. Por lo tanto, se eliminan las dificultades durante una prueba de disgregación o una prueba de disolución provocadas por la gelificación superficial de la composición farmacéutica, y la humedad y similares no afectan a la composición farmacéutica, de forma que la calidad de la composición farmacéutica puede estar asegurada durante largo tiempo.

Se considera que bajo unas condiciones de almacenamiento con humedad y calor, la supresión de la descomposición es llevada a cabo principalmente por (i) el compuesto cuyo pH de una disolución o suspensión acuosa al 5% (p/p) del mismo es de 8 o más, mientras que la inhibición de la gelificación es llevada a cabo principalmente por (ii) ácido salicílico, sal del mismo, o solvato del anterior. Por lo tanto, según los requisitos de la composición farmacéutica, (i) o (ii) pueden ser añadidos a la misma individualmente o en combinación.

Además, se considera que la descomposición de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonyl)aminofenoxy)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (denominado también en lo sucesivo "medicamento X"), sal del mismo, o solvato del anterior, en unas condiciones de almacenamiento con humedad y calor, se produce según el siguiente mecanismo (en lo sucesivo, el producto descompuesto con un esqueleto de quinolina también se denomina "producto descompuesto A", y el producto descompuesto con un grupo 3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonyl)amino, "producto descompuesto B").

Fórmula 2



Según estos hallazgos, se prevé un procedimiento para mejorar la estabilidad de la composición farmacéutica, y un procedimiento para inhibir la gelificación de la misma. Específicamente, se prevén un procedimiento para mejorar la estabilidad de la composición farmacéutica que comprende un principio activo constituido por el compuesto representado mediante la Fórmula (1) descrita anteriormente, sal del mismo, o solvato del anterior, mediante el procedimiento de añadir el compuesto cuyo pH de una disolución o suspensión acuosa al 5% (p/p) del mismo es de 8 o más, y un procedimiento para inhibir la gelificación de la composición farmacéutica que comprende un principio activo constituido por el compuesto representado mediante la Fórmula (1) descrita anteriormente, sal del mismo, o solvato del anterior, mediante el procedimiento de añadir ácido salicílico, sal del mismo, o solvato del anterior.

En la presente invención, (i) el compuesto cuyo pH de una disolución o suspensión acuosa al 5% (p/p) del mismo es de 8 o más es preferiblemente uno o más elegido del grupo constituido por óxido magnésico, óxido cálcico, carbonato sódico, hidrogenofosfato disódico, citrato sódico, hidrogenofosfato dipotásico, acetato sódico, hidrogenocarbonato sódico e hidróxido sódico; y (ii) ácido silícico, sal del mismo, o solvato del anterior, es preferiblemente uno o más elegido del grupo constituido por ácido silícico anhidro ligero, hidrato de dióxido de silicio, silicato cálcico,

silicato magnésico, aluminosilicato magnésico, aluminometasilicato magnésico, silicato aluminomagnésico, silicato de aluminio sintético y dióxido silícico hidratado.

Efecto de la invención

Se prevé la altamente estable composición farmacéutica que comprende un derivado de anillo aromático que contiene nitrógeno, en la que en condiciones de almacenamiento con humedad y calor, la descomposición del anterior derivado está lo suficientemente reducida, o la gelificación de la superficie de la composición farmacéutica está lo suficientemente inhibida.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1 ilustra la relación entre el pH y el producto descompuesto A;

Figura 2 ilustra los resultados de las pruebas de disolución para el Ejemplo 2;

Figura 3 ilustra los resultados de las pruebas de disolución para el Ejemplo 3;

Figura 4 ilustra los resultados de las pruebas de disolución para el Ejemplo 4 y para el Ejemplo Comparativo 2;

Figura 5 ilustra los resultados de las pruebas de disolución para los Ejemplos 5, 6 y 7; y

Figura 6 es una gráfica que ilustra la cantidad de producto descompuesto A generado cuando se añadieron diversos tipos de estabilizantes a diversas concentraciones.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Una forma de realización de la presente invención se explica con detalle en los siguientes párrafos. En este documento, la expresión “tener un pico de difracción a un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de X° ” significa tener un pico de difracción a un ángulo de difracción (2θ) de desde $(X - 0,2)^\circ$ hasta $(X + 0,2)^\circ$. En general, un ángulo de difracción (2θ) en una difracción en polvo por rayos X tiene un error dentro de un intervalo de $\pm 0,2^\circ$, y por lo tanto, debería entenderse que los valores de los ángulos de difracción pueden incluir cifras en el orden de $\pm 0,2^\circ$. Consecuentemente, la presente invención engloba no sólo los cristales con unos ángulos de difracción de los picos totalmente coincidentes en una difracción en polvo con rayos X, sino también los cristales con unos ángulos de difracción coincidentes de los picos dentro de unos errores de aproximadamente $\pm 0,2^\circ$.

Principio activo

La composición farmacéutica según la presente invención comprende el compuesto representado mediante la Fórmula (1), sal del mismo, o solvato del anterior, como principio activo. El principio activo representado mediante la Fórmula (1) puede ser los cristales polimorfos (A') o los cristales polimorfos (B') descritos a continuación.

Como cristales polimorfos (A'), pueden emplearse los cristales polimorfos (A') de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilamino-carbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, con un pico de difracción a un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $15,75^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X. Estos cristales polimorfos (A') también pueden tener picos de difracción a unos ángulos de ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,98^\circ$ y $11,01^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X.

En un espectro de infrarrojos (bromuro potásico), estos cristales polimorfos (A') pueden tener preferiblemente absorbancia a $3.452,3 \pm 2,5 \text{ cm}^{-1}$ y también a $1.712,2 \pm 1,0 \text{ cm}^{-1}$.

Como cristales polimorfos (B'), pueden emplearse los cristales polimorfos (B') de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilamino-carbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, con un pico de difracción a un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $21,75^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X. Estos cristales polimorfos (B') también pueden tener picos de difracción a unos ángulos de ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $12,43^\circ$ y $16,56^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X.

En un espectro de infrarrojos (bromuro potásico), estos cristales polimorfos (B'), principios activos, pueden tener preferiblemente absorbancia a $1.557,6 \pm 1,0 \text{ cm}^{-1}$ y también a $1.464,4 \pm 1,0 \text{ cm}^{-1}$.

Es particularmente preferido que el principio activo representado por la Fórmula (1) sea sales, solvatos o cristales de éstos descritos a continuación.

En particular, un principio activo adecuado es cristales de clorhidrato, bromhidrato, p-toluensulfonato, sulfato, metansulfonato o etansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida o de un solvato de la misma.

Específicamente, son adecuados los cristales de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida o solvato de la misma; cristales de etansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida o solvato de la misma; cristales de

ES 2 322 175 T3

metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida; cristales de hidrato de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida; cristales de solvato de dimetilsulfóxido de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida; cristales de solvato de ácido acético de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida; cristales de etansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida; y cristales de solvato de dimetilsulfóxido de etansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida.

Los cristales de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida son preferiblemente los cristales (A), los cristales (B) o los cristales (C) descritos a continuación.

Específicamente, se prefieren los cristales (A) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,65^\circ$ y $18,37^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X; los cristales (B) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $5,72^\circ$ y $13,84^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X; y los cristales (C) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $14,20^\circ$ y $17,59^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X.

Además, los cristales de hidrato de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida son preferiblemente los cristales (F) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,02^\circ$ y $18,14^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X; y los cristales de solvato de ácido acético de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida son preferiblemente los cristales (I) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,36^\circ$ y $12,40^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X.

Además, los cristales de hidrato de etansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida son preferiblemente los cristales (α) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $15,70^\circ$ y $17,18^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X; y los cristales de etansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida son preferiblemente los cristales (β) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $6,48^\circ$ y $9,58^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X.

Procedimiento para preparar el principio activo

En lo que respecta al procedimiento para preparar el compuesto representado mediante la Fórmula (1), puede usarse la descripción del documento WO02/32872 como referencia. Los procedimientos para preparar los cristales polimorfos (A') y los cristales polimorfos (B') se describen en los siguientes párrafos.

Los cristales polimorfos (A') pueden obtenerse mediante un procedimiento de preparación descrito a continuación: se disuelve en un disolvente orgánico 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, un buen disolvente (por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilimidazolidina, 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, ácido acético, sulfolano, etc.), y después en un mal disolvente (por ejemplo, agua, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o una mezcla de los mismos, etc.), se mezcla rápidamente (por ejemplo, durante 10 min.).

Los cristales polimorfos (A') pueden obtenerse mediante otro procedimiento de preparación descrito a continuación: se disuelve con agitación en un disolvente orgánico 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, un buen disolvente (por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilimidazolidina, 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, ácido acético, sulfolano, etc.), y después en un mal disolvente (por ejemplo, agua, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o una mezcla de los mismos, etc.), se mezcla de forma que los cristales resultantes precipiten cuando se detenga la agitación.

Los cristales polimorfos (A') pueden obtenerse mediante otro procedimiento de preparación más descrito a continuación: se hacen reaccionar 7-metoxi-4-cloroquinolin-6-carboxamida y 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea en presencia de una base (por ejemplo, t-butóxido potásico, carbonato de cesio, carbonato potásico, etc.), en un disolvente orgánico que sea un buen disolvente para la 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilimidazolidina, 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfolano, etc.), y después se mezcla rápidamente un mal disolvente (por ejemplo, durante 10 min.).

Más específicamente, por ejemplo, a una mezcla de 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea, 7-metoxi-4-cloroquinolin-6-carboxamida (un equivalente o más basado en 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea), y t-butóxido potásico (un equivalente o más basado en 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea), se añade a temperatura ambiente DMSO en un volumen de 5 a 10 veces basado en la 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea, y después la mezcla se calienta hasta entre 55 y 75°C , con agitación durante 20 h o más para permitir que se produzca la reacción. En esta mezcla de reacción, mientras se calienta a entre 60 y 65°C y con agitación, se introduce dentro de 8 min un mal disolvente (del 20 al 50% de acetona en agua o del 20 al 50% de 2-propanol en agua) en un volumen de 15 veces

ES 2 322 175 T3

basado en la 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea, de forma que puedan aparecer cristales. Además, se prefiere añadir los cristales de siembra cuando se introduce el mal disolvente para permitir la aparición de los cristales. Los cristales polimorfos (A') pueden obtenerse agitando la mezcla de reacción resultante, en la que aparecen los cristales, a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente hasta 40°C, generada mediante el calentamiento durante 3 h o más, para recoger los cristales mediante filtración.

Los cristales polimorfos (B') pueden obtenerse mediante un procedimiento de preparación descrito a continuación: se disuelve en un disolvente orgánico 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, un buen disolvente (por ejemplo, DMSO, dimetilimidazolidina, 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, ácido acético, sulfolano, etc.), y después se mezcla lentamente (por ejemplo, durante 1 h o más) un mal disolvente (por ejemplo, agua, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o una mezcla de los mismos, etc.). Cuando el mal disolvente se mezcla lentamente aparecen los cristales, pero cuando se detiene la agitación, los cristales resultantes se extienden por todo el disolvente.

Más específicamente, por ejemplo, a la 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, se añade un buen disolvente (DMSO o 1-metil-2-pirrolidinona) en un volumen de 4 a 5 veces basado en la 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, y después la mezcla se calienta a 80°C o más con agitación para disolver el soluto. En esta mezcla se introduce con un calentamiento a entre 65 y 85°C y con agitación, un mal disolvente (acetato de isopropilo, acetato de etilo, metanol o isopropanol) en un volumen de 10 a 20 veces basado en la 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, durante 30 min o más, de forma que puedan aparecer los cristales. Además, se prefiere añadir los cristales de siembra cuando se introduce el mal disolvente para permitir la aparición de los cristales. Los cristales polimorfos (B') pueden obtenerse agitando la mezcla de reacción resultante, en la que aparecen los cristales, mientras se calienta a 70°C o más durante 30 min o más, y adicionalmente agitando a temperatura ambiente para recoger los cristales mediante filtración.

Los cristales polimorfos (B') pueden obtenerse mediante otro procedimiento de preparación descrito a continuación: se disuelve la 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida con agitación en un disolvente orgánico, un buen disolvente (por ejemplo, DMSO, dimetilimidazolidina, 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, ácido acético, sulfolano, etc.), y después en un mal disolvente (por ejemplo, agua, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o una mezcla de los mismos, etc.), se mezcla de forma que cuando se detenga la agitación, los cristales resultantes se extiendan por todo el disolvente.

Los cristales polimorfos (B') pueden obtenerse mediante otro procedimiento más descrito a continuación: se hacen reaccionar 7-metoxi-4-cloroquinolin-6-carboxamida y 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea en presencia de una base (por ejemplo, t-butoxido potásico, carbonato de cesio, carbonato potásico, etc.), en un disolvente orgánico que sea un buen disolvente para la 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (por ejemplo, DMSO, dimetilimidazolidinona, 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfolano, etc.), y después en un mal disolvente (por ejemplo, agua, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o una mezcla de los mismos, etc.), se mezcla lentamente (por ejemplo, durante 30 min o más).

Más específicamente, por ejemplo, a una mezcla de 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea, 7-metoxi-4-cloroquinolin-6-carboxamida (un equivalente o más basado en 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea), y t-butoxido potásico (un equivalente o más basado en 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea), se añade a temperatura ambiente DMSO en un volumen de 5 a 10 veces basado en la 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea, y después la mezcla se calienta a entre 55 y 75°C con agitación durante 20 h o más para permitir que se produzca la reacción. En esta mezcla de reacción se introduce con calentamiento a entre 60 y 65°C y agitación, un mal disolvente (33% de acetona en agua) en un volumen de 15 veces basado en la 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea, durante 2 h o más, de forma que puedan aparecer los cristales. Los cristales polimorfos (B') pueden obtenerse agitando la mezcla de reacción resultante, en la que aparecen los cristales, mientras se calienta a 40°C durante 3 h o más para recoger los cristales mediante filtración.

Los cristales polimorfos (B') pueden obtenerse mediante otro procedimiento más descrito a continuación: los cristales polimorfos (A') de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida con un pico de difracción a un ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $15,75^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X, se suspenden y calientan en una disolución mezclada de un disolvente orgánico, que es un buen disolvente para los anteriores cristales polimorfos, y un mal disolvente para los anteriores cristales polimorfos. Se prefiere que los cristales polimorfos (A') usados para este propósito también tengan picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,98^\circ$ y $11,01^\circ$.

Los cristales polimorfos (B') pueden obtenerse mediante otro procedimiento más descrito a continuación: los cristales polimorfos (A') de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida con absorbancia a un número de onda de $3.452,3 \pm 2,5 \text{ cm}^{-1}$ en un espectro de absorción infrarrojo (bromuro potásico), se suspenden y calientan en una disolución mezclada de un buen disolvente para los anteriores cristales polimorfos y un mal disolvente para los anteriores cristales polimorfos. Se prefiere que los cristales polimorfos

ES 2 322 175 T3

(A') usados para este propósito tengan absorbancia a un número de onda de $3.452,3 \pm 2,5 \text{ cm}^{-1}$ (y también a $1.712,2 \pm 1,0 \text{ cm}^{-1}$) en un espectro de absorción infrarrojo (bromuro potásico).

Los cristales de clorhidrato o de bromhidrato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida; los cristales de p-toluensulfonato o sulfato de la misma; los cristales (A) de la misma; los cristales (B) de la misma; los cristales (C) de la misma; los cristales de solvato de dimetilsulfóxido de metansulfonato de la misma; los cristales (F) de la misma; los cristales (I) de la misma; los cristales (α) de la misma; los cristales (β) de la misma; y los cristales de solvato de dimetilsulfóxido de etansulfonato de la misma, pueden obtenerse mediante los procedimientos de preparación descritos en los siguientes párrafos.

Los cristales de clorhidrato o de bromhidrato pueden obtenerse mezclando la carboxamida y un disolvente para disolver la carboxamida en el mismo, al cual se añaden después el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico. Más específicamente, por ejemplo, la carboxamida y el disolvente se mezclan para disolver la carboxamida en el mismo mediante calentamiento, y después se añade al mismo el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, seguido por un enfriamiento gradual de la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente, de forma que pueden prepararse los cristales de clorhidrato o bromhidrato. Como disolvente puede usarse un alcohol tal como metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol, y se prefiere el etanol. Además, opcionalmente puede añadirse agua al alcohol. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de disolvente, pero preferiblemente el disolvente supone de 10 a 30 veces, más preferiblemente 20 veces, la cantidad de soluto usada. Con respecto a la cantidad de ácido clorhídrico o de ácido bromhídrico, pueden usarse desde 1,0 hasta 1,5 equivalentes, preferiblemente 1,1 equivalentes, basados en el soluto. No hay una restricción en particular sobre la temperatura de calentamiento, pero la temperatura de calentamiento es preferiblemente desde los 60°C hasta la temperatura de reflujo, y más preferiblemente la temperatura de reflujo. Para el enfriamiento, puede durar desde 10 min hasta 24 h para que se enfríe gradualmente desde la temperatura de calentamiento hasta la temperatura ambiente.

Los cristales de p-toluensulfonato o de sulfato pueden obtenerse mezclando la carboxamida, un disolvente y ácido p-toluensulfónico o ácido sulfúrico para disolver la carboxamida en el mismo. Más específicamente, por ejemplo, se mezclan la carboxamida, el disolvente y el ácido p-toluensulfónico o el ácido sulfúrico para disolver la carboxamida en el mismo mediante calentamiento, seguido por un enfriamiento gradual de la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente, de forma que puedan prepararse los cristales de p-toluensulfonato o sulfato. Como disolvente puede usarse, por ejemplo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc., y se prefiere el dimetilsulfóxido. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de disolvente, pero preferiblemente el disolvente supone de 10 a 30 veces, más preferiblemente 20 veces, la cantidad de soluto usada. Con respecto a la cantidad de ácido p-toluensulfónico o de ácido sulfúrico, pueden usarse desde 1,0 hasta 1,5 equivalentes, preferiblemente 1,2 equivalentes, basados en el soluto. No hay una restricción en particular sobre la temperatura de calentamiento, pero la temperatura de calentamiento es preferiblemente desde los 60°C hasta la temperatura de reflujo, más preferiblemente desde 70°C hasta 100°C , y aún más preferiblemente 80°C . Para el enfriamiento, puede durar desde 10 min hasta 24 h para que se enfríe gradualmente desde la temperatura de calentamiento hasta la temperatura ambiente.

Los cristales (A) pueden obtenerse mediante un procedimiento de preparación que comprende mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, un disolvente y ácido metansulfónico para disolver. Más específicamente, por ejemplo, se mezclan la carboxamida, el disolvente y el ácido metansulfónico para disolver la carboxamida en el mismo mediante calentamiento, seguido por un enfriamiento gradual de la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente, de forma que puedan prepararse los cristales (A) de metansulfonato. Como disolvente puede usarse, por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, etc., y se prefiere el metanol. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de disolvente, pero preferiblemente el disolvente supone de 10 a 30 veces, más preferiblemente 20 veces, la cantidad de soluto usada. Con respecto a la cantidad de ácido metansulfónico, pueden usarse desde 1,0 hasta 1,5 equivalentes, preferiblemente 1,2 equivalentes, basados en el soluto. No hay una restricción en particular sobre la temperatura de calentamiento, pero la temperatura de calentamiento es preferiblemente desde los 60°C hasta la temperatura de reflujo, más preferiblemente desde 70°C hasta 80°C . Para el enfriamiento, puede durar desde 1 hasta 24 h, preferiblemente desde 3 hasta 12 h, para que se enfríe gradualmente desde la temperatura de calentamiento hasta la temperatura ambiente.

Los cristales (A) también pueden obtenerse mediante un procedimiento de preparación que comprende mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, ácido acético, y ácido metansulfónico para disolver. Más específicamente, por ejemplo, se mezclan la carboxamida, el disolvente y el ácido metansulfónico para disolver la carboxamida en el mismo mediante calentamiento, y después se añade un mal disolvente, seguido de un enfriamiento gradual de la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente, de forma que puedan prepararse los cristales (A) de metansulfonato. Además, se prefiere añadir los cristales de siembra (A) de metansulfonato con el mal disolvente. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de ácido acético, pero la cantidad de ácido acético supone preferiblemente entre 5 y 20 veces, más preferiblemente 10 veces, la cantidad de soluto usada. Con respecto a la cantidad de ácido metansulfónico, pueden usarse desde 1,0 hasta 2,5 equivalentes, preferiblemente desde 1,4 hasta 2,2 equivalentes, basados en el soluto. Como mal disolvente puede usarse, por ejemplo, metanol, etanol, etc., y se prefiere el etanol. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de disolvente, pero preferiblemente el disolvente supone de 10 a 30 veces, más preferiblemente 20 veces, la cantidad de soluto usada. Con respecto a la cantidad de ácido metansulfónico, pueden usarse desde 1,0 hasta 1,5 equivalentes, preferiblemente 1,2 equivalentes, basados en el soluto. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de mal disolvente, pero preferiblemente el mal disolvente supone de 10 a 30 veces, más preferiblemente 20 veces, la cantidad de soluto usada. Además, el

ES 2 322 175 T3

mal disolvente puede añadirse de una vez, o dividirse en desde 2 hasta 4 partes, preferiblemente en 2 partes, para su adición. En tal caso, la cantidad proporcional entre la primera adición y la segunda adición es desde 1:1 hasta 3:1, y preferiblemente 3:2. No hay una restricción en particular sobre la temperatura de calentamiento, pero la temperatura de calentamiento es preferiblemente desde los 50°C hasta la temperatura de reflujo, y más preferiblemente 50°C. Para el enfriamiento, puede durar desde 10 min hasta 6 h, preferiblemente desde 1 hasta 2 h, para que se enfríe gradualmente desde la temperatura de calentamiento hasta la temperatura ambiente.

Los cristales (B) pueden obtenerse mediante un procedimiento de preparación que comprende secar (por ejemplo, mediante secado bajo aireación) los cristales (I) de solvato del ácido acético de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida para eliminar el ácido acético.

Los cristales (C) pueden obtenerse mediante un procedimiento de preparación que comprende calentar cristales de solvato de dimetilsulfóxido de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (y preferiblemente enfriar gradualmente hasta la temperatura ambiente). Este procedimiento de preparación puede realizarse en presencia o en ausencia de un disolvente. Cuando se usa un disolvente, puede usarse como disolvente, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, etc., y se prefiere el acetato de n-butilo. No hay una restricción en particular sobre la temperatura de calentamiento, pero la temperatura de calentamiento es preferiblemente desde los 70°C hasta la temperatura de reflujo, y más preferiblemente la temperatura de reflujo.

Los cristales (C) también pueden obtenerse mediante un procedimiento de preparación que comprende mezclar los cristales (I) de solvato de ácido acético de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida y un disolvente. En este procedimiento de preparación puede usarse como disolvente, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, y se prefiere el etanol. No hay una restricción en particular sobre la temperatura de agitación, pero la temperatura de agitación es preferiblemente desde 20 hasta 60°C, y más preferiblemente 40°C.

Los cristales (C) todavía pueden obtenerse también mediante un procedimiento de preparación que comprende mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, ácido acético y ácido metansulfónico para disolver. Más específicamente, por ejemplo, se mezclan la carboxamida, el ácido acético y el ácido metansulfónico para disolver la carboxamida en el mismo mediante calentamiento, y después se añade 2-propanol como mal disolvente seguido de un enfriamiento gradual de la mezcla resultante hasta aproximadamente 15°C, de forma que puedan prepararse los cristales (C) de metansulfonato. Además, se prefiere añadir los cristales de siembra (C) de metansulfonato con el mal disolvente, y añadir acetato de isopropilo para acelerar la aparición de los cristales. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de ácido acético, pero la cantidad de ácido acético supone preferiblemente entre 5 y 10 veces, más preferiblemente entre 7 y 8 veces, la cantidad de soluto usada. Con respecto a la cantidad de ácido metansulfónico, pueden usarse desde 1,0 hasta 1,5 equivalentes, preferiblemente 1,2 equivalentes, basados en el soluto. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de mal disolvente, pero preferiblemente el mal disolvente supone de 2 a 10 veces, más preferiblemente de 4 a 5 veces, la cantidad de soluto usada. Cuando se añade acetato de isopropilo, no hay una restricción en particular sobre la cantidad de acetato de isopropilo, pero el acetato de isopropilo supone preferiblemente de 2 a 10 veces, más preferiblemente 5 veces, la cantidad de soluto usada. No hay una restricción en particular sobre la temperatura de calentamiento, pero la temperatura de calentamiento es preferiblemente de 40°C. Para el enfriamiento, puede durar desde 10 min hasta 6 h, preferiblemente desde 1 hasta 2 h, para que se enfríe gradualmente desde la temperatura de calentamiento hasta aproximadamente 15°C.

En otro procedimiento de preparación en el que se mezclan 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, ácido acético, y ácido metansulfónico para disolver, se mezclan la carboxamida, el ácido acético y el ácido metansulfónico para disolver la carboxamida en el mismo a temperatura ambiente (o aproximadamente a 30°C), y después se añade como mal disolvente 2-propanol, seguido de un enfriamiento gradual de la mezcla hasta aproximadamente 15°C. Los cristales resultantes se recogen mediante filtración, y después los anteriores cristales se mezclan con un disolvente y se agitan para que puedan prepararse los cristales (C) de metansulfonato. Además, se prefiere añadir los cristales de siembra (C) de metansulfonato con el mal disolvente. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de ácido acético, pero el ácido acético supone preferiblemente de 5 a 20 veces, más preferiblemente 10 veces, la cantidad de soluto usada. Con respecto a la cantidad de ácido metansulfónico, pueden usarse desde 1,0 hasta 2,5 equivalentes, preferiblemente desde 1,8 hasta 2,2 equivalentes, basados en el soluto. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de mal disolvente, pero preferiblemente el mal disolvente supone de 10 a 30 veces, más preferiblemente 20 veces, la cantidad de soluto usada. Para el enfriamiento, puede durar desde 10 min hasta 4 h, preferiblemente desde 30 min hasta 2 h, para que se enfríe gradualmente desde la temperatura ambiente (o aproximadamente 30°C) hasta aproximadamente 15°C. Como disolvente para mezclar con los cristales recogidos puede usarse, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, y se prefiere el etanol.

Todavía en otro procedimiento más para preparar los cristales (C), los cristales (B) de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida están humedecidos.

Los cristales de solvato de dimetilsulfóxido de metansulfonato pueden obtenerse mezclando la carboxamida, el dimetilsulfóxido y el ácido acético para disolver la carboxamida en el mismo mediante calentamiento, y añadiendo después un mal disolvente, seguido por el enfriamiento de la mezcla resultante hasta aproximadamente 15°C. Además, se prefiere añadir los cristales de siembra (A) de metansulfonato con el mal disolvente. No hay una restricción en

ES 2 322 175 T3

particular sobre la cantidad de dimetilsulfóxido, pero el dimetilsulfóxido supone preferiblemente de 5 a 20 veces, más preferiblemente de 8 a 10 veces, la cantidad de soluto usada. Con respecto a la cantidad de ácido metansulfónico, pueden usarse desde 1,0 hasta 4,0 equivalentes, preferiblemente desde 1,2 hasta 3,5 equivalentes, basados en el soluto. Como mal disolvente puede usarse, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, 1-propanol, 2-propanol, etc., y se prefieren el acetato de etilo y el 2-propanol. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de mal disolvente, pero preferiblemente el mal disolvente supone de 10 a 30 veces, más preferiblemente 20 veces, la cantidad de soluto usada. Además, el mal disolvente puede añadirse de una vez, o dividirse en desde 2 hasta 4 partes, preferiblemente en 2 partes, para su adición. En tal caso, la cantidad proporcional entre la primera adición y la segunda adición es desde 1:1 hasta 1:5, y preferiblemente 1:4. No hay una restricción en particular sobre la temperatura de calentamiento, pero la temperatura de calentamiento es preferiblemente desde 50°C hasta 100°C, y más preferiblemente desde 60°C hasta 80°C. Para el enfriamiento, puede durar desde 10 min hasta 6 h, preferiblemente desde 1 hasta 2 h, para que se enfríe gradualmente desde la temperatura de calentamiento hasta aproximadamente 15°C.

Los cristales (F) pueden obtenerse mediante un procedimiento de preparación que comprende mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, ácido acético, y ácido metansulfónico para disolver. Más específicamente, por ejemplo, se mezclan la carboxamida, el ácido acético y el ácido metansulfónico para disolver la carboxamida en el mismo mediante calentamiento, y después se añade un mal disolvente, seguido de un enfriamiento gradual de la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente, de forma que puedan prepararse los cristales (F) de hidrato de metansulfonato. Además, se prefiere añadir los cristales de siembra (A) de metansulfonato con el mal disolvente. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de ácido acético, pero el ácido acético supone preferiblemente entre 5 y 20 veces, más preferiblemente 10 veces, la cantidad de soluto usada. Con respecto a la cantidad de ácido metansulfónico, pueden usarse desde 1,0 hasta 2,0 equivalentes, preferiblemente desde 1,3 hasta 1,6 equivalentes, basados en el soluto. Como mal disolvente puede usarse, por ejemplo, acetato de etilo y acetato de isopropilo, y se prefiere el acetato de etilo. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de mal disolvente, pero preferiblemente el mal disolvente supone de 10 a 30 veces, más preferiblemente 20 veces, la cantidad de soluto usada. Además, el mal disolvente puede añadirse de una vez, o dividirse en desde 2 hasta 4 partes, preferiblemente en 2 partes, para su adición. En tal caso, la cantidad proporcional entre la primera adición y la segunda adición es desde 1:1 hasta 1:5, y preferiblemente 1:3. No hay una restricción en particular sobre la temperatura de calentamiento, pero la temperatura de calentamiento es preferiblemente desde 40°C hasta 60°C, y más preferiblemente 50°C. Para el enfriamiento, puede durar desde 10 min hasta 6 h, preferiblemente desde 2 hasta 4 h, para que se enfríe gradualmente desde la temperatura de calentamiento hasta la temperatura ambiente.

Los cristales (I) pueden obtenerse mediante un procedimiento de preparación que comprende mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, ácido acético, y ácido metansulfónico para disolver. Más específicamente, por ejemplo, se mezclan la carboxamida, el ácido acético y el ácido metansulfónico para disolver la carboxamida en el mismo mediante calentamiento, y después se añade un mal disolvente, seguido de un enfriamiento gradual de la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente, de forma que puedan prepararse los cristales (I) de solvato de ácido acético de metansulfonato. Además, se prefiere añadir los cristales de siembra (C) de metansulfonato con el mal disolvente y añadir acetato de isopropilo para acelerar la aparición de los cristales. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de ácido acético, pero el ácido acético supone preferiblemente entre 5 y 10 veces, más preferiblemente entre 7 y 8 veces, la cantidad de soluto usada. Con respecto a la cantidad de ácido metansulfónico, pueden usarse desde 1,0 hasta 1,5 equivalentes, preferiblemente 1,2 equivalentes, basados en el soluto. Como mal disolvente puede usarse, por ejemplo, 1-propanol, 1-butanol, tert-butanol, etc., y se prefiere el 1-propanol. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de mal disolvente, pero preferiblemente el mal disolvente supone de 5 a 20 veces, más preferiblemente de 8 a 10 veces, la cantidad de soluto usada. Además, el mal disolvente puede añadirse de una vez, o dividirse en desde 2 hasta 4 partes, preferiblemente en 2 partes, para su adición. En tal caso, la cantidad proporcional entre la primera adición y la segunda adición es desde 1:1 hasta 1:5, y preferiblemente 1:3,5. Cuando se añade acetato de isopropilo, no hay una restricción en particular sobre la cantidad de acetato de isopropilo, pero el acetato de isopropilo supone preferiblemente de 2 a 10 veces, más preferiblemente 5 veces, la cantidad de soluto usada. No hay una restricción en particular sobre la temperatura de calentamiento, pero la temperatura de calentamiento es preferiblemente de 40°C. Para el enfriamiento, puede durar desde 10 min hasta 6 h, preferiblemente desde 1 hasta 2 h, para que se enfríe gradualmente desde la temperatura de calentamiento hasta la temperatura ambiente.

Los cristales (α) pueden obtenerse mediante un procedimiento de preparación que comprende mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, un disolvente, y ácido etansulfónico para disolver. Más específicamente, por ejemplo, se mezclan la carboxamida, el disolvente y el ácido etansulfónico para disolver la carboxamida en el mismo mediante calentamiento, y después se añade un mal disolvente, seguido de un enfriamiento gradual de la disolución resultante hasta la temperatura ambiente, de forma que puedan prepararse los cristales (α) de etansulfonato. Como disolvente puede usarse, por ejemplo, dimetil sulfóxido, etc. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de disolvente, pero el disolvente supone preferiblemente entre 5 y 20 veces, más preferiblemente 10 veces, la cantidad de soluto usada. Con respecto a la cantidad de ácido etansulfónico, pueden usarse desde 1,0 hasta 1,5 equivalentes, preferiblemente desde 1,2 equivalentes, basados en el soluto. Como mal disolvente puede usarse, por ejemplo, acetato de etilo, etc. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de mal disolvente, pero preferiblemente el mal disolvente supone de 5 a 20 veces, más preferiblemente 10 veces, la cantidad de soluto usada. No hay una restricción en particular sobre la temperatura de calentamiento, pero la temperatura de calentamiento es preferiblemente desde 50°C hasta 70°C, y más preferiblemente 60°C. Para el enfriamiento, puede durar

ES 2 322 175 T3

desde 10 min hasta 24 h, preferiblemente desde 1 hasta 2 h, para que se enfríe gradualmente desde la temperatura de calentamiento hasta la temperatura ambiente.

5 Los cristales (β) pueden obtenerse mediante un procedimiento de preparación que comprende mezclar los cristales (α) de etansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida y un disolvente. Como disolvente puede usarse, por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, etc., y se prefiere el etanol. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de disolvente, pero preferiblemente el disolvente supone de 5 a 20 veces, más preferiblemente 10 veces, la cantidad de soluto usada. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de agua, pero el agua supone preferiblemente entre 1/10 y 1/2 veces, más preferiblemente 1/6 veces, la cantidad de etanol usada.

15 Los cristales (β) también pueden obtenerse mediante un procedimiento de preparación que comprende mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida ácido acético, y ácido etansulfónico para disolver la carboxamida en el mismo mediante calentamiento, y después se añade un mal disolvente y agua, seguido de un enfriamiento de la mezcla resultante hasta 0°C, de forma que puedan prepararse los cristales (β) de hidrato de etansulfonato. Además, se prefiere añadir los cristales de siembra (β) de etansulfonato con el mal disolvente. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de ácido acético, pero el ácido acético supone preferiblemente entre 2,5 y 10 veces, más preferiblemente 5 veces, la cantidad de soluto usada. Con respecto a la cantidad de ácido etansulfónico, pueden usarse desde 1,0 hasta 1,5 equivalentes, preferiblemente 1,2 equivalentes, basados en el soluto. Como mal disolvente puede usarse, por ejemplo, etanol, 2-propanol, etc., y se prefiere el 2-propanol. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de mal disolvente, pero preferiblemente el mal disolvente supone de 10 a 40 veces, más preferiblemente 30 veces, la cantidad de soluto usada. Además, el mal disolvente puede añadirse de una vez, o dividirse en desde 2 hasta 4 partes, preferiblemente en 2 partes, para su adición. En tal caso, la cantidad proporcional entre la primera adición y la segunda adición es desde 1:1 hasta 1:5, y preferiblemente desde 1:1,5 hasta 1:2. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de agua, pero el agua supone preferiblemente de 1/10 a 1/30 veces, más preferiblemente 1/20 veces, la cantidad de mal disolvente usada. No hay una restricción en particular sobre la temperatura de calentamiento, pero la temperatura de calentamiento es preferiblemente desde 50°C hasta 70°C, y más preferiblemente 60°C. Para el enfriamiento, puede durar desde 10 min hasta 6 h, preferiblemente desde 2 hasta 4 h, para que se enfríe desde la temperatura de calentamiento hasta 0°C.

25 Los cristales de solvato de dimetilsulfóxido de etansulfonato pueden obtenerse mezclando la carboxamida, el dimetilsulfóxido y el ácido etansulfónico para disolver la carboxamida en el mismo mediante calentamiento, y después añadiendo un mal disolvente, seguido de un enfriamiento de la disolución resultante hasta 0°C. Además, se prefiere añadir los cristales de siembra (β) de etansulfonato con el mal disolvente. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de dimetilsulfóxido, pero el dimetilsulfóxido supone preferiblemente entre 5 y 20 veces, más preferiblemente 10 veces, la cantidad de soluto usada. Con respecto a la cantidad de ácido etansulfónico, pueden usarse desde 1,0 hasta 1,5 equivalentes, preferiblemente 1,2 equivalentes, basados en el soluto. Como mal disolvente puede usarse, por ejemplo, acetato de etilo, etc. No hay una restricción en particular sobre la cantidad de mal disolvente, pero preferiblemente el mal disolvente supone de 5 a 20 veces, más preferiblemente 10 veces, la cantidad de soluto usada. Además, el mal disolvente puede añadirse de una vez, o dividirse en desde 2 hasta 4 partes, preferiblemente en 2 partes, para su adición. En tal caso, la cantidad proporcional entre la primera adición y la segunda adición es desde 1:1 hasta 3:1, y preferiblemente 3:2. No hay una restricción en particular sobre la temperatura de calentamiento, pero la temperatura de calentamiento es preferiblemente desde 50°C hasta 70°C, y más preferiblemente 60°C. Para el enfriamiento, puede durar desde 10 min hasta 6 h, preferiblemente desde 1 hasta 2 h, para que se enfríe desde la temperatura de calentamiento hasta 0°C.

Composición farmacéutica

50 La composición farmacéutica según la presente invención comprende: además del principio activo constituido por el compuesto representado mediante la Fórmula (1), sal del mismo, o solvato del anterior, según se describió anteriormente;

- 55 (i) un compuesto, una disolución o suspensión acuosa al 5% (p/p) del cual tiene un pH de 8 o más; y/o
(ii) ácido silícico, sal del mismo, o solvato del anterior.

60 Además, el compuesto cuyo pH de una disolución o suspensión acuosa al 5% (p/p) del mismo es de 8 o más, contribuye a la supresión de la descomposición del principio activo en unas condiciones de almacenamiento con humedad y calor, y por lo tanto se denomina en lo sucesivo como el “estabilizante.” Además, el ácido silícico, la sal del mismo, o el solvato del anterior, contribuye a la inhibición de la gelificación de la composición farmacéutica, y por lo tanto se denomina en lo sucesivo como el “inhibidor de la gelificación”.

65 Como estabilizante se prefieren óxido magnésico, óxido cálcico, carbonato sódico, hidrogenofosfato disódico, citrato sódico, hidrogenofosfato dipotásico, acetato sódico, hidrogenocarbonato sódico e hidróxido sódico. De éstos, se prefieren particularmente el óxido magnésico y el óxido cálcico en vista de un aumento en el peso y la coloración. La cantidad de estabilizante que se debe añadir a la composición farmacéutica es preferiblemente desde 0,5 hasta 15,

ES 2 322 175 T3

más preferiblemente desde 1 hasta 10, y muy preferiblemente desde 1 hasta 5 partes en masa basadas en 100 partes en masa de la composición farmacéutica.

5 Como inhibidor de la gelificación se prefieren ácido silícico anhidro ligero, hidrato de dióxido de silicio, silicato cálcico, silicato magnésico, aluminosilicato magnésico, aluminometasilicato magnésico, silicato aluminomagnésico, silicato aluminico sintético y dióxido silícico hidratado. De éstos, se prefieren más ácido silícico anhidro ligero, hidrato de dióxido de silicio y silicato cálcico, y los más preferidos son ácido silícico anhidro e hidrato de dióxido de silicio. La cantidad de inhibidor de la gelificación que se debe añadir a la composición farmacéutica es preferiblemente desde 4 hasta 20, y más preferiblemente desde 8 hasta 20 partes en masa basadas en 100 partes en masa de la composición farmacéutica.

15 En la composición farmacéutica según la presente invención, además del principio activo constituido por el compuesto representado mediante la Fórmula (1), sal del mismo, o solvato del anterior, el estabilizante y el inhibidor de la gelificación, pueden añadirse al mismo aditivos tales como un diluyente, un lubricante, un agente disgregante, un agente colorante, un agente saborizante, un emulsionante, un tensioactivo, un agente solubilizante, un agente suspensor, un agente isotonzante, un tampón, un conservante, un antioxidante, un agente estabilizante y un promotor de la absorción.

20 Algunos ejemplos de diluyentes incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, almidón de maíz, manitol, sorbitol, almidón, almidón α , dextrina, celulosa cristalina, ácido silícico anhidro ligero, silicato aluminico, silicato cálcico, aluminometasilicato magnésico, hidrogenofosfato cálcico, etc.

25 Algunos ejemplos de ligantes incluyen alcohol polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábica, tragacanto, gelatina, goma laca *shellac*, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, Macrogol, etc.

Algunos ejemplos de lubricantes incluyen estearato magnésico, estearato cálcico, estearilfumarato sódico, talco, polietilenglicol, sílice coloidal, etc.

30 Algunos ejemplos de disgregantes incluyen celulosa cristalina, agar, gelatina, carbonato cálcico, hidrogenocarbonato sódico, citrato cálcico, dextrina, pectina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón, carboximetil almidón sódico, carmelosa, carmelosa sódica, crospovidona, carboximetil almidón sódico poco sustituido, almidón parcialmente α , etc. La cantidad de disgregante que se debe añadir a la composición farmacéutica es preferiblemente desde 0,1 hasta 30, y más preferiblemente desde 1 hasta 20 partes en masa basadas en 100 partes en masa de la composición farmacéutica.

40 Como disgregante se prefieren hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetil almidón sódico, carmelosa sódica, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, y almidón parcialmente α . Son más preferidos hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carmelosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona y almidón parcialmente α . La más preferida es croscarmelosa sódica.

45 Algunos ejemplos de agentes colorantes incluyen sesquióxido de hierro, sesquióxido de hierro amarillo, carmina, caramelo, β -caroteno, óxido de titanio, talco, riboflavinfosfato sódico, laca amarilla de aluminio, etc., que han sido aprobados como aditivos para medicamentos.

Algunos agentes saborizantes incluyen polvo de cacao, mentol, polvo aromático, aceite de menta, borneol, corteza de canela en polvo molida, etc.

50 Algunos ejemplos de emulsionantes o tensioactivos incluyen esteariltriectanolamina, laurilsulfato sódico, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, monoestearato de glicerina, éster de ácido graso de sacarosa, éster de ácido graso de glicerina, etc.

55 Algunos ejemplos de solubilizantes incluyen polietilenglicol, propilenglicol, benzoato de bencilo, etanol, colesterol, triectanolamina, carbonato sódico, citrato sódico, polisorbato 80, nicotinamida, etc.

Algunos ejemplos de agentes suspensores incluyen, además de los anteriores tensioactivos, polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

60 Algunos ejemplos de agentes isotonzantes incluyen glucosa, cloruro sódico, manitol, sorbitol, etc.

Algunos ejemplos de tampones incluyen disoluciones tampón de fosfato, acetato, carbonato, citrato, etc.

65 Algunos ejemplos de conservantes incluyen metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético, ácido sórbico, etc.

Algunos ejemplos de antioxidantes incluyen sulfito, ácido ascórbico, α -tocoferol, etc.

ES 2 322 175 T3

Además, la composición farmacéutica puede formularse en preparaciones orales tales como comprimidos, polvos, granulados, cápsulas, jarabes, pastillas e inhalantes; preparaciones externas tales como supositorios, ungüentos, ungüentos oftálmicos, esparadrapos, gotas oculares, gotas nasales, gotas óticas, cataplasmas y lociones; o inyecciones. Las preparaciones orales se formulan combinando los anteriores aditivos según se desee. Además, opcionalmente, las superficies de estas preparaciones orales pueden estar recubiertas.

Las preparaciones externas se formulan combinando, de entre los anteriormente descritos aditivos, en particular, el diluyente, el ligante, el agente saborizante, el emulsionante, el tensioactivo, el solubilizante, el agente suspensor, el agente isotonzante, el conservante, el antioxidante, el agente estabilizante y el promotor de la absorción, según se desee. Las inyecciones se formulan combinando, de entre los anteriormente descritos aditivos, en particular, el emulsionante, el tensioactivo, el solubilizante, el agente suspensor, el agente isotonzante, el tampón, el conservante, el antioxidante, el agente estabilizante y el promotor de la absorción, según se desee.

La composición farmacéutica según la presente invención puede prepararse mediante un procedimiento bien conocido. Por ejemplo, para preparar comprimidos, puede aplicarse un procedimiento de preparación que comprende las etapas de premezclado, granulado, secado, molienda, mezclado principal, compresión, recubrimiento y cribado, en este orden. Puede emplearse una granulación por vía húmeda (se prefiere un sistema no acuoso) o una granulación por vía seca.

En la etapa de premezclado, se mezclan un diluyente y un ligante, por ejemplo, en una súper mezcladora de 20 L. En la etapa de granulación, se añaden a la mezcla resultante el principio activo y el disolvente orgánico, tal como etanol, que entonces se granulan, por ejemplo, en una súper mezcladora de 20 L. En la etapa de secado, los gránulos resultantes se secan en una secadora de bandeja, etc. Entonces se realiza la etapa de molienda mediante un molino eléctrico, etc. A los gránulos molidos se les añade un disgregante y un lubricante, y se realiza la etapa de mezclado principal, por ejemplo, en una mezcladora volteadora de 10/20 L, etc. A continuación se realiza la etapa de compresión mediante una prensa de comprimidos. Finalmente, se realiza el cribado para obtener la composición farmacéutica (comprimidos).

Además, antes de la adición de un diluyente y de un ligante en la etapa de premezclado, puede realizarse otra etapa de premezclado en la que se añaden por anticipado el principio activo y el inhibidor de la gelificación. En tal caso, en la etapa de granulación, sólo se añadirá un disolvente orgánico tal como etanol. Además, entre la etapa de recubrimiento y la etapa de cribado, puede realizarse una etapa de mezcla en una mezcladora volteadora de 5 L, etc.

La dosificación de la composición farmacéutica según la invención depende de los síntomas, la edad y las formas de dosificación, pero en general, en términos del principio activo, se administran desde 100 μg hasta 10 g del mismo diariamente a un adulto en una toma o en unas pocas porciones divididas.

La composición farmacéutica según la presente invención es extremadamente útil como inhibidor angiogénico, y es eficaz como un agente para prevenir o tratar enfermedades contra las que la inhibición angiogénica es eficaz, un inhibidor angiogénico, un agente antitumoral, un agente para tratar el angioma, un inhibidor de la metástasis cancerosa, un agente para tratar la angiogénesis retiniana, un agente para tratar la retinopatía diabética, un agente para tratar enfermedades inflamatorias, un agente para tratar enfermedades inflamatorias elegidas del grupo constituido por artrosis, artritis reumatoide, psoriasis e hiperactividad retardada, y un agente para tratar la aterosclerosis.

Además, cuando la composición farmacéutica según la presente invención se usa como agente antitumoral, el tumor objetivo de la misma es, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, tumor cerebral, leucemia o cáncer de ovario. En particular, un objetivo preferido es el cáncer de estómago, el cáncer colorrectal, el cáncer de próstata o el cáncer renal.

Además, la composición farmacéutica según la presente invención muestra una potente acción inhibidora de la cinasa c-Kit, y por lo tanto es útil como un agente antitumoral contra tumores exacerbados por la cinasa c-Kit activada (leucemia mieloide aguda, leucemia de mastocitos, cáncer de pulmón microcítico, GIST, tumor testicular, cáncer de ovario, cáncer de mama, tumor cerebral, neuroblastoma y cáncer colorrectal). La composición farmacéutica según la presente invención también es útil como un agente para tratar enfermedades tales como la mastocitosis, en las que se sospecha la implicación de la cinasa c-Kit, alergias y asma.

Ejemplos

La presente invención se explica adicionalmente en detalle mediante referencia a ejemplos y ejemplos comparativos en los siguientes párrafos. Sin embargo, la presente invención no debe estar limitada en modo alguno por los siguientes ejemplos.

65

ES 2 322 175 T3

Preparación de medicamento (principio activo)

Ejemplo de preparación 1

5 Preparación (1) de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida

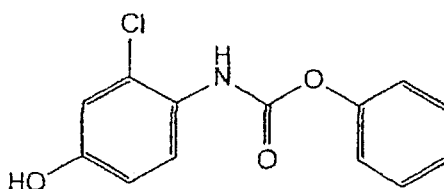
Se disolvió carbamato de fenil *N*-(4-(6-carbamoyl-7-metoxi-4-quinolil)oxi-2-clorofenilo) (17,5 g, 37,7 mmol), desvelado en el documento WO02/32872, en *N,N*-dimetilformamida (350 mL), y después se añadió ciclopropilamina (6,53 mL, 94,25 mmol) a la mezcla de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación hasta el día siguiente a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua (1,75 L), y la mezcla se agitó. Los cristales en bruto precipitados fueron recogidos mediante filtración, lavados con agua y secados a 70°C durante 50 min. A los cristales en bruto obtenidos se les añadió etanol (300 mL), y después la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min para disolver, seguido de agitación hasta el día siguiente para que se enfríe lentamente hasta la temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron a vacío, y después se secaron de nuevo a 70°C durante 8 horas para dar los cristales del título (12,91 g; 80,2%).

Ejemplo de preparación 2

20 Preparación (2) de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida

(1) Preparación de carbamato de fenil *N*-(2-cloro-4-hidroxifenilo)

Fórmula 3

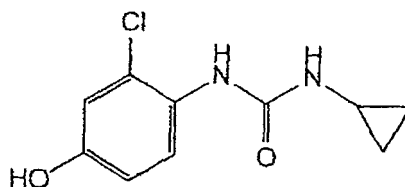


A una suspensión de 4-amino-3-clorofenol (23,7 g) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) se añadió piridina (23,4 mL) mientras se enfriaba en un baño de hielo, y se añadió cloroformiato de fenilo (23,2 mL) gota a gota por debajo de 20°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadieron agua (400 mL), acetato de etilo (300 mL) y 6N-HCl (48 mL) y se agitó. Se separó la capa orgánica, se lavó dos veces con una disolución acuosa de cloruro sódico al 10% (200 mL), y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó para dar 46 g del compuesto del título como un sólido.

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 5,12 (1h, br s), 6,75 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,18-7,28 (4H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,94 (1H, br s).

(2) Preparación de 1-(2-cloro-4-hidroxifenil)-3-ciclopropilurea

Fórmula 4



A una disolución de carbamato de fenil *N*-(2-cloro-4-hidroxifenilo) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) se añadió ciclopropilamina (22,7 mL) mientras se enfriaba en un baño de hielo, y la agitación continuó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se añadieron a agua (400 mL), acetato de etilo (300 mL), y 6N-HCl (55 mL), y la mezcla se agitó. Entonces se separó la capa orgánica, se lavó dos veces con una disolución acuosa de cloruro sódico al 10% (200 mL), y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó para dar cristales en prisma, que fueron recogidos mediante filtración y lavados con heptano para dar 22,8 g del compuesto del título (rendimiento desde 4-amino-3-clorofenol: 77%).

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,72-0,77 (2H, m), 0,87-0,95 (2H, m), 2,60-2,65 (1H, m), 4,89 (1H, br s), 5,60 (1H, br s), 6,71 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 6,88 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,24-7,30 (1H, br s), 7,90 (1H, d, J = 8,8 Hz).

ES 2 322 175 T3

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

5 A dimetilsulfóxido (20 mL) se añadieron 7-metoxi-4-cloroquinolina-6-carboxamida (0,983 g), 1-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-3-ciclopropilurea (1,13 g) y carbonato de cesio (2,71 g), y la mezcla se calentó se agitó a 70°C durante 23 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua (50 mL), y los cristales resultantes fueron recogidos entonces mediante filtración para dar 1,56 g del compuesto del título (rendimiento: 88%).

Ejemplo de preparación 3

10 Preparación (3) de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida

15 Se introdujeron por este orden 7-metoxi-4-cloroquinolina-6-carboxamida (5,00 kg, 21,13 mol), dimetilsulfóxido (55,05 kg), 1-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-3-ciclopropilurea (5,75 kg, 25,35 mol) y t-butóxido de potasio (2,85 kg, 25,35 mol) en un recipiente de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 min a 20°C, y la temperatura se elevó hasta 65°C durante 2,5 horas.

20 La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 19 horas. Se añadió un 33% (v/v) de acetona-agua (5,0 L) y agua (10,0 L) gota a gota durante 3,5 horas. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadió gota a gota un 33% (v/v) de acetona-agua (20,0 L) y agua (40,0 L) a 55°C o más durante 1 hora.

25 Después de agitar a 40°C durante 16 horas, los cristales precipitados fueron recogidos mediante filtración usando un filtro a presión de nitrógeno, y se lavaron con un 33% (v/v) de acetona-agua (33,3 L), agua (66,7 L) y acetona (50,0 L), por este orden. Los cristales obtenidos se secaron a 60°C durante 22 horas usando una secadora cónica a vacío para dar 7,78 kg del compuesto del título (rendimiento: 96,3%).

30 Además, todos los valores de desplazamiento químico de RMN-¹H de la 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida preparada en los ejemplos de 1 a 3 descritos anteriormente concordaban con los de la 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida descrita en el documento WO02/32872.

30 Evaluación de la estabilidad del medicamento

35 Los cristales (C) (denominado en lo sucesivo como el “medicamento Y”) de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (el “medicamento X”) sintetizado anteriormente en “Preparación del medicamento (principio activo)”, se combinaron con los siguientes 10 compuestos (que muestran diversos valores de pH cuando con ellos se elaboraron disoluciones o suspensiones acuosas al 5% (p/p). En la tabla se muestran los valores de pH de los mismos). Con ellos se evaluó la estabilidad del medicamento X.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 322 175 T3

TABLA 1

	Valor de pH de una disolución o suspensión acuosa al 5% (p/p)
5	
10	Óxido de magnesio (MgO, Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.) 10,63
15	Carbonato sódico (Na ₂ CO ₃ , Wako Pure Chemical Industries., Ltd.) 11,45
20	Hidrogenofosfato disódico (Na ₂ HPO ₄ , Kanto Chemical Co., Inc.) 9,26
25	Citrato sódico (Citrato sódico, Kozakai Pharmaceutical Co., Ltd.) 8,22
30	Hidrogenofosfato dipotásico (K ₂ HPO ₄ , Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 9,11
35	Acetato sódico (Acetato sódico, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 8,46
40	Hidrogenocarbonato sódico (NaHCO ₃ , Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 8,15
	Hidróxido sódico (NaOH, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 13,56
	Glicina (Glicina, Ajinomoto Co., Inc.) 6,17
	δ-Gluconolactona (δ-Gluconolactona, Kanto Chemical Co., Inc.) 2,40

Se mezclan fosfato cálcico dibásico anhidro (un diluyente, de Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.), croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.), hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.), y el medicamento Y en una proporción de 10/2,3/3/0,19 (p/p/p/p). A la mezcla resultante se le añadió agua, que a continuación sufrió el procedimiento de mezcla/granulación por vía húmeda en una prensa de comprimidos, seguido por un secado a 60°C durante 5 h para dar las pellas.

Se combinaron entre sí aproximadamente 50 mg de cada uno de los estabilizantes, óxido de magnesio (MgO), carbonato sódico (Na₂CO₃), hidrogenofosfato disódico (Na₂HPO₄), citrato sódico, hidrogenofosfato dipotásico (K₂HPO₄), acetato sódico, hidrogenocarbonato sódico (NaHCO₃), hidróxido sódico (NaOH), glicina y δ-gluconolactona para ponerlos en un mortero, con los que aproximadamente 500 mg de los anteriores gránulos fueron amasados en mortero. A la mezcla resultante se añadieron 50 L de agua y se mezclaron adicionalmente.

La mezcla preparada se dividió en aproximadamente 100 mg en 2 tubos PP, que a continuación fueron sometidos a estrés durante una semana en unas condiciones de 60°C/abierto y en unas condiciones de 60°C/75% de humedad relativa/abierto (en lo sucesivo, humedad relativa se abreviará como "HR", y "abierto" se refiere a las condiciones en las que se calienta y humidifica un tubo abierto). A la mezcla estresada se añadieron 8 mL de un extracto, al que a continuación se le aplicaron ultrasonidos. La suspensión resultante se centrifugó para dar el sobrenadante como una disolución simple, que a continuación se analizó mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 2. En la Tabla 2, también se muestran los resultados de la que no tiene estabilizante.

65

ES 2 322 175 T3

TABLA 2

Aditivo	60°C/abierto, 1 semana		60°C/75% de HR/abierto, 1 semana	
	Pureza por HPLC (%)	Producto A descompuesto (%)	Pureza por HPLC (%)	Producto A descompuesto (%)
Sin aditivo	97,0	0,40	95,6	1,63
MgO	97,4	0,08	97,2	0,06
Na ₂ CO ₃	97,6	0,06	97,3	0,12
Na ₂ HPO ₄	97,5	0,06	97,5	0,08
δ-Gluconolactona	97,9	0,10	95,6	1,88
Citrato sódico	97,6	0,10	97,6	0,09
K ₂ HPO ₄	97,4	0,06	97,4	0,08
Acetato sódico	97,6	0,08	97,4	0,21
Glicina	97,0	0,15	92,3	1,38
NaHCO ₃	97,5	0,11	97,3	0,10
NaOH	97,5	0,06	97,4	0,06

La relación entre el valor de pH de una disolución o suspensión acuosa al 5% (p/p) de cada estabilizante y del producto descompuesto A (véase la fórmula química descrita anteriormente) también se muestra en la Figura 1. Estos resultados demuestran que cuando el valor de pH de una disolución o suspensión acuosa al 5% (p/p) del estabilizante es de 8 o más, la descomposición puede reducirse significativamente.

Preparación de composición farmacéutica

Ejemplo 1

Comprimidos de 10 mg: contienen óxido de magnesio

En una súper mezcladora de 1 L se mezclaron 2,5 g del medicamento Y, 10 g de óxido de magnesio (un estabilizante, de Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.), 48,5 g de D-manitol (un diluyente, de Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 10 g de almidón parcialmente α (un disgregante, nombre comercial: PCS (calidad farmacéutica), de Asahi Kasei Corporation), 22,5 g de celulosa cristalina (un diluyente, nombre comercial: Avicel PH101, de Asahi Kasei Corporation), y 3 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.). A continuación se añadió una cantidad adecuada de agua purificada, seguido de granulación, secado y molienda para dar los gránulos. Con estos gránulos se mezclaron 3 g de croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 0,5 g de estearato magnésico (un lubricante), y entonces los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos (la masa total por comprimido fue de 400 mg) que contenían 10 mg del medicamento Y por comprimido.

Ejemplo comparativo 1

Comprimidos de 10 mg: no contienen óxido de magnesio

En una súper mezcladora de 1 L se mezclaron 2,5 g del medicamento Y, 10 g de hidrogenofosfato cálcico (un diluyente), 48,5 g de D-manitol (un diluyente, de Towa Chemical Industri Co., Ltd.), 10 g de almidón parcialmente α (un disgregante, nombre comercial: PCS (calidad farmacéutica), de Asahi Kasei Corporation), 22,5 g de celulosa cristalina (un diluyente, nombre comercial: Avicel PH101, de Asahi Kasei Corporation), y 3 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.). A continuación se añadió una cantidad adecuada

ES 2 322 175 T3

de agua purificada, seguido de granulación, secado y molienda para dar los gránulos. Con estos gránulos se mezclaron 3 g de croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 0,5 g de estearato magnésico (un lubricante), y entonces los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos (la masa total por comprimido fue de 400 mg) que contenían 10 mg del medicamento Y por comprimido.

Se probó la estabilidad de los comprimidos preparados en el Ejemplo 1 y el Ejemplo Comparativo 1. En la prueba, después de que los comprimidos estuvieran almacenados a 5°C, a 25°C, y a 40°C y con una humedad relativa del 75%, durante 3 meses cada uno, se determinaron los niveles de impurezas (%) mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 3, a continuación. Según se muestra en la Tabla 3, los comprimidos que contenían óxido de magnesio (MgO) (Ejemplo 1) eran superiores en estabilidad con respecto a los comprimidos que no contenían óxido de magnesio (MgO) (Ejemplo Comparativo 1). En particular, la estabilidad en condiciones de humedad había mejorado notablemente con el estabilizante.

TABLA 3

Condiciones de almacenamiento	Ejemplo 1	Ejemplo Comparativo 1
5°C/3 meses	0	0
25°C/3 meses	0	0,17
40°C·75% de HR/3 meses	0	1,58

Valores: niveles de impurezas (%) determinados mediante HPLC.

Además, se examinó la capacidad de supresión de la descomposición del óxido de magnesio, del hidrogenofosfato disódico, del hidrogenocarbonato sódico y del hidróxido sódico.

Se preparó un comprimido de placebo que contenía 8,0 mg de ácido silícico anhidro ligero (nombre comercial: AEROSIL (marca comercial registrada) 200, de Nippon Aerosil Co., Ltd.), 52,5 mg de D-manitol (de Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 30,0 mg de celulosa cristalina (nombre comercial: Avicel PH101, de Asahi. Kasei Corporation), 3,0 mg de hidroxipropilcelulosa (nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.), 5,0 mg de croscarmelosa sódica ((nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.), 1,5 mg de estearilfumarato sódico (de JRS Pharma LP), y 5,0 mg de amarillo *opadry*, según un procedimiento ordinario. Se molieron aproximadamente 30 g de los comprimidos de placebo en un molino de comprimidos, al que después se añadieron aproximadamente 33 mg del medicamento Y. Mediante la mezcla repetitiva del medicamento Y con los comprimidos de placebo molidos, se obtuvo un polvo diluido a 1/1.000 (0,1%).

Se mezclaron aproximadamente 100 mg de cada uno de los estabilizantes (óxido de magnesio, hidrogenofosfato disódico, hidrogenocarbonato sódico e hidróxido sódico) con 1.900 mg del polvo al 0,1% en un mortero para preparar un polvo que contiene un 5% de estabilizante. Asimismo se preparó un polvo que contenía un 4, 3, 2 ó 1% de estabilizante.

En un vial de vidrio se almacenaron aproximadamente 200 mg de cada una de las mezclas preparadas (está contenido 0,2 mg del medicamento X), y se estresaron en las condiciones de 65°C/75% de RH/abierto durante una semana. A la mezcla estresada se añadieron 5 mL de un extractante, y a continuación se aplicaron ultrasonidos. La suspensión resultante se centrifugó para dar el sobrenadante como una disolución de muestra, que a continuación fue analizada mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Figura 6. La Figura 6 es una gráfica que ilustra la cantidad del producto descompuesto A generado a cuando se añaden diversos tipos de estabilizantes a diversas concentraciones. Los resultados demuestran que el hidróxido sódico proporcionó el mayor efecto estabilizante, reduciéndose la descomposición del medicamento X añadiendo sólo un 1% de hidróxido sódico. Además, el efecto estabilizante del óxido de magnesio era similar al del hidróxido sódico, estando la descomposición del medicamento X significativamente reducida por la adición de sólo un 1% de óxido de magnesio. El efecto estabilizante del óxido de magnesio era prácticamente constante tras la adición de un 3% o más del mismo.

Inhibición de la gelificación

Ejemplo 2

Comprimidos de 1 mg

En una súper mezcladora de 20 L se mezclaron 24 g del medicamento Y, y 192 g de ácido silícico anhidro ligero (un inhibidor de la gelificación, nombre comercial: AEROSIL (marca comercial registrada) 200, de Nippon Aerosil Co., Ltd.) y se añadieron y mezclaron adicionalmente 1.236 g de D-manitol (un diluyente, de Towa Chemical Industry

ES 2 322 175 T3

Co., Ltd.), 720 g de celulosa cristalina (un diluyente, nombre comercial: Avicel PH101, de Asahi Kasei Corporation), y 72 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.). Entonces se añadió una cantidad adecuada de etanol absoluto para dar las pellas que contenían el medicamento Y. Estas pellas se secaron en una secadora de bandeja (a 60°C), y después se controló el tamaño de las pellas en un molino eléctrico para dar los gránulos. Estos gránulos se mezclaron con 120 g de croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 36 g de estearilfumarato sódico (un lubricante, de JRS Pharma LP) en una mezcladora volteadora de 20 L, y los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos, de los que la masa total por comprimido era de 100 mg. Además, los comprimidos fueron recubiertos con una disolución acuosa al 10% de amarillo *opadry* (OPADRY03F42069 YELLOW, de Colorcon (Japón) Limited) mediante una máquina de recubrimiento de comprimidos para dar los comprimidos recubiertos, de los que la masa total por comprimido era de 105 mg.

Ejemplo 3

15 *Comprimidos de 10 mg*

En una súper mezcladora de 20 L se mezclaron 60 g del medicamento Y, y 192 g de ácido silícico anhidro ligero (un inhibidor de la gelificación, nombre comercial: AEROSIL (marca comercial registrada) 200, de Nippon Aerosil Co., Ltd.), y se añadieron y mezclaron adicionalmente 1.200 g de D-manitol (un diluyente, de Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 720 g de celulosa cristalina (un diluyente, nombre comercial: Avicel PH101, de Asahi Kasei Corporation), y 72 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.). Entonces se añadió una cantidad adecuada de etanol absoluto para dar las pellas que contenían el medicamento Y. Estas pellas se secaron en una secadora de bandeja (a 60°C), y después se controló el tamaño de las pellas en un molino eléctrico para dar los gránulos. Estos gránulos se mezclaron con 120 g de croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 36 g de estearilfumarato sódico (un lubricante, de JRS Pharma LP) en una mezcladora volteadora de 20 L, y los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos, de los que la masa total por comprimido era de 400 mg. Además, los comprimidos fueron recubiertos con una disolución acuosa al 10% de amarillo *opadry* (OPADRY03F42069 YELLOW, de Colorcon (Japón) Limited) mediante una máquina de recubrimiento de comprimidos para dar los comprimidos recubiertos, de los que la masa total por comprimido era de 411 mg.

Ejemplo 4

35 *Comprimidos de 100 mg*

En una súper mezcladora de 1 L se mezclaron 31,4 g del medicamento Y, y 4 g de ácido silícico anhidro ligero (un inhibidor de la gelificación, nombre comercial: AEROSIL (marca comercial registrada) 200, de Nippon Aerosil Co., Ltd.), y se añadieron y mezclaron adicionalmente 40,1 g de fosfato cálcico dibásico anhidro (un diluyente, de Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.), 10 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida (un ligante, nombre comercial: L-HPC, (LH-21), de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y 3 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.). Entonces se añadió una cantidad adecuada de etanol absoluto para dar las pellas que contenían el medicamento Y. Estas pellas se secaron en una secadora de bandeja (a 60°C), y después se controló el tamaño de las pellas en un molino eléctrico para dar los gránulos. Estos gránulos se mezclaron con 10 g de croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 1,5 g de estearilfumarato sódico (un lubricante, de JRS Pharma LP), y los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos, de los que la masa total por comprimido era de 400 mg.

Ejemplo Comparativo 2

50 *Comprimidos de 100 mg*

En una súper mezcladora de 1 L se mezclaron 31,4 g del medicamento Y, y 44,1 g de fosfato cálcico dibásico anhidro (un diluyente, de Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.), 10 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida (un ligante, nombre comercial: L-HPC, (LH-21), de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) y 3 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.). Entonces se añadió una cantidad adecuada de etanol absoluto para dar las pellas que contenían el medicamento Y. Estas pellas se secaron en una secadora de bandeja (a 60°C), y después se controló el tamaño de las pellas en un molino eléctrico para dar los gránulos. Estos gránulos se mezclaron con 10 g de croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 1,5 g de estearilfumarato sódico (un lubricante, de JRS Pharma LP) en una mezcladora volteadora, y los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos, de los que la masa total por comprimido era de 400 mg.

Ejemplo 5

65 *Comprimidos de 100 mg: 8% de ácido silícico anhidro ligero*

En una súper mezcladora de 1 L se mezclaron 31,4 g del medicamento Y, y 8 g de ácido silícico anhidro ligero (un inhibidor de la gelificación, nombre comercial: AEROSIL (marca comercial registrada) 200, de Nippon Aerosil

ES 2 322 175 T3

Co., Ltd.), y se añadieron y mezclaron adicionalmente 42,1 g de fosfato cálcico dibásico anhidro (un diluyente, de Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.) y 10 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida (un ligante, nombre comercial: L-HPC, (LH-21), de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.). Entonces se añadió una cantidad adecuada de etanol absoluto con 2 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.) suspendida en el mismo, para dar las pellas que contenían el medicamento de la presente invención. Estas pellas se secaron en una secadora de bandeja (a 60°C), y después se controló el tamaño de las pellas en un molino eléctrico para dar los gránulos. Estos gránulos se mezclaron con 5 g de croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 1,5 g de estearilfumarato sódico (un lubricante, de JRS Pharma LP), y los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos, de los que la masa total por comprimido era de 400 mg.

Ejemplo 6

Comprimidos de 100 mg: 6% de ácido silícico anhidro ligero

En una súper mezcladora de 1 L se mezclaron 31,4 g del medicamento Y, y 6 g de de ácido silícico anhidro ligero (un inhibidor de la gelificación, nombre comercial: AEROSIL (marca comercial registrada) 200, de Nippon Aerosil Co., Ltd.), y se añadieron y mezclaron adicionalmente 44,1 g de fosfato cálcico dibásico anhidro (un diluyente, de Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.) y 10 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida (un ligante, nombre comercial: L-HPC (LH-21), de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.). Entonces se añadió una cantidad adecuada de etanol absoluto con 2 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.) suspendida en el mismo, para dar las pellas que contenían el medicamento de la presente invención. Estas pellas se secaron en una secadora de bandeja (a 60°C), y después se controló el tamaño de las pellas en un molino eléctrico para dar los gránulos. Estos gránulos se mezclaron con 5 g de croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 1,5 g de estearilfumarato sódico (un lubricante, de JRS Pharma LP), y los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos, de los que la masa total por comprimido era de 400 mg.

Ejemplo 7

Comprimidos de 100 mg: 4% de ácido silícico anhidro ligero

En una súper mezcladora de 1 L se mezclaron 31,4 g del medicamento Y, y 4 g de de ácido silícico anhidro ligero (un inhibidor de la gelificación, nombre comercial: AEROSIL (marca comercial registrada) 200, de Nippon Aerosil Co., Ltd.), y se añadieron y mezclaron adicionalmente 46,1 g de fosfato cálcico dibásico anhidro (un diluyente, de Kyowa Chemical Industry Co., Ltd.), y 10 g de hidroxipropilcelulosa poco sustituida (un ligante, nombre comercial: L-HPC (LH-21), de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.). Entonces se añadió una cantidad adecuada de etanol absoluto con 2 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.) suspendida en el mismo, para dar las pellas que contenían el medicamento de la presente invención. Estas pellas se secaron en una secadora de bandeja (a 60°C), y después se controló el tamaño de las pellas en un molino eléctrico para dar los gránulos. Estos gránulos se mezclaron con 5 g de croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 1,5 g de estearilfumarato sódico (un lubricante, de JRS Pharma LP), y los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos, de los que la masa total por comprimido era de 400 mg.

Se realizaron la prueba de almacenamiento y la prueba de disolución para los comprimidos preparados anteriormente, según los procedimientos descritos a continuación.

Prueba de almacenamiento

Se almacenaron los comprimidos en una botella de vidrio destapada a 5°C, a 60°C y con un 75% de HR, a 40°C y con un 75% de HR, o a 30°C y con un 65% de HR.

Prueba de disolución

La prueba de disolución se realizó según la edición 14ª de la Farmacopea Japonesa, y mediante el procedimiento de disolución con paletas en las condiciones descritas a continuación. La disolución de prueba: 900 mL de ácido clorhídrico a 0,1 mol/L. las velocidades de rotación: 50 rpm. La temperatura de la disolución de prueba: 37°C.

Ejemplo experimental 1

Se realizó la prueba de almacenamiento (la duración del almacenamiento fue de tres meses) para los comprimidos preparados en los Ejemplos 2 y 3. No se encontró un retraso en la disolución para los comprimidos de ambos ejemplos y en ninguna de las condiciones a 5°C, a 30°C y con un 65% de HR, y a 40°C y con un 75% de HR. Los resultados de cada uno de los ejemplos se muestran en las Figuras 2 y 3.

ES 2 322 175 T3

Ejemplo experimental 2

Los comprimidos preparados en el Ejemplo 4 y en el Ejemplo Comparativo 2 se almacenaron a 60°C y con un 75% de HR durante 7 días. Los comprimidos sufrieron entonces la prueba de disolución. Los resultados se muestran en la Figura 4. En los comprimidos del Ejemplo Comparativo 2, pudo apreciarse la gelificación de la superficie del comprimido incluso antes del comienzo de la prueba. Además, se observó un significativo retraso en la disolución después de la prueba de almacenamiento. Por otro lado, para los comprimidos del Ejemplo 4, no se observó una gelificación de la superficie en ninguno de los comprimidos. También se observó una inhibición del retraso en la disolución después del almacenamiento.

Ejemplo experimental 3

Los comprimidos preparados en los Ejemplos 5 a 7 se almacenaron a 60°C y con un 75% de HR durante 7 días. Los comprimidos sufrieron entonces la prueba de disolución. Para confirmar la influencia de la cantidad de ácido silícico anhidro ligero contenida en el comprimido, se comparó el fármaco (%) 30 min después del comienzo de la prueba de disolución. Los resultados se muestran en la Figura 5. Cuando había entre 16 y 32 mg de ácido silícico anhidro ligero por 100 mg del medicamento Y, no se observaba el retraso la disolución observado en el Ejemplo Comparativo 2. En particular, para los comprimidos del Ejemplo 5, en los que había 32 mg de ácido silícico anhidro ligero, apenas se observaba tampoco el retraso en la disolución tras el almacenamiento.

Los resultados mostrados anteriormente demuestran que la adición de desde el 4 hasta el 8% del inhibidor de la gelificación proporciona a la composición farmacéutica que comprende el medicamento X unas grandes propiedades de disolución, mientras que la gelificación fue eficazmente inhibida. A continuación se examinaron las propiedades de disgregación cuando había grandes cantidades de inhibidor de la gelificación contenidas en la composición farmacéutica. También se examinaron las propiedades de disgregación cuando había estabilizante e inhibidor de la gelificación contenidos en la misma. Las propiedades de disgregación se examinaron adicionalmente cuando se usaba dióxido de silicona hidratado o silicato cálcico en lugar del ácido silícico anhidro ligero como inhibidor de la gelificación.

Ejemplo Comparativo 3

Comprimidos de 25 mg

A 7,85 g del medicamento Y, se añadieron y mezclaron 22,4 g de D-manitol (un diluyente, de Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 15,0 g de celulosa cristalina (un diluyente, nombre comercial: Avicel PH101, de Asahi Kasei Corporation), y 1,5 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.). Entonces se añadió una cantidad adecuada de etanol absoluto para dar las pellas que contenían el medicamento Y. Estas pellas se secaron en una secadora de bandeja (a 60°C), y después se controló el tamaño de las pellas en un molino de baja velocidad para dar los gránulos. Estos gránulos se mezclaron con 2,5 de croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 0,8 g de estearilfumarato sódico (un lubricante, de JRS Pharma LP), y los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos, de los que la masa total por comprimido era de 200 mg.

Ejemplo 8

Comprimidos de 25 mg: 12% de ácido silícico anhidro ligero

En una súper mezcladora de 1 L se mezclaron 7,85 g del medicamento Y, y 6 g de ácido silícico anhidro ligero (un inhibidor de la gelificación, nombre comercial: AEROSIL (marca comercial registrada) 200, de Nippon Aerosil Co., Ltd.), y se añadieron y mezclaron adicionalmente 16,4 g de D-manitol (un diluyente, de Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 15,0 g de celulosa cristalina (un diluyente, nombre comercial: Avicel PH101, de Asahi Kasei Corporation), y 1,5 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.). Entonces se añadió una cantidad adecuada de etanol absoluto para dar las pellas que contenían el medicamento Y. Estas pellas se secaron en una secadora de bandeja (a 60°C), y después se controló el tamaño de las pellas en un molino de baja velocidad para dar los gránulos. Estos gránulos se mezclaron con 2,5 g croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 0,8 g de estearilfumarato sódico (un lubricante, de JRS Pharma LP), y los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos, de los que la masa total por comprimido era de 200 mg.

Ejemplo 9

Comprimidos de 25 mg: 20% de ácido silícico anhidro ligero

En una súper mezcladora de 1 L se mezclaron 7,85 g del medicamento Y, y 10 g de ácido silícico anhidro ligero (un inhibidor de la gelificación, nombre comercial: AEROSIL (marca comercial registrada) 200, de Nippon Aerosil Co., Ltd.), y se añadieron y mezclaron adicionalmente 12,4 g de D-manitol (un diluyente, de Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 15,0 g de celulosa cristalina (un diluyente, nombre comercial: Avicel PH101, de Asahi Kasei Corporation), y 1,5 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.). Entonces se añadió una cantidad adecuada de etanol absoluto para dar las pellas que contenían el medicamento Y. Estas pellas se secaron

ES 2 322 175 T3

en una secadora de bandeja (a 60°C), y después se controló el tamaño de las pellas en un molino de baja velocidad para dar los gránulos. Estos gránulos se mezclaron con 2,5 g de croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 0,8 g de estearilfumarato sódico (un lubricante, de JRS Pharma LP), y los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos, de los que la masa total por comprimido era de 200 mg.

Ejemplo 10

Comprimidos de 25 mg: 8% de ácido silícico anhidro ligero y 3% de óxido de magnesio

En una súper mezcladora de 1 L se mezclaron 15,7 g del medicamento Y, y 8 g de ácido silícico anhidro ligero (un inhibidor de la gelificación, nombre comercial: AEROSIL (marca comercial registrada) 200, de Nippon Aerosil Co., Ltd.), y se añadieron y mezclaron adicionalmente 3 g de óxido de magnesio (un estabilizante, de Tomita Pharmaceutical Co., Ltd.), 33,8 g de D-manitol (un diluyente, de Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 30 g de celulosa cristalina (un diluyente, nombre comercial: Avicel PH101, de Asahi Kasei Corporation), y 3 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.). Entonces se añadió una cantidad adecuada de etanol absoluto para dar las pellas que contenían el medicamento Y. Estas pellas se secaron en una secadora de bandeja (a 60°C), y después se controló el tamaño de las pellas en un molino de baja velocidad para dar los gránulos. Estos gránulos se mezclaron con 5 g de croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 1,5 g de estearilfumarato sódico (un lubricante, de JRS Pharma LP), y los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos, de los que la masa total por comprimido era de 200 mg.

Ejemplo 11

Comprimidos de 25 mg: 8% de ácido silícico anhidro ligero y 5% de hidrogenofosfato disódico

En una súper mezcladora de 1 L se mezclaron 7,85 g del medicamento Y, y 4 g de ácido silícico anhidro ligero (un inhibidor de la gelificación, nombre comercial: AEROSIL (marca comercial registrada) 200, de Nippon Aerosil Co., Ltd.), y se añadieron y mezclaron adicionalmente 2,5 g de hidrogenofosfato disódico (un estabilizante, de Kanto Chemical Co., Inc.), 15,9 g de D-manitol (un diluyente, de Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 15 g de celulosa cristalina (un diluyente, nombre comercial: Avicel PH101, de Asahi Kasei Corporation), y 1,5 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.). Entonces se añadió una cantidad adecuada de etanol absoluto para dar las pellas que contenían el medicamento Y. Estas pellas se secaron en una secadora de bandeja (a 60°C), y después se controló el tamaño de las pellas en un molino de baja velocidad para dar los gránulos. Estos gránulos se mezclaron con 2,5 g de croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 0,8 g de estearilfumarato sódico (un lubricante, de JRS Pharma LP), y los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos, de los que la masa total por comprimido era de 200 mg.

Ejemplo 12

Comprimidos de 25 mg: 8% de dióxido de silicio hidratado

En una súper mezcladora de 1 L se mezclaron 7,85 g del medicamento Y, y 4 g de dióxido de silicio hidratado (un inhibidor de la gelificación, nombre comercial: Sylsya, de Fuji Silysia Chemical Ltd.) y se añadieron y mezclaron adicionalmente 18,4 g de D-manitol (un diluyente, de Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 15,0 g de celulosa cristalina (un diluyente, nombre comercial: Avicel PH101, de Asahi Kasei Corporation), y 1,5 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.). Entonces se añadió una cantidad adecuada de etanol absoluto para dar las pellas que contenían el medicamento Y. Estas pellas se secaron en una secadora de bandeja (a 60°C), y después se controló el tamaño de las pellas en un molino de baja velocidad para dar los gránulos. Estos gránulos se mezclaron con 2,5 g de croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 0,8 g de estearilfumarato sódico (un lubricante, de JRS Pharma LP), y los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos, de los que la masa total por comprimido era de 200 mg.

Ejemplo 13

Comprimidos de 25 mg: 8% de silicato cálcico

En una súper mezcladora de 1 L se mezclaron 7,85 g del medicamento Y, y 4 g de silicato cálcico (un inhibidor de la gelificación, nombre comercial: Florite (marca comercial registrada), de Tokuyama Corp.), y se añadieron y mezclaron adicionalmente 18,4 g de D-manitol (un diluyente, de Towa Chemical Industry Co., Ltd.), 15,0 g de celulosa cristalina (un diluyente, nombre comercial: Avicel PH101, de Asahi Kasei Corporation), y 1,5 g de hidroxipropilcelulosa (un ligante, nombre comercial: HPC-L, de Nippon Soda Co., Ltd.). Entonces se añadió una cantidad adecuada de etanol absoluto para dar las pellas que contenían el medicamento Y. Estas pellas se secaron en una secadora de bandeja (a 60°C), y después se controló el tamaño de las pellas en un molino de baja velocidad para dar los gránulos. Estos gránulos se mezclaron con 2,5 g de croscarmelosa sódica (un disgregante, nombre comercial: Ac-Di-Sol, de FMC International Inc.) y 0,8 g de estearilfumarato sódico (un lubricante, de JRS Pharma LP), y los comprimidos se formaron mediante una prensa de comprimidos para dar los comprimidos, de los que la masa total por comprimido era de 200 mg.

ES 2 322 175 T3

Se realizó una prueba de segregación para los comprimidos preparados anteriormente mediante el procedimiento descrito en la edición 14ª de la Farmacopea Japonesa . El tiempo de disgregación se resume en la Tabla 4.

TABLA 4

Muestra	Tiempo de disgregación
Ejemplo comparativo 3	15 min o más
Ejemplo 8	de 1,2 a 1,4 min
Ejemplo 9	de 0,9 a 1,1 min
Ejemplo 10	de 3,9 a 4,1 min
Ejemplo 11	de 2,9 a 3,1 min
Ejemplo 12	de 7,6 a 8,2 min
Ejemplo 13	de 2,3 a 2,5 min

Los comprimidos de cualquiera de los Ejemplos 8 a 13 tenían un tiempo de disgregación más corto que los del Ejemplo comparativo 3. Está demostrado que las propiedades de disgregación de los comprimidos preparados en los Ejemplos 8 a 13 eran superiores. La anterior demostración confirma que la composición farmacéutica de la presente invención inhibe eficazmente la gelificación.

Ejemplos de formulación

Se muestran ejemplos de formulación que comprenden los cristales (C) de metansulfonato de 4-(3-cloro-4 (ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (el medicamento X) sintetizado anteriormente en "Preparación del Medicamento (principio activo)". En la Tabla 5 se ilustra una formulación de un comprimido de 10 mg (un comprimido recubierto), y en la Tabla 6, una formulación de un comprimido de 100 mg (un comprimido recubierto).

TABLA 5

Material	Propósito	Cantidad contenida (mg)
El compuesto	Principio activo	12,3
Óxido de magnesio	Estabilizante	10
Fosfato cálcico dibásico anhidro	Diluyente	150,7
D-Manitol	Diluyente	153
Almidón parcialmente α	Disgregante	20
Celulosa cristalina	Diluyente	16
Hidroxipropilcelulosa	Ligante	12
Subtotal		374
Croscarmelosa sódica	Disgregante	20
Estearilfumarato sódico	Lubricante	6
Subtotal		400
Amarillo <i>Opadry</i>	Agente de recubrimiento	11
Total		411

ES 2 322 175 T3

TABLA 6

Material	Propósito	Cantidad contenida (mg)
El compuesto	Principio activo	122,5
Óxido de magnesio	Estabilizante	10
Fosfato cálcico dibásico anhidro	Diluyente	37,5
Almidón parcialmente α	Disgregante	20
Croscarmelosa sódica	Disgregante	20
Agua purificada	Disolvente	c. s.
Subtotal		210
Fosfato cálcico dibásico anhidro	Disgregante	136
Croscarmelosa sódica	Lubricante	8
Celulosa cristalina	Diluyente	16
Hidroxipropilcelulosa	Disgregante	4
Agua purificada	Disolvente	c. s.
Subtotal		374
Croscarmelosa sódica	Disgregante	20
Estearilfumarato sódico	Lubricante	6
Subtotal		400
Amarillo <i>Opadry</i>	Agente de recubrimiento	11
Total		411

En las Tablas 5 y 6, “el compuesto” se refiere a los cristales (C) de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida (el medicamento X), y “amarillo *opadry*” se refiere a materiales premezclados consistentes en hidroxipropilmetilcelulosa 2910, talco, Macrogol 6000 (peso molecular: 8.000), óxido de titanio y sesquióxido de hierro amarillo al 56,0, 28,0, 10,0, 4,0 y 2,0% (p/p), respectivamente.

Se formuló un comprimido de 10 mg mediante los siguientes procedimientos. Se mezclaron el principio activo, óxido de magnesio, fosfato cálcico dibásico anhidro, D-manitol, almidón parcialmente α , celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa, y después se añadió una cantidad adecuada de agua purificada para preparar pellas. Estas pellas se secaron, y después se controló tamaño de las pellas. A los gránulos resultantes se añadieron y mezclaron croscarmelosa sódica y estearilfumarato sódico, y se formó un comprimido. El comprimido resultante se recubrió con una película de amarillo *opadry* mediante una técnica de recubrimiento en lecho fluido.

Se formuló un comprimido de 10 mg mediante los siguientes procedimientos. Se mezclaron el principio activo, óxido de magnesio, fosfato cálcico dibásico anhidro, almidón parcialmente α y croscarmelosa sódica, y después se añadió una cantidad adecuada de agua purificada para preparar pellas. Estas pellas se secaron, y después se controló tamaño de las pellas. A las pellas resultantes se añadieron y mezclaron fosfato cálcico dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, celulosa cristalina e hidroxipropilcelulosa, y después se añadió una cantidad adecuada de agua purificada para preparar gránulos. Estos gránulos se secaron, y después se controló el tamaño de los gránulos. A los gránulos resultantes se añadieron y mezclaron croscarmelosa sódica y estearilfumarato sódico, y se formó un comprimido. El

ES 2 322 175 T3

comprimido resultante se recubrió con una película de amarillo *opadry* mediante una técnica de recubrimiento en lecho fluido.

Aplicabilidad industrial

5 La composición farmacéutica según la presente invención es altamente estable, y por lo tanto es clínicamente útil.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

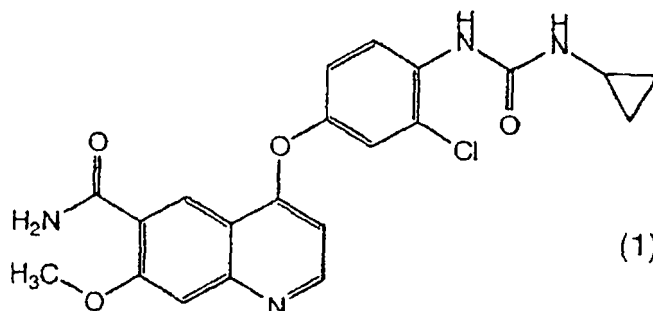
65

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

un principio activo constituido por 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida representado mediante la Fórmula (1) descrita a continuación, sal de la misma, o solvato de la anterior;

- (i) un compuesto, una disolución o suspensión acuosa al 5% (p/p) del cual tiene un pH de 8 o más, y/o
 (ii) ácido silícico, sal del mismo, o solvato del anterior.



2. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, en la que (i) el compuesto, una disolución o suspensión acuosa al 5% (p/p) del cual tiene un pH de 8 o más, es uno o más elegido del grupo constituido por óxido magnésico, óxido cálcico, carbonato sódico, hidrogenofosfato disódico, citrato sódico, hidrogenofosfato dipotásico, acetato sódico, hidrogenocarbonato sódico e hidróxido sódico.

3. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, en la que (ii) ácido silícico, sal del mismo, o solvato del anterior es uno o más elegido del grupo constituido por ácido silícico anhidro ligero, dióxido de silicio hidratado, silicato cálcico, silicato magnésico, aluminosilicato magnésico, aluminometasilicato magnésico, silicato aluminomagnésico, silicato de aluminio sintético y dióxido silícico hidratado.

4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en la que el principio activo es cristales de clorhidrato, bromhidrato, p-toluensulfonato, sulfato, metansulfonato o etansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida o cristales de solvato de la misma.

5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en la que el principio activo es cristales de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida o cristales de solvato de la misma.

6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en la que el principio activo es cristales de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida.

7. La composición farmacéutica según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en la que el principio activo es cristales de hidrato de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida.

8. La composición farmacéutica según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en la que el principio activo es cristales de solvato de dimetilsulfóxido de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida.

9. La composición farmacéutica según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en la que el principio activo es cristales de solvato del ácido acético de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida.

10. La composición farmacéutica según la Reivindicación 6, en la que los cristales de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida son cristales (A) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,65^\circ$ y $18,37^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X.

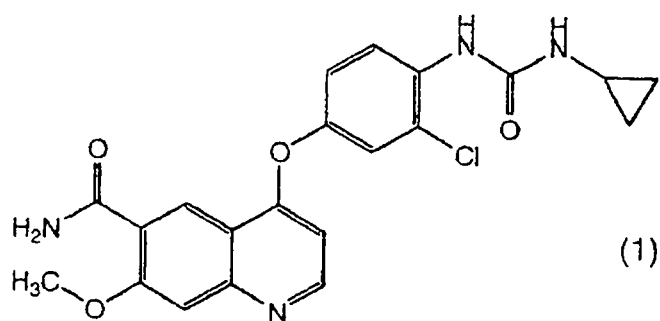
11. La composición farmacéutica según la Reivindicación 6, en la que los cristales de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida son cristales (B) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $5,72^\circ$ y $13,84^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X.

ES 2 322 175 T3

12. La composición farmacéutica según la Reivindicación 6, en la que los cristales de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida son cristales (C) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $14,20^\circ$ y $17,59^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X.
- 5 13. La composición farmacéutica según la Reivindicación 7 en la que los cristales de hidrato de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida son cristales (F) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,02^\circ$ y $18,14^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X.
- 10 14. La composición farmacéutica según la Reivindicación 9, en la que los cristales de solvato del ácido acético de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida son cristales (I) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,36^\circ$ y $12,40^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X.
- 15 15. La composición farmacéutica según la Reivindicación 10, en la que los cristales (A) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,65^\circ$ y $18,37^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X se preparan mediante un procedimiento de preparación que comprende mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, un disolvente y ácido metansulfónico para disolver.
- 20 16. La composición farmacéutica según la Reivindicación 10, en la que los cristales (A) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,65^\circ$ y $18,37^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X se preparan mediante un procedimiento de preparación que comprende mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, ácido acético y ácido metansulfónico para disolver.
- 25 17. La composición farmacéutica según la Reivindicación 11, en la que los cristales (B) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $5,72^\circ$ y $13,84^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X se preparan mediante un procedimiento de preparación que comprende secar los cristales (I) del solvato de ácido acético de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida para eliminar el ácido acético.
- 30 18. La composición farmacéutica según la Reivindicación 12, en la que los cristales (C) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $14,20^\circ$ y $17,59^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X se preparan mediante un procedimiento de preparación que comprende calentar los cristales de solvato de dimetilsulfóxido de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida.
- 35 19. La composición farmacéutica según la Reivindicación 12, en la que los cristales (C) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $14,20^\circ$ y $17,59^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X se preparan mediante un procedimiento de preparación que comprende mezclar los cristales (I) del solvato de ácido acético de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida y un disolvente.
- 40 20. La composición farmacéutica según la Reivindicación 12 en la que los cristales (C) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $14,20^\circ$ y $17,59^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X se preparan mediante un procedimiento de preparación que comprende mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, ácido acético y ácido metansulfónico para disolver.
- 45 21. La composición farmacéutica según la Reivindicación 12, en la que los cristales (C) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $14,20^\circ$ y $17,59^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X se preparan mediante un procedimiento de preparación que comprende humidificar los cristales (B) de metansulfonato de 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida.
- 50 22. La composición farmacéutica según la Reivindicación 13, en la que los cristales (F) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $8,02^\circ$ y $18,14^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X se preparan mediante un procedimiento de preparación que comprende mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, ácido acético y ácido metansulfónico para disolver.
- 55 23. La composición farmacéutica según la Reivindicación 14, en la que los cristales (I) con unos picos de difracción a unos ángulos de difracción ($2\theta \pm 0,2^\circ$) de $9,36^\circ$ y $12,40^\circ$ en una difracción en polvo por rayos X se preparan mediante un procedimiento de preparación que comprende mezclar 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida, ácido acético y ácido metansulfónico para disolver.
- 60 24. Un procedimiento para mejorar la estabilidad de una composición farmacéutica que comprende un principio activo constituido por 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonil)aminofenoxi)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida representado mediante la Fórmula (1) descrita a continuación, sal de la misma o solvato de la anterior, que comprende añadir un compuesto, una disolución o suspensión acuosa al 5% (p/p) del cual tiene un pH de 8 o más.
- 65

5

10



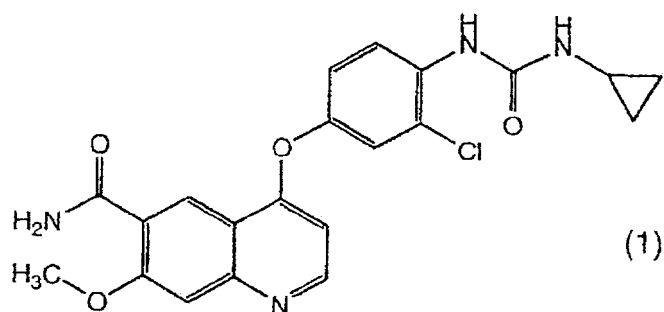
15

25. Un procedimiento para inhibir la gelificación de una composición farmacéutica que comprende un principio activo constituido por 4-(3-cloro-4-(ciclopropilaminocarbonyl)aminofenoxy)-7-metoxi-6-quinolincarboxamida representado mediante la Fórmula (1) descrita a continuación, sal de la misma o solvato de la anterior, que comprende añadir ácido silícico, sal del mismo o solvato del anterior.

20

25

30



35

40

45

50

55

60

65

Fig.1

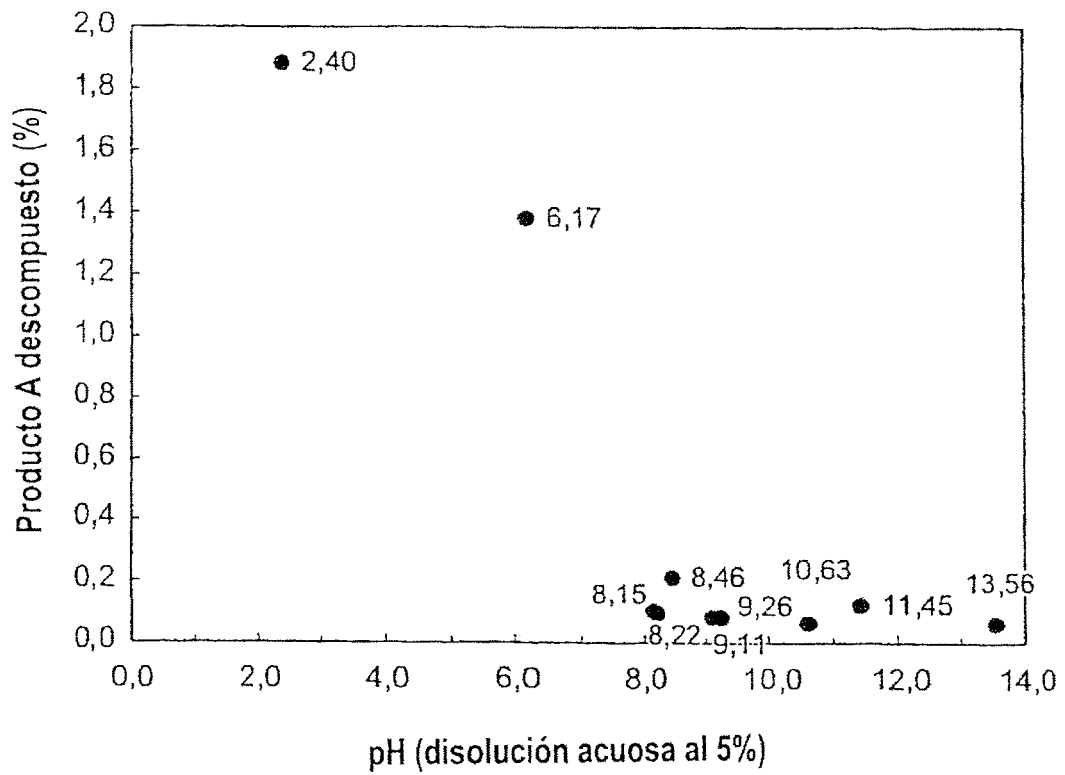


Fig.2

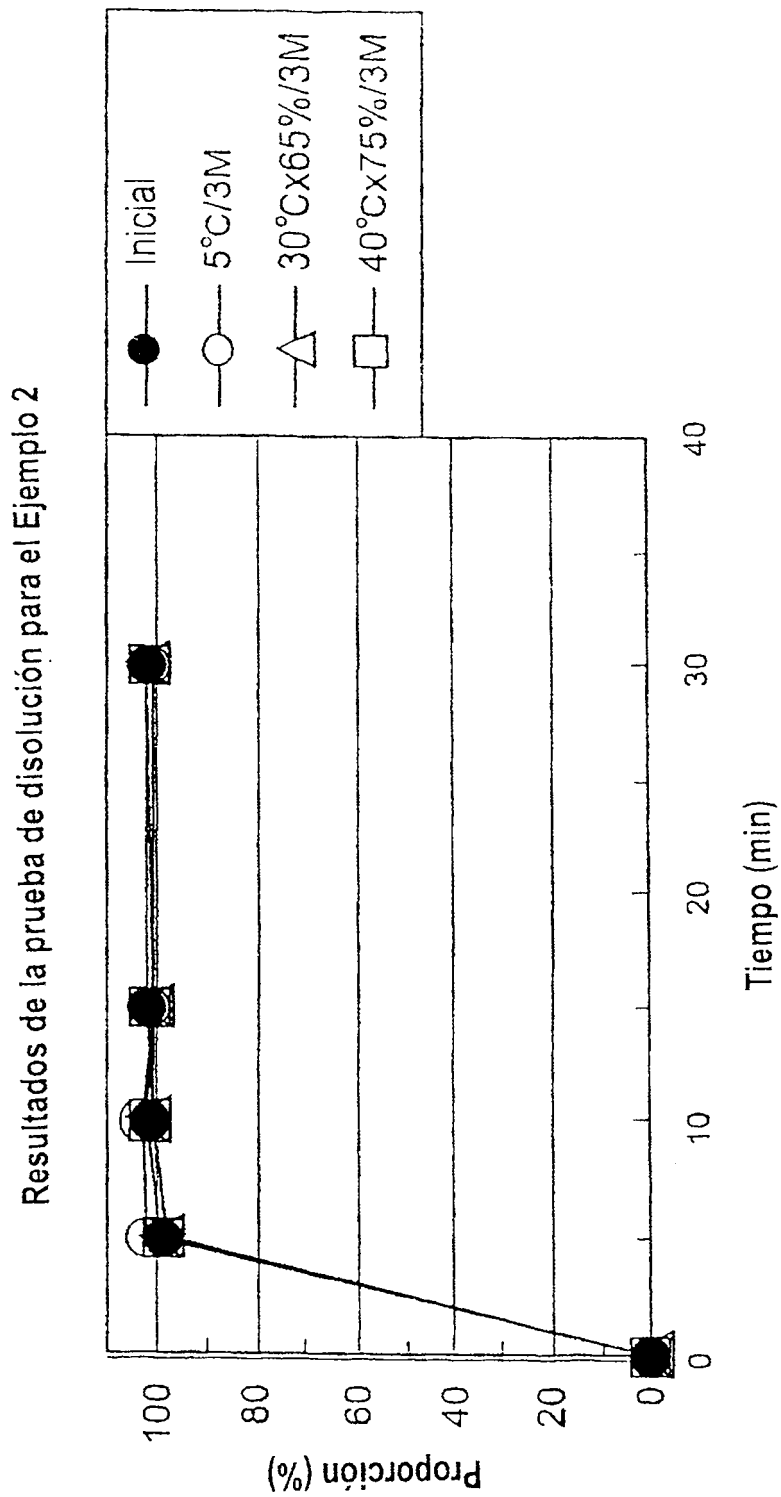


Fig.3

Resultados de la prueba de disolución para los comprimidos del Ejemplo 3

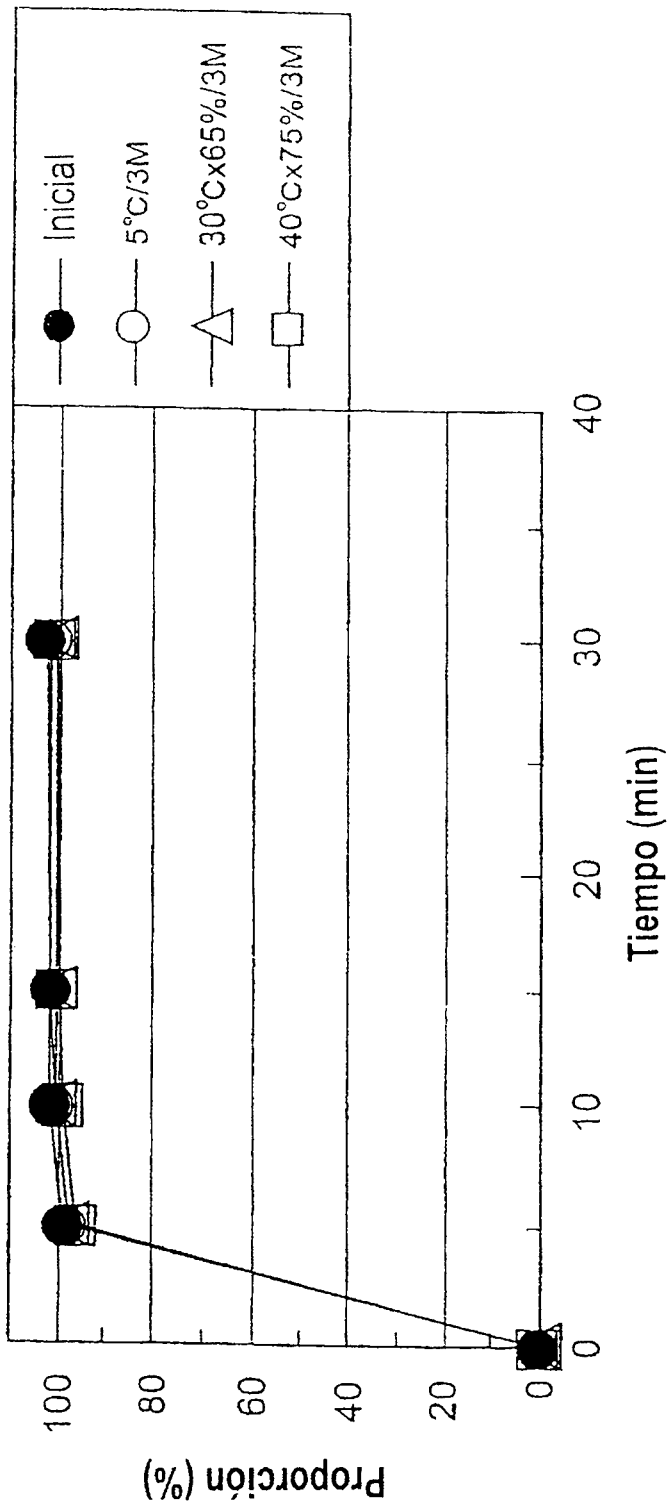


Fig.4

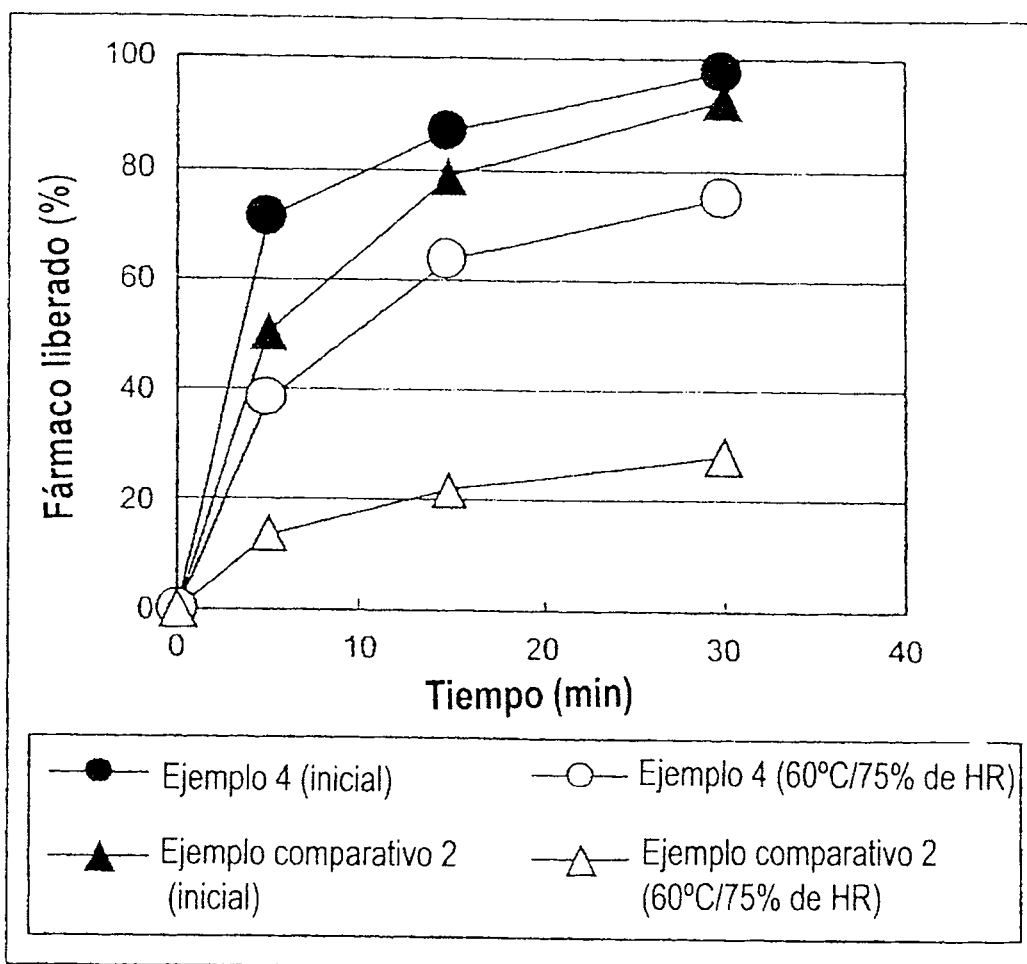


Fig.5

