



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33581 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/47; A61K 47/32; A61K 47/36; A61K 47/38; A61P 35/00; A61P 35/04; A61P 43/00; C07D 215/48**
- (43) Date de publication : **01.09.2012**

-
- (21) N° Dépôt : **34683**
- (22) Date de Dépôt : **12.03.2012**
- (30) Données de Priorité : **19.08.2009 JP 2009-190145**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/JP2010/063804 16.08.2010**
- (71) Demandeur(s) : **Eisai R&D Management Co., Ltd., 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku Tokyo 1128088 (JP)**
- (72) Inventeur(s) : **BANDO Masashi**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE CONTENANT UN DÉRIVÉ DE QUINOLÉINE**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE QUI CONTIENT : UN COMPOSÉ REPRÉSENTÉ PAR LA FORMULE (I), UN SEL PHARMACOLOGIQUEMENT ACCEPTABLE DE CELUI-CI, OU UN SOLVATE DU COMPOSÉ OU UN SEL ; ET UNE SUBSTANCE BASIQUE. LA COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A UNE EXCELLENTE APTITUDE À LA DISSOLUTION, EST STABLE MÊME APRÈS UNE CONSERVATION À LONG TERME, ET EST UTILE EN TANT QU'AGENT PROPHYLACTIQUE/THÉRAPEUTIQUE POUR DES TUMEURS. (DANS LA FORMULE, R1 REPRÉSENTE UN ATOME D'HYDROGÈNE, UN GROUPE ALKYLE EN C1-6 OU UN GROUPE CYCLOALKYLE EN C3-8 ; ET R2 REPRÉSENTE UN ATOME D'HYDROGÈNE OU UN GROUPE MÉTHOXY.)

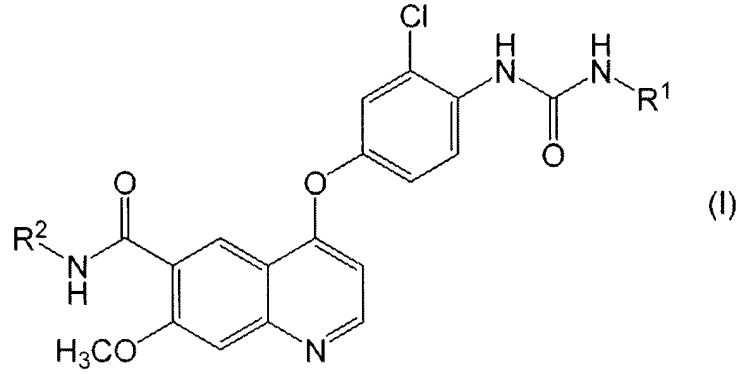
- أ -

(تركيبية دوائية تشتمل على مشتق كينولين)

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبية دوائية تشتمل على المركب الذي له الصيغة (I) أو ملح مقبول دوائيا منه أو ذوابة منه؛ ومادة قاعدية ممتازة الذوبان، ثابتة حتى بعد التخزين طويل الأمد، ومفيدة كعامل وقائي أو علاجي ضد الورم.

5



حيث يكون R¹ هي ذرة هيدروجين، مجموعة C₁₋₆ ألكيل أو مجموعة C₃₋₈ سيكلوألكيل؛ و R² هي ذرة هيدروجين أو مجموعة ميثوكسي.

10

(تركيبة دوائية تشتمل على مشتق كينولين)

03 SEPT 2012

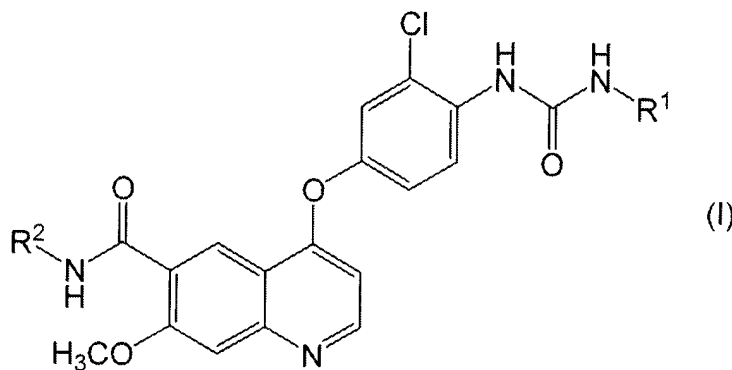
33581

الوصف الكاملالمجال التقني:

[0001] يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة دوائية تشتمل على مشتق كينولين، مفيدة كدواء .
5 بصفة خاصة أكثر، يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة دوائية محسنة لدوبان مشتق كينولين أو ملح مقبول دوائيا من ذلك أو ذوابة من ذلك.

الخلفية التقنية:

[0002] إن مشتق كينولين المن الصيغة (I) أو ملح مقبول دوائيا منه أو ذوابة منه (يشار إليه هنا فيما بعد بأنه مشتق كينولين (I)) معروف بأن له تأثير يشبط تولد الأوعية قوي (نشرة براءة الاختراع 1) وتأثير يشبط إنزيم c-Kit كيناز (نشرة براءة الاختراع 2) ومفيد كعامل وقائي أو علاجي ضد أورام متنوعة مثل سرطان الغدة الدرقية، سرطان الرئة، الورم القماميني وسرطان البنكرياس، وكمشبط لانتشار هذه الأورام.



حيث تكون R¹ هي ذرة هيدروجين، مجموعة C₁₋₆ ألكيل أو مجموعة C₃₋₈ سيكلو ألكيل؛
15 و R² هي ذرة هيدروجين أو مجموعة ميثوكسي.

[0003] على أية حال، وجد أن مشتق كينولين (I) يتحلل تحت شروط تخزين رطبة ودافئة عندما يصاغ في التركيبة الدوائية. بالإضافة لذلك، عندما تمتص التركيبة الدوائية الرطوبة، قد يتأخر ذوبان مشتق كينولين (I)، الذي يشكل مقوم نشط من التركيبة الدوائية بسبب تكوين الجل على سطح التركيبة. لكي يتم التغلب على هذه المشاكل، تم تطوير تركيبة دوائية تتضمن مشتق كينولين (I)، عبارة عن (1) مركب، 5٪ (وزن/ وزن) محلول مائي أو معلق له رقم هيدروجيني 8 أو أكثر، و/أو (2) حمض سيليسيك، ملح منه أو ذوابة منه (نشرة براءة الاختراع 3).

5

قائمة المراجع:

نشرة براءة الاختراع

[0004] نشرة براءة الاختراع 1: WO 2002/32872

10

نشرة براءة الاختراع 2: WO 2004/080462

نشرة براءة الاختراع 3: WO 2006/030826

الكشف عن الاختراع:

المشكلة التقنية:

[0005] على أية حال، يرغب في تطوير تركيبة دوائية ممتازة إضافيا في ذوبان مشتق

15

كينولين (I). لذلك، يهدف الاختراع الحالي إلى توفير تركيبة دوائية ممتازة في ذوبان مشتق

كينولين (I) يحتفظ به حتى بعد التخزين طويل الأمد.

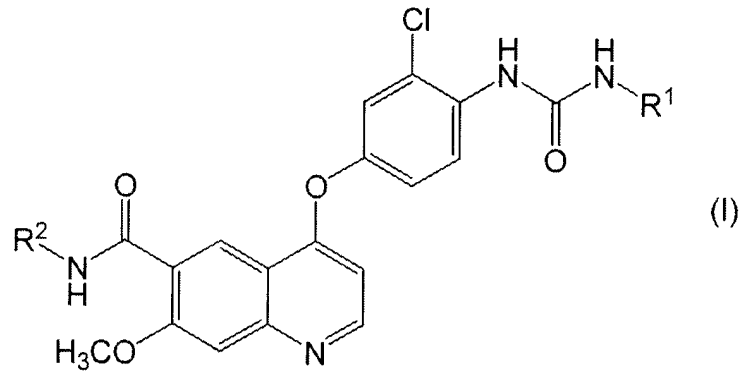
حل المشكلة:

[0006] قام المخترعون الحاليون بدراسة مكثفة لحل المشاكل أعلاه واكتشفوا بصورة مدهشة أن النمط أدناه يستطيع حل المشاكل وأكملوا الاختراع الحالي.

بصفة خاصة، يوفر الاختراع الحالي البنود [1] إلى [12] التالية.

[1] تركيبة دوائية تشتمل على:

(1) مركب من الصيغة (I) أو ملح مقبول دوائيا منه أو ذوابة منه:



حيث تكون R^1 هي ذرة هيدروجين، مجموعة C_{1-6} ألكيل أو مجموعة C_{3-8} سيكلو ألكيل؛ و R^2 يمثل ذرة هيدروجين أو مجموعة ميثوكسي؛ و

(2) مادة قاعدية.

[2] التركيبة طبقا إلى [1]، حيث تكون المادة القاعدية هي كربونات. 10

[3] التركيبة طبقا إلى [2]، حيث يكون الملح هو ملح فلز أرضي قلوي.

[4] التركيبة طبقا إلى [3]، حيث يكون ملح الفلز الأرضي القلوي هو ملح ماغنسيوم أو ملح كالسيوم.

[5] التركيبة طبقا لأي واحد من [1] إلى [4]، تشتمل إضافيا على عامل تفتيت.

[6] التركيبة طبقا إلى [5]، حيث يكون عامل التفكك هو كارميلوز صوديوم، كارميلوز كالسيوم، كربوكسي ميثيل نشا صوديوم، كروس كارميلوز صوديوم، هيدروكسي بروبييل سليولوز مستبدل- منخفض أو كروس بيفيدون.

[7] التركيبة طبقا لأي واحد من [1] إلى [6]، حيث يكون R^1 هي ذرة هيدروجين، مجموعة ميثيل، مجموعة إيثيل، مجموعة n- بروبييل أو مجموعة سيكلوبروبييل. 5

[8] التركيبة طبقا لأي واحد من [1] إلى [7]، حيث تكون R^1 هي مجموعة سيكلوبروبييل.

[9] التركيبة طبقا لأي واحد من [1] إلى [8]، حيث تكون R^2 هي ذرة هيدروجين، مجموعة ميثوكسي أو مجموعة إيثوكسي.

[10] التركيبة طبقا لأي واحد من [1] إلى [9]، حيث تكون R^2 هي ذرة هيدروجين.

[11] التركيبة طبقا لأي واحد من [1] إلى [10]، حيث يكون الملح المقبول دوائيا هو هيدروكلوريد، هيدروبروميد، p-تولوين سلفونات، كبريتات، ميثان سلفونات أو إيثان سلفونات. 10

[12] التركيبة طبقا لأي واحد من [1] إلى [11]، حيث يكون المركب الذي له الصيغة (I) هو:

4-(3-كلورو-4-(سيكلوبروبييل أمينو كربونيل) أمينو فينو كسي)-7-ميثوكسي-6-كينولين كربوكسي أميد ميثان سلفونات. 15

التأثيرات المميزة للاختراع

[0007] تمتاز التركيبة الدوائية من الاختراع الحالي بذوبان مشتق كينولين (I)، وهو عبارة

عن عامل رئيسي، وتمتاز أيضا بامتصاصها في الجسم الحي. تكون التركيبة الدوائية أيضا عبارة عن تركيبة دوائية يحتفظ بها حتى بعد التخزين طويل الأمد.

شرح مختصر للرسومات

[0008] يوضح شكل 1 أنماط ذوبان المركب A من التركيبات الدوائية الناتجة في الأمثلة

5 4 إلى 6 والمثال المقارن 1.

يوضح شكل 2 أنماط ذوبان المركب A من التركيبات الدوائية الناتجة في الأمثلة 7 إلى 9

والمثال المقارن 2.

يوضح شكل 3 أنماط ذوبان المركب A من التركيبات الدوائية الناتجة في الأمثلة 10 إلى 12

والمثال المقارن 3.

10 يوضح شكل 4 أنماط ذوبان المركب A من التركيبات الدوائية الناتجة في الأمثلة 13 إلى 15

والمثال المقارن 4.

يوضح شكل 5 أنماط ذوبان المركب A من التركيبات الدوائية الناتجة في الأمثلة 16 إلى 17

والمثال المقارن 5.

يوضح شكل 6 أنماط ذوبان المركب A من التركيبات الدوائية الناتجة في المثال 18 والأمثلة

15 المقارنة 7 إلى 8.

يوضح شكل 7 أنماط ذوبان المركب A من التركيبات الدوائية الناتجة في المثال 19 والأمثلة

المقارنة 9 إلى 10.

وصف النماذج:

[0009] إن التركيبة الدوائية من الاختراع تعني تركيبة تشتمل على مشتق كينولين (I) ومادة قاعدية كمقومات جوهرية. تكون نسبة خلط مشتق كينولين (I) والمادة القاعدية هي، لكن لا تقتصر على، عادة 0.5: 1 إلى 50، يفضل 1:1 إلى 25، يفضل إضافيا 2: 1 إلى 12.5.

5 [0010] بالإضافة لذلك، تكون نسبة خلط مشتق كينولين (I) بالنسبة إلى الوزن الكلي للتركيبة الدوائية (باستثناء غلاف الكبسولة) هي عادة 0.25 إلى 50 وزن %، يفضل 0.5 إلى 25 وزن %، يفضل إضافيا 1 إلى 12.5 وزن %.

[0011] تكون نسبة خلط المادة القاعدية بالنسبة إلى الوزن الكلي للتركيبة الدوائية هي عادة 1 إلى 60 وزن %، يفضل 5 إلى 50 وزن %، يفضل إضافيا 10 إلى 40 وزن %، قد تكون مادة قاعدية واحدة على الأقل من الاختراع الحالي متضمنة التركيبة الدوائية، أو قد تتضمن أيضا اثنتين أو أكثر من مواد قاعدية.

[0012] إن شكل الجرعة من التركيبة الدوائية تعني بصفة خاصة مستحضر صلب مثل حبيبات، حبيبات دقيقة، أقراص أو كبسولات، إلخ. تفضل حبيبات دقيقة، حبيبات أو كبسولات معبأة بحبيبات دقيقة أو حبيبات.

15 [0013] يكون مشتق كينولين (I) هو المركب المعلن في WO 2002/32872. يفضل أن يكون مشتق كينولين (I) هو مشتق كينولين أو ملح مقبول دوائياً منه أو ذوابة منه مختار من المجموعة المتكونة من:

4- (3- كلورو -4- (سيكلو بروبييل أمينو كربونيل) أمينو فينوكسي) -7- ميثوكسي -
6- كينولين كربوكساميد؛

4- (3- كلورو -4- (ميثيل أمينو كربونيل) أمينو فينو كسي) -7- ميثو كسي -6-
كينولين كربوكساميد؛

4- (3- كلورو -4- (إيثيل أمينو كربونيل) أمينو فينو كسي) -7- ميثو كسي -6-
كينولين كربوكساميد؛

5 N6- ميثو كسي -4- (3- كلورو -4- ((إيثيل أمينو) كربونيل) أمينو) فينو كسي) -7-
ميثو كسي -6- كينولين كربوكساميد؛

4- (3- كلورو -4- (1- بروبييل أمينو كربونيل) أمينو فينو كسي) -7- ميثو كسي -
6- كينولين كربوكساميد؛

10 N6- ميثو كسي -4- (3- كلورو -4- ((سيكلو بروبييل) أمينو) كربونيل) أمينو)
فينو كسي) -7- (ميثو كسي) -6- كينولين كربوكساميد؛ و

N6- ميثو كسي -4- (3- كلورو -4- ((إيثيل أمينو) كربونيل) أمينو) فينو كسي) -7-
ميثو كسي -6- كينولين كربوكساميد؛

[0014] يفضل أكثر أن يكون مشتق كينولين (I) هو مشتق كينولين أو ملح مقبول دوائياً
منه أو ذوابة منه مختار من المجموعة المتكونة من:

15 4- (3- كلورو -4- (ميثيل أمينو كربونيل) أمينو فينو كسي) -7- ميثو كسي -6- كينولين
كربوكسي أميد،

4- (3- كلورو -4- (إيثيل أمينو كربونيل) أمينو فينو كسي) -7- ميثو كسي -6- كينولين
كربوكسي أميد،

4- (3-كلورو-4-(سيكلوبروبيل أمينو كربونيل) أمينو فينو كسي)-7-ميثو كسي-6-
كينولين كربو كسي أميد،

N6-ميثو كسي-4-(3-كلورو-4-((سيكلوبروبيل أمينو) كربونيل) أمينو) فينو كسي)-7-
ميثو كسي-6-كينولين كربو كسي أميد و

5 N6-ميثو كسي-4-(3-كلورو-4-((إيثيل) أمينو) كربونيل) أمينو) فينو كسي)-7-
ميثو كسي-6-كينولين كربو كسي أميد.

[0015] يفضل بالتحديد أن يكون مشتق كينولين (I) هو:

4- (3-كلورو-4-(سيكلوبروبيل أمينو كربونيل) أمينو فينو كسي)-7-ميثو كسي-6-
كينولين كربو كسي أميد

10 أو ملح مقبول دوائياً منه أو ذوابة منه.

[0016] إن الملح المقبول دوائياً من الاختراع الحالي يعني هيدروكلوريد، هيدروبروميد،
p-تولوين سلفونات، كبريتات، ميثان سلفونات أو إيثان سلفونات. يفضل ميثان سلفونات.

[0017] إن الذوابة من الاختراع الحالي تعني هيدرات، ذوابة داي ميثيل سلفوكسيد أو
ذوابة حمض أسيتيك.

15 [0018] يفضل أن يكون مشتق كينولين (I) هو بلورة من ملح من:

4- (3-كلورو-4-(سيكلوبروبيل أمينو كربونيل) أمينو فينو كسي)-7-ميثو كسي-6-
كينولين كربو كسي أميد،

أو ذوابة منه كما في WO 2005/063713. يفضل بالتحديد أن يكون مشتق كينولين (I) هو

بلورة الشكل C من:

4- (3-كلورو-4-(سيكلوبروبيل أمينو كربونيل) أمينو فينو كسي)-7-ميثوكسي-6-كينولين كربوكسي أميد ميثان سلفونات.

[0019] يفيد مشتق كينولين (I) كعامل وقائي أو علاجي ضد أورام متنوعة وكمثبط انتشار الأورام. إن الأمثلة على مضادات الأورام التي يؤثر فيها مشتق كينولين (I) تتضمن سرطان الغدة الدرقية، سرطان الرئة لخلية غير صغيرة، ورم قماميني، سرطان حنجري، بلعومي، سرطان المريء، سرطان المعدة، سرطان القولون والمستقيم، سرطان الخلايا الكبدية، سرطان خلوي كلوي، سرطان البنكرياس، سرطان المثانة، سرطان الثدي، سرطان الرحم، سرطان المبيض، سرطان البروستاتا، سرطان الخصية، ورم جسدي معدي معوي، السرقوم، السرقوم عظمي المنشأ، ورم وعائي، ورم ليمفاوي خبيث، سرطان الدم النخاعي، ورم عصبي وورم دقيقي عصبي.

[0020] إن المادة القاعدية من الاختراع الحالي تعني ملح غير عضوي قاعدي، إن الأملاح غير العضوية القاعدية هذه تتضمن كربونات بريليوم، كربونات ماغنسيوم، كربونات كالسيوم، كربونات سترونشيوم، كربونات باريوم، كربونات بوتاسيوم، فوسفات كالسيوم هيدروجينية وأكسيد تيتانيوم. يفضل ملح فلز أرضي قلوي من حمض كربونيك، يفضل إضافيا كربونات ماغنسيوم أو كربونات كالسيوم.

[0021] من المقبول أيضا أن تتضمن التركيبة الدوائية من الاختراع الحالي إضافيا عامل تفكك. إن عامل التفكك هذا يتضمن نشا ذرة، نشا مسبق تكوين الجل جزئيا، نشا هيدروكسي بروبييل، كارميلوز، كارميلوز صوديوم، كارميلوز كالسيوم، كربوكسي ميثيل نشا صوديوم، كروس كارميلوز صوديوم، هيدروكسي بروبييل سليولوز مستبدل - منخفض

وكروس بيفيدون. يفضل كروس كارميلوز صوديوم، هيدروكسي بروبيل سليولوز
المستبدل- المنخفض أو كروس بيفيدون.

[0022] قد تحضر التركيبة الدوائية من الاختراع الحالي بطريقة معروفة مثل الطريقة
الموصوفة في:

.General Rules for Preparations in the Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition 5

[0023] على سبيل المثال، في حالة الحبيبة، من الممكن أن تضاف مادة مسوغة، مادة
رابطة، عامل تفكك، مذيب، إلخ، إلى مشتق كينولين (I) حسب الحاجة، لإجراء التحبيب
بالرج، التحبيب بالبتق، التحبيب بالتقليب، التحبيب بطبقة مائعة، التحبيب بالرش، إلخ،
ولتحضيرها. من المقبول أيضا التغليف مع عامل ترذيد يحتوي على مشتق كينولين (I) ومادة
إضافة مثل نشا ذرة، سليولوز متبلور دقيق، هيدروكسي بروبيل سليولوز، ميثيل سليولوز أو 10
بولي فينيل بيروليدون أثناء رش ماء أو محلول من مادة رابطة مثل سكروز، هيدروكسي
بروبيل سليولوز أو هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز على مادة اللب مثل حبيبة كرية ذات
مصدر منقى، حبيبة كرية لاكتوز/سليولوز متبلور، حبيبة كرية سكروز/ نشا أو سليولوز
متبلور محبب. من المقبول أيضا إجراء تحديد الحجم والطحن حسب الحاجة.

[0024] من الممكن أيضا إضافيا، حسب الحاجة، أن تضاف مادة مسوغة، مادة رابطة، 15
عامل تفكك، مادة مزوجة، عامل مضاد للأكسدة، مادة ملطفة، عامل تلوين، مادة منكهة،
إلخ، إلى حبيبة محضرة بهذه الطريقة وكبسها لجعلها على هيئة قرص. قد تضاف مادة مسوغة
مطلوبة إلى مشتق كينولين (I) ليكس مباشرة الخليط إلى قرص. من الممكن أيضا أن تعبأ
الكبسولة مع مشتق كينولين (I) المضاف/ المخلوط مع مادة مسوغة مثل لاكتوز، سكروز،
جلوكوز، نشا، سليولوز متبلور دقيق، جليسيريزا مسحوق، مانيتول، فوسفات كالسيوم أو 20

كبريتات كالسيوم، أو مع الحبيبة.

[0025] الأمثلة على المادة المسوغة تتضمن لاكتوز، سكروز، جلوكوز، فركتوز، نشا، نشا البطاطس، نشا الذرة، نشا القمح، نشا الأرز، سليولوز متبلور، سليولوز متبلور دقيق، جلسيريزا مسحوق، مانيتول، إيريثريتول، مالتيتول، سوربيتول، تريهالوز، أنهيدريد سيليسيك، سيليكات كالسيوم، كربونات صوديوم هيدروجينية، فوسفات كالسيوم، فوسفات كالسيوم لامائية وكبريتات كالسيوم.

5

[0026] الأمثلة على المادة الرابطة تتضمن جيلاتين، نشا، صمغ عربي، صمغ الكثيراء، كربوكسي ميثيل سليولوز، هيدروكسي بروبيل سليولوز، هيدروكسي بروبيل ميثيل سليولوز، بولي فينيل بيروليدون، ميثيل سليولوز، نشا مسبق تكوين الجل جزئيا، نشا مسبق تكوين الجل، كحول بولي فينيل، أرجنين صوديوم، بوليولان وجليسرين.

10

[0027] الأمثلة على عامل التفكك تتضمن نشا ذرة، نشا مسبق تكوين الجل جزئيا، نشا هيدروكسي بروبيل، كارميلوز، كارميلوز صوديوم، كارميلوز كالسيوم، كربوكسي ميثيل نشا الصوديوم، كروس كارميلوز صوديوم، هيدروكسي بروبيل سليولوز مستبدل-منخفض وكروس بيفيدون.

[0028] تتضمن الأمثلة على المادة الزلقة ستيارات ماغنسيوم، حمض ستياريك، ستيارات كالسيوم، فيومارات ستياريل صوديوم، تلك وماكروجول.

15

[0029] الأمثلة على العامل المضاد للأكسدة تتضمن أكروبات صوديوم، L-سيستين، كبريتيت صوديوم، توكوفورول ولكتينين فول الصويا.

[0030] تتضمن الأمثلة على المادة الملطفة حمض ستيريك، حمض أكروبيك، حمض

طرطريك، حمض ماليك، أسيرتام، أسيسلفام بوتاسيوم، ثماتين، سكارين صوديوم، جليسيرينات داي بوتاسيوم، جلوتامات صوديوم، صوديوم 5' - إينوسينات و صوديوم 5' - جونيالات.

[0031] تتضمن الأمثلة على عامل التلوين أكسيد تيتانيوم، سيسكوكسيد حديد، 5 سيسكوكسيد حديد أصفر ، كوسينيال، كارمين، ريبوفلافين، أصفر طعام رقم 5، أزرق طعام رقم 2.

[0032] إن أمثلة على عامل النكهة تتضمن زيت ليمون، زيت برتقال، منتول، زيت نعناع، بورنيول ونكهة الفانيليا.

الأمثلة

[0033] 10 يتم وصف الاختراع الحالي بتفصيل أكثر أدناه بالإشارة إلى الأمثلة، لكن بدون الاقتصار على الأمثلة.

[0034] الأمثلة 1 إلى 3:

يجرى التحبيب الرطب مع ماء منقى كمذيب باستخدام أداة تحبيب عالية القص (اسم الجهاز: FM-VG-10، مصنع بواسطة Powrex Corporation) مع بلورة الشكل C من:

15 4- (3-كلورو-4- (سيكلوبروبيل أمينو كربونيل) أمينو فينو كسي) -7-ميثوكسي-6- كينولين كربوكسي أميد ميثان سلفونات (يشار إليه هنا فيما بعد بأنه المركب A)، D- مانيتول (الاسم التجاري: مانيتول، Merck)، كربونات كالسيوم مترسب (الاسم التجاري Whiton F, calcium Shiraishi)، هيدروكسي بروبييل سليولوز (HPC-L, Nippon Soda)، هيدروكسي بروبييل سليولوز مستبدل- منخفض (الاسم التجاري: LH-21)L-HPC،

Asahi Ceolus PH-101, (Shin-Etsu Chemical) وسليولوز متبلور دقيق (الاسم التجاري):
 (Kasei Chemicals) طبقا لمقادير التحضير في الجدول 1. يتم قياس الحبيبات التي فيها تم
 اختزال محتوى الرطوبة إلى أقل من 2٪ بالتجفيف الإضافي باستخدام مطحنة منخل (اسم
 الجهاز: Power Mill P-04S، مصنع بواسطة Showa Giken KK) بحيث تكون قطر حبيباتها
 أقل من 1 مم. بعدئذ، يضاف سليولوز متبلور دقيق (الاسم التجاري: Ceolus PH-102,
 5 Asahi Kasei Chemicals) وتلك (الاسم التجاري: Iwai Chemicals Hi-Filler 17,
 Company) إلى الحبيبات المقاسة طبقا لمقادير التحضير في الجدول 1، ويخلط الخليط جيدا
 باستخدام خلاط تشتيت (من نوع قلاب) (الاسم التجاري: 10L/20L Exchange-type
 Tumbler Mixer، مصنع بواسطة Toyo Packing Corporation). تعبأ الكبسولات الصلبة مقاس
 رقم 4 مع 100 مجم من الحبيبات الناتجة لتحضير كبسولات تحتوي على المركب A. 10

[0035] [جدول 1]

مثال 3	مثال 2	مثال 1	
12.5	5	1.25	المركب A
33	33	33	كربونات كالسيوم مترسب
8.5	16	19.75	D-مانيتول
3	3	3	هيدروكسي بروبيل سليولوز
25	25	25	هيدروكسي بروبيل سليولوز مستبدل-منخفض

10	10	10	سليولوز متبلور دقيق (PH-101)
5	5	5	سليولوز متبلور دقيق (PH-102)
3	3	3	تلك
100	100	100	الإجمالي

الوحدة: وزن %.

[0036] الأمثلة 4 إلى 9، الأمثلة المقارنة 1 إلى 2:

يخلط جيدا المركب A، كربونات كالسيوم مترسب، هيدروكسي بروبييل سليولوز مستبدل-منخفض، D-مانيتول وتلك باستخدام هاون ومدقة طبقا لمقادير التحضير في الجدول 2 والجدول 3. تعبأ الكبسولات الصلبة مقاس رقم 3 مع 100 مجم من الخلطات الناتجة لتحضير الكبسولات في الأمثلة 4 إلى 9. تحضر أيضا الكبسولات في الأمثلة المقارنة 1 إلى 2، التي لا تحتوي على كربونات كالسيوم مترسب، بنفس الطريقة.

[0037] [جدول 2]

مثال 6	مثال 5	مثال 4	مثال مقارن	مثال 1	
5	5	5	5	5	المركب A
20	10	5	صفر		كربونات كالسيوم مترسب
10	20	25	30		هيدروكسي بروبييل سليولوز مستبدل-

				منخفض
62	62	62	62	D-مانيتول
3	3	3	3	تلك
100	100	100	100	الإجمالي

الوحدة: وزن %

[0038] [جدول 3]

مثال 9	مثال 8	مثال 7	مقارن	مثال 2	
20	20	20	20	20	المركب A
20	10	5	صفر		كربونات كالسيوم مترسب
10	20	25	30		هيدروكسي بروبيل سليولوز مستبدل- منخفض
47	47	47	47	47	D-مانيتول
3	3	3	3	3	تلك
100	100	100	100	100	الإجمالي

الوحدة: وزن %

[0039] مثال الاختبار 1:

تفحص ذوبانات المركب A في الكبسولات في الأمثلة 4 إلى 9 والأمثلة المقارنة 1 إلى 2 طبقاً لاختبار الذوبان (طريقة Paddle، وسط الاختبار: محلول JPI) الموصوف في Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition. كنتيجة لذلك، تكون ذوبانات المركب A في الكبسولات في الأمثلة المقارنة 1 إلى 2، التي لا يخلط فيها كربونات كالسيوم، غير كافية. على النقيض، تكون ذوبانات المركب A في الكبسولات في الأمثلة 4 إلى 9، التي يخلط فيها كربونات كالسيوم، جيدة (الشكل 1 والشكل 2).

5

[0040] الأمثلة 10 إلى 15، الأمثلة المقارنة 3 إلى 4:

يخلط جيداً المركب A، كربونات ماغنسيوم (Kyowa Chemical Industry)، هيدروكسي بروبييل سليولوز مستبدل-منخفض، D-مانيتول وتلك باستخدام هاون ومدقة طبقاً لمقادير التحضير في الجدول 4 والجدول 5. تعباً الكبسولات الصلبة مقاس رقم 3 مع 100 مجم من الخلطات الناتجة لتحضير الكبسولات في الأمثلة 10 إلى 15. تحضر أيضاً بنفس الطريقة الكبسولات في الأمثلة المقارنة 3 إلى 4، التي لا تحتوي على كربونات ماغنسيوم مترسب.

10

[0041] [جدول 4]

مثال	مثال 11	مثال 10	مثال مقارن	مثال
12				3
5	5	5	5	5
20	10	5	صفر	كربونات ماغنسيوم

10	20	25	30	هيدروكسي بروبيل سليولوز مستبدل - منخفض
62	62	62	62	D-مانيتول
3	3	3	3	تلك
100	100	100	100	الإجمالي

الوحدة: وزن %

[0042] [جدول 5]

مثال 15	مثال 14	مثال 13	مثال مقارن	
20	20	20	20	المركب A
20	10	5	صفر	كربونات ماغنسيوم
10	20	25	30	هيدروكسي بروبيل سليولوز مستبدل - منخفض
47	47	47	47	D-مانيتول
3	3	3	3	تلك
100	100	100	100	الإجمالي

9

الوحدة: وزن %

[0043] مثال الاختبار 2:

تفحص ذوبانات المركب A في الكبسولات في الأمثلة 10 إلى 15 والأمثلة المقارنة 3 إلى 4 بنفس الطريقة كما في مثال الاختبار 1. تكون ذوبانات المركب A في الكبسولات في الأمثلة المقارنة 3 إلى 4، التي لا يخلط فيها كربونات ماغنسيوم، غير كافية. على النقيض، تكون ذوبانات المركب A في الكبسولات في الأمثلة 10 إلى 15، التي يخلط فيها كربونات ماغنسيوم، جيدة (الشكل 3 والشكل 4).

[0044] الأمثلة 16 إلى 17، الأمثلة المقارنة 5 إلى 6:

يضاف ماء منقى إلى المركب A، كربونات كالسيوم المترسب أو كربونات ماغنسيوم، هيدروكسي بروبيل سليولوز وكروس كارميلوز صوديوم (الاسم التجاري: Ac-Di-Sol، Asahi Kasei Chemicals) ليجرى التحبيب باستخدام هاون ومدقة، ثم يتم قياس الحبيبات الجففة بحيث تكون قطر حبيباتها أقل من 1 مم. بعدئذ، يضاف سليولوز متبلور دقيق (الاسم التجاري: Ceolus PH-102، Asahi Kasei Chemicals)، هيدروكسي بروبيل سليولوز مستبدل- منخفض وتلك (الاسم التجاري: Hi-Filler 17، Iwai Chemicals Company) إلى الحبيبات المقاسة طبقاً لمقادير التحضير في الجدول 6، ويخلط الخليط جيداً. تبعاً للكبسولات الصلبة مقاس رقم 4 مع 100 مجم من الخلطات الناتجة لتحضير الكبسولات في الأمثلة 16 إلى 17. تحضر بطريقة مشابهة أيضاً الكبسولات في الأمثلة المقارنة 5 إلى 6، التي لا تحتوي على كربونات كالسيوم مترسب أو كربونات ماغنسيوم لكن تحتوي على مانيتول أو تلك كبديل، طبقاً لمقادير التحضير في الجدول 7.

9

[0045] [جدول 6]

	مثال 16	مثال 17
المركب A	10	10
كربونات كالسيوم مترسب	15	صفر
كربونات ماغنسيوم	صفر	15
هيدروكسي بروبيل سليولوز	2	2
كروس كارميلوز صوديوم	10	10
هيدروكسي بروبيل سليولوز مستبدل- منخفض	20	20
سليولوز متبلور دقيق (PH-102)	41	41
تلك	2	2
الإجمالي	100	100

الوحدة: وزن %.

[0046] [جدول 7]

	مثال مقارن 5	مثال مقارن 6
المركب A	10	10

9

صفر	15	مانيتول
15	صفر	تلك
2	2	هيدروكسي بروبييل سليولوز
10	10	كروس كارميلوز صوديوم
20	20	هيدروكسي بروبييل سليولوز مستبدل- منخفض
41	41	سليولوز متبلور دقيق (PH-102)
2	2	تلك
100	100	الإجمالي

الوحدة: وزن %

[0047] مثال الاختبار 3:

تفحص ذوبانات المركب A في الكبسولات في الأمثلة 16 إلى 17 والمثال المقارن 5 بنفس الطريقة كما في مثال الاختبار 1. تكون ذوبانات المركب A في الكبسولات في المثال المقارن 5، التي لا يخلط فيها كربونات كالسيوم أو كربونات ماغنسيوم، غير كافية. على النقيض، تكون ذوبانات المركب A في الكبسولات في الأمثلة 16 إلى 17، التي يخلط فيها كربونات كالسيوم أو كربونات ماغنسيوم، جيدة (الشكل 5).

[0048] مثال الاختبار 4:

9

تخزن الكبسولات في الأمثلة 16 إلى 17 والمثال المقارن 6 لمدة أسبوع واحد في نظام مفتوح تحت بيئة عند درجة حرارة 60° مئوية ورطوبة نسبية 75٪، ثم يتم تحديد إنتاج مواد التحلل مع تحليل كروماتوجرافي سائل عالي الأداء. في مستحضر الكبسولة في المثال المقارن 6، الذي لا يخلط فيه كربونات كالسيوم أو كربونات ماغنسيوم، تزداد كمية مواد التحلل. على النقيض، في الكبسولات في الأمثلة 16 إلى 17، التي يخلط فيها كربونات كالسيوم أو كربونات ماغنسيوم، لا يلاحظ زيادة في كمية مواد التحلل (الجدول 8).

5

[0049] [جدول 8]

المركب A الكمي (%)	مواد التحلل (%)	
38.98%	61.1%	المركب A (الأولي)
08.98%	92.1%	المثال المقارن 6
50.98%	50.1%	المثال 16
44.98%	57.1%	المثال 17

[0050] الأمثلة 18 إلى 19، الأمثلة المقارنة 7 إلى 10:

تخلط المقومات المعينة الخصوصية طبقاً للمستحضرات من الجدول 9 و10 بنفس الطريقة كما في الأمثلة 4 إلى 9 والأمثلة المقارنة 1 إلى 2. تعبأ الكبسولات الصلبة مقاس 3 مع 100 مجم من الخلطات الناتجة لتحضير الكبسولات في الأمثلة 18 إلى 19 والأمثلة المقارنة 7 إلى 10.

10

[0051] [جدول 9]

	مثال 18	مثال 7	مثال 8
المركب A	20	20	20
كربونات كالسيوم مترسب	10	صفر	صفر
أكسيد كالسيوم	صفر	10	صفر
هيدروكسيد كالسيوم	صفر	صفر	10
هيدروكسي برويل سليولوز مستبدل- منخفض	20	20	20
D-مانيتول	47	47	47
تلك	3	3	3
الإجمالي	100	100	100

الوحدة: وزن %

[0052] [جدول 10]

	مثال 19	مثال 9	مثال 10
المركب A	20	20	20

9

كربونات ماغنسيوم	10	صفر	صفر
أكسيد ماغنسيوم	صفر	10	صفر
هيدروكسيد ماغنسيوم	صفر	صفر	10
هيدروكسي برويل سليولوز مستبدل- منخفض	20	20	20
D-مانيتول	47	47	47
تلك	3	3	3
الإجمالي	100	100	100

الوحدة: وزن %.

[0053] مثال الاختبار 5:

تفحص ذوبانات المركب A في الكبسولات في الأمثلة 18 إلى 19 والأمثلة المقارنة 7 إلى 10 بنفس الطريقة كما في مثال الاختبار 1. كنتيجة لذلك، تكون ذوبانات المركب A في الكبسولات في الأمثلة المقارنة 7 إلى 10، التي يخلط فيها أكسيد كالسيوم، هيدروكسيد كالسيوم، أكسيد ماغنسيوم أو هيدروكسيد ماغنسيوم، غير كافية. على النقيض، تكون ذوبانات المركب A في الكبسولات في الأمثلة 18 إلى 19، التي يخلط فيها كربونات كالسيوم أو كربونات ماغنسيوم، جيدة (الشكل 6 والشكل 7).

التطبيق الصناعي:

[0054] تمتاز التركيبة الدوائية من الاختراع الحالي بذوبان مشتق كينولين وأيضاً بالثبات،
ولذلك تفيد كدواء لمنع أو معالجة ورم.

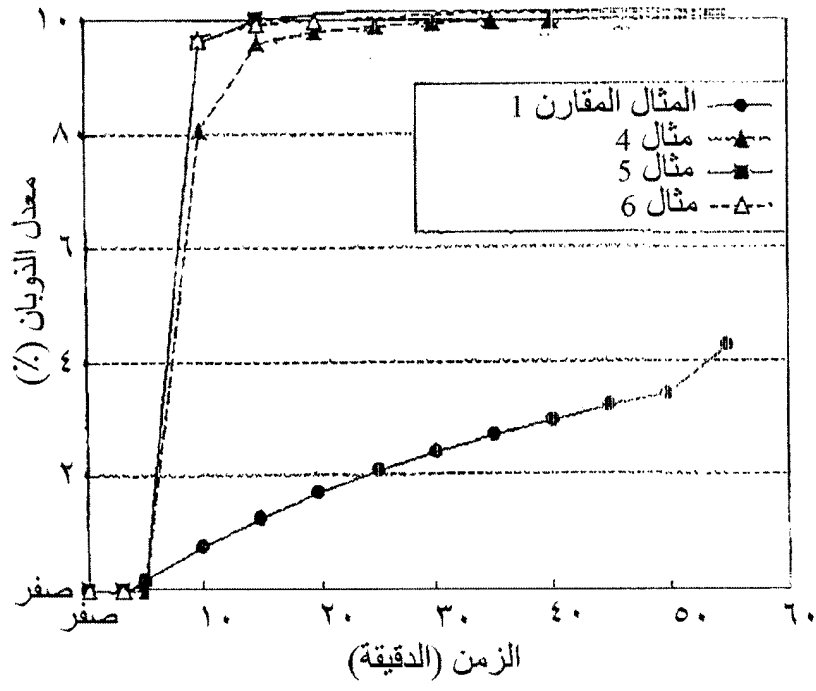
9

عناصر الحماية

- 1 -1- تركيبة صيدلانية تشتمل على:
- 2 4- (3- كلورو -4- (سيكلو بروبييل أمينو كربونيل) أمينو فينو كسي)
- 3 7- ميشو كسي -6- كينولين كربوكساميد؛ أو ملح مقبول صيدلانياً أو
- 4 ذوابة منه، و
- 5 كربونات ماغنسيوم أو كربونات كالسيوم.
- 1 2- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية [1]، تشتمل إضافياً على عامل تفتيت.
- 1 3- التركيبة وفقاً لعنصر الحماية [2]، حيث يكون عامل التفكك هو
- 2 كارميلوز صوديوم، كارميلوز كالسيوم، كربوكسي ميثيل نشا صوديوم،
- 3 كروس كارميلوز صوديوم، هيدروكسي بروبييل سليولوز مستبدل-
منخفض أو كروس بيفيدون.
- 1 4- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من [1] إلى [3]، حيث يكون الملح
- 2 المقبول دوائياً هو هيدروكلوريد، هيدروبروميد، p-تولوين سلفونات، كبريتات،
- 3 ميثان سلفونات أو إيثان سلفونات.
- 1 5- التركيبة وفقاً لأي من عناصر الحماية من [1] إلى [3]، حيث يكون المركب
- 2 (I) هو:
- 3 4- (3- كلورو -4- (سيكلو بروبييل أمينو كربونيل) أمينو فينو كسي) -7-
- 4 ميشو كسي -6- كينولين كربوكسي أميد ميثان سلفونات.

7/1

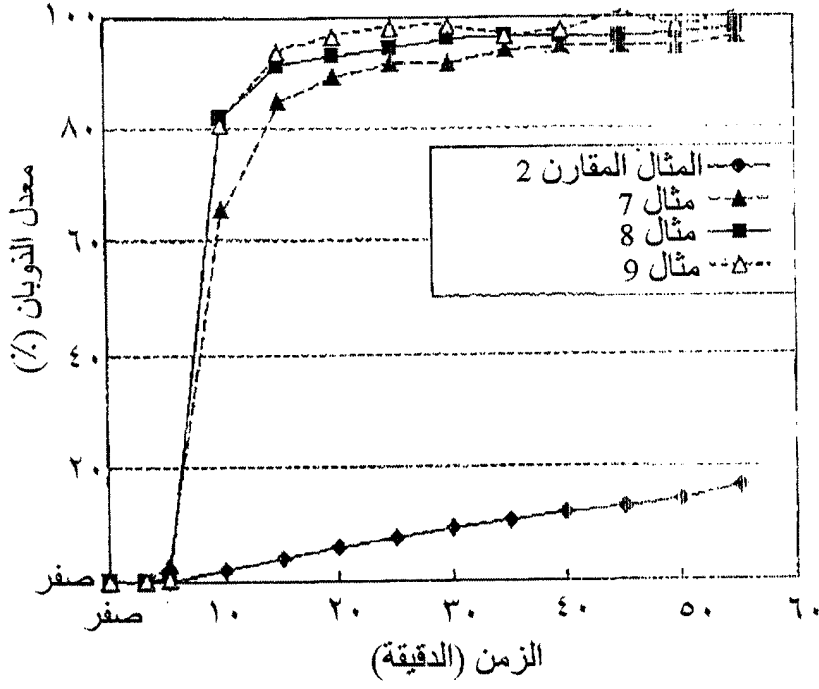
شكل 1



9

7/2

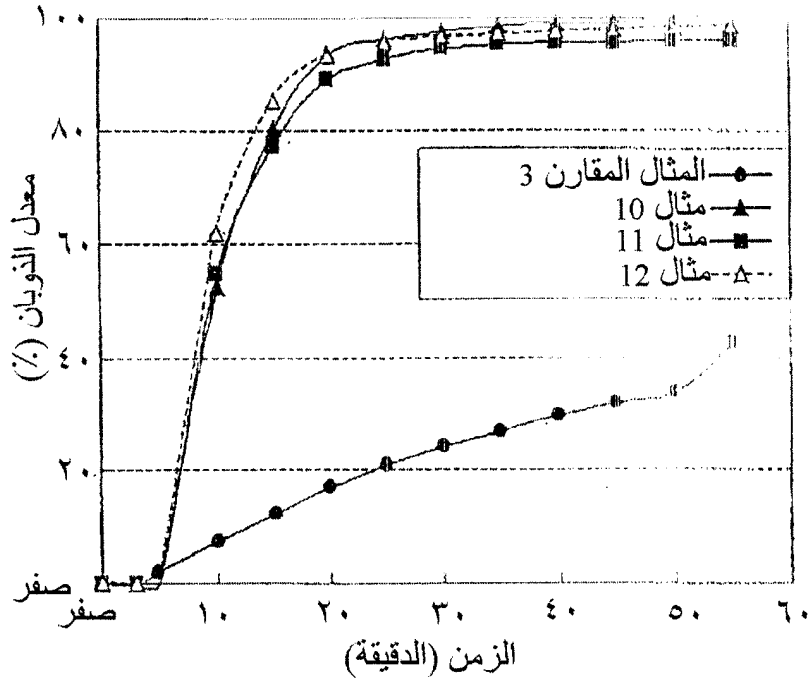
شكل 2



9

7/3

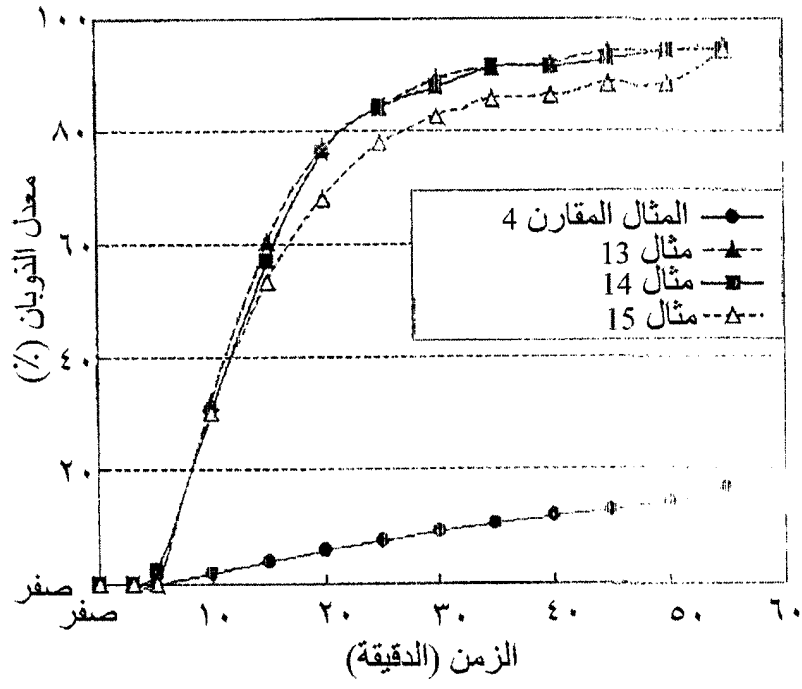
شكل 3



9

7/4

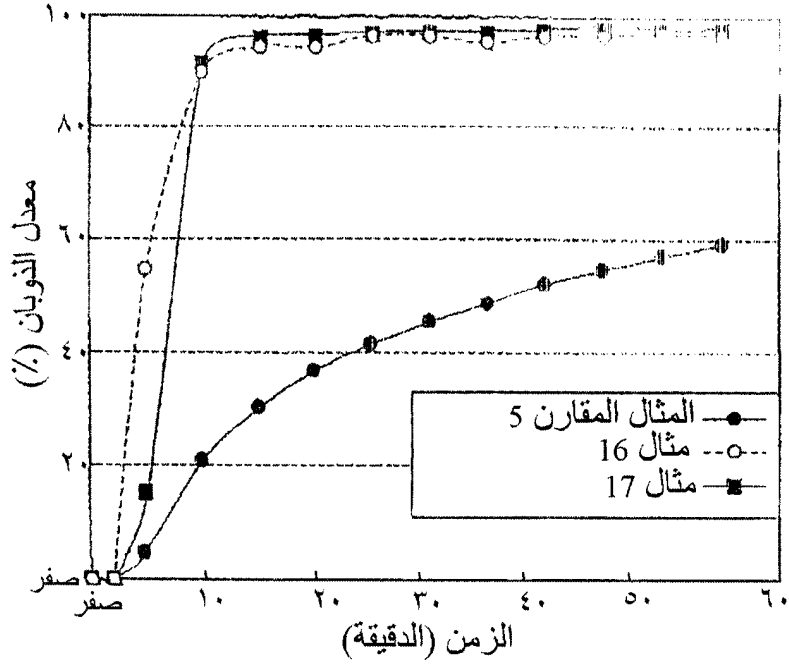
شكل 4



8

7/5

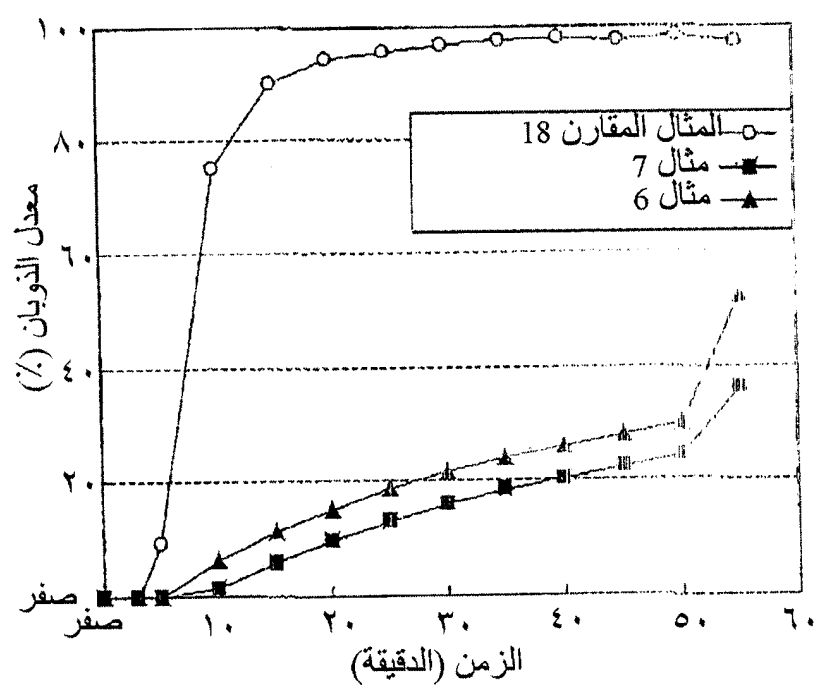
شكل 5



9

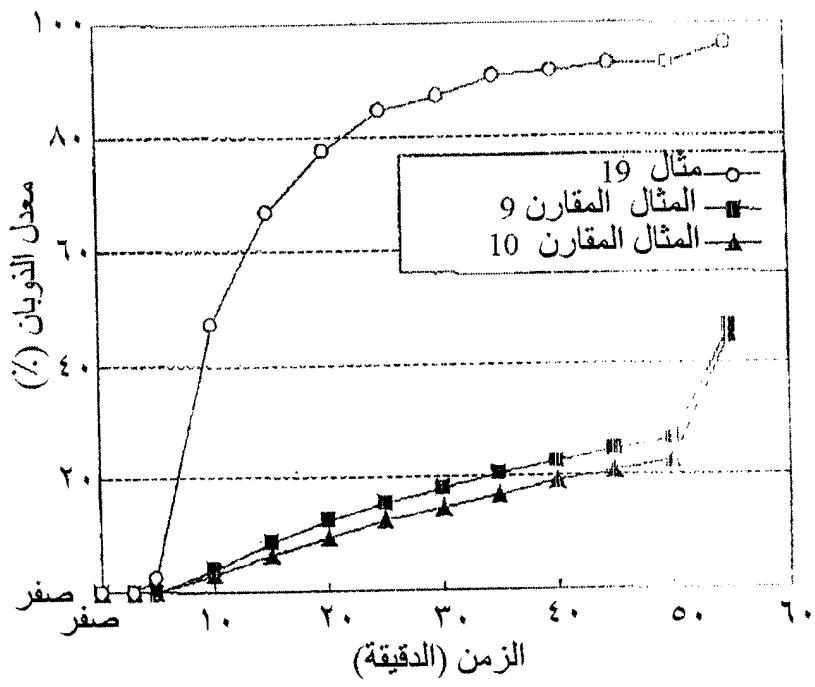
7/6

شكل 6



7/7

شكل 7



9