



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2234485 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
C07D 209/34 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.04.07
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.11.13
(86)	Europeisk søknadsnr	08864658.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.12.19
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.10.06
(30)	Prioritet	2007.12.20, US, 8698 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA MK RS
(73)	Innehaver	TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD., 5 Basel Street, P.O. Box 3190, 49131 Petach-Tikva, IL-Israel
(72)	Oppfinner	SAFADI, Muhammad, Panorama Salezian 5AStreet 5005P.O. Box 385, Nazareth 16103, IL-Israel LICHT, Daniella, 1 Keren Hayesod StreetRamat Ilan, Givat Shmuel 54051, IL-Israel LOVINGER, Ioana, 98/3 Telhai St., 44248 Kfar-saba, IL-Israel EYAL, Aharon, M., Yissachar 6, Jerusalem, IL-Israel FRISTEDT, Tomas, Byalagsgatan 54, 256 56 Helsingborg, SE-Sverige JANSSON, Karl, Spannmålsvägen 11, 240 10 Dalby, SE-Sverige
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Stabile laquinimod-preparater
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2003 087 929 US-A1- 2005 192 315 US-A1- 2007 280 891 US-A1- 2007 293 537

STABILE LAQUINIMOD-PREPARATER

Denne søknaden krever å dra fordel av den provisoriske US-søknad nr. 61/008,698, innlevert 20. desember 2007.

5

Bakgrunn for oppfinnelsen

Laquinimod er en forbindelse som er vist å være effektiv i den akutte eksperimentelle autoimmune encefalomyelitt- (aEAE)-modellen (US-patent nr. 6,077,851). Dets kjemiske navn er N-etyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid, og dets kjemiske registreringsnummer er 248281-84-7. Syntesefremgangsmåten til laquinimod og fremstillingen av dets natriumsalt er beskrevet i US-patent nr. 6,077,851. En ytterligere syntesefremgangsmåte for laquinimod er beskrevet i US-patent nr. 6,875,869.

15

Farmasøytiske sammensetninger omfattende laquinimodnatrium er beskrevet i PCT internasjonal søknad publikasjonsnr. WO 2005/074899.

20

US 2005/192315 beskriver en fremgangsmåte for å undersøke nedbrytingen av laquinimod ved å måle forsvinningen av 3-kinolinkarboksamidderivatet eller dannelsen av en propylester.

Kort beskrivelse av oppfinnelsen

25

Beskrivelsen tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning omfattende N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-kloro-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, oksidasjonsreduserende middel, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

30

Beskrivelsen tilveiebringer også en forseglet pakke omfattende den farmasøytiske sammensetningen beskrevet heri eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et oksygenabsorberende middel.

Beskrivelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for fremstillingen av en forseglet pakke omfattende en farmasøytisk sammensetning av N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav omfattende å fremstille en farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk sammensetning av N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og pakke den farmasøytiske sammensetningen i en beholder under miljøforhold som inneholder mindre oksygen enn standard atmosfæriske forhold.

Beskrivelsen tilveiebringer også en farmasøytisk formulering i tablettform hvori tablettens omfatter en kjerne omfattende N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer og et overtrekk som hindrer oksygen i å komme i kontakt med kjernen.

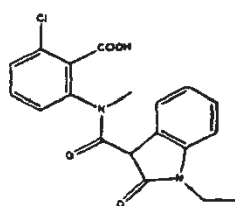
Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for å validere en batch med et farmasøytisk produkt som inneholder N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et derav og en farmasøytisk akseptabel bærer for distribusjon.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en fremgangsmåter for å validere en batch med N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et salt derav for distribusjon og tilsvarende fremgangsmåter for å fremstille farmasøytiske produkter ifølge kravene.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for å fremstille et farmasøytisk produkt omfattende N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer, hvori det farmasøytiske produktet ikke har mer enn totalt 0,5 % vekt/vekt i forhold til N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid av oksidasjonsnedbrytingsproduktene 2-klor-6-(1-etyl-N-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 1*H*, 3*H*-spiro[5-klor-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylindolin-[2]-on], og 5-klor-N-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-N-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid ifølge krav 7.

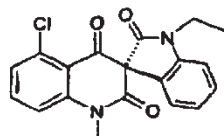
Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for å teste om en prøve inneholder et uønsket oksidasjonsnedbrytingsprodukt av 2-klor-6-(1-etyl-*N*-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 1*H*,3*H*-spiro[5-klor-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylindolin-[2]-on], eller 5-klor-*N*-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-*N*-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en isolert forbindelse som har strukturen:



I

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en isolert forbindelse som har strukturen:



II

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Beskrivelsen tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning omfattende *N*-etyl-*N*-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-kloro-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, oksidasjonsreducerende middel, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

I en utførelsesform av den farmasøytiske sammensetningen er *N*-etyl-*N*-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-kloro-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamidet i form av et farmasøytisk akseptabelt salt.

I en annen utførelsesform av den farmasøytiske sammensetningen er det farmasøytisk akseptable saltet av N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid et litiumsalt, et natriumsalt eller et kalsiumsalt.

I en annen utførelsesform av den farmasøytiske sammensetningen er det farmasøytisk akseptable saltet av N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamidnatrium.

I en annen utførelsesform er den farmasøytiske sammensetningen i fast form.

I en annen utførelsesform er den farmasøytiske sammensetningen karakterisert ved at 1,0 % eller mindre av N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamidet eller av det farmasøytisk akseptable saltet derav nedbrytes ved eksponering for en 0,15 % H₂O₂-løsning i 40 minutter.

I enda en annen utførelsesform er den farmasøytiske sammensetningen fri for oksidasjonsnedbrytingsprodukter av N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid.

I enda en annen utførelsesform inneholder den farmasøytiske sammensetningen en udetekterbar mengde oksidasjonsnedbrytingsprodukter av N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid.

I enda en annen utførelsesform inneholder den farmasøytiske sammensetningen mindre enn 1 vekt-% oksidasjonsnedbrytingsprodukter av N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid.

I enda en annen utførelsesform er den farmasøytiske sammensetningen fri for 2-klor-6-(1-etyl-N-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 1*H*,3*H*-spiro[5-klor-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylindolin-[2]-on], og 5-klor-N-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-N-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid.

I enda en annen utførelsesform inneholder den farmasøytiske sammensetningen ikke mer enn 0,5 % vekt/vekt i forhold til N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid av 2-klor-6-(1-etyl-*N*-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 1*H*,3*H*-spiro[5-klor-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylindolin-[2]-on], eller 5-klor-*N*-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-*N*-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid.

Beskrivelsen tilveiebringer også en forseglet pakke omfattende den farmasøytiske sammensetningen beskrevet heri eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et oksygenabsorberende middel.

I en utførelsesform av den forseglede pakken er det oksygenabsorberende middelet jern.

Beskrivelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for fremstillingen av en forseglet pakke omfattende en farmasøytisk sammensetning av N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav omfattende å fremstille en farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk sammensetning av N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og pakke den farmasøytiske sammensetningen i en beholder under miljøforhold som inneholder mindre oksygen enn standard atmosfæriske forhold.

Beskrivelsen tilveiebringer også en farmasøytisk formulering i tablettform hvori tablettten omfatter en kjerne omfattende N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer og et overtrekk som hindrer oksygen i å komme i kontakt med kjernen.

I én utførelsesform omfatter overtrekket en cellulosepolymer, et antiklebemiddel, en glansforsterker og pigment. Et antiklebemiddel er et stoff som tilsettes et silketrykkblekk som et middel for å redusere dets klebrighet, eller klebing, og forbedre blekkets strømningssegenskaper. Eksempler på antiklebemidler er lecitiner, stearinsyre, polysorbater, glycerylmonostearat, natriumlaurylsulfat, poloksamere, monoglyserider, diglyserider og blandinger

derav. I en utførelsesform er overtrekket Opadry®fx™, produsert av Colorcon, West Point, PA, USA. Opadry®fx™ er beskrevet i US-patent nummer 6,902,609.

Opadry®fx™ er en filmovertrekssystem med perlemorseffekt som er funnet å ha utmerkede oksygenbarriereegenskaper sammenlignet med andre tablettfilmovertrekssystemer. I én studie ble Opadry®fx™ funnet å hemme oksidasjon av ibuprofen ved ulike temperaturer ved å virke som en oksygenbarriere. Oksidasjonsraten til ibuprofen overtrukket med Opadry®fx™ ble funnet å være svært langsom og vanskelig å kvantifisere selv ved høye temperaturer (60 °C). (Gulian et al., "Oxidative Protection of Ibuprofen Using Opadry®fx™ Special Effects Film Coating System" American Academy of Pharmaceutical Scientists, november 2004).

I tillegg ble Opadry®fx™ funnet å tilveiebringe oksidativ beskyttelse mot stressede belysningsforhold. *Gulian et al.* sammenlignet nedbrytingsproduktprofiler for uovertrukkede ibuprofentabletter, tabletter overtrukket med hydroksypropylmetylcellulose (HPMC)/TiO₂ og tabletter overtrukket med Opadry®fx™ i stressede UV- og synlig lys-forhold. Resultatene viste at tabletter overtrukket med Opadry®fx™ har den laveste mengden med nedbrytende midler. Denne studien antyder sterkt at de primære fotolytiske nedbrytingsbanene er oksidative av natur. Siden oksygen er en essensiell ko-reaktant under disse fotolytiske nedbrytingsprosessene, resulterer den lave oksygenpermeabiliteten til Opadry®fx™ i lavere nivåer av nedbrytende midler. (*Gulian et al.*)

Overtrekket kan også omfatte Opaglos®2 (produsert av Colorcon, West Point, PA, USA), hydroksypropylmetylcellulose (HPMC) eller titandioksid.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for å validere en batch av et farmasøytisk produkt inneholdende N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer for distribusjon omfattende

a) å utsette en prøve av batchen for stabilitetstesting;

b) å bestemme den totale mengden av et oksidasjonsnedbrytingsprodukt i prøven av batchen etter stabilitetstesting; og

c) å validere batchen for distribusjon bare hvis prøven av batchen etter stabilitetstesting ikke inneholder mer enn totalt 0,5 % vekt/vekt i forhold til N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid av oksidasjonsnedbrytingsproduktene 2-klor-6-(1-etyl-N-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 1H,3H-spiro[5-klor-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylindolin-[2]-on], og 5-klor-N-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-N-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid.

I en utførelsesform av fremgangsmåten, hvori oksidasjonsnedbrytingsproduktet er 2-klor-6-(1-etyl-N-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 5-klor-N-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-N-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid eller 1H,3H-spiro[5-klor-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylindolin-[2]-on], eller en blanding derav.

I en annen utførelsesform av fremgangsmåten, hvori i trinn (b) bestemmes mengden ved å anvende en massemåling, ultrafiolett absorpsjon, refraktiv indeks, ionisering eller voltammogram.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for å validere en batch av N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et salt derav for distribusjon omfattende

a) å utsette en prøve av batchen for stabilitetstesting;

b) å bestemme den totale mengden av et oksidasjonsnedbrytingsprodukt i prøven av batchen etter stabilitetstesting; og

c) å validere batchen for distribusjon bare hvis prøven av batchen etter stabilitetstesting ikke inneholder mer enn totalt 0,1 % vekt/vekt i forhold til N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid av oksidasjonsnedbrytingsproduktene 2-klor-6-(1-etyl-N-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 1H,3H-spiro[5-klor-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylindolin-[2]-on], og 5-klor-N-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-N-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid.

I en utførelsesform av fremgangsmåten, hvori oksidasjonsnedbrytingsproduktet er 2-klor-6-(1-etyl-N-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 5-klor-N-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-N-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-

karboksamid eller 1*H*,3*H*-spiro[5-*klor*-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylindolin-[2]-on], eller en blanding derav.

5 I en annen utførelsesform av fremgangsmåten, hvori i trinn (b) bestemmes mengden ved å anvende en massemåling, ultrafiolett absorpsjon, refraktiv indeks, ionisering eller voltammogram.

10 Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for å fremstille et farmasøytisk produkt omfattende *N*-etyl-*N*-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-*klor*-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer, hvori det farmasøytiske produktet ikke har mer enn totalt 0,5 % vekt/vekt i forhold til *N*-etyl-*N*-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-*klor*-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid av oksidasjonsnedbrytingsproduktene 2-*klor*-6-(1-etyl-*N*-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 1*N*, 3*H*-spiro[5-*klor*-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylindolin-[2]-on], og 5-*klor*-*N*-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-*N*-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid omfattende

15 a) å oppnå en batch av *N*-etyl-*N*-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-*klor*-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et salt derav;

20 b) å bestemme den totale mengden av oksidasjonsnedbrytingsproduktene 2-*klor*-6-(1-etyl-*N*-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 1*H*,3*H*-spiro[5-*klor*-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylindolin-[2]-on], og 5-*klor*-*N*-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-*N*-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid til stede i batchen; og

25 c) å fremstille det farmasøytiske produktet fra batchen bare hvis batchen er bestemt å ikke ha mer enn totalt 0,5 % vekt/vekt i forhold til *N*-etyl-*N*-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-*klor*-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid av oksidasjonsnedbrytingsproduktene 2-*klor*-6-(1-etyl-*N*-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 1*H*,3*H*-spiro[5-*klor*-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylindolin-[2]-on], og 5-*klor*-*N*-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-*N*-fenyl-

30 1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid.

35 En fremgangsmåte for å fremstille et farmasøytisk produkt omfattende *N*-etyl-*N*-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-*klor*-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer, hvori det farmasøytiske produktet ikke har mer enn totalt 0,5 % vekt/vekt i forhold til *N*-etyl-*N*-fenyl-

1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid av oksidasjonsnedbrytingsproduktet 5-klor-*N*-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-*N*-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid omfattende

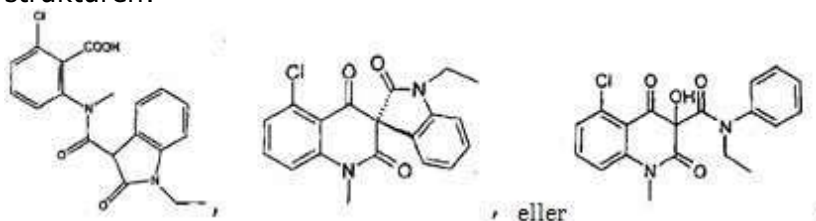
5 a) å oppnå en batch av *N*-etyl-*N*-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et salt derav;

b) å bestemme den totale mengden av 5-klor-*N*-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-*N*-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid til stede i batchen; og

10 c) å fremstille det farmasøytiske produktet fra batchen bare hvis batchen er bestemt å ikke ha mer enn totalt 0,5 % vekt/vekt i forhold til *N*-etyl-*N*-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid av 5-klor-*N*-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-*N*-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid.

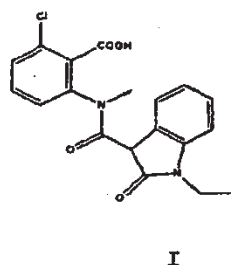
15 Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en fremgangsmåte for å teste om en prøve inneholder et uønsket oksidasjonsnedbrytingsprodukt av 2-klor-6-(1-etyl-*N*-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 1*H*,3*H*-spiro[5-klor-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylindolin-[2]-on] eller 5-klor-*N*-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-*N*-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid som omfatter å bestemme om prøven inneholder en forbindelse som har

20 strukturen:

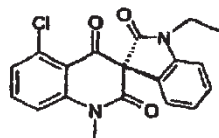


foretrukket den siste forbindelsen.

25 Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en isolert forbindelse som har strukturen:



Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en isolert forbindelse som har strukturen:



II

5

Hver utførelsesform av oppfinnelsen eller beskrivelsen er tenkt å være benyttet med hver annen beskrevne utførelsesform. For eksempel kan den beskrevne farmasøytiske sammensetningen være pakket i den beskrevne forseglede pakken, og slik kombinasjon kan produseres ved hjelp av de beskrevne prosessene og fremgangsmåtene.

10

Mange av formuleringene av laquinimod ifølge kjent teknikk vedrører formuleringer som omfatter alkaliske midler og meglumin.

15

Begge disse eksipientene er funnet å være inkompatible med visse fargestoffer i kapsler, da kapselflekker ble detektert i ulike kapsler. Dette ble tilskrevet formuleringens alkalinitet. En fordel med formuleringene tilveiebrakt heri er stabiliteten og kompatibiliteten med mange typer farger.

20

Som anvendt heri henviser "oksidasjonsreducerende middel" til en gruppe med kjemikalier som inkluderer en "antioksidant", et "reduksjonsmiddel" og en "chelatløser".

25

Som anvendt heri henviser "antioksidant" til en forbindelse valgt fra gruppen bestående av tokoferol, metionin, glutation, tokotrienol, dimetylglysin, betain, butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen, turmerin, vitamin E, askorbylpalmitat, tokoferol, deteoksimmesylat, metylparaben, etylparaben, butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen, propylgallat, natrium- eller kaliummetabisulfitt, natrium eller kaliumsulfitt, alfatokoferol eller derivater derav, natriumaskorbat, dinatriumedentat, BHA (butylert hydroksyanisol), et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester av de nevnte forbindelsene, og blandinger derav.

30

Betegnelsen "antioksidant" som anvendt heri henviser også til Flavonoider slik som de som er valgt fra gruppen av quercetin, morin, naringenin og hesperetin, taksifolin, afzelin, quercitrin, myricitrin, genistein, apigenin og biochanin A, flavon, flavopiridol, isoflavonoider slik som soyaisoflavonoid, genistein, catechiner slik som tecatechinepigallocatechingallat, flavonol, epicatechin, hesperetin, chrysin, diosmin, hesperidin, luteolin og rutin.

Som anvendt heri henviser "reduksjonsmiddel" til en forbindelse valgt fra gruppen bestående av tiolholdig forbindelse, tioglyserol, merkaptoetanol, tioglykol, tiodiglykol, systeine, tioglukose, ditiotreitol (DTT), ditio-bis-maleimidoetane (DTME), 2,6-di-tert-butyl-4-metylphenol (BHT), natriumditionitt, natriumbisulfitt, formamidinnatriummetabisulfitt og ammoniumbisulfitt."

Som anvendt heri henviser "chelatdanner" til en forbindelse valgt fra gruppen bestående av penicillamin, trientin, N,N'-dietylditiokarbamat (DDC), 2,3,2'-tetraamin (2,3,2'-tet), neocuproin, N,N,N',N'-tetrakis(2-pyridylmetyl)etylendiamin (TPEN), 1,10-fenantrolin (PHE), tetraetylenpentamin, trietylentetraamin og tris(2-karboksyetyl) fosfin (TCEP), ferrioksamin, CP94, EDTA, deferoksainin B (DFO) som metansulfonatsaltet (også kjent som desferrioksainilne B mesylat (DFOM)), desferal fra Novartis (tidligere Ciba-Giegy), og apoferritin.

Betegnelsene "antioksidant", "reduksjonsmiddel" og "chelatdannere" som anvendt heri ekskludere hver meglumin.

Som anvendt heri henviser "oksygenabsorberende middel" til en forbindelse valgt fra gruppen bestående av tiolholdig forbindelse, tioglyserol, merkaptoetanol, tioglykol, tiodiglykol, systein, tioglukose, ditiotreitol (DTT), ditio-bis-maleimidoetan (DTME), vitamin B, vitamin C, 2,6-di-tert-butyl-4-metylphenol (BHT), natriumditionitt, natriumbisulfitt, tinn-ion, jern, kobber, nikkel, tinn, sink, et tinnsalt slik som tinnsulfid eller tinntartrat, svoveldioksid, natriummetabisulfitt og ammoniumbisulfitt.

Forsøksdetaljer

Eksempel 1: Laquinimodnatrium-kapsler omfattende natriumkarbonat

5 Kapsler ble dannet som tilsvarte 0,3 mg laquinimodsyre (LA) per kapsel og 0,6 mg laquinimodsyre per kapsel ved å anvende de følgende eksipientene som vist i tabell 1:

Tabell 1

Komponent	0,3 mg LA/kapsel	0,6 mg LA/kapsel
Laquinimodnatrium	0,32	0,64
Mannitol USP	151,08	302,16
Natriumkarbonat vannfri USP	4,55	9,10
Natriumstearylfumarat NF	1,6	3,2
Total vekt	157,55	315,1

- 10 Kapslene ble dannet ved hjelp av følgende trinn:
1. Mannitol og 99 % av det totale ønskede vannfrie natriumkarbonatet ble plassert i en høyskjærgranuleringsblander og ble blandet i 30 sekunder.
 2. En løsning av laquinimodnatrium, 1 % av det totale ønskede vannfrie natriumkarbonatet og rensert vann ble preparert i en blander inntil oppløst.
 - 15 3. Løsningen fra trinn 2 ble tilsatt i innholdet i høyskjærgranuleringsblander fra trinn 1 og ble blandet for å danne et egnet granulat.
 4. Granulatet ble tørket i en virvelsjekttørker med innløpslufttemperatur på 50 °C og utløpslufttemperatur på 40 °C.
 5. Det tørre granulatet ble malt ved hjelp av en 0,8 mm sikt og blandet med
 - 20 natriumstearylfumarat.
 6. Blandingen fra trinn 5 ble fylt i harde gelatinkapsler størrelse 1 (0,5 ml volum) for laquinimodsyredosen på 0,6 mg og i harde gelatinkapsler størrelse 3 (0,3 ml volum) for laquinimodsyredosen på 0,3 mg.

25 **Eksempel 2a: Laquinimodnatriumkapsler omfattende meglumin**

Kapsler ble dannet som tilsvarte 0,3 mg laquinimodsyre (LA) per kapsel og 0,6 mg laquinimodsyre per kapsel ved å anvende de følgende eksipientene som vist i tabell 2:

5 Tabell 2

Komponent	0,3 mg LA/kapsel	0,6 mg LA/kapsel
Laquinimodnatrium	0,32	0,64
Mannitol USP	151,08	302,16
Meglumin USP	5,0	10,0
Natriumstearyl fumarat NF	1,6	3,2
Total vekt	158	316

Kapslene ble dannet ved hjelp av følgende trinn:

- 10 1. Mannitol og 90 % av det totale ønskede megluminet ble plassert i en høyskjærgranuleringsblander og ble blandet i 30 sekunder.
2. En løsning av laquinimodnatrium, 10 % av det totale ønskede megluminet og renset vann ble preparert i en blander inntil oppløst.
3. Løsningen fra trinn 2 ble tilsatt i innholdet i høyskjærgranuleringsblander fra trinn 1 og blandet for å danne et egnet granulat.
- 15 4. Granulatet ble tørket i en virvelsjikttørker med innløpslufttemperatur på 50 °C og utløpslufttemperatur på 40 °C.
5. Det tørre granulatet ble malt ved hjelp av en 0,8 mm sikt og blandet med natriumstearyl fumarat.
- 20 6. Blandingen fra trinn 5 ble fylt i harde gelatinkapsler størrelse 1 (0,5 ml volum) for laquinimodsyredosen på 0,6 mg og i harde gelatinkapsler størrelse 3 (0,3 ml volum) for laquinimodsyredosen på 0,3 mg.

Eksempel 2b: Laquinimodnatriumtabletter omfattende meglumin

- 25 Laquinimodnatriumtabletter ble fremstilt ved å anvende de samme eksipientene som i tabell 2 og ved å anvende samme fremgangsmåte som i trinn 1–5 i

eksempel 2a. Etter trinn 5 ble blandingen overført til en tabletteringsmaskin og punchet. Tablettene ble testet for gjennomsnittlig vekt, individuell vekt, tykkelse, hardhet, skjørhet og desintegrering.

5 **Eksempel 3: Tvunget nedbryting av laquinimodnatriumkapsler**

Laquinimodnatriumkapsler fremstilt ifølge eksempel 1 og 2 ble eksponert for 0,15 % H₂O₂-løsning i 40 minutter.

10 Mengden natriumlaquinimod i hver kapsel etter eksponering ble målt ved å anvende en kromatografisk assay, og prosentnedbrytingen er oppgitt nedenfor:

Formulering ifølge eksempel 1: 28,5 % reduksjon.

Formulering ifølge eksempel 2: 0,7 % reduksjon.

15 **Resultater**

Anvendelsen av meglumin som en eksipient i natriumlaquinimod hindret oksidasjonsrelatert nedbryting av laquinimodnatrium under tvungne forhold.

20 **Eksempel 4: Laquinimodnatriumformuleringer omfattende antioksidanter eller chelatdannere**

Laquinimodnatriumformuleringer er fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2 med anvendelse av antioksidanter i stedet for meglumin, eller i tillegg til meglumin, i følgende andeler:

25

Tabell 3

Oksidasjonsreducerende middel	% av formulering
Askorbylpalmitat	0,01–1
Natrium- eller kaliummetabisulfitt	0,01–1
Natrium- eller kaliumsulfitt	0,01–1
Alfatokoferol eller derivater derav	0,001–0,05
Natriumaskorbat	0,01–1

Oksidasjonsreducerende middel	% av formulering
Dinatriumedetat	0,005–1
BHA (butylert hydroksyanisol)	0,001-0,1
BHT (butylert hydroksytoluen)	0,001-0,1
Propylgallat	0,002-0,1

Eksempel 5: Laquinimodnatriumformuleringer pakket i beholdere med oksygenabsorberende middel

5 Et oksygenabsorberende middel er et materiale som fjerner oksygen fra en lukket beholder ved å reagere med det kjemisk for å binde det.

10 Et foretrukket eksempel på et oksygenabsorberende middel er jern, foretrukket i pulverform. I en forseglet beholder bibeholder det oksygenabsorberende middelet oksygeninnholdet i luften i beholderens tomrom på et nivå som foretrukket er lavere enn 10 %, og mest foretrukket er lavere enn 1 %.

Andre metaller som kan anvendes, inkluderer nikkel, tinn, kopper og sink.

15 Eksempler på oksygenabsorberere er beskrevet i US-søknad publikasjonsnummer US 2007/0163917.

20 Laquinimodnatriumformuleringer pakkes i lukkede beholdere som inneholder oksygenabsorberer, og i lukkede beholdere uten oksygenabsorberere. Etter en måned bestemmes mengden laquinimod i formuleringene i begge beholdere.

Oksygenabsorberere kan være nyttige for å senke mengden oksygenbasert nedbryting i laquinimodformuleringene.

25 **Eksempel 6: Laquinimodnatriumformuleringer pakket i oksygenugjennomtrengelige beholdere**

Laquinimodnatriumformuleringer pakkes i beholdere forseglet i et oksygenfritt eller oksygenredusert miljø. Formuleringene lagres i en måned. Innholdet av

laquinimod i formuleringene sammenlignes med lignende formuleringer som er pakket i standard ikke-oksxygenreduerte miljøer.

5 Oksygenabsorberere kan være nyttige for å senke mengden oksygenbasert nedbryting i laquinimodformuleringene.

Eksempel 7: Overtrekking av laquinimodtabletter med et oksygentett overtrekk

10 Tablettene overtrekkes med et filmovertrekk som hindrer kontakt med atmosfæren. Filmen endrer ikke tablettens dissolusjonsprofil signifikant, men hindrer kontakt mellom oksygen i luften inni pakken og laquinimodet i tablettene.

15 Overtrekket kan være en voks eller et overtrekk slik som Opadry®fx™ produsert av Colorcon, West Point, PA, USA.

Overtrekk kan anvendes på laquinimodtabletter med meglumin, uten meglumin, med antioksidanter eller uten antioksidanter.

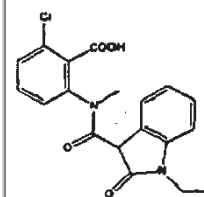
20 Oksygentette overtrekk kan være nyttige for å redusere mengden oksygenbasert nedbryting i laquinimodformuleringene.

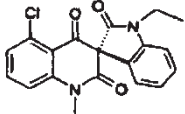
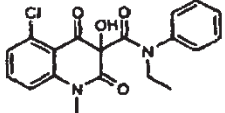
Eksempel 8: Oksidasjonsavledede urenheter i farmasøytiske laquinimodsammensetninger

25 Følgende tabell inkluderer forbindelser som kan være til stede i farmasøytiske sammensetninger omfattende laquinimod i små mengder som et resultat av oksidasjon av laquinimod.

30 Tabell 4

2-klor-6-(1-etyl-N-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre (forbindelse I)



1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -spiro[5-klor-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylindolin- [2]-on] (forbindelse II)	
5-klor- <i>N</i> -etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso- <i>N</i> -fenyl-1,2,3,4- tetrahydro-kinolin-3-karboksamid (forbindelse III)	

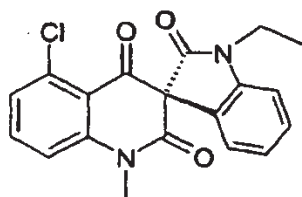
- Disse oksidasjonsproduktene kan dannes under nærvær av laquinimod og
 5 oksygen. Faktorer som kan øke dannelsen av disse produktene, inkluderer vann
 og/eller overgangsmetallioner, som er i direkte kontakt med laquinimodet, f.eks.
 som er i formuleringen.

Drøftelse:

- 10 Anvendelsen av meglumin reduserer nedbrytingen av laquinimodnatrium i en
 formulering. Spesifikt, ved eksponering for 0,15 % H₂O₂-løsning i 40 minutter
 utviste formuleringen med meglumin ifølge eksempel 2 mindre enn 2,5 %
 laquinimodnatriumnedbryting sammenlignet med en analog formulering uten
 meglumin under de samme forholdene. Meglumin synes å virke for å redusere
 15 oksidasjonen av laquinimod. Derfor kan andre fremgangsmåter for å hindre eller
 redusere oksidasjon, slik som fremgangsmåtene beskrevet heri, anvendes for å
 redusere oksidasjonen av laquinimod og hindre eller hemme dannelse av
 oksidasjonsnedbrytingsprodukter. Slike fremgangsmåter inkluderer å formulere
 laquinimod med antioksidant, chelatdanner og/eller reduksjonsmiddel, samt
 20 pakkefremgangsmåter, overtrekksfremgangsmåter og/eller
 prosesseringsfremgangsmåter utviklet for å redusere oksidasjon.

- For å bestemme om en gitt fremgangsmåte for å hindre eller redusere
 oksidasjon er effektiv kan kjente teknikker benyttes for å identifisere om en
 25 laquinimodsammensetning inneholder noen av forbindelse I, II eller III, eller
 blandinger derav.

Eksempel 9: Fremstilling av forbindelse II

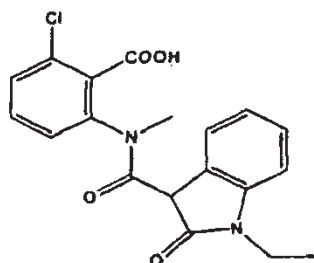


II

- 5 Laquinimod (14,01 mmol, 5,00 g), CAN (28,02 mmol, 15,4 g), etanol (99,5 %, 50 ml) og eddiksyre (5,0 ml) ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 1 time, og vann (30 ml) ble deretter tilsatt. Etter omrøring i 10 min. ble presipitatet samlet opp ved filtrering, vasket med vann, deretter vasket med kald etanol (99,5 %) og tørket for å gi spiro forbindelse II (4,73 g, 95 %).

10

Eksempel 10: Fremstilling av forbindelse I



I

15

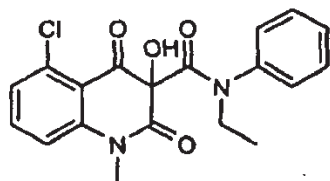
Forbindelse II fra eksempel 9 (5,15 mmol, 1,83 g) ble omrørt i en blanding av 1M NaOH (10,0 mmol, 10,0 ml) og 1,4-dioksan (4 ml) ved romtemperatur i 2 h og deretter fortynnet med vann (30 ml). Blandingen ble surgjort med 5 M HCl til pH 1, omrørt i 15 min. og presipitatet ble samlet opp, vasket med vann og tørket for å oppnå forbindelse I (1,73 g, 90 % utbytte). Når forbindelse I varmes opp i etanol, brytes molekylet ned til 2-metylamino-6-klor benzosyre og 1-etyl-2-okso-2,3-dihydro-1H-indol-3-karboksylysyreetyler. Forbindelse I renses ved

20

oppløsning i en blanding av etanol og vandig 1 M NaOH og presipitering ved romtemperatur ved tilsetning av HCl.

Eksempel 11: Fremstilling av forbindelse III

5



III

10 Natriumsalt av 5-klor-N-etyl-1,2-dihydro-4-hydroksy-1-metyl-2-okso-N-fenyl-3-kinolinkarboksamid (1,00 g, 2,64 mmol) ble tilsatt i en blanding av dinatriumhydrogenfosfatdehydrat (1,15 g, 6,4 mmol), okson (2KHSO₃·KHSO₄·K₂SO₄, 1,97 g, 3,20 mmol), og vann (20 ml), og ble omrørt i 30 minutter. Det resulterende presipitatet ble samlet opp, vasket med etanol/vann 2:8, og tørket for å gi forbindelse III (939 mg, 95 %). K. Jansson et al.

15 "Synthesis and Reactivity of Laquinimod, a Quinoline-3-carboxamide: Intramolecular Transfer of the Enol Proton to a Nitrogen Atom as a Plausible Mechanism for Ketene Formation", J. Org. Chem. 2006, 71, s 1667.

Eksempel 12a: Eksperimenter med Laquinimod Na med antioksidanter

20

To våtgranuleringer ble fremstilt fra Laquinimod Na, mannitol, laktose og vann (batch 1 og 2). Én batch (batch 1) inneholdt ikke antioksidantene butylert hydroksytoluen (BHT) og butylert hydroksyanisol (BHA). For den andre batchen (batch 2) ble antioksidantene (BHT og BHA) oppløst i EtOH og tilsatt i granulatet.

25

Granulatene ble tørket og malt. For begge batchene ble 10 % krospovidon tilsatt og blandet i 15 minutter, og deretter ble Pruv® tilsatt og blandet i 5 minutter. De endelige blandingene ble testet for ikke-polar IDD (3-HLAQ) (forbindelse III). Sammensetningene for batch 1 og 2 og den resulterende prosenten 3-HLAQ

(forbindelse III)-urenhet i forhold til laquinimod er vist i tabell 5. Urenhetene ble detektert før lagring ved akselererte forhold.

Tabell 5

	1	2
	Mengde (mg)	
Laquinimod Na	0,64	0,64
Mannitol	70,00	70,00
Laktose M.	70,00	70,00
BHT	-	0,028
BHA	-	0,028
Pruv®	1,50	1,50
Krospovidon	10 %	10 %
3-HLAQ (%)	0,34	0,15

5

Eksempel 12b: Eksperimenter med Laquinimod Na med antioksidanter

To batcher med våtgranuleringer ble fremstilt fra Laquinimod Na, mannitol, laktose, povidon K-30 og vann.

10

I én batch (batch 3) ble granulatet tørket og malt. Deretter ble 0,1 % Pruv® tilsatt og blandet i 5 minutter. Den endelige blandingen ble testet for ikke-polar IDD (3-HLAQ) (forbindelse III).

15

I den andre batchen (batch 4) ble antioksidanter (BHT, BHA og propylgallat) oppløst i EtOH og tilsatt granulat. Granulatet ble tørket og malt. Blandingene ble testet for ikke-polar IDD (3-HLAQ) (forbindelse III). Urenhetene ble detektert før lagring ved akselererte forhold.

20

Sammensetningene for hver batch og resulterende prosent 3-HLAQ (forbindelse III)-urenhet i forhold til laquinimod er vist i tabell 6.

Tabell 6

	3	4
	Mengde (mg)	
Laquinimod Na	0,64	0,64
Mannitol	70,00	70,00
Laktose M.	70,00	70,00
Povidon K-30 (10 %)	14,00	14,00
BHT	-	0,028
BHA	-	0,028
Propylgallat	-	0,185
Pruv®	1,50	-
3-HLAQ (%)	1,39	0,77

Drøftelse:

5 Eksperiment 12a og 12b viser at antioksidanter begrenset urenhetsdannelse og reduserte prosenten av nedbrytingsprodukt 3-HLAQ (forbindelse III) i forhold til laquinimod.

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for å validere en batch av et farmasøytisk produkt inneholdende N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer for distribusjon omfattende
- 5 a) å utsette en prøve av batchen for stabilitetstesting;
- b) å bestemme den totale mengden av et oksidasjonsnedbrytingsprodukt i prøven av batchen etter stabilitetstesting; og
- 10 c) å validere batchen for distribusjon bare hvis prøven av batchen etter stabilitetstesting ikke inneholder mer enn totalt 0,5 % vekt/vekt i forhold til N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid av oksidasjonsnedbrytingsproduktene av N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid.
- 15 2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori oksidasjonsnedbrytingsproduktet er 2-klor-6-(1-etyl-N-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 5-klor-N-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-N-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid eller 1*H*,3*H*-spiro[5-klor-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylindolin-[2]-on], eller en blanding derav.
- 20 3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvori i trinn (b) bestemmes mengden ved å anvende en massemåling, ultrafiolett absorpsjon, refraktiv indeks, ionisering eller voltammogram.
- 25 4. Fremgangsmåte for å validere en batch av N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et salt derav for distribusjon omfattende
- a) å utsette en prøve av batchen for stabilitetstesting;
- 30 b) å bestemme den totale mengden av et oksidasjonsnedbrytingsprodukt i prøven av batchen etter stabilitetstesting; og
- c) å validere batchen for distribusjon bare hvis prøven av batchen etter stabilitetstesting ikke inneholder mer enn totalt 0,1 % vekt/vekt i forhold til N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid av oksidasjonsnedbrytingsproduktene av N-etyl-N-fenyl-1,2,-
- 35 dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid.

5. Fremgangsmåten ifølge krav 4, hvori oksidasjonsnedbrytingsproduktet er 2-klor-6-(1-etyl-N-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 5-klor-*N*-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-*N*-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid eller 1*H*,3*H*-spiro[5-klor-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylinolin-[2]-on], eller en blanding derav.

6. Fremgangsmåten ifølge krav 4, hvori i trinn (b) bestemmes mengden ved å anvende en massemåling, ultrafiolett absorpsjon, refraktiv indeks, ionisering eller voltammogram.

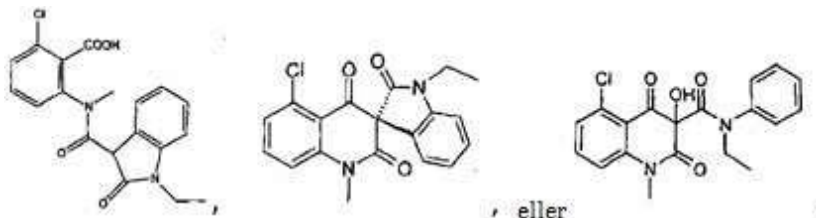
7. Fremgangsmåte for å fremstille et farmasøytisk produkt omfattende *N*-etyl-*N*-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer, hvori det farmasøytiske produktet ikke har mer enn totalt 0,5 % vekt/vekt i forhold til *N*-etyl-*N*-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid av oksidasjonsnedbrytingsproduktene 2-klor-6-(1-etyl-*N*-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 1*H*, 3*H*-spiro[5-klor-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylinolin-[2]-on], og 5-klor-*N*-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-*N*-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid omfattende

a) å oppnå en batch av *N*-etyl-*N*-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et salt derav;

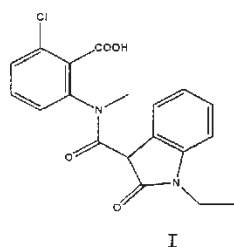
b) å bestemme den totale mengden av oksidasjonsnedbrytingsproduktene 2-klor-6-(1-etyl-*N*-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 1*H*,3*H*-spiro[5-klor-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylinolin-[2]-on], og 5-klor-*N*-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-*N*-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid til stede i batchen; og

c) å fremstille det farmasøytiske produktet fra batchen bare hvis batchen er bestemt å ikke ha mer enn totalt 0,5 % vekt/vekt i forhold til *N*-etyl-*N*-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid av oksidasjonsnedbrytingsproduktene 2-klor-6-(1-etyl-*N*-metyl-2-oksoindolin-3-karboksamido) benzosyre, 1*H*,3*H*-spiro[5-klor-1-metylkinolin-2,4-dion-3,3'-[1]etylinolin-[2]-on], og 5-klor-*N*-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-*N*-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid.

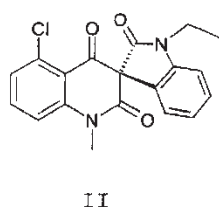
8. Fremgangsmåte for å teste om en prøve inneholder et uønsket oksidasjonsnedbrytingsprodukt av N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid som omfatter å bestemme om prøven inneholder en forbindelse som har strukturen:



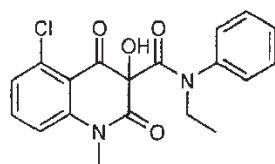
9. Isolert forbindelse som har strukturen:



10 **10.** Isolert forbindelse som har strukturen:



11. Fremgangsmåten ifølge krav 8, som omfatter å bestemme om prøven inneholder en forbindelse som har strukturen:



12. Fremgangsmåte for å fremstille et farmasøytisk produkt omfattende N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer, hvori det farmasøytiske produktet ikke har mer enn totalt 0,5 % vekt/vekt i forhold til N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid av oksidasjonsnedbrytingsproduktet 5-klor-N-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-N-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid, omfattende

5

a) å oppnå en batch av N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid eller et salt derav;

10

b) å bestemme den totale mengden av 5-klor-N-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-N-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid til stede i batchen; og

15

c) å fremstille det farmasøytiske produktet fra batchen bare hvis batchen er bestemt å ikke ha mer enn totalt 0,5 % vekt/vekt i forhold til N-etyl-N-fenyl-1,2,-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid av 5-klor-N-etyl-3-hydroksy-1-metyl-2,4-diokso-N-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-3-karboksamid.