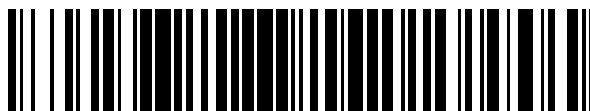


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 149**

51 Int. Cl.:
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07809468 .7**
96 Fecha de presentación: **12.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2035001**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54 Título: **Preparaciones de laquinimod estables**

30 Prioridad:
12.06.2006 US 813247 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.03.2012

73 Titular/es:
**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED
5 BASEL STREET P.O. BOX 3190
PETAH TIQVA 49131, IL**

72 Inventor/es:
**PATASHNIK, Shulamit;
LICHT, Daniella y
GILBERT, Adrian**

74 Agente/Representante:
Arias Sanz, Juan

ES 2 377 149 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

Preparaciones de laquinimod estables

5 A lo largo de esta solicitud se hace referencia a diversas publicaciones, solicitudes de patente publicadas y patentes. Las divulgaciones de estos documentos en su totalidad se incorporan por este medio como referencia en esta solicitud con el fin de describir de manera más completa el estado de la técnica a la que pertenece esta invención.

Antecedentes de la invención

10 Laquinimod es un compuesto que ha demostrado ser eficaz en el modelo de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental aguda (EAEa) (patente estadounidense n.º 6.077.851). Su nombre químico es N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, y su número de registro químico es 248281-84-7. Los procedimientos de síntesis de laquinimod y la preparación de su sal de sodio se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 6.077.851. Un procedimiento adicional de síntesis de laquinimod se da a conocer en la patente estadounidense n.º 6.875.869.

Se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden laquinimod sódico en la publicación de solicitud internacional PCT n.º WO 2005/074899.

15 Sumario de la invención

La invención objeto proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, N-metilglucamina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 La invención objeto también proporciona un envase sellado que comprende la composición farmacéutica descrita en el presente documento.

La invención objeto también proporciona un envase sellado que contiene una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, teniendo el envase sellado una permeabilidad a la humedad de no más de 15 mg/día por litro.

25 La invención objeto también proporciona un método de tratamiento de un sujeto aquejado de una forma de esclerosis múltiple que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica para tratar de ese modo al sujeto.

30 La invención objeto también proporciona un método para aliviar un síntoma de esclerosis múltiple en un sujeto aquejado de una forma de esclerosis múltiple que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica descrita en el presente documento aliviando de ese modo el síntoma de esclerosis múltiple en el sujeto.

La invención objeto proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de o el alivio de síntomas de una forma de esclerosis múltiple.

Descripción detallada de la invención

35 La invención objeto proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, N-metilglucamina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización de la composición farmacéutica, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida es una sal de litio, una sal de sodio o una sal de calcio.

40 En otra realización de la composición farmacéutica, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida es N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida de sodio.

En otra realización, la composición farmacéutica está en forma sólida.

45 En otra realización de la composición farmacéutica, la razón en peso de N-metilglucamina con respecto a la sal farmacéutica de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida es de entre 13 a 1 y 15 a 1, o entre 13 a 1 y 18 a 1.

Aún en otra realización, la composición farmacéutica, que comprende además un lubricante. Los lubricantes pueden seleccionarse de estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, talco y aceite vegetal hidrogenado.

Aún en otra realización de la composición farmacéutica, en la que el lubricante es estearilfumarato de sodio.

Aún en otra realización de la composición farmacéutica, la razón en peso de estearilfumarato de sodio con respecto a la sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida es de entre 9 a 1 y 7 a 1.

5 En una realización adicional, la composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, manitol, N-metilglucamina y estearilfumarato de sodio.

10 Aún en una realización adicional, la composición farmacéutica comprende, en peso total de la composición farmacéutica, el 0,2% de la sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, el 95,6% de manitol, el 3,2% de N-metilglucamina y el 1,0% de estearilfumarato de sodio.

15 La invención también proporciona una composición farmacéutica caracterizada porque el 1,0% o menos de la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras la exposición a una disolución de H₂O₂ al 0,15% durante 40 minutos. Esta composición farmacéutica también puede caracterizarse porque menos del 0,9%, el 0,8%, el 0,7%..., o el 0,1% de la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se degrada tras la exposición a una disolución de H₂O₂ al 0,15% durante 40 minutos.

20 La invención también proporciona un procedimiento de preparación de la composición farmacéutica que comprende obtener una sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, N-metilglucamina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y granular la sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, N-metilglucamina y un vehículo farmacéuticamente aceptable mediante un procedimiento de granulación húmeda.

La invención objeto también proporciona un envase sellado que comprende la composición farmacéutica descrita en el presente documento.

25 En una realización, el envase sellado comprende además un desecante. Los desecantes pueden seleccionarse de perclorato de magnesio, cloruro de calcio, gel de sílice, sulfato de calcio, alúmina activada y tamiz molecular.

En otra realización del envase sellado, el desecante es gel de sílice.

30 Aún en otra realización, el envase sellado, tras su almacenamiento a 40°C y a una humedad relativa del 75% durante 3 meses, contiene menos del 3% de un producto de degradación de estearilfumarato de sodio. Este envase sellado también puede caracterizarse porque contiene menos del 2,9%, el 2,8%, el 2,7%..., o el 0,1% de un producto de degradación de estearilfumarato de sodio.

La invención objeto también proporciona un envase sellado que contiene una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, teniendo el envase sellado una permeabilidad a la humedad de no más de 15 mg/día por litro.

35 En una realización, el envase sellado es un envase de tipo blíster en el que la permeabilidad a la humedad máxima del envase de tipo blíster es de no más de 0,005 mg/día.

En otra realización, el envase sellado es una botella. En otra realización, la botella se cierra con un recubrimiento por inducción de calor.

En otra realización del envase sellado, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un agente alcalino.

40 En otra realización, el envase sellado comprende además un lubricante.

En otra realización del envase sellado, el lubricante es estearilfumarato de sodio.

45 En otra realización del envase sellado, tras la exposición del envase sellado a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75% durante 3 meses, el envase sellado contiene menos del 3% de un producto de degradación de estearilfumarato de sodio. Este envase sellado también puede caracterizarse porque contiene menos del 2,9%, el 2,8%, el 2,7%..., o el 0,1% de un producto de degradación de estearilfumarato de sodio.

En otra realización del envase sellado, que tras la exposición del envase sellado a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75% durante 3 meses, el envase sellado contiene menos del 1% de un producto de degradación de estearilfumarato de sodio. Este envase sellado también puede caracterizarse porque contiene menos del 0,9%, el 0,8%, el 0,7%..., o el 0,1% de un producto de degradación de estearilfumarato de sodio.

50 En otra realización, el envase sellado comprende una botella de HDPE.

En otra realización, el envase sellado comprende además un desecante.

En otra realización del envase sellado, el desecante es gel de sílice.

La invención objeto también proporciona una composición farmacéutica descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de o el alivio de síntomas de una forma de esclerosis múltiple.

5 La invención objeto también proporciona el uso de la composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento para tratar o aliviar un síntoma de una forma de esclerosis múltiple.

Una sal farmacéuticamente aceptable de laquinimod tal como se usa en esta solicitud incluye litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, manganeso, cobre, zinc, aluminio y hierro.

10 Un "agente alcalino" es cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable que eleva el pH de la composición farmacéutica en la que se usa. Si la composición farmacéutica está en forma sólida, su pH puede medirse disolviéndola en una cantidad de agua por cantidad de composición, y luego midiendo el pH usando métodos convencionales, por ejemplo, disolviendo 2 g de la composición en 4 g de agua desionizada, y luego midiendo el pH de la suspensión resultante.

15 1-Desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol, también conocido como N-metilglucamina o meglumina, se prepara a partir de D-glucosa y metilamina (Merck Index, 12ª ed. (1996), página 1038). La meglumina forma sales con ácidos y complejos con metales. *Id.*

20 La esclerosis múltiple es una enfermedad del SNC inflamatoria, crónica caracterizada patológicamente por desmielinización en el cerebro y la médula espinal. Existen cinco formas principales de esclerosis múltiple: 1) esclerosis múltiple benigna; 2) esclerosis múltiple recidivante-remitente (EM-RR); 3) esclerosis múltiple progresiva secundaria (EM-PS); 4) esclerosis múltiple progresiva primaria (EM-PP); y 5) esclerosis múltiple progresiva-recidivante (EM-PR). Los síntomas de la esclerosis múltiple incluyen la frecuencia de recidivas, la frecuencia de exacerbación clínica o la acumulación de discapacidad física.

Detalles experimentales

Ejemplo 1: Cápsulas de laquinimod sódico que comprenden carbonato de sodio (ejemplo de referencia)

25 Se prepararon cápsulas que correspondían a 0,3 mg de ácido de laquinimod (LA) por cápsula y 0,6 mg de ácido de laquinimod por cápsula usando los siguientes excipientes tal como se muestran en la tabla 1:

Tabla 1:

Componente	0,3 mg de LA/cápsula	0,6 mg de LA/cápsula
Laquinimod sódico	0,32	0,64
Manitol USP	151,08	302,16
Carbonato de sodio anhidro USP	4,55	9,10
Estearilfumarato de sodio NF	1,6	3,2
Peso total	157,55	315,1

Se prepararon las cápsulas usando el siguiente método:

1. Se colocaron manitol y el 99% del carbonato de sodio anhidro deseado total dentro de una mezcladora granuladora de alto cizallamiento y se mezclaron durante 30 segundos.
- 30 2. Se preparó una disolución de laquinimod sódico, el 1% del carbonato de sodio anhidro deseado total y agua purificada en una mezcladora hasta que se disolvieron.
3. Se añadió la disolución de la etapa 2 al contenido de la mezcladora granuladora de alto cizallamiento de la etapa 1 y se mezcló para formar un granulado adecuado.
- 35 4. Se secó el granulado en una secadora de lecho fluido con la temperatura de aire de entrada de 50°C y temperatura de aire de salida de 40°C.
5. Se molió el granulado seco usando un tamiz de 0,8 mm y se combinó con estearilfumarato de sodio.
6. Se llenaron con la mezcla de la etapa 5 cápsulas de gelatina dura de tamaño 1 (volumen de 0,5 ml) para la dosis de 0,6 mg de ácido de laquinimod y cápsulas de gelatina dura de tamaño 3 (volumen de 0,3 ml) para la dosis de 0,3 mg de ácido de laquinimod.

40 Ejemplo 2: Cápsulas de laquinimod sódico que comprenden meglumina

Se prepararon cápsulas que correspondían a 0,3 mg de ácido de laquinimod (LA) por cápsula y 0,6 mg de ácido de laquinimod por cápsula usando los siguientes excipientes tal como se muestran en la tabla 2:

Tabla 2

Componente	0,3 mg de LA/cápsula	0,6 mg de LA/cápsula
Laquinimod sódico	0,32	0,64
Manitol USP	151,08	302,16
Meglumina USP	5,00	10,0
Estearilfumarato de sodio NF	1,6	3,2
Peso total	158	316

Se prepararon las cápsulas usando el siguiente método:

1. Se colocaron manitol y el 90% de la meglumina deseada total en una mezcladora granuladora de alto cizallamiento y se mezclaron durante 30 segundos.
- 5 2. Se preparó una disolución de laquinimod sódico, el 10% de la meglumina deseada total y agua purificada en una mezcladora hasta que se disolvieron.
3. Se añadió la disolución de la etapa 2 al contenido de la mezcladora granuladora de alto cizallamiento de la etapa 1 y se mezcló para formar un granulado adecuado.
4. Se secó el granulado en una secadora de lecho fluido con la temperatura de aire de entrada de 50°C y temperatura de aire de salida de 40°C.
- 10 5. Se molió el granulado seco usando un tamiz de 0,8 mm y se combinó con estearilfumarato de sodio.
6. Se llenaron con la mezcla de la etapa 5 cápsulas de gelatina dura de tamaño 1 (volumen de 0,5 ml) para la dosis de 0,6 mg de ácido de laquinimod y cápsulas de gelatina dura de tamaño 3 (volumen de 0,3 ml) para la dosis de 0,3 mg de ácido de laquinimod.

15 Ejemplo 3a: Pruebas de permeabilidad al vapor de agua del envasado

Se sometieron a prueba los siguientes recipientes:

- A. Recipientes de 40 ml de polietileno de alta densidad (HDPE) redondos (40 cc W/M Rd, fabricados por Drug, Plastics & Glass Co., lote 009213) sellados con tapones de 33 mm con recubrimientos por inducción de calor de aluminio (CL, Argus-Loc, 33 mm, 400, blanco, 0,020" WLP/SG-529 Top Tab "E.O.S." rojo - fabricado por Owens-Brockway Plastics - Brookville, PA)
- 20 B. Envasado de tipo blíster usando aluminio suave (calibre de tira delgada de aluminio de 45 micrómetros, templado suave, liso, laca del lado mate laminada en una película OPA de 25 micrómetros, laca del lado brillante laminada en una película de PVC de 60 micrómetros fabricados por Alcan, Singen, Alemania) con aluminio plata (rollo de papel de aluminio para blíster: 151 mm, laca al horno LD2000, papel de aluminio templado duro, recubrimiento de termosellado LX4DP, fabricado por Hueck Folien Pirkmuhle.)
- 25 C. Recipientes de 50 ml de HDPE (DUMA[®] fabricados por Superfos Pharma Pack, Vaelose, Dinamarca. Artículo n.º 035050-300) sellados con tapones de polipropileno (28 mm con 2 g de gel de sílice fabricados por Superfos Pharma Pack, Vaelose, Dinamarca. Artículo n.º 02829D-300T).
- 30 D. Recipientes de 30 ml de HDPE (fabricados por Quality Container, Ypsilanti, MI. Artículo n.º W.0030B33400WH09T) sellados con tapones a prueba de niños (33 mm) (33 mm Saf-Cap III-A con recubrimiento primario de Polyex y pulpa, y recubrimiento secundario PS-22 de adhesivo sensible a la presión de tipo cera Eva de 0,002" recubierto sobre una espuma Tekni 0,020 impresa "SFYP", fabricados por Van Blarcom, Closures, Inc. Brooklyn, NY.)

Recipientes A, C y D

- 35 Se midió la permeabilidad a la humedad de los recipientes A, C y D según la farmacopea estadounidense, 29ª edición, U.S. Pharmacopoeia <671> (Recipientes de múltiples unidades para cápsulas y comprimidos ("*Multiple-unit containers for capsules and tablets*")) tal como sigue:

40 Preparación del desecante: Se colocó una cantidad de cloruro de calcio anhidro, de 4 a 8 de malla, en un recipiente poco profundo, teniendo cuidado de excluir cualquier polvo fino, entonces se secó a 110°C durante 1 hora y se enfrió en un desecador.

45 Procedimiento: Se seleccionaron 12 recipientes de un tamaño y tipo uniforme, se limpiaron las superficies de sellado con un paño libre de pelusa, y se cerró y se abrió cada recipiente 30 veces. Se aplicó firme y uniformemente el cierre cada vez que se cerró el recipiente. Se cerraron los recipientes con tapones de rosca con un par de torsión que estaba dentro del intervalo de estanqueidad especificado en la tabla 3. Se añadió desecante a 10 de los recipientes, designados recipientes de prueba, llenando cada uno hasta 13 mm del cierre. Se cerró cada uno inmediatamente

después de añadir el desecante, aplicando el par de torsión designado en la tabla 3 cuando se cierran recipientes con tapones de rosca. A cada uno de los 2 recipientes restantes, designados como controles, se le añade un número suficiente de perlas de vidrio para lograr un peso aproximadamente igual al de cada uno de los recipientes de prueba, y se cierran, aplicando el par de torsión designado en la tabla 3 cuando se cierran recipientes con tapones de rosca. Se registró el peso de los recipientes individuales así preparados al mg más cercano; y se almacenaron a una humedad relativa del $75^{\circ} \pm 3\%$ y una temperatura de $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Tras 336 ± 1 horas (14 días), se registró el peso de los recipientes individuales de la misma manera. Se llenaron completamente 5 recipientes vacíos del mismo tamaño y tipo que los recipientes en prueba con agua o un sólido de flujo libre, no compresible tal como perlas de vidrio finas muy compactadas, hasta el nivel indicado por la superficie de cierre cuando está en su sitio. Se transfirió el contenido de cada uno a un cilindro graduado, y se determinó el volumen de recipiente promedio, en ml. Se calculó la tasa de permeabilidad a la humedad, en mg al día por litro, mediante la fórmula:

$$(1000/14V)[(TF-TI)-(CF-CI)]$$

en la que V era el volumen, en ml, del recipiente, (TF-TI) era la diferencia, en mg, entre los pesos final e inicial de cada recipiente de prueba, y (CF-CI) era la diferencia, en mg, entre los pesos final promedio e inicial promedio de los 2 controles. Como recipientes usados para fármacos que se despachan con prescripción, los recipientes así sometidos a prueba eran recipientes estancos puesto que no más de uno de los 10 recipientes de prueba superó 100 mg al día por litro en permeabilidad a la humedad, y ninguno superó 200 mg al día por litro.

Tabla 3

Diámetro de cierre ¹ (mm)	Intervalo de estanqueidad sugerido con par de torsión ² aplicado manualmente (pulgada-libras)
8	5
10	6
13	8
15	5-9
18	7-10
20	8-12
22	9-14
24	10-18
28	12-21
30	13-23
33	15-25
38	17-26
43	17-27
48	19-30
53	21-36
58	23-40
63	25-43
66	26-45
70	28-50
83	32-65
86	40-65
89	40-70
100	45-70
110	45-70
120	55-95
132	60-95

1 El par de torsión designado para el siguiente diámetro de cierre más grande tenía que aplicarse en recipientes de prueba que tenían un diámetro de cierre intermedio a los diámetros enumerados.

2 Los valores de par de torsión se refieren a la aplicación, no a la retirada, del cierre.

Recipiente B

Se midió la permeabilidad a la humedad del recipiente B según farmacopea estadounidense, 29ª edición, US Pharmacopoeia <671> método II (Recipientes de una única unidad y recipientes de dosis unitaria para cápsulas y comprimidos ("Single-unit containers and unit-dose containers for capsules and tablets")) tal como sigue:

Preparación del desecante: Se secaron gránulos de desecante adecuados a 110°C durante 1 hora antes de su uso. Se usaron gránulos que pesaban aproximadamente 400 mg cada uno y que tenían un diámetro de aproximadamente 8 mm.

Procedimiento: Se sellaron un número suficiente de envases, de manera que se sometieron a prueba no menos de 4

5 envases y un total de no menos de 10 recipientes de dosis unitaria o envases de tipo blíster llenados con 1 gránulo en cada unidad. Se sellaron un número correspondiente de envases vacíos, conteniendo cada envase el mismo número de recipientes de dosis unitaria o envases de tipo blíster que se usó en los envases de prueba, para proporcionar los controles. Todos los recipientes se almacenaron a una humedad relativa del 75% ± 3% y a una temperatura de 23°C ± 2°C. Tras 24 horas, y en cada múltiplo de las mismas, se retiraron los envases de la cámara y se dejaron equilibrar durante aproximadamente 45 minutos. Se registraron los pesos de los envases individuales y se devolvieron a la cámara. Se pesaron los envases control como una unidad, y se dividió el peso total entre el número de envases control para obtener el peso de envase vacío promedio. Se calculó la tasa promedio de permeación de humedad, en mg al día, para cada recipiente de dosis unitaria o envase de tipo blíster en cada envase con la fórmula:

$$(1/NX)[(WF-WI)-(CF-CI)]$$

15 en la que N era el número de días expirados en el periodo de prueba (empezando tras el periodo de equilibración de 24 horas inicial); X era el número de unidades selladas por separado por envase; (WF-WI) era la diferencia, en mg, entre los pesos final e inicial de cada envase de prueba, y (CF-CI) era la diferencia, en mg, entre los pesos final promedio e inicial promedio de los envases control, calculándose las tasas hasta dos cifras significativas.

Resultados

Los siguientes fueron los resultados para las pruebas de permeabilidad de cada recipiente. Se expresa el valor de R (tasa de permeabilidad a la humedad) para cada recipiente en la tabla 4 en cuanto a mg/l/día.

Tabla 4

Número de muestra	Envase		
	A	C	D
1	52,82	0	38,88
2	8,34	0	32,4
3	4,17	1,17	17,82
4	4,17	0	51,84
5	4,17	1,17	25,92
6	2,78	0	12,96
7	12,51	1,17	25,92
8	4,17	0	14,58
9	8,34	0	35,64
10	12,51	0	30,78

20 Se determinó que el valor medio aritmético de la permeabilidad a la humedad para 10 recipientes de tipo A, C y D en mg/l/día era de 11,4, 0,351 y 28,7, respectivamente.

Se sometió a prueba el tipo de envasado B según la USP <671> método II. Ningún envase sometido a prueba superó 0,5 mg de permeabilidad a la humedad al día, y por tanto se clasificó como clase A según la USP <671> método II.

25 **Ejemplo 3b: Aspecto de cápsulas de laquinimod sódico en diversos envasados**

Se envasaron cápsulas de laquinimod sódico (0,3 mg de LA/cápsula) preparadas según los ejemplos 1 y 2 en tipos de envasado A (35 cápsulas por envase), B (7 cápsulas, cada una sellada individualmente, por envase de tipo blíster), C (35 cápsulas por envase) y D (40 cápsulas por envase) tal como se describió en el ejemplo 3a.

Se almacenaron los envases sellados a 40°C a una humedad relativa del 75%.

30 Se abrieron 1-2 envases por punto de tiempo para los envases A, C y D. Se abrieron 5 envases de tipo blíster (35 cápsulas) por punto de tiempo para el envase B. Sólo se evaluaron envases sellados a cada punto de tiempo.

El aspecto de todas las cápsulas a tiempo cero era normal. El aspecto de las cápsulas a diversos puntos de tiempo se enumera en la tabla 5:

Tabla 5

Tiempo (meses)	Envasado	Ejemplo 1	Ejemplo 2
1	D	Normal	Manchas
2	D	Manchas	Sin datos
3	D	Sin datos	Deteriorado
3	A, B y C	Normal	Normal
4	D	Deteriorado	Sin datos

Estos resultados indican que el envasado D era inaceptable para almacenar las cápsulas de los ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 3c: Estabilidad de cápsulas de laquinimod sódico en diversos envasados

Se envasaron cápsulas (0,3 mg de LA/cápsula) de los ejemplos 1 y 2 en envasados de tipos A, B y C:

Se almacenaron los envases sellados a 40°C a una humedad relativa del 75%.

- 5 Se abrieron 1-2 envases por punto de tiempo para los envases A, C y D. Se abrieron 5 envases de tipo blíster (35 cápsulas) por punto de tiempo para el envase B. Sólo se evaluaron envases sellados a cada punto de tiempo.

A determinados puntos de tiempo, se observó un pico identificado como ácido fumárico en el análisis cromatográfico de algunas de las cápsulas. El ácido fumárico estaba presente en la formulación como resultado de la degradación del estearilfumarato de sodio. Se calculó el porcentaje de degradación de estearilfumarato de sodio basándose en la cantidad de ácido fumárico presente. El porcentaje de degradación de estearilfumarato de sodio (p/p, estearilfumarato de sodio degradado/estearilfumarato de sodio de partida) se enumera en la tabla 6.

Tabla 6

Tiempo (meses)	Envasado	Ejemplo 1 (% de degradación)	Ejemplo 2 (% de degradación)
0	(ninguno)	0,2	<0,1
1	A	10,5	0,4
1	B	5,2	0,3
1	C	0,1	0,2
2	A	21,3	1,3
2	B	9,0	0,7
2	C	0,1	0,1
3	A	39,2	2,8
3	B	12,7	1
3	C	0,2	<0,1

Ejemplo 4: Degradación forzada de cápsulas de laquinimod sódico

- 15 Se expusieron cápsulas de laquinimod sódico fabricadas según los ejemplos 1 y 2 a una disolución de H₂O₂ al 0,15% durante 40 minutos.

Se midió la cantidad de laquinimod sódico en cada cápsula tras la exposición usando un ensayo cromatográfico, y el porcentaje de disminución se enumera a continuación:

Formulación del ejemplo 1: disminución del 28,5%.

Formulación del ejemplo 2: disminución del 0,7%.

20 Resultados

El uso de meglumina como excipiente en laquinimod sódico impidió la degradación relacionada con la oxidación de laquinimod sódico en condiciones forzadas.

Discusión

- 25 El uso de meglumina en las formulaciones del ejemplo 2 inhibe la degradación de estearilfumarato de sodio a 40°C y a una humedad relativa del 75% de manera que se produce el 10% o menos de degradación tras 3 meses en comparación con formulaciones análogas sin meglumina. Esto indica que el uso de meglumina en formulaciones de laquinimod sódico aumenta la estabilidad.

- 30 Además, el uso de meglumina reduce la degradación del laquinimod sódico en una formulación. Específicamente, cuando se expone a una disolución de H₂O₂ al 0,15% durante 40 minutos, la formulación con meglumina del ejemplo 2 presentaba menos del 2,5% de degradación de laquinimod sódico en comparación con una formulación análoga sin meglumina en las mismas condiciones.

- 35 Además, tal como se observa a partir de los resultados tras 3 meses, el envasado de composiciones de laquinimod sódico en presencia de un desecante tal como gel de sílice aumenta la estabilidad de las formulaciones. Específicamente, la presencia de un desecante en el envasado da como resultado que se produzca el 20% o menos (en algunos casos el 0,5%) de degradación de estearilfumarato de sodio en comparación con el envasado sin desecante en las mismas condiciones e intervalo de tiempo.

El documento WO 2005/074899 da a conocer que laquinimod es susceptible a degradación química en estado sólido. Por consiguiente, el documento WO 2005/074899 enseña un método de preparación de laquinimod sódico

para uso farmacéutico disolviendo base de laquinimod en forma neutra en una disolución de un componente de reacción alcalino tal como carbonato de sodio, produciendo así laquinimod sódico. Los procedimientos de preparación dados a conocer en el documento WO 2005/074899 mantienen todos la base de laquinimod en contacto con agua.

- 5 La descripción del documento WO 2005/074899 indica por tanto que no hay ningún problema cuando laquinimod está en contacto con agua.

10 Por tanto, cuando se aborda la cuestión del envasado de laquinimod, parecería irrelevante si un envase para laquinimod es permeable a la humedad. En el presente documento, sin embargo, se ha demostrado que las formulaciones de laquinimod sólidas son de hecho sensibles a la humedad y se degradan más rápidamente en presencia de humedad. Para solucionar este problema recientemente reconocido, la invención objeto proporciona que laquinimod debe envasarse en un envase con baja permeabilidad a la humedad.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, N-metilglucamina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida es una sal de litio, una sal de sodio o una sal de calcio.
3. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que la razón en peso de N-metilglucamina con respecto a la sal farmacéutica de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida es de entre 13 a 1 y 18 a 1.
- 10 4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un lubricante.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el lubricante es estearilfumarato de sodio y en la que la razón en peso de estearilfumarato de sodio con respecto a la sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida es de entre 9 a 1 y 7 a 1.
- 15 6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, manitol, N-metilglucamina y estearilfumarato de sodio.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende, en peso total de la composición farmacéutica, el 0,2% de la sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, el 95,6% de manitol, el 3,2% de N-metilglucamina y el 1,0% de estearilfumarato de sodio.
- 20 8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el 1,0% o menos de la sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida se degrada tras la exposición a una disolución de H₂O₂ al 0,15% durante 40 minutos.
- 25 9. Procedimiento de preparación de la composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende obtener una sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, N-metilglucamina y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y granular la sal farmacéuticamente aceptable de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, N-metilglucamina y un vehículo farmacéuticamente aceptable mediante un procedimiento de granulación húmeda.
- 30 10. Envase sellado que comprende la composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
11. Envase sellado según la reivindicación 10, que comprende además un desecante.
12. Envase sellado según la reivindicación 10 u 11, que tras su almacenamiento a 40°C y a una humedad relativa del 75% durante 3 meses contiene menos del 3% de un producto de degradación de estearilfumarato de sodio.
- 35 13. Envase sellado según la reivindicación 10 u 11, teniendo el envase sellado una permeabilidad a la humedad de no más de 15 mg/día por litro.
14. Envase sellado según la reivindicación 13, siendo el envase sellado un envase de tipo blíster en el que la permeabilidad a la humedad máxima del envase de tipo blíster es de no más de 0,005 mg/día.
- 40 15. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o envase sellado según las reivindicaciones 10 a 14, para su uso en el tratamiento de o el alivio de síntomas de una forma de esclerosis múltiple.