

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 451**

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)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2008 E 08864658 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2234485**

54 Título: **Preparaciones estables de laquinimod**

30 Prioridad:

**20.12.2007 US 8698**

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

**03.03.2014**

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.  
(100.0%)**

**5 Basel Street, P.O. Box 3190  
49131 Petach-Tikva, IL**

72 Inventor/es:

**SAFADI, MUHAMMAD;  
LICHT, DANIELLA;  
LOVINGER, IOANA;  
EYAL, AHARON M.;  
FRISTEDT, TOMAS y  
JANSSON, KARL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 445 451 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 estables de laquinimod

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud provisional de Estados Unidos N° 61/008.698, presentada el 20 de diciembre de 2007.

**5 Antecedentes de la invención**

Laquinimod es un compuesto que ha demostrado ser eficaz en el modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental aguda (aEAE) (Patente de Estados Unidos N° 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 están descritos en la patente de Estados Unidos N° 6.077.851. Un procedimiento adicional de síntesis de laquinimod está descrito en la patente de Estados Unidos N° 6.875.869.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden laquinimod sódico se describen en la Publicación de solicitud internacional PCT N° WO 2005/074899.

El documento US 2005/192315 describe un método para investigar la degradación de laquinimod midiendo la desaparición del derivado de 3-quinolin-carboxamida o la formación de un éster propílico.

**Compendio de la invención**

La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un agente que reduce la oxidación, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La descripción proporciona también un envase sellado que comprende la composición farmacéutica descrita en esta memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente que absorbe oxígeno.

La descripción proporciona también un procedimiento para la fabricación de un envase sellado que comprende una composición farmacéutica de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende preparar una composición farmacéutica que comprende una composición farmacéutica de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y envasar dicha composición farmacéutica en un recipiente en condiciones ambientales que contienen menos oxígeno que las condiciones atmosféricas estándar.

La descripción proporciona también una formulación farmacéutica en forma de comprimidos en donde el comprimido comprende un núcleo que comprende N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable y un recubrimiento que impide que el oxígeno entre en contacto con el núcleo.

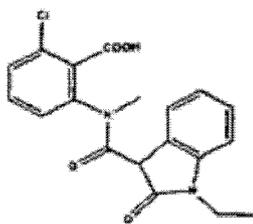
La presente invención proporciona un procedimiento para validar un lote de un producto farmacéutico que contiene N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para distribución.

La presente invención proporciona un procedimiento para validar un lote de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales para distribución y los correspondientes procedimientos para preparar productos farmacéuticos como se define en las reivindicaciones.

La presente invención proporciona también un procedimiento para preparar un producto farmacéutico que comprende N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el producto farmacéutico no tiene más de un total de 0,5 % p/p con respecto a la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, de los productos de descomposición por oxidación ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], y 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-carboxamida como se define en la reivindicación 7.

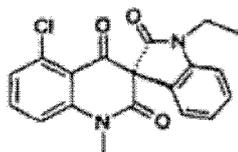
La presente invención proporciona también un procedimiento para analizar si una muestra contiene alguno de los productos indeseables de descomposición por oxidación ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], o 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-carboxamida.

La presente invención proporciona también un compuesto aislado que tiene la estructura:



I

La presente invención proporciona también un compuesto aislado que tiene la estructura:



II

#### Descripción detallada de la invención

- 5 La descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un agente que reduce la oxidación, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la composición farmacéutica, la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

- 10 En otra realización de la composición farmacéutica, 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.

En otra realización de la composición farmacéutica, 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 sódica.

- 15 En una realización, la composición farmacéutica está en forma sólida.

En otra realización, la composición farmacéutica se caracteriza 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 después de la exposición a una solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 0,15 % durante 40 minutos.

- 20 En otra realización más, la composición farmacéutica está libre de productos de descomposición por oxidación de la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida.

En otra realización más, la composición farmacéutica contiene una cantidad indetectable de productos de descomposición por oxidación de la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida.

En otra realización más, la composición farmacéutica contiene menos del 1 % en peso de productos de descomposición por oxidación de la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida.

- 25 En otra realización más, la composición farmacéutica está libre de ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], y 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-carboxamida.

- 30 En otra realización más, la composición farmacéutica no contiene más del 0,5 % p/p con respecto a la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, de ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], o 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-carboxamida.

La descripción proporciona también un envase sellado que comprende la composición farmacéutica descrita en esta memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un agente que absorbe oxígeno.

En una realización del envase sellado, el agente que absorbe oxígeno es hierro.

La descripción proporciona también un procedimiento para la fabricación de un envase sellado que comprende una composición farmacéutica de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende preparar una composición farmacéutica que comprende una composición farmacéutica de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y envasar dicha composición farmacéutica en un recipiente en condiciones ambientales que contienen menos oxígeno que las condiciones atmosféricas estándar.

La descripción proporciona también una formulación farmacéutica en forma de comprimidos en donde el comprimido comprende un núcleo que comprende N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable y un recubrimiento que impide que el oxígeno entre en contacto con el núcleo.

En una realización, el recubrimiento comprende un polímero celulósico, un antiadherente, un mejorador del brillo, y pigmentos. Un antiadherente es una sustancia añadida a una tinta de serigrafía como un medio para reducir su pegajosidad o adherencia, y mejorar las características de flujo de la tinta. Son ejemplos de antiadherentes las lecitinas, ácido esteárico, polisorbatos, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato sódico, poloxámeros, monoglicéridos, diglicéridos y mezclas de los mismos. En una realización, el recubrimiento es Opadry®<sup>TM</sup>, fabricado por Colorcon, West Point, PA, USA. Opadry®<sup>TM</sup> se describe en la patente de Estados Unidos N° 6.902.609.

Opadry®<sup>TM</sup> es un sistema de recubrimiento con una película irisada que se ha encontrado que tiene excelentes propiedades de barrera de oxígeno en comparación con otros sistemas de recubrimiento con película de los comprimidos. En un estudio, se encontró que Opadry®<sup>TM</sup> inhibe la oxidación del ibuprofeno a diferentes temperaturas actuando como una barrera de oxígeno. Se encontró que la velocidad de oxidación del ibuprofeno recubierto con Opadry®<sup>TM</sup> es muy lenta y difícil de cuantificar incluso a altas temperaturas (60 °C). (Gulian et al., "Oxidative Protection of Ibuprofen Using Opadry®<sup>TM</sup> Special Effects Film Coating System" American Academy of Pharmaceutical Scientists, November, 2004).

En adición, se encontró que Opadry®<sup>TM</sup> proporciona protección frente a la oxidación en condiciones de iluminación forzadas. Gulian et al., compararon los perfiles de productos de degradación en comprimidos de ibuprofeno sin recubrir, en comprimidos recubiertos con hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)/TiO<sub>2</sub> y en comprimidos recubiertos con Opadry®<sup>TM</sup> en condiciones forzadas de luz UV y visible. Los resultados demostraron que los comprimidos recubiertos con Opadry®<sup>TM</sup> tienen la cantidad más baja de degradantes. Este estudio apoya firmemente que las rutas de degradación fotolítica primaria son de naturaleza oxidativa. Puesto que el oxígeno es un co-reactante esencial durante estos procesos de degradación fotolítica, la baja permeabilidad al oxígeno del Opadry®<sup>TM</sup> da como resultado bajos niveles de degradantes (Gulian et al.).

El recubrimiento puede comprender también Opaglos®2 (fabricado por Colorcon, West Point, PA, USA), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o dióxido de titanio.

La presente invención proporciona también un procedimiento para validar un lote de un producto farmacéutico que contiene N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable para distribución, que comprende

- a) someter una muestra del lote a un ensayo de estabilidad;
- b) determinar la cantidad total de un producto de descomposición por oxidación en la muestra del lote después del ensayo de estabilidad; y
- c) validar el lote para distribución solamente si la muestra del lote después del ensayo de estabilidad no contiene más de un total de 0,5 % p/p con respecto a la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, de los productos de descomposición por oxidación ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], y 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-carboxamida.

En una realización del procedimiento, el producto de descomposición por oxidación es ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-carboxamida o 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], o una mezcla de los mismos.

En otra realización del procedimiento, en la etapa (b), se determina la cantidad utilizando una medida de masas, absorción ultravioleta, índice de refracción, ionización o un voltamograma.

La presente invención proporciona también un procedimiento para validar un lote de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales para distribución, que comprende

- a) someter una muestra del lote a un ensayo de estabilidad;

b) determinar la cantidad total de un producto de descomposición por oxidación en la muestra del lote después del ensayo de estabilidad; y

5 c) validar el lote para distribución solamente si la muestra del lote después del ensayo de estabilidad no contiene más de un total de 0,1 % p/p con respecto a la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, de los productos de descomposición por oxidación ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], y 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-carboxamida.

10 En una realización del procedimiento, el producto de descomposición por oxidación es ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-carboxamida o 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], o una mezcla de los mismos.

En otra realización del procedimiento, en la etapa (b), se determina la cantidad utilizando una medida de masas, absorción ultravioleta, índice de refracción, ionización o un voltamograma.

15 La presente invención proporciona también un procedimiento para preparar un producto farmacéutico que comprende N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el producto farmacéutico no tiene más de un total de 0,5 % p/p con respecto a la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, de los productos de descomposición por oxidación ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], y 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-carboxamida, que comprende

20 a) obtener un lote de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales;

25 b) determinar la cantidad total de los productos de descomposición por oxidación ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], y 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-carboxamida, presente en el lote; y

30 c) preparar el producto farmacéutico a partir del lote solamente si se determina que el lote no tiene más de un total de 0,5 % p/p con respecto a la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, de los productos de descomposición por oxidación ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], y 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-carboxamida.

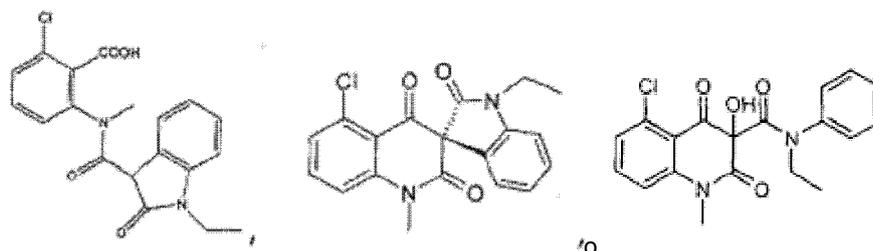
35 Un procedimiento para preparar un producto farmacéutico que comprende N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el producto farmacéutico no tiene más de un total de 0,5 % p/p con respecto a la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, del producto de descomposición por oxidación 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-carboxamida, que comprende

a) obtener un lote de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales;

b) determinar la cantidad total de 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-carboxamida presente en el lote; y

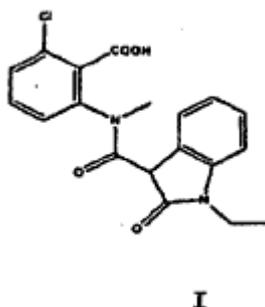
40 c) preparar el producto farmacéutico a partir del lote solamente si se determina que el lote no tiene más de un total de 0,5 % p/p con respecto a la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, de 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-carboxamida.

45 La presente invención proporciona también un procedimiento para analizar si una muestra contiene alguno de los productos de descomposición por oxidación indeseables, ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], o 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-carboxamida, que comprende determinar si la muestra contiene o no un compuesto que tiene la estructura:

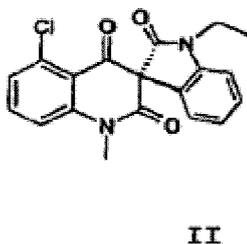


preferiblemente el último compuesto.

La presente invención proporciona también un compuesto aislado que tiene la estructura:



5 La presente invención proporciona también un compuesto aislado que tiene la estructura:



Cada realización de la invención o descripción se considera que se emplea con todas las otras realizaciones descritas. Por ejemplo, la composición farmacéutica descrita puede ser envasada en el envase sellado descrito, y tal combinación puede ser fabricada por los procedimientos y métodos descritos.

10 Muchas de las formulaciones de laquinimod de la técnica anterior se refieren a formulaciones que comprenden agentes alcalinos y meglumina.

Se ha encontrado que estos dos excipientes son incompatibles con ciertos agentes colorantes en las cápsulas, ya que se han detectado manchas en diversas cápsulas. Esto se atribuyó a alcalinidad de la formulación. Una ventaja de las formulaciones proporcionadas aquí es la estabilidad y compatibilidad con muchos tipos de colores.

15 Como se usa en esta memoria, "agente que reduce la oxidación" se refiere a un grupo de compuestos químicos que incluye un "antioxidante", un "agente reductor" y un "agente quelante".

20 Como se usa en esta memoria, "antioxidante" se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en tocoferol, metionina, glutatión, tocotrienol, dimetil-glicina, betaína, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, turmerina, vitamina E, palmitato de ascorbilo, tocoferol, mesilato de detersoxima, metilparabeno, etilparabeno, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo, metabisulfito de sodio o de potasio, sulfito de sodio o de potasio, alfa-tocoferol o derivados del mismo, ascorbato de sodio, edetato disódico, BHA (butilhidroxianisol) una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los compuestos mencionados, y mezclas de los mismos.

25 El término "antioxidante" como se usa en esta memoria se refiere también a flavonoides tales como los seleccionados del grupo de quercetina, morina, naringenina y hesperetina, taxifolina, afzelina, quercitrina, miricitrina, genisteina, apigenina y biocanina A, flavona, flavopiridol, isoflavonoides tales como el isoflavonoide de soja, genisteina, catequinas tales como la catequina del té, galato de epigallocatequina, flavonol, epicatequina, hesperetina, crisina, diosmina, hesperidina, luteolina, y rutina.

Como se usa en esta memoria, "agente reductor" se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto que contiene tiol, tioglicerol, mercaptoetanol, tioglicol, tioglicol, cisteína, tioglucosa, ditiotretol (DTT),

ditio-bis-maleimidoetano (DTME), 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (BHT), ditionita de sodio, bisulfito de sodio, formamidina, metabisulfito de sodio, y bisulfito de amonio.

5 Como se usa en esta memoria, "agente quelante" se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en penicilamina, trientina, N,N'-dietilditiocarbamato (DDC), 2,3,2'-tetraamina (2,3,2'-tet), neocuproina, N,N,N',N'-tetrakis(2-piridilmetil)etilendiamina (TPEN), 1,10-fenantrolina (PHE), tetraetilenpentamina, trietilentetraamina y tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP), ferrioxamina, CP94, EDTA, deferoxamina B (DFO) como la sal metanosulfonato (conocida también como mesilato de desferrioxamina B (DFOM)), desferal de Novartis (previamente Ciba-Giegy), y apoferritina.

10 Los términos "antioxidante", "agente reductor" y "agentes quelantes", como se usan en esta memoria, cada uno excluye meglumina.

15 Como se usa en esta memoria, "agente que absorbe oxígeno" se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto que contiene tiol, tioglicerol, mercaptoetanol, tioglicol, tioglicol, cisteína, tioglucosa, ditiontreitol (DTT), ditio-bis-maleimidoetano (DTME), vitamina B, vitamina C, 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (BHT), ditionita de sodio, bisulfito de sodio, ion estannoso, hierro, cobre, níquel, estaño, zinc, una sal estannosa tal como cloruro estannoso o tartrato estannoso, dióxido de azufre, metabisulfito de sodio, y bisulfito de amonio.

### Detalles experimentales

Ejemplo 1: Cápsulas de laquinimod sódico que comprenden carbonato de sodio

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

20 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
Estearil fumarato de sodio NF	1,6	3,2
Peso total	157,55	315,1

Se prepararon las cápsulas utilizando las siguientes etapas:

1. Se pusieron el manitol y el 99 % del total de carbonato de sodio anhidro deseado en un mezclador de granulación de alto cizallamiento y se mezclaron durante 30 segundos.
- 25 2. Se preparó una solución de laquinimod sódico, 1 % del total de carbonato de sodio anhidro deseado y agua purificada en un mezclador hasta disolución.
3. Se añadió la solución de la etapa 2 al contenido del mezclador de granulación de alto cizallamiento de la etapa 1 y se mezcló para formar un granulado adecuado.
- 30 4. Se secó el granulado en un secador de lecho fluido con la temperatura de entrada del aire de 50 °C y la temperatura de salida del aire de 40 °C.
5. Se molió el granulado seco utilizando un tamiz de 0,8 mm, y se amasó con el estearil-fumarato de sodio.
6. Se cargó la mezcla de la etapa 5 en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1 (0,5 mL de volumen) para la dosis de 0,6 mg de laquinimod ácido y en cápsulas de gelatina dura de tamaño 3 (0,3 mL de volumen) para la dosis de 0,3 mg de laquinimod ácido.

35 Ejemplo 2<sup>a</sup>: Cápsulas de laquinimod sódico que comprenden meglumina

Se prepararon cápsulas que corresponden a 0,3 mg de laquinimod ácido (LA) por cápsula y 0,6 mg de laquinimod ácido por cápsula utilizando los siguientes excipientes que 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	5,0	10,0
Estearil fumarato de sodio NF	1,6	3,2
Peso total	158	316

Se prepararon las cápsulas utilizando las siguientes etapas:

- 5 1. Se pusieron el manitol y el 90 % del total de la meglumina deseada en un mezclador de granulación de alto cizallamiento y se mezclaron durante 30 segundos.
2. Se preparó una solución de laquinimod sódico, 10 % del total de la meglumina deseada y agua purificada en un mezclador hasta disolución.
3. Se añadió la solución de la etapa 2 al contenido del mezclador de granulación de alto cizallamiento de la etapa 1 y se mezcló para formar un granulado adecuado.
- 10 4. Se secó el granulado en un secador de lecho fluido con la temperatura de entrada del aire de 50 °C y la temperatura de salida del aire de 40 °C.
5. Se molió el granulado seco utilizando un tamiz de 0,8 mm, y se amasó con el estearil-fumarato de sodio.
6. Se cargó la mezcla de la etapa 5 en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1 (0,5 mL de volumen) para la dosis de 0,6 mg de laquinimod ácido y en cápsulas de gelatina dura de tamaño 3 (0,3 mL de volumen) para la dosis de 0,3 mg de laquinimod ácido.

Ejemplo 2b: Comprimidos de laquinimod sódico que comprenden meglumina

Se prepararon comprimidos de laquinimod sódico utilizando los mismos excipientes de la tabla 2 y utilizando el mismo procedimiento de las etapas 1-5 del ejemplo 2a. Después de la etapa 5, se transfirió la mezcla a una máquina de comprimir y se prepararon los comprimidos. Se analizaron los comprimidos para determinar el peso medio, peso individual, espesor, dureza, friabilidad y disgregación.

Ejemplo 3: Degradación forzada de cápsulas de laquinimod sódico

Las cápsulas de laquinimod sódico fabricadas según los Ejemplos 1 y 2 se expusieron a una solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 0,15 % durante 40 minutos.

Se midió la cantidad de laquinimod sódico en cada cápsula después de la exposición utilizando un ensayo cromatográfico, y el porcentaje de disminución se lista a continuación:

Formulación del Ejemplo 1: 28,5 % de disminución.

Formulación del Ejemplo 2: 0,7 % de disminución.

Resultados

El uso de meglumina como excipiente en el laquinimod sódico evitó la degradación del laquinimod sódico, relacionada con la oxidación, en condiciones forzadas.

Ejemplo 4: Formulaciones de laquinimod sódico que comprenden antioxidantes o agentes quelantes

Se preparan las formulaciones de laquinimod sódico utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 con el uso de antioxidantes en lugar de meglumina, o en adición a la meglumina, en las siguientes proporciones:

Tabla 3

Agente que reduce la oxidación	% de formulación
Palmitato de ascorbilo	0,01-1
Metabisulfito de sodio o de potasio	0,01-1
Sulfito de sodio o de potasio	0,01-1
Alfa-tocoferol o derivados del mismo	0,001-0,05
Ascorbato de sodio	0,01-1
Edetato disódico	0,005-1
BHA (butilhidroxianisol)	0,001-0,1
BHT (butilhidroxitolueno)	0,001-0,1
Galato de propilo	0,002-0,1

Ejemplo 5: Formulaciones de laquinimod sódico envasadas en recipientes con un agente que absorbe oxígeno

5 Un agente que absorbe oxígeno es un material que elimina el oxígeno de un recipiente cerrado reaccionando químicamente con él para unirse a él.

Un ejemplo preferido de un agente que absorbe oxígeno es el hierro, preferiblemente en forma de polvo. En un envase sellado, el agente que absorbe oxígeno mantiene el contenido de oxígeno del aire en el espacio de cabeza del envase a un nivel preferiblemente inferior al 10 %, y lo más preferiblemente, inferior al 1 %.

Otros metales que se pueden usar incluyen níquel, estaño, cobre y zinc.

10 Ejemplos de absorbentes de oxígeno han sido descritos en la Publicación de solicitud de Estados Unidos N° U.S. 2007/0163917.

Las formulaciones de laquinimod sódico se envasan en recipientes cerrados que contienen un absorbente de oxígeno y en recipientes cerrados sin absorbentes de oxígeno. Después de un mes, se determina la cantidad de laquinimod en las formulaciones de ambos envases.

15 Los absorbentes de oxígeno pueden ser útiles para reducir la cantidad de degradación basada en el oxígeno, en las formulaciones de laquinimod.

Ejemplo 6: Formulaciones de laquinimod sódico envasadas en recipientes impermeables al oxígeno

20 Las formulaciones de laquinimod sódico se envasan en recipientes sellados en un ambiente libre de oxígeno o en un ambiente con oxígeno reducido. Se conservan las formulaciones durante un mes. Se compara el contenido de laquinimod en las formulaciones con el de formulaciones similares que se envasan en ambientes estándar sin reducción de oxígeno.

Los absorbentes de oxígeno pueden ser útiles para reducir la cantidad de degradación basada en el oxígeno, en las formulaciones de laquinimod.

Ejemplo 7: Recubrimiento de comprimidos de laquinimod con un recubrimiento a prueba de oxígeno

25 Se recubren los comprimidos con un recubrimiento de película que evita el contacto con la atmósfera. La película no cambia significativamente el perfil de disolución del comprimido, pero evita el contacto del oxígeno del aire dentro del envase con el laquinimod del comprimido.

El recubrimiento puede ser una cera o un recubrimiento tal como Opadry®<sup>TM</sup> fabricado por Colorcon, West Point, Pa., USA.

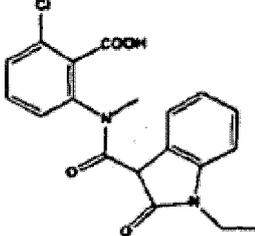
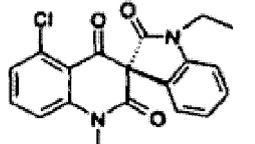
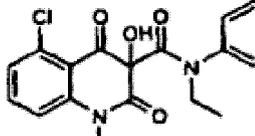
30 Se pueden usar recubrimientos sobre comprimidos de laquinimod con meglumina, sin meglumina, con antioxidantes o sin antioxidantes.

Los recubrimientos a prueba de oxígeno pueden ser útiles para disminuir la cantidad de degradación basada en el oxígeno, en las formulaciones de laquinimod.

Ejemplo 8: Impurezas derivadas de la oxidación en composiciones farmacéuticas de laquinimod

35 La siguiente tabla incluye compuestos que pueden estar presentes en composiciones farmacéuticas que comprenden laquinimod en pequeñas cantidades como resultado de la oxidación del laquinimod.

Tabla 4

Ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico (Compuesto I)	
1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona] (Compuesto II)	
5-Cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-carboxamida (Compuesto III)	

Estos productos de oxidación se pueden formar en presencia de laquinimod y oxígeno. Los factores que pueden aumentar la formación de estos productos incluyen agua y/o iones de metales de transición, que están en contacto directo con el laquinimod, p.ej. que están en la formulación.

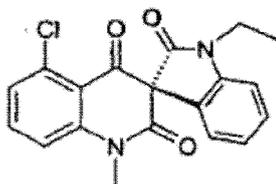
## 5 Discusión

El uso de meglumina reduce la degradación del laquinimod sódico en una formulación. Específicamente, cuando se expuso a una solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 0,15 % durante 40 minutos la formulación con meglumina del Ejemplo 2 presentó menos de un 2,5 % de degradación de laquinimod sódico en comparación con una formulación análoga sin meglumina en las mismas condiciones. Parece ser que la meglumina actúa para reducir la oxidación de laquinimod.

10 Por lo tanto, se pueden usar otros métodos para evitar o reducir la oxidación, tales como los métodos descritos en esta memoria, para reducir la oxidación de laquinimod y evitar o inhibir la formación de productos de degradación por oxidación. Dichos métodos incluyen la formulación de laquinimod con antioxidante, agente quelante, y/o agente reductor, así como métodos de envasado, métodos de recubrimiento y/o métodos de procesamiento diseñados para reducir la oxidación.

15 Para determinar si un método dado para evitar o reducir la oxidación es efectivo, se pueden emplear técnicas conocidas para identificar si una composición de laquinimod contiene uno cualquiera de los Compuestos I, II, o III, o mezclas de los mismos.

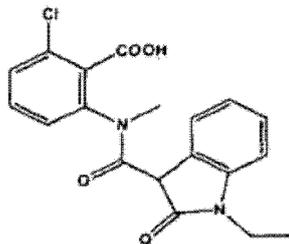
Ejemplo 9: Preparación del Compuesto II



II

20 Se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora, laquinimod (14,01 mmol, 5,00 g), CAN (28,02 mmol, 15,4 g), etanol (al 99,5 %, 50 ml), y ácido acético (5,0 ml) y después se añadió agua (30 ml). Después de agitar durante 10 min se recogió el precipitado por filtración, se lavó con agua, se lavó después con etanol frío (al 99,5 %), y se secó para dar el espiro Compuesto II (4,73 g, 95 %).

## Ejemplo 10: Preparación del Compuesto I

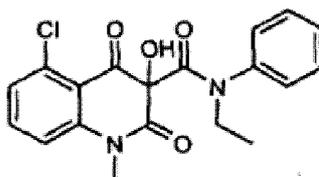


I

5 Se agitó el Compuesto II del Ejemplo 9 (5,15 mmol, 1,83 g) en una mezcla de NaOH 1 M (10,0 mmol, 10,0 mL) y 1,4-dioxano (4 mL) a temperatura ambiente durante 2 h y después se diluyó con agua (30 mL). Se acidificó la mezcla con HCl

10 5 M hasta pH 1, se agitó durante 15 min y se recogió el precipitado, se lavó con agua y se secó para obtener el Compuesto I (1,73 g, 90 % de rendimiento). Cuando se calienta el Compuesto I en etanol se descompone la molécula en ácido 2-metilamino-6-cloro-benzoico y éster etílico del ácido 1-etil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-carboxílico. Se purifica el Compuesto I por disolución en una mezcla de etanol y NaOH 1 M acuoso y se precipita a temperatura ambiente por adición de HCl.

## Ejemplo 11: Preparación del Compuesto III



III

15 Se añadió la sal sódica de 5-cloro-N-etil-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-N-fenil-3-quinolin-carboxamida (1,00 g, 2,64 mmol) a una mezcla de hidrogenofosfato de disodio deshidratado (1,15 g, 6,4 mmol), Oxona (2KHSO<sub>3</sub>KHSO<sub>4</sub>K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 1,97 g, 3,20 mmol), y agua (20 ml), y se agitó durante 30 minutos. Se recogió el precipitado resultante, se lavó con etanol/agua 2:8, y se secó para dar el Compuesto III (939 mg, 95 %). K. Jansson et al. "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, p1667.

## Ejemplo 12a: Experimentos de laquinimod Na con antioxidantes

20 Se prepararon dos granulaciones húmedas a partir de laquinimod Na, manitol, lactosa y agua (lotes 1 y 2). Un lote (lote 1) no contenía los antioxidantes butilhidroxitolueno (BHT) y butilhidroxianisol (BHA). Para el otro lote (lote 2), se disolvieron los antioxidantes (BHT y BHA) en EtOH y se añadieron al granulado.

25 Se secaron los granulados y se molieron. Para ambos lotes, se añadió 10 % de crospovidona y se mezcló durante 15 minutos y después se añadió Pruv® y se mezcló durante 5 minutos. Se analizaron las mezclas finales para determinar el IDD no Polar (3-HLAQ) (Compuesto III). Las composiciones de los lotes 1 y 2 y el porcentaje resultante de la impureza 3-HLAQ (Compuesto III) con respecto al laquinimod se muestran en la tabla 5. Se detectaron las impurezas antes del almacenaje en condiciones aceleradas.

Tabla 5

	1	2
	Cantidad (mg)	
Laquinimod Na	0,64	0,64
Manitol	70,00	70,00
Lactosa M	70,00	70,00
BHT	--	0,028
BHA	--	0,028
Pruv®	1,50	1,50
Crospovidona	10 %	10 %
3-HLAQ (%)	0,34	0,15

## Ejemplo 12b: Experimentos de laquinimod Na con antioxidantes

5 Se prepararon dos lotes de granulaciones húmedas a partir de laquinimod Na, manitol, lactosa, Povidona K-30 y agua.

En un lote (lote 3), se secó el granulado y se molió. Después se añadió 0,1 % de Pruv® y se mezcló durante 5 minutos. Se analizó la mezcla final para determinar el IDD no-Polar (3-HLAQ) (Compuesto III).

10 En el otro lote (lote 4), se disolvieron los antioxidantes (BHT, BHA y galato de propilo) en EtOH y se añadieron al granulado. Se secó el granulado y se molió. Se analizó la mezcla para determinar el IDD no-Polar (3-HLAQ) (Compuesto III). Se detectaron las impurezas antes del almacenaje en condiciones aceleradas.

Las composiciones de cada lote y el porcentaje resultante de la impureza 3-HLAQ (Compuesto III) con respecto al laquinimod se muestran en la tabla 6.

Tabla 6

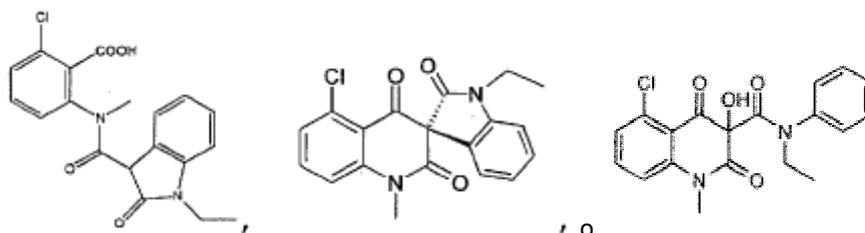
	3	4
	Cantidad (mg)	
Laquinimod Na	0,64	0,64
Manitol	70,00	70,00
Lactosa M	70,00	70,00
BHT	--	0,028
BHA	--	0,028
Galato de propilo	--	0,185
Pruv®	1,50	--
3-HLAQ (%)	1,39	0,77

## 15 Discusión

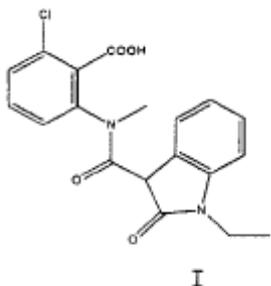
Los experimentos 12a y 12b muestran que los antioxidantes limitaron la formación de impurezas y redujeron el porcentaje del producto de degradación 3-HLAQ (Compuesto III) con respecto al laquinimod.

## REIVINDICACIONES

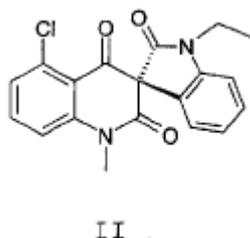
1. Un procedimiento para validar un lote de un producto farmacéutico que contiene N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable para distribución, que comprende
- 5 a) someter una muestra del lote a un ensayo de estabilidad;
- b) determinar la cantidad total de un producto de descomposición por oxidación en la muestra del lote después del ensayo de estabilidad; y
- c) validar el lote para distribución solamente si la muestra del lote después del ensayo de estabilidad no contiene más de un total de 0,5 % p/p con respecto a la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, de los productos de descomposición por oxidación de la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida.
- 10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el cual el producto de descomposición por oxidación es ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-carboxamida o 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], o una mezcla de los mismos.
- 15 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el cual en la etapa (b), se determina la cantidad utilizando una medida de masas, absorción ultravioleta, índice de refracción, ionización o un voltamograma.
4. Un procedimiento para validar un lote de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales para distribución, que comprende
- 20 a) someter una muestra del lote a un ensayo de estabilidad;
- b) determinar la cantidad total de un producto de descomposición por oxidación en la muestra del lote después del ensayo de estabilidad; y
- c) validar el lote para distribución solamente si la muestra del lote después del ensayo de estabilidad no contiene más de un total de 0,1 % p/p con respecto a la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, de los productos de descomposición por oxidación de la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida.
- 25 5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el cual el producto de descomposición por oxidación es ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-carboxamida o 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], o una mezcla de los mismos.
- 30 6. El procedimiento de la reivindicación 4, en el cual en la etapa (b), se determina la cantidad utilizando una medida de masas, absorción ultravioleta, índice de refracción, ionización o un voltamograma.
7. Un procedimiento para preparar un producto farmacéutico que comprende N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el cual el producto farmacéutico no tiene más de un total de 0,5 % p/p con respecto a la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, de los productos de descomposición por oxidación ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], y 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-carboxamida, que comprende
- 35 a) obtener un lote de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales;
- b) determinar la cantidad total de los productos de descomposición por oxidación ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], y 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-carboxamida presente en el lote; y
- 40 c) preparar el producto farmacéutico a partir del lote solamente si se determina que el lote no tiene más de un total de 0,5 % p/p con respecto a la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, de los productos de descomposición por oxidación ácido 2-cloro-6-(1-etil-N-metil-2-oxoindolin-3-carboxamido)benzoico, 1H,3H-espiro[5-cloro-1-metilquinolin-2,4-diona-3,3'-[1]etilindolin-[2]-ona], y 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-carboxamida.
- 45 8. Un procedimiento para analizar si una muestra contiene un producto indeseable de descomposición por oxidación de la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, que comprende determinar si la muestra contiene un compuesto que tiene la estructura:
- 50



9. Un compuesto aislado que tiene la estructura:

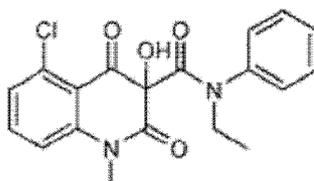


10. Un compuesto aislado que tiene la estructura:



5

11. El procedimiento de la reivindicación 8, que comprende determinar si la muestra contiene un compuesto que tiene la estructura:



10 12. Un procedimiento para preparar un producto farmacéutico que comprende N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el cual el producto farmacéutico no tiene más de un total de 0,5 % p/p con respecto a la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, del producto de descomposición por oxidación 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-carboxamida, que comprende

15 a) obtener un lote de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida o una de sus sales;

b) determinar la cantidad total de 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-carboxamida presente en el lote; y

20 c) preparar el producto farmacéutico a partir del lote solamente si se determina que el lote no tiene más de un total de 0,5 % p/p con respecto a la N-etil-N-fenil-1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolin-3-carboxamida, de 5-cloro-N-etil-3-hidroxi-1-metil-2,4-dioxo-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-carboxamida.