



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104114172 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 22

(21) 申请号 201380009677. 5

(74) 专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限公司 31224

(22) 申请日 2013. 02. 15

代理人 刘粉宝

(30) 优先权数据

61/599, 680 2012. 02. 16 US

(51) Int. Cl.

A61K 31/4704 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 08. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/026476 2013. 02. 15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/123419 EN 2013. 08. 22

(71) 申请人 泰华制药工业有限公司

地址 以色列佩塔迪克瓦

(72) 发明人 弗拉基米尔·罗菲

康斯坦丁·尤兰思克

阿维塔尔·拉克泽尔

穆罕默德·萨法迪 丹尼特·李驰特

约阿娜·拉温格

乌尔夫·托马斯·弗里斯泰特

权利要求书5页 说明书20页

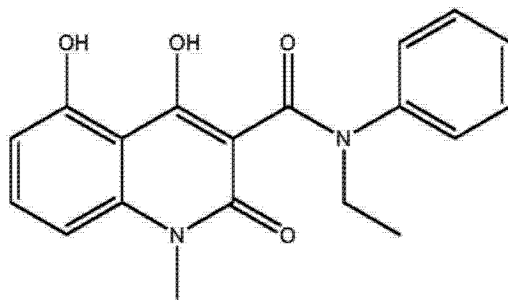
(54) 发明名称

N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺、其制备和用途

(57) 摘要

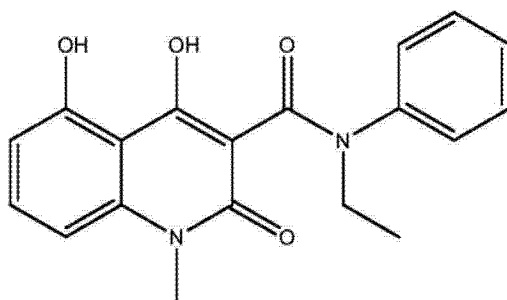
本发明提供一种药物组合物, 其含有拉喹莫德或其药学上可接受的盐和化合物N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺或其盐。

1. 一种经分离化合物,其具有以下结构:



或其盐。

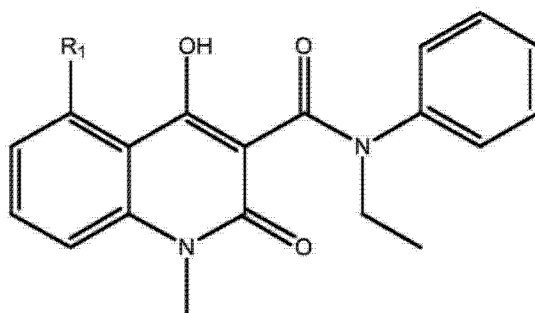
2. 一种组合物,其包含具有以下结构的化合物:



或其盐,

其中所述组合物不含拉喹莫德或其盐。

3. 一种制备 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺的方法,其包含使具有以下结构的化合物:



其中 R_1 是甲基、乙基、卤素、 MeO- 、 EtO- 、 $-\text{CF}_3$ 、 pF-PhO- 、 MeS- 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

当 R_1 是甲基、乙基或 $-\text{CF}_3$ 时,与氧化剂反应;

当 R_1 是卤素时,与碱反应;或

当 R_1 是 MeO- 、 EtO- 或 pF-PhO- 、 MeS- 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 时,与路易斯酸 (Lewis acid) 反应。

4. 如权利要求 3 所述的方法,其中 R_1 是 MeO- 。

5. 如权利要求 3 或 4 所述的方法,其中所述路易斯酸是 AlCl_3 。

6. 如权利要求 3 到 5 中任一项所述的方法,其中所述溶剂是无水溶剂。

7. 一种纯化 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺的方法,其包含以下步骤:

a) 使 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺与酸酐在第一溶剂中反应;

- b) 从步骤 a) 的反应混合物中移除所述第一溶剂, 获得残余油状物;
 - c) 将所述残余油状物溶解于第二溶剂中;
 - d) 向来自步骤 c) 的溶液中添加碱性溶液;
 - e) 从步骤 d) 的反应混合物中获得所述经纯化的 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺。
8. 如权利要求 7 所述的方法, 其中所述酸酐是乙酸酐。
9. 如权利要求 7 或 8 所述的方法, 其中所述第一溶剂是乙酸酐。
10. 如权利要求 7 到 9 中任一项所述的方法, 其中所述第二溶剂是二氯甲烷。
11. 如权利要求 7 到 10 中任一项所述的方法, 其中所述碱性溶液是 NaOH 溶液。
12. 一种药物组合物, 其包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐和 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺或其盐, 其中基于通过 HPLC 方法的测定, N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺相对于拉喹莫德的量以多于约 0.02 重量% 并且少于约 0.50 重量% 的量存在于所述组合物中。
13. 如权利要求 12 所述的药物组合物, 其中所述组合物中 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺的量相对于拉喹莫德的量少于约 0.10 重量%。
14. 如权利要求 12 或 13 所述的药物组合物, 其中 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺的总量相对于拉喹莫德的量多于约 0.05 重量%。
15. 如权利要求 12 到 14 中任一项所述的药物组合物, 其包含作为钠盐的拉喹莫德的药学上可接受的盐。
16. 如权利要求 12 到 15 中任一项所述的药物组合物, 其进一步包含至少一种药学上可接受的载剂。
17. 如权利要求 16 所述的药物组合物, 其中所述至少一种药学上可接受的载剂是硬脂酸镁。
18. 如权利要求 12 到 17 中任一项所述的药物组合物, 其呈胶囊形式。
19. 如权利要求 12 到 17 中任一项所述的药物组合物, 其呈片剂形式。
20. 如权利要求 19 所述的药物组合物, 其中所述片剂经耐光性涂层涂布。
21. 如权利要求 20 所述的药物组合物, 其中所述耐光性涂层是包含二氧化钛的涂层。
22. 一种药物组合物, 其包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐、至少一种药学上可接受的载剂和耐光性涂层, 其中所述涂层对波长在 310-400nm 范围内的光具有耐性。
23. 如权利要求 22 所述的药物组合物, 其中所述耐光性涂层是包含二氧化钛的涂层。
24. 如权利要求 22 或 23 所述的药物组合物, 其是固体药物组合物。
25. 如权利要求 22 到 24 中任一项所述的药物组合物, 其呈片剂形式。
26. 如权利要求 22 到 24 中任一项所述的药物组合物, 其呈胶囊形式。
27. 如权利要求 12 到 27 中任一项所述的药物组合物, 其在耐光性包装中。
28. 如权利要求 27 所述的药物组合物, 其中耐光性包装是不透明泡壳包装或不透明高密度聚乙烯 (HPDE) 容器。

29. 一种制备包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐的药物组合物的方法,其包含:使拉喹莫德或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的载剂在低光环境中混合以形成所述药物组合物。

30. 如权利要求 29 所述的方法,其中所述药物组合物进一步包含相对于拉喹莫德的量少于 0.5 重量%的 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺。

31. 如权利要求 29 或 30 所述的方法,其中所述拉喹莫德或所述其药学上可接受的盐与液体混合以形成溶液。

32. 如权利要求 31 所述的方法,其中所述液体是水。

33. 如权利要求 31 或 32 所述的方法,其中所述溶液与至少一种固体药物赋形剂组合以形成湿颗粒。

34. 如权利要求 33 所述的方法,其进一步包含在低光环境中干燥所述湿颗粒。

35. 如权利要求 34 所述的方法,其进一步包含在低光环境中将所述经干燥的颗粒压缩成片剂。

36. 如权利要求 34 所述的方法,其进一步包含在低光环境中将所述经干燥的颗粒填充到胶囊中。

37. 如权利要求 34 到 36 中任一项所述的方法,其中所述低光环境是非透明容器内的环境或仅存在黄色荧光的环境。

38. 一种制备包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载剂的经验证药物组合物的方法,其包含:

a) 获得一批拉喹莫德或其药学上可接受的盐;

b) 使用适合设备测定 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺于所述批次中的量;和

c) 仅当所述批次经测定相对于拉喹莫德的量具有少于约 0.50 重量% N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺时,才从所述批次制备所述药物组合物。

39. 如权利要求 38 所述的方法,其中在步骤 c) 中,仅当所述批次经测定相对于拉喹莫德的量具有少于约 0.10 重量% N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺时,才从所述批次制备所述药物组合物。

40. 如权利要求 39 所述的方法,其中在步骤 c) 中,仅当所述批次经测定相对于拉喹莫德的量具有少于约 0.05 重量% N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺时,才从所述批次制备所述药物组合物。

41. 如权利要求 40 所述的方法,其中在步骤 c) 中,仅当所述批次经测定相对于拉喹莫德的量具有少于约 0.02 重量% N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺时,才从所述批次制备所述药物组合物。

42. 一种制备包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐的经包装药物组合物的方法,其包含:

a) 获得拉喹莫德或其药学上可接受的盐的药物组合物;

b) 分析所述药物组合物中 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧

代-3- 喹啉甲酰胺的存在 ;和

c) 仅当 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺的含量相对于拉喹莫德的量少于约 0.50 重量%时, 才将所述药物组合物包装于耐光性包装中。

43. 如权利要求 42 所述的方法, 其中在步骤 c) 中, 仅当 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺的含量相对于拉喹莫德的量少于约 0.10 重量%时, 才将所述药物组合物包装于耐光性包装中。

44. 如权利要求 43 所述的方法, 其中在步骤 c) 中, 仅当 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺的含量相对于拉喹莫德的量少于约 0.05 重量%时, 才将所述药物组合物包装于耐光性包装中。

45. 如权利要求 44 所述的方法, 其中在步骤 c) 中, 仅当 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺的含量相对于拉喹莫德的量少于约 0.02 重量%时, 才将所述药物组合物包装于耐光性包装中。

46. 如权利要求 42 到 45 中任一项所述的方法, 其中所述耐光性包装是泡壳包装。

47. 如权利要求 46 所述的方法, 其中所述泡壳包装是不透明的。

48. 如权利要求 42 到 45 中任一项所述的方法, 其中所述耐光性包装是不透明高密度聚乙烯 (HDPE) 容器。

49. 一种分配包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载剂的一批经验证药物组合物的方法, 其包含:

a) 获得一批所述药物组合物;

b) 用所述批次的样品执行稳定性测试;

c) 在稳定性测试之后, 通过适合设备测定所述批次的所述样品中 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺的总量;

d) 仅当所述批次的所述样品在稳定性测试之后经测定相对于拉喹莫德的量具有少于约 0.50 重量% N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺时, 才验证所述批次的分配 ;和

e) 分配所述经验证批次。

50. 如权利要求 49 所述的方法, 其中在步骤 d) 中, 仅当所述批次的样品在稳定性测试之后经测定相对于拉喹莫德的量存在少于约 0.10 重量%的量的 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺时, 才验证所述批次。

51. 如权利要求 50 所述的方法, 其中在步骤 d) 中, 仅当所述批次的样品在稳定性测试之后经测定相对于拉喹莫德的量存在少于约 0.05 重量%的量的 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺时, 才验证所述批次。

52. 如权利要求 51 所述的方法, 其中在步骤 d) 中, 仅当所述批次的样品在稳定性测试之后经测定相对于拉喹莫德的量存在少于约 0.02 重量%的量的 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺时, 才验证所述批次。

53. 如权利要求 49 到 52 中任一项所述的方法, 其中所述药物组合物包含作为钠盐的拉喹莫德的药学上可接受的盐。

54. 一种 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰

胺或其盐,其用作检测包含拉喹莫德或拉喹莫德的药学上可接受的盐的药物组合物中的痕量 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺的参考标准。

55. 一种治疗患者的多发性硬化症的方法,其包含向所述患者投与一定量的如权利要求 12 到 26 中任一项所述的对治疗所述患者的多发性硬化症有效的药物组合物。

56. 如权利要求 12 到 26 任一项所述的药物组合物,其用于治疗患者的多发性硬化症。

57. 一种密封包装,其含有包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载剂的药物组合物,其中所述密封包装是耐光性包装。

58. 如权利要求 57 所述的密封包装,其中所述耐光性包装是不透明安瓿、不透明包袋、不透明泡壳包装、不透明瓶、不透明罐、不透明纸箱、不透明鼓形物、不透明缸、不透明袋状物或不透明套管。

59. 如权利要求 57 所述的密封包装,其中所述耐光性包装是不透明泡壳包装或不透明高密度聚乙烯 (HPDE) 容器。

60. 如权利要求 59 所述的密封包装,其中所述不透明泡壳包装包含铝与铝 - 银的掺合物。

61. 如权利要求 59 所述的密封包装,其中所述不透明泡壳包装包含铝与聚 - 氯 - 三氟 - 乙烯的掺合物。

62. 如权利要求 59 所述的密封包装,其中所述不透明泡壳包装包含聚氯乙烯、聚乙烯、聚碳酸酯、聚偏二氯乙烯和乙烯乙烯醇中的两者或两者以上的掺合物。

63. 如权利要求 59 所述的密封包装,其中所述不透明高密度聚乙烯 (HPDE) 容器是不透明高密度聚乙烯 (HPDE) 瓶。

64. 如权利要求 63 所述的密封包装,其中所述不透明高密度聚乙烯 (HPDE) 瓶是盖有防止儿童开启的聚丙烯螺旋盖的不透明高密度聚乙烯瓶,所述螺旋盖配有二氧化硅除湿衬垫。

65. 如权利要求 63 所述的密封包装,其中所述不透明高密度聚乙烯 (HPDE) 瓶是盖有防止儿童开启的聚丙烯螺旋盖的不透明高密度聚乙烯瓶,所述螺旋盖具有铝感应式密封。

N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺、其制备和用途

[0001] 本申请要求 2012 年 2 月 16 日提交的美国临时申请第 61/599,680 号的优先权,所述临时申请的全部内容特此以引用的方式并入本文中。

[0002] 本申请通篇参考各种公开、公开专利申请和专利。这些文献的公开内容特此以其全文引用的方式并入本申请中,以便更充分地描述本发明涉及的目前先进技术。

技术领域

[0003] 无

背景技术

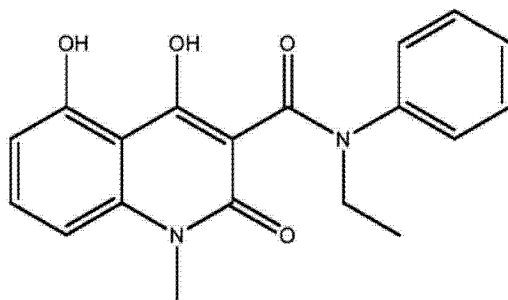
[0004] 拉喹莫德 (Laquinimod) 是一种化合物,其在急性实验性自身免疫性脑脊髓炎 (aEAE) 模型中已经显示为有效的 (美国专利第 6,077,851 号)。其化学名称是 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧代喹啉-3-甲酰胺,并且其化学注册号是 248281-84-7。合成拉喹莫德和制备其钠盐的方法公开于美国专利第 6,077,851 号中。合成拉喹莫德的另一方法公开于美国专利第 6,875,869 号中。包含拉喹莫德钠的药物组合物公开于 PCT 国际申请公开第 WO 2005/074899 号中。

[0005] 拉喹莫德钠具有高口服生物可用性并且已经被推荐作为治疗多发性硬化症 (MS) 的口服调配物。(波尔曼 C. (Polman, C.) 等人, (2005) “用拉喹莫德治疗减少复发性 MS 中活性 MRI 损伤的出现 (Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS)”, 神经病学 (Neurology). 64:987-991; 桑德伯格-沃尔海姆 M (Sandberg-Wollheim M) 等人 (2005) “高剂量口服拉喹莫德在患者中的 48 周开放安全性研究 (48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients)”, 多发性硬化症 (Mult Scler). 11:S154)。研究还显示拉喹莫德可以减少复发性 MS 中活性 MRI 损伤的出现。(波尔曼 C. 等人, (2005) “用拉喹莫德治疗减少复发性 MS 中活性 MRI 损伤的出现”, 神经病学. 64:987-991)。

发明内容

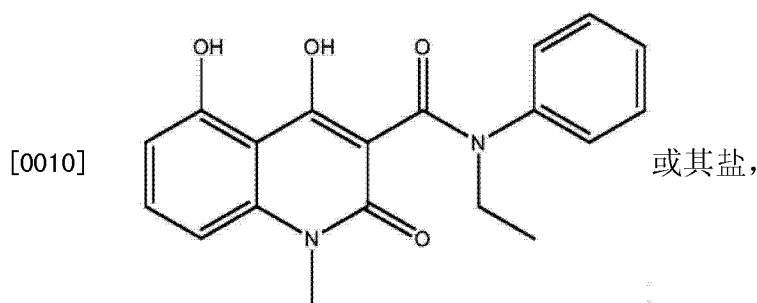
[0006] 本发明提供一种具有以下结构的经分离化合物:

[0007]



[0008] 或其盐。

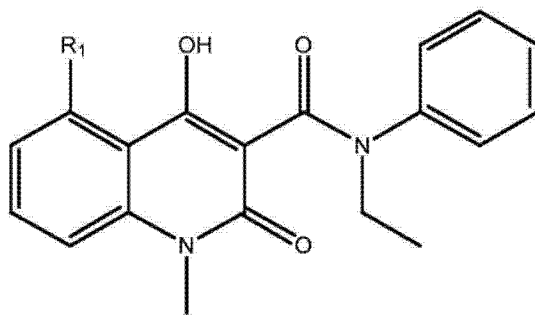
[0009] 本发明还提供一种组合物,其包含具有以下结构的化合物:



[0011] 其中所述组合物不含拉喹莫德或其盐。

[0012] 本发明进一步提供一种制备 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺 (N-ethyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4,5-di-hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-quinolinecarboxamide) 的方法,其包含使具有以下结构的化合物:

[0013]



[0014] 其中 R_1 是甲基、乙基、卤素、MeO-、EtO-、 $-CF_3$ 、pF-PhO-、MeS-、 $-NO_2$ 或 $-N(CH_3)_2$,

[0015] 当 R_1 是甲基、乙基或 $-CF_3$ 时,与氧化剂反应;

[0016] 当 R_1 是卤素时,与碱反应;或

[0017] 当 R_1 是 MeO-、EtO- 或 pF-PhO-、MeS-、 $-NO_2$ 或 $-N(CH_3)_2$ 时,与路易斯酸 (Lewis acid) 反应。

[0018] 本发明进一步提供一种纯化 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺的方法,其包含以下步骤:

[0019] a) 使 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺与酸酐在第一溶剂中反应;

[0020] b) 从步骤 a) 的反应混合物中移除所述第一溶剂,获得残余油状物;

[0021] c) 将所述残余油状物溶解于第二溶剂中;

[0022] d) 向来自步骤 c) 的溶液中添加碱性溶液;

[0023] e) 从步骤 d) 的反应混合物中获得所述经纯化的 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺。

[0024] 本发明进一步提供一种药物组合物,其包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐和 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺或其盐,其中基于通过 HPLC 方法的测定,N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺相对于拉喹莫德的量以多于约 0.02 重量%并且少于约 0.50 重量%的量

存在于所述组合物中。

[0025] 本发明进一步提供一种药物组合物,其包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐、至少一种药学上可接受的载剂和耐光性涂层,其中所述涂层对波长在 310-400nm 范围内的光具有耐性。

[0026] 本发明进一步提供一种制备包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐的药物组合物的方法,其包含:使拉喹莫德或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的载剂在低光环境中混合以形成所述药物组合物。

[0027] 本发明进一步提供一种制备包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载剂的经验证药物组合物的方法,其包含:

[0028] a) 获得一批拉喹莫德或其药学上可接受的盐;

[0029] b) 使用适合设备测定 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺于所述批次中的量;和

[0030] c) 仅当所述批次经测定相对于拉喹莫德的量具有少于约 0.50 重量% N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺时,才从所述批次制备所述药物组合物。

[0031] 本发明进一步提供一种制备包含拉喹莫德钠的经包装药物组合物的方法,其包含:

[0032] a) 获得拉喹莫德或其药学上可接受的盐的药物组合物;

[0033] b) 分析所述药物组合物中 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺的存在;和

[0034] c) 仅当 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺的含量相对于拉喹莫德的量少于约 0.50 重量%时,才将所述药物组合物包装于耐光性包装中。

[0035] 本发明进一步提供一种分配包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载剂的一批经验证药物组合物的方法,其包含:

[0036] a) 获得一批所述药物组合物;

[0037] b) 用所述批次的样品执行稳定性测试;

[0038] c) 在稳定性测试之后,通过适合设备测定所述批次的所述样品中 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺的总量;

[0039] d) 仅当所述批次的所述样品在稳定性测试之后经测定相对于拉喹莫德的量具有少于约 0.50 重量% N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺时,才验证所述批次的分配;和

[0040] e) 分配所述经验证批次。

[0041] 本发明进一步提供 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺或其盐,其用作检测包含拉喹莫德或拉喹莫德的药学上可接受的盐的药物组合物中的痕量 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺的参考标准。

[0042] 本发明进一步提供一种治疗患者的多发性硬化症的方法,其包含向所述患者投与一定量的本文所述的对治疗所述患者的多发性硬化症有效的药物组合物。

[0043] 本发明进一步提供一种密封包装,其含有包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载剂的药物组合物,其中所述密封包装是耐光性包装。

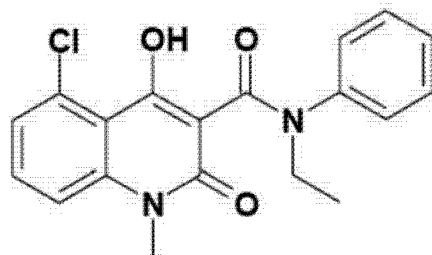
附图说明

[0044] 无

具体实施方式

[0045] 拉喹莫德是具有以下化学结构的小分子:

[0046]



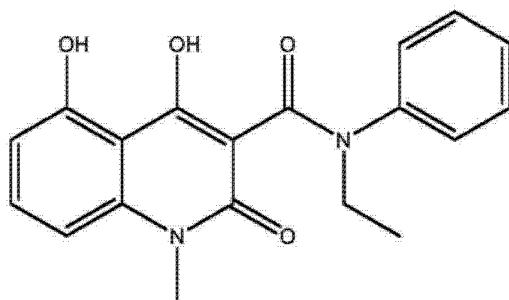
拉喹莫德

[0047] 其是一种口服免疫调节剂,已经证实其在各种实验性炎性 / 自身免疫性动物模型中的治疗作用,所述动物模型例如实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE)、用于多发性硬化症 (MS) 的动物模型、用于炎性肠病的葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的结肠炎、用于 I 型糖尿病 (IDDM) 的非肥胖性糖尿病 (NOD) 小鼠、用于格林-巴利综合症 (Guillain-Barre Syndrome) 的实验性自身免疫性神经炎 (EAN)、全身性红斑狼疮 (SLE)、狼疮肾炎、狼疮关节炎、克罗恩病 (Crohn's Disease) 和类风湿性关节炎。拉喹莫德在这些模型中的治疗活性由多种机械作用产生,所述机械作用包括通过调节趋化因子介导的 T 细胞粘附而减少白细胞浸润到目标组织中、调节细胞因子平衡、使引起抗原呈递变化的 MHC II 类下调以及对树突状细胞亚群的作用。

[0048] 拉喹莫德的药学上可接受的盐包括锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐、锰盐、铜盐、锌盐、铝盐和铁盐。拉喹莫德的盐调配物和其制备方法描述于例如美国专利申请公开第 2005/0192315 号和 PCT 国际申请公开第 WO 2005/074899 号中,所述公开特此以引用的方式并入本申请中。

[0049] 已经发现,当拉喹莫德或其盐在某些条件下曝露于光时,可以形成杂质。此杂质经鉴别是 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺 ("5-HLAQ"), 具有以下结构:

[0050]

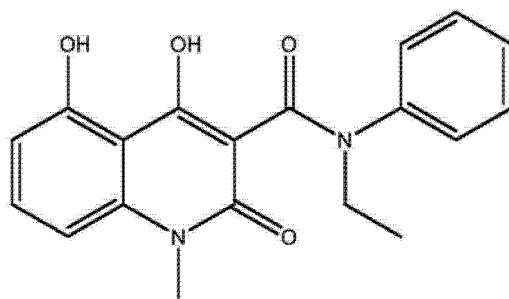


5-HLAQ

[0051] 虽然不欲受具体理论束缚,但怀疑此杂质经由取代反应形成,在所述取代反应中氯基取代羟基。

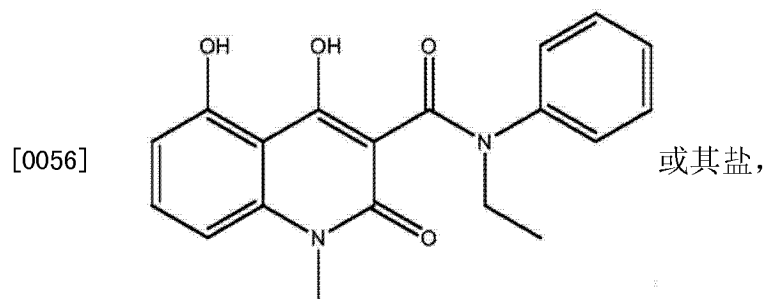
[0052] 本发明提供一种具有以下结构的经分离化合物:

[0053]



[0054] 或其盐。

[0055] 本发明还提供一种组合物,其包含具有以下结构的化合物:



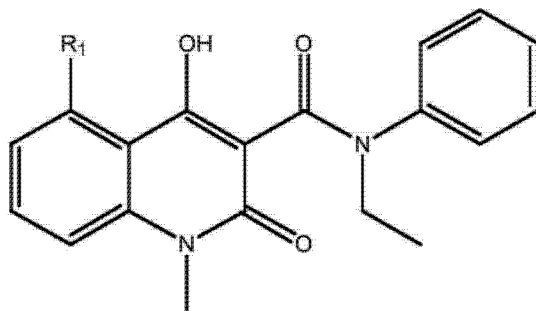
[0056]

或其盐,

[0057] 其中所述组合物不含拉喹莫德或其盐。

[0058] 本发明进一步提供一种制备 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺的方法,其包含使具有以下结构的化合物:

[0059]



[0060] 其中 R_1 是甲基、乙基、卤素、 MeO- 、 EtO- 、 -CF_3 、 pF-PhO- 、 MeS- 、 -NO_2 或 $\text{-N(CH}_3)_2$,

- [0061] 当 R_1 是甲基、乙基或 $-CF_3$ 时,与氧化剂反应;
- [0062] 当 R_1 是卤素时,与碱反应;或
- [0063] 当 R_1 是 $MeO-$ 、 $EtO-$ 或 $pF-PhO-$ 、 $MeS-$ 、 $-NO_2$ 或 $-N(CH_3)_2$ 时,与路易斯酸反应。
- [0064] 在所述方法的一实施例中, R_1 是 $MeO-$ 。
- [0065] 在所述方法的另一实施例中,路易斯酸是 $AlCl_3$ 。
- [0066] 在所述方法的另一实施例中,溶剂是无水溶剂。
- [0067] 本发明进一步提供一种纯化 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺的方法,其包含以下步骤:
- [0068] a) 使 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺与酸酐在第一溶剂中反应;
- [0069] b) 从步骤 a) 的反应混合物中移除所述第一溶剂,获得残余油状物;
- [0070] c) 将所述残余油状物溶解于第二溶剂中;
- [0071] d) 向来自步骤 c) 的溶液中添加碱性溶液;
- [0072] e) 从步骤 d) 的反应混合物中获得所述经纯化的 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺。
- [0073] 在所述方法的一实施例中,酸酐是乙酸酐。
- [0074] 在所述方法的另一实施例中,第一溶剂是乙酸酐。
- [0075] 在所述方法的另一实施例中,第二溶剂是二氯甲烷。
- [0076] 在所述方法的另一实施例中,碱性溶液是 $NaOH$ 溶液。
- [0077] 本发明进一步提供一种药物组合物,其包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐和 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺或其盐,其中基于通过 HPLC 方法的测定,N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺相对于拉喹莫德的量以多于约 0.02 重量%并且少于约 0.50 重量%的量存在于所述组合物中。
- [0078] 在所述药物组合物的一实施例中,组合物中 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺的量相对于拉喹莫德的量少于约 0.10 重量%。
- [0079] 在所述药物组合物的另一实施例中,N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺的总量相对于拉喹莫德的量多于约 0.05 重量%。
- [0080] 在所述药物组合物的另一实施例中,药物组合物包含作为钠盐的拉喹莫德的药学上可接受的盐。
- [0081] 在所述药物组合物的另一实施例中,药物组合物包含至少一种药学上可接受的载剂。
- [0082] 在所述药物组合物的另一实施例中,至少一种药学上可接受的载剂是硬脂酸镁。
- [0083] 在所述药物组合物的另一实施例中,药物组合物呈胶囊形式。
- [0084] 在所述药物组合物的另一实施例中,药物组合物呈片剂形式。
- [0085] 在所述药物组合物的另一实施例中,片剂经耐光性涂层涂布。
- [0086] 在所述药物组合物的另一实施例中,耐光性涂层是包含二氧化钛的涂层。
- [0087] 本发明进一步提供一种药物组合物,其包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐、至

少一种药学上可接受的载剂和耐光性涂层,其中所述涂层对波长在 310-400nm 范围内的光具有耐性。

[0088] 在所述药物组合物的一实施例中,耐光性涂层是包含二氧化钛的涂层。

[0089] 在所述药物组合物的另一实施例中,药物组合物呈固态片剂形式。

[0090] 在所述药物组合物的另一实施例中,药物组合物呈片剂形式。

[0091] 在所述药物组合物的另一实施例中,药物组合物呈胶囊形式。

[0092] 在另一实施例中,药物组合物在耐光性包装中。在另一实施例中,耐光性包装是不透明泡壳包装或不透明高密度聚乙烯 (HPDE) 容器。

[0093] 本发明进一步提供一种制备包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐的药物组合物的方法,其包含:使拉喹莫德或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的载剂在低光环境中混合以形成所述药物组合物。

[0094] 在所述方法的一实施例中,药物组合物进一步包含量相对于拉喹莫德的量少于 0.5 重量%的 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺。

[0095] 在所述方法的一实施例中,拉喹莫德或其药学上可接受的盐与液体混合以形成溶液。

[0096] 在所述方法的另一实施例中,液体是水。

[0097] 在所述方法的另一实施例中,溶液与至少一种固体药物赋形剂组合以形成湿颗粒。

[0098] 在所述方法的另一实施例中,所述方法进一步包含在低光环境中干燥湿颗粒。

[0099] 在所述方法的另一实施例中,所述方法进一步包含在低光环境中将经干燥的颗粒压缩成片剂。

[0100] 在所述方法的另一实施例中,所述方法进一步包含在低光环境中将经干燥的颗粒填充到胶囊中。

[0101] 在所述方法的另一实施例中,低光环境是非透明容器内的环境或仅存在黄色荧光的环境。

[0102] 本发明进一步提供一种制备包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载剂的经验证药物组合物的方法,其包含:

[0103] a) 获得一批拉喹莫德或其药学上可接受的盐;

[0104] b) 使用适合设备测定 N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺于所述批次中的量;和

[0105] c) 仅当所述批次经测定相对于拉喹莫德的量具有少于约 0.50 重量% N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺时,才从所述批次制备所述药物组合物。

[0106] 在所述方法的一实施例中,在步骤 c) 中,仅当所述批次经测定相对于拉喹莫德的量具有少于约 0.10 重量% N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧代-3-喹啉甲酰胺时,才从所述批次制备药物组合物。

[0107] 在所述方法的另一实施例中,在步骤 c) 中,仅当所述批次经测定相对于拉喹莫德的量具有少于约 0.05 重量% N-乙基-N-苯基-1,2-二氢-4,5-二-羟基-1-甲基-2-氧

代-3- 喹啉甲酰胺时,才从所述批次制备药物组合物。

[0108] 在所述方法的另一实施例中,在步骤 c) 中,仅当所述批次经测定相对于拉喹莫德的量具有少于约 0.02 重量% N- 乙基 -N- 苯基 -1,2- 二氢 -4,5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺时,才从所述批次制备药物组合物。

[0109] 本发明进一步提供一种制备包含拉喹莫德钠的经包装药物组合物的方法,其包含:

[0110] a) 获得拉喹莫德或其药学上可接受的盐的药物组合物;

[0111] b) 分析所述药物组合物中 N- 乙基 -N- 苯基 -1,2- 二氢 -4,5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺的存在;和

[0112] c) 仅当 N- 乙基 -N- 苯基 -1,2- 二氢 -4,5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺的含量相对于拉喹莫德的量少于约 0.50 重量%时,才将所述药物组合物包装于耐光性包装中。

[0113] 在所述方法的一实施例中,在步骤 c) 中,仅当 N- 乙基 -N- 苯基 -1,2- 二氢 -4,5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺的含量相对于拉喹莫德的量少于约 0.10 重量%时,才将药物组合物包装于耐光性包装中。

[0114] 在所述方法的另一实施例中,在步骤 c) 中,仅当 N- 乙基 -N- 苯基 -1,2- 二氢 -4,5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺的含量相对于拉喹莫德的量少于约 0.05 重量%时,才将药物组合物包装于耐光性包装中。

[0115] 在所述方法的另一实施例中,在步骤 c) 中,仅当 N- 乙基 -N- 苯基 -1,2- 二氢 -4,5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺的含量相对于拉喹莫德的量少于约 0.02 重量%时,才将药物组合物包装于耐光性包装中。

[0116] 在所述方法的另一实施例中,耐光性包装是泡壳包装。在一个实施例中,泡壳包装是不透明的。

[0117] 在另一实施例中,耐光性包装是不透明高密度聚乙烯 (HPDE) 容器。

[0118] 本发明进一步提供一种分配包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载剂的一批经验证药物组合物的方法,其包含:

[0119] a) 获得一批所述药物组合物;

[0120] b) 用所述批次的样品执行稳定性测试;

[0121] c) 在稳定性测试之后,通过适合设备测定所述批次的所述样品中 N- 乙基 -N- 苯基 -1,2- 二氢 -4,5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺的总量;

[0122] d) 仅当所述批次的所述样品在稳定性测试之后经测定相对于拉喹莫德的量具有少于约 0.50 重量% N- 乙基 -N- 苯基 -1,2- 二氢 -4,5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺时,才验证所述批次的分配;和

[0123] e) 分配所述经验证批次。

[0124] 在所述方法的一实施例中,在步骤 d) 中,仅当所述批次的样品在稳定性测试之后经测定相对于拉喹莫德的量存在少于约 0.10 重量%的量的 N- 乙基 -N- 苯基 -1,2- 二氢 -4,5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺时,才验证所述批次。

[0125] 在所述方法的另一实施例中,在步骤 d) 中,仅当所述批次的样品在稳定性测试之后经测定相对于拉喹莫德的量存在少于约 0.05 重量%的量的 N- 乙基 -N- 苯基 -1,2- 二

氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺时, 才验证所述批次。

[0126] 在所述方法的另一实施例中, 在步骤 d) 中, 仅当所述批次的样品在稳定性测试之后经测定相对于拉喹莫德的量存在少于约 0.02 重量%的量的 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺时, 才验证所述批次。

[0127] 在所述方法的另一实施例中, 药物组合物包含作为钠盐的拉喹莫德的药学上可接受的盐。

[0128] 本发明进一步提供 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺或其盐, 其用作检测包含拉喹莫德或拉喹莫德的药学上可接受的盐的药物组合物中的痕量 N- 乙基 -N- 苯基 -1, 2- 二氢 -4, 5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺的参考标准。

[0129] 本发明进一步提供一种治疗患者的多发性硬化症的方法, 其包含向所述患者投与一定量的本文所述的对治疗所述患者的多发性硬化症有效的药物组合物。

[0130] 本发明进一步提供本文所述的药物组合物, 其用于治疗患者的多发性硬化症。

[0131] 本发明进一步提供一种密封包装, 其含有包含拉喹莫德或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载剂的药物组合物, 其中所述密封包装是耐光性包装。

[0132] 在一个实施例中, 耐光性包装是不透明安瓿、不透明包袋、不透明泡壳包装、不透明瓶、不透明罐、不透明纸箱、不透明鼓形物、不透明缸、不透明袋状物或不透明套管。

[0133] 在一实施例中, 耐光性包装是不透明泡壳包装。在另一实施例中, 不透明泡壳包装包含铝与铝 - 银的掺合物。在另一实施例中, 不透明泡壳包装包含铝与聚 - 氯 - 三氟 - 乙烯的掺合物。在另一实施例中, 不透明泡壳包装包含聚氯乙烯、聚乙烯、聚碳酸酯、聚偏二氯乙烯和乙烯乙醇中的两者或两者以上的掺合物。

[0134] 在一实施例中, 耐光性包装是不透明高密度聚乙烯 (HDPE) 容器。在一个实施例中, 不透明高密度聚乙烯 (HDPE) 容器是不透明高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶。在另一实施例中, 不透明高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶是盖有防止儿童开启的聚丙烯螺旋盖的不透明高密度聚乙烯瓶, 所述螺旋盖配有二氧化硅除湿衬垫。在另一实施例中, 不透明高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶是盖有防止儿童开启的聚丙烯螺旋盖的不透明高密度聚乙烯瓶, 所述螺旋盖具有铝感应式密封。

[0135] 本文所公开的任何实施例都可以与本发明的任何其他实施例组合。

[0136] 本文所公开的任何范围都意指所述范围内的所有百分位、十分位和整数单位量都作为本发明的一部分明确公开。因此, 举例来说, 0.01mg 到 50mg 意指 0.02mg、0.03mg……0.09mg ; 0.1mg、0.2mg……0.9mg ; 和 1mg、2mg……49mg 单位量作为本发明的实施例包括在内。

[0137] 化合物特征是指化合物所展现的任何品质, 例如通过 ¹H 核磁共振法、质谱法、红外、紫外或荧光分光光度法、气相色谱法、薄层色谱法、高效液相色谱法 (HPLC)、元素分析、艾姆斯测试 (Ames test) 测定的峰或滞留时间, 可以通过分析方法测定的溶解、稳定性和任何其他品质。一旦已知化合物的特征, 信息即可以用以例如筛选或测试样品中化合物的存在。样品中存在的化合物的量或重量百分比可以通过适合设备 (例如 HPLC) 来测定。

[0138] 用于筛选或测试样品中化合物的存在的分析方法的“检测极限”是一个临限值, 在所述临限值下不能通过所用的分析方法检测到样品中的化合物。举例来说, 当前商业 HPLC

方法对于含有拉喹莫德的样品中 5-HLAQ 的检测极限相对于拉喹莫德的量是 0.02 重量%。

[0139] 本发明还旨在包括本文所公开的化合物上存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数但不同质量数的那些原子。作为一般实例但非限制性地,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括 C-13 和 C-14。

[0140] 应注意,在本申请通篇中对碳的任何提及在无进一步说明的情况下使用时旨在代表碳的所有同位素,例如 ^{12}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C 。此外,任何含有 ^{13}C 或 ^{14}C 的化合物具体来说可以具有本文所公开的任何所述化合物的结构。

[0141] 还将注意,在本申请通篇中对氢的任何提及当在无进一步说明的情况下使用时旨在代表氢的所有同位素,例如 ^1H 、 ^2H 或 ^3H 。此外,任何含有 ^2H 或 ^3H 的化合物具体来说可以具有本文所公开的任何所述化合物的结构。

[0142] 经同位素标记的化合物通常可以通过本领域的技术人员已知的常规技术或通过本文所公开的实例中所述的那些类似的方法使用适当经同位素标记的试剂代替所用的未经标记的试剂来制备。

[0143] 如本文所用,“低光环境”是实质上不存在波长是 310-400nm 的光的环境。低光环境的一个实例是用非透明容器封闭的环境。低光环境的另一实例是使用黄色荧光代替标准荧光的环境。黄色荧光灯泡具有实质上限制 310-400nm 波长范围内的光的量的滤光器。

[0144] 如本文所用,“耐光性”包装或涂层是抑制光(具体来说荧光,更具体来说波长是 310-400nm 的光)的透入的包装或涂层。

[0145] 如本文所用,“药学上可接受的”载剂或赋形剂是适于供人类和/或动物使用而无过度不良副作用(例如毒性、刺激和过敏反应)并且与合理的效益/风险比相称的载剂或赋形剂。

[0146] 如本文所用,“原料药”是指药品中的活性成分,其在诊断、治愈、缓解、治疗或预防疾病中提供药理学活性或其他直接作用,或影响人类或动物身体的结构或任何功能。

[0147] 如本文所用,“药品”是指成品剂型,其含有原料药以及至少一种药学上可接受的载剂。

[0148] 如本文所用,“经分离的”化合物是按照肯定的分离行为从粗反应混合物中分离的化合物。分离行为必然涉及使化合物从粗反应混合物的其他已知组分中分离,其中允许粗反应混合物的一些杂质、未知副产物和其他已知组分的残余量余留。纯化是肯定的分离行为的一个实例。

[0149] 如本文所用,“不含”化学实体的组合物意指如果组合物含有一定量的化学实体,那么所述化学实体是在旨在通过使所述化学实体从所述组合物中分离来纯化组合物的肯定的行为之后不能避免的化学实体。如本文所用,“不含”拉喹莫德或其盐的组合物意指如果存在拉喹莫德或其盐,那么拉喹莫德或其盐以重量计相对于 5-HLAQ 的量是少数组分。

[0150] 如本文所用,“稳定性测试”是指在具体时间间隔和各种环境条件(例如温度和湿度)下进行的测试,以查看药品在其指定的储存寿命时间内降解与否或达到什么程度。测试的具体条件和时间能够促进药品在其储存寿命内预期遭遇的条件。举例来说,用于成品药物的稳定性测试的详细要求编纂于 21C.F.R. § 211.166 中,其全部内容特此以引用的方式并入。

[0151] 如本文所用,“约”在可测量数值的情形下意指数值在用以测量的分析方法的标准

误差内。

[0152] 剂量单元可以包含单一化合物或其化合物的混合物。剂量单位可以被制备用于口服剂型,如锭剂、胶囊、丸剂、散剂和颗粒。

[0153] 拉喹莫德和其盐可以与就预期投与形式来说适当选择并且与常规药物实践一致的适合的药物稀释剂、增量剂、赋形剂或载剂(本文中统称为药学上可接受的载剂)混合投与。单位优选地呈适于口服投药的形式。拉喹莫德和其盐可以单独投与,但通常与药学上可接受的载剂混合,并且以片剂或胶囊、脂质体的形式或以聚结粉末的形式共同投与。适合的固体载剂的实例包括乳糖、蔗糖、明胶和琼脂。胶囊或片剂可以容易地调配,并且可以被制成易于吞咽或咀嚼;其他固体形式包括颗粒和松散粉末。片剂可以含有适合的粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、调味剂、流动诱导剂和熔融剂。举例来说,对于以片剂或胶囊的剂量单位形式口服投药,可以将活性药物组分与口服无毒的药学上可接受的惰性载剂(例如乳糖、明胶、琼脂、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、磷酸二钙、硫酸钙、甘露糖醇、山梨糖醇等)组合。适合的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(例如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米淀粉、天然和合成胶(例如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠)、聚维酮(povidone)、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、硬脂酸、硬脂富马酸钠、滑石等。崩解剂包括(但不限于)淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土(bentonite)、三仙胶(xanthan gum)、交联羧甲基纤维素钠、羧基乙酸淀粉钠等。

[0154] 可以用以调配本发明的口服剂型的技术、药学上可接受的载剂和赋形剂的具体实例描述于例如美国专利申请公开第 2005/0192315 号、PCT 国际申请公开第 WO 2005/074899 号、第 WO 2007/047863 号和第 WO 2007/146248 号中,所述公开的内容以引用的方式并入本文中。

[0155] 用于制造适用于本发明的剂型的一般技术和组合物描述于以下参考文献中: 7 现代制药学(7Modern Pharmaceuticals), 第 9 章和第 10 章(班克(Banker)和罗德斯(Rhodes)编,1979); 药物剂型:片剂(Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets)(利伯曼(Lieberman)等人,1981);安塞尔(Ansel), 药物剂型引言(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)第 2 版(1976);雷明顿氏制药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第 17 版(宾夕法尼亚州伊斯顿的默克出版公司(Mack Publishing Company, Easton, Pa.), 1985);制药科学进展(Advances in Pharmaceutical Sciences)(戴维甘德顿(David Ganderton), 特雷弗琼斯(Trevor Jones)编,1992); 制药科学进展第 7 卷(戴维甘德顿, 特雷弗琼斯, 詹姆斯麦吉尼蒂(James McGinity)编,1995);用于药物剂型的水性聚合包衣(药物和制药科学)(Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms(Drugs and the Pharmaceutical Sciences)), 36 系列(詹姆斯麦吉尼蒂编,1989);药物微粒载剂:治疗应用:药物和制药科学(Pharmaceutical Particulate Carriers:Therapeutic Applications:Drugs and the Pharmaceutical Sciences), 第 61 卷(阿伦罗兰(Alain Rolland)编,1993);药物向胃肠道的递送(Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract)(生物科学中的埃利斯霍伍德丛书:制药技术系列(Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology);J. G. 哈迪(J. G. Hardy), S. S. 戴维斯(S. S. Davis), 克莱夫 G. 威尔逊(Clive G. Wilson)编);现代制药学药物和制药科学(Modern Pharmaceuticals

Drugs and the Pharmaceutical Sciences), 第 40 卷 (吉尔伯特 S. 班克 (Gilbert S. Banker), 克里斯多佛 T. 罗兹 (Christopher T. Rhodes) 编)。这些参考文献特此以全文引用的方式并入本申请中。

[0156] 通过参考后续实验细节将更好地理解本发明,但本领域的技术人员将易于了解具体实验细节仅说明如更充分地描述于其后随附权利要求书中的本发明。

[0157] 实验细节:

[0158] 实例 1:在拉喹莫德溶液的曝光中形成 5-HLAQ

[0159] 将各种形式的拉喹莫德如以下规定暴露于光。使用 HPLC 测定 5-HLAQ 的存在。

[0160] 表 1.

光源	拉喹莫德介质	5-HLAQ 的存在* (wt%)
光腔室 310-400 nm (约 8 小时)	1 mg/ml 于 0.02 M NaOH 中	33
光腔室 310-400 nm (约 8 小时)	0.05 mg/ml 于 0.02 M NaOH 中	71
光腔室 310-400 nm (约 8 小时)	0.05 mg/ml 于 0.02 M HCl 中	1.5
日光箱 (5 分钟)	0.09 mg/ml 水溶液	11.8
日光箱 (5 分钟)	湿颗粒** 0.2 mg/ml	17.2
日光箱 (20 分钟)	经研磨颗粒***	2.6

[0161] *5-HLAQ 的 wt% 是相对于在应用光降解之前的拉喹莫德量的重量百分比。

[0162] ** 如下制备湿颗粒:1) 将所要总葡甲胺的 90% 与甘露糖醇在高剪切粒化混合器中混合 30 秒,2) 将所要总葡甲胺的 10%、拉喹莫德钠的溶液和纯化水在混合器中混合直到溶解,和 3) 将 2) 的溶液添加到高剪切粒化混合器的内含物中并且混合。

[0163] *** 如下制备经研磨颗粒:将湿颗粒在流化床干燥器中在 50℃ 的入口温度下干燥,然后将包含拉喹莫德钠、葡甲胺和甘露糖醇的干燥颗粒研磨,使用 0.8mm 筛网过筛,并且与硬脂富马酸钠掺合。

[0164] 讨论:

[0165] 表 1 中的结果显示,暴露于包括荧光或日光的光源都可以使得拉喹莫德钠(无论呈溶解状态、呈固体粉末形式或颗粒形式)转化成 5-HLAQ。拉喹莫德钠的溶液(水溶液与非水溶液)比固体形式更易进行此转化。

[0166] 因此,当制备拉喹莫德组合物时,涵盖以下所列的一或多个步骤以避免形成 5-HLAQ:

[0167] 1. 使拉喹莫德或其盐与水或其他溶剂在不含光的环境中或在低光环境中组合。

[0168] 2. 使拉喹莫德或其盐的溶液与药学上可接受的赋形剂在不含光的环境中或在低光环境中混合。

[0169] 3. 在不含光的环境中或在低光环境中使用“黄光”代替标准光照来制造拉喹莫德药品。

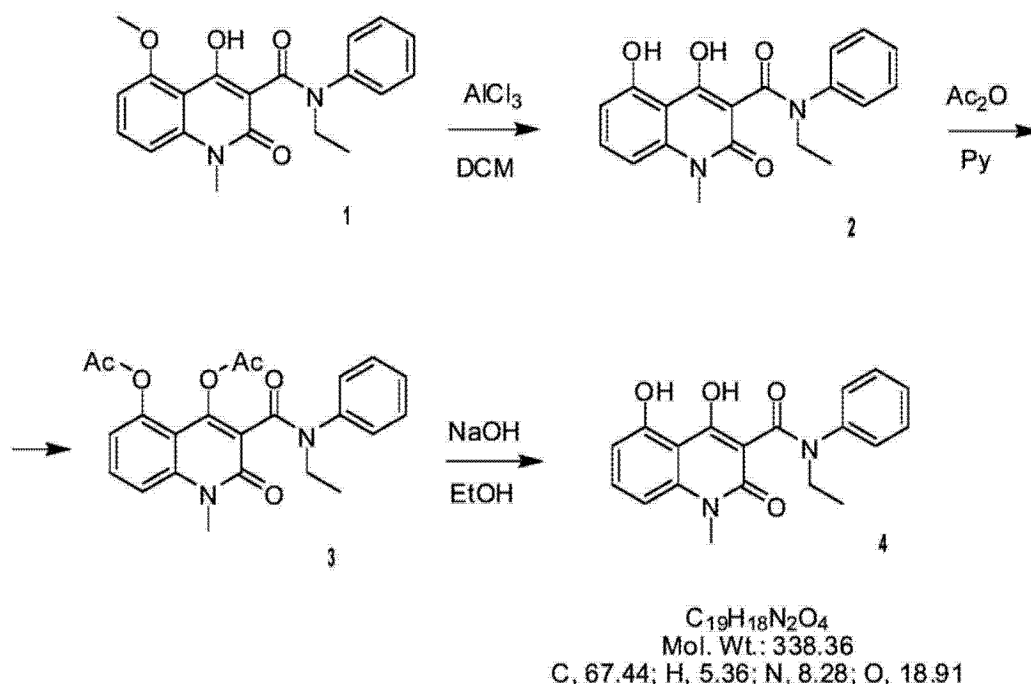
[0170] 4. 当制造拉喹莫德药品时,限制包含拉喹莫德或其盐的溶液向荧光的暴露。

[0171] 5. 当拉喹莫德酸转化成包括拉喹莫德钠的拉喹莫德的盐时限制拉喹莫德酸的曝光。

[0172] 6. 用抑制光透入的涂层涂布药物调配物。如果着色涂层或含二氧化钛的涂层可以防止光透入,那么也可以使用。

[0173] 实例 2: 合成和纯化 N-乙基-4,5-二羟基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[0174]



[0175] 根据药物化学杂志 (Journal of Medicinal Chemistry) (2004), 47(8), 2075-2088 制备 5-MeO-LAQ(N-乙基-4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧代-N-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺, 化合物 1)。

[0176] 将化合物 1 (12.0g, 0.034mol) 溶解于二氯甲烷 (DCM, 240ml) 中并且在 0-5°C 下冷却。添加 AlCl_3 (12.0g) 并且在 0-5°C 下搅拌反应混合物 0.5 小时, 接着在室温下搅拌 7 小时。在 30°C (水浴) 下将溶液蒸发到干燥并且添加水 (300ml)。将获得的灰色固体过滤, 用 1N HCl (100ml) 洗涤, 并且在 30°C 下在真空烘箱中干燥。产量: 14.5g 化合物 2 (粗标题化合物)。

[0177] 还可以在适合条件下使用除在二氢喹啉环的位置 5 处的取代基外与化合物 1 具有相同化学结构的化合物来制备 5-HLAQ。可以根据药物化学杂志 (2004), 47(8), 2075-2088 制备此类化合物。

[0178] 粗标题化合物的乙酰化:

[0179] 向来自先前步骤的粗标题化合物 (14.5g) 于吡啶 (100ml) 中的溶液中添加乙酸酐 (40ml), 并且在室温下搅拌反应混合物 1 小时。将吡啶蒸发到干燥, 并且将残余油状物溶解于 DCM (300ml) 中。依次用 1N HCl 和水 (200ml × 2) 洗涤有机溶液。将粗化合物 3 (二乙酸 3-(乙基(苯基)氨甲酰基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4,5-二酯) (15.5g) 通过在硅胶上使用 1% MeOH 于 DCM 中的流动相进行急骤色谱来纯化。产量: 10.2g 化合物 3 (对于两个步骤来说, 产率是 71%)。

[0180] 水解化合物 3 和纯化以形成经纯化标题化合物:

[0181] 向悬浮于 EtOH (130ml) 中的 5.6g (0.013mol) 化合物 3 中添加 1N NaOH 溶液 (190ml)。搅拌反应混合物 40 分钟并且蒸发 EtOH (约 150ml)。将残余物用 5N HCl 酸化直到 pH = 1-2, 并且将白色固体过滤, 用水洗涤并且干燥。

[0182] 产量 :4.3g 呈白色固体状的 N- 乙基 -N- 苯基 -1,2- 二氢 -4,5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺,化合物 4(98%产率,通过 HPLC 所得纯度 >99%)。

[0183] 通过 NMR、MS 和 EA 证实身份和纯度。

[0184] 讨论 :

[0185] N- 乙基 -N- 苯基 -1,2- 二氢 -4,5- 二 - 羟基 -1- 甲基 -2- 氧代 -3- 喹啉甲酰胺 (5-HLAQ) 在大多数有机溶剂中以及在水性酸性条件中是不稳定的。因此,常见纯化方法极其困难。二 - 乙酸酯衍生物化合物 3 随后仅进行碱性水解、酸性沉淀和快速过滤是纯化材料的上乘方式。

[0186] 所述合成使得能够使用 5-HLAQ 作为定量包含 5-HLAQ 和拉喹莫德的样品中的 5-HLAQ 的标准。

[0187] 实例 3 :制造包含拉喹莫德钠的调配物

[0188] 根据以下所述程序制造胶囊,所述胶囊对应于每胶囊 0.3mg 拉喹莫德酸 (0.32mg 拉喹莫德钠、151.08mg 甘露糖醇 USP、5.0mg 葡甲胺 USP、1.6mg 硬脂富马酸钠 NF) 和每胶囊 0.6mg 拉喹莫德酸 (0.64mg 拉喹莫德钠、302.16mg 甘露糖醇 USP、10.0mg 葡甲胺 USP、3.2mg 硬脂富马酸钠 NF) :

[0189] 1. 在高剪切粒化混合器中,在唯一光源是黄色荧光灯的空间中,将所要总葡甲胺的 90%与甘露糖醇混合 30 秒。

[0190] 2. 在混合器中,在唯一光源是黄色荧光灯的空间中,将所要总葡甲胺的 10%、拉喹莫德钠溶液和纯化水混合直到溶解。

[0191] 3. 在唯一光源是黄色荧光灯的空间中,将步骤 2 的溶液添加到步骤 1 的高剪切粒化混合器的内含物中以形成适合颗粒。

[0192] 4. 在唯一光源是黄色荧光灯的空间中,在流化床干燥器中干燥颗粒,其中入口和出口空气温度分别是 50°C 和 40°C。

[0193] 5. 在唯一光源是黄色荧光灯的空间中,使用 0.8mm 筛网研磨干燥颗粒,并且将其与硬脂富马酸钠掺合。

[0194] 6. 在一无光封闭环境中,将步骤 5 的混合物填充到 3 号硬明胶胶囊 (0.3mL 体积) (针对 0.3mg 拉喹莫德酸剂量) 和 1 号硬明胶胶囊 (0.5mL 体积) (针对 0.6mg 拉喹莫德酸剂量) 中。

[0195] 讨论 :

[0196] 实例 3 表明,在商业规模生产中,可以在低光环境中制备具有不可检测水平的 5-HLAQ 的拉喹莫德药物。

[0197] 实例 4 :制造拉喹莫德钠原料药

[0198] 制造四批拉喹莫德钠原料药。这些批次的杂质含量的规格不超过 (NMT) 总杂质的 1.0% 并且对于任何单一杂质来说小于 (LT) 0.05%。在分析期间,对样品溶液提供不充分光保护。其结果是,四批中三批的 5-HLAQ 含量经测量超过规格 (5-HLAQ 含量是 0.04%、0.11%、0.06% 和 0.05%)。

[0199] 在各种制造设施中制造另外十二批拉喹莫德钠原料药。在分析期间,对样品溶液提供充分光保护。这些批次的 5-HLAQ 含量的规格是 NMT 0.1%。所有十二批都满足规格 (一批的 5-HLAQ 含量小于 0.05,其余批次的 5-HLAQ 含量小于 0.02,即低于检测极限)。

[0200] 实例 5 :制造拉喹莫德钠药品

[0201] 在各种制造设施中制造具有各种强度的二十六批拉喹莫德钠药品。下表 2 展示每个批次的 5-HLAQ 含量。

[0202] 表 2 :

[0203]

批次编号	药品	5-HLAQ 含量 (%)
		规格 NMT0.5
1	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*
2	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*
3	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*
4	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*
5	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*
6	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*
7	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*
8	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*

[0204]

9	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*
10	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*
11	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*
12	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*
13	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*
14	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*
15	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*
16	拉喹莫德 0.6mg 胶囊	<0.02*
16	拉喹莫德 0.3mg 胶囊	<0.02*
17	拉喹莫德 0.3mg 胶囊	<0.02*

18	拉喹莫德 0.3mg 胶囊	<0.02*
19	拉喹莫德 0.3mg 胶囊	<0.02*
20	拉喹莫德 0.3mg 胶囊	0.1*
21	拉喹莫德 0.05mg 片剂	<0.1**
22	拉喹莫德 0.25mg 片剂	<0.1**
23	拉喹莫德 0.3mg 片剂	<0.03**
24	拉喹莫德 0.3mg 片剂	<0.030**
25	拉喹莫德 0.3mg 片剂	<0.030**
26	拉喹莫德 0.3mg 片剂	<0.030**

[0205] * 规格 NMT0.5

[0206] ** 规格 NMT0.1

[0207] 关于实例 4 和 5 的讨论

[0208] 实例 4 和 5 表明,所制造的各批拉喹莫德原料药和拉喹莫德药品可以一致地符合 5-HLAQ 含量的规格。

[0209] 实例 6 :拉喹莫德 0.6mg 白色不透明胶囊光降解研究

[0210] 此研究的目标是检验拉喹莫德 0.6mg 白色不透明胶囊与在由铝箔覆盖的玻璃板中相比在玻璃板 (皮氏培养皿 (Petri dish)) 中暴露于人造日光之后的光降解。

[0211] 材料和方法

[0212] 将白色不透明胶囊壳用 0.6mg 拉喹莫德钠填充,并且在两个皮氏培养皿中放置到光稳定性腔室中,一个培养皿开放并且一个由铝箔覆盖。

[0213] 使胶囊暴露于以下条件:

[0214] 1. 在 25℃ /60% RH 下,冷白色荧光灯,11 天。

[0215] 2. 在 25℃ /60% RH 下,近 UV 荧光灯,5 天。

[0216] 结果

[0217] 暴露于人造日光并不影响胶囊主体的外观和含量。在开放培养皿中,拉喹莫德的主要降解产物在非极性 HPLC 系统中仅出现在 RRT1.41 处。

[0218] 极性 HPLC 系统的测试结果展示于下表 3 中:

[0219] 表 3:

[0220]

			在极性系统中通过面积%检测的降解产物	
	溶解%	分析%	5-HLAQ	总计
时间零点	99	99.6	<0.03	<0.05
铝箔覆盖的培养皿	98	101.0	<0.03	<0.05
开放培养皿	74	76.0	2.1	16.0

[0221] 结论与结果

[0222] 基于表 3 中所示的结果,可以推断曝露于人造日光的拉喹莫德 0.6mg 白色不透明胶囊对光敏感并且由白色不透明明胶胶囊提供的药品保护是不足够的。

[0223] 实例 7 :拉喹莫德 0.6mg 胶囊 - 泡壳包装材料对光降解的影响

[0224] 此研究的目标是检验填充于各种材料的泡壳中的拉喹莫德钠胶囊 (0.6mg) 的光降解。

[0225] 材料和方法

[0226] 将一批拉喹莫德钠胶囊 (0.6mg/ 胶囊) 填充到四种不同类型的泡壳中 :PVC/AC/PVDC/PVLE/P058504142 (透 明)、PVC/PE-EVOH/AC(A300)G03140MM (透 明)、A-/PVC/PE-EVOH/AC-PC (不透明) 和 KPMAX WH (不透明)。对照是不曝露于日光的 HDPE50ccDUMA™ 瓶中的相同批次。

[0227] 结果

[0228] 结果展示于表 4 中。

[0229] 曝露于日光影响透明泡壳包装中的拉喹莫德胶囊的外观以及颗粒的外观。

[0230] 非极性 HPLC 系统中未检测到出现降解产物。然而,在极性 HPLC 系统中出现降解产物。

[0231] 表 4 :

[0232]

包装材料	泡壳包装的外观	颗粒的外观	分析	5-HLAQ
PVC/AC/PVDC/PVLE/P058 504 142 (透明)	明显着有金褐色	微黄色粉末	53.0%	1.8%
PVC/PE-EVOH/AC (A 300) G03 140 MM (透明)	着有金褐色	加强的微黄色粉末	38.6%	2.5%
A-/PVC/PE-EVOH/AC-PC (不透明)	未变化	白色粉末	94.7%	0.28%
KPMAX WH (不透明)	未变化	白色粉末	99.1%	0.07%
对照	N/A	白色粉末	98.3%	

[0233] 结论与结果

[0234] 拉喹莫德对光敏感。与透明泡壳相比,不透明泡壳为拉喹莫德提供针对光降解的更好保护。

[0235] 实例 8 :各种包装中的拉喹莫德 0.6mg 胶囊的光稳定性

[0236] 概述

[0237] 此部分中所概述的研究评估拉喹莫德 0.6mg 胶囊在即刻包装外部曝露于光后和当以若干即刻包装配置填充时的稳定性。研究结果表明,当在即刻包装外部直接曝露于光时,拉喹莫德 0.6mg 胶囊药品不稳定。相比之下,当拉喹莫德 0.6mg 胶囊药品填充于所测试的即刻容器闭合系统 (三种类型的具有防止儿童开启的盖的 HDPE 瓶和铝 / 铝泡壳) 中时,

当直接曝露于光时其具光稳定性。进行光稳定性研究并且所有测试包装配置的所有分析参数都完全属于药品规格限制内。可以推断,可以认为三种类型的具有防止儿童开启的盖的HDPE瓶和铝/铝泡壳是用于保护拉唑莫德0.6mg胶囊不受光影响的适当并且适合的容器闭合系统。

[0238] 程序

[0239] 在所进行的两种光稳定性研究的每一者中,每个测试包装配置直接曝露于人造日光或包裹在铝箔中作为“黑暗对照”以消除光的加热作用的可能影响。将测试容器闭合系统曝露于冷白色荧光(约5KLUX)11天(264小时),接着再曝露于近紫外(UV)光5天(120小时)。曝光限制展示于下表5中:

[0240] 表5:

[0241]

光源	最小曝光限制	曝光时间
冷白色荧光灯	120 万勒克司小时	11 天
新 UV 荧光灯	200 瓦特小时 / 平方米	5 天

[0242] 整个光稳定性研究在25℃下和在60%相对湿度(RH)条件下进行。使所有上述样品曝露于冷白色荧光灯(光量是约5Klux/h)11天,同时通过使用经校准的勒克司计监测曝光。然后,使放在气候稳定性腔室的每个搁板上的于1cm石英UV检测池(两个检测池未用铝箔包裹并且两个检测池用铝箔包裹用作对照)中的所有样品以及奎宁曝光测定溶液曝露于近UV荧光灯5天。其后,在400nm下测量每个搁板上的曝光测定溶液和其包裹对照溶液的吸光度,以确保每个搁板上的未包裹曝光测定溶液与其包裹对照之间的吸光度变化不小于0.5。出于此目的,将曝光测定溶液(包裹和未包裹)从稳定性腔室中移出,在耐光性容器中转移到分析实验室并且对其进行UV测试。对每种样品类型以及其对照进行有关分析、溶解、杂质、水含量和外观的测试。

[0243] 研究1

[0244] 第一研究测试当药品在其即刻包装外部曝露于光时是否具光稳定性。还如下测试填充在透明和不透明泡壳中的胶囊的光稳定性:

[0245] 1. 闭合透明石英培养皿中的未包装胶囊。将胶囊插入到石英培养皿中,以其彼此不接触的方式形成一层胶囊。

[0246] 2. 每卡板含有10个胶囊的透明铝/Aclar®(KPMAX®)泡壳包装。

[0247] 3. 每卡板含有10个胶囊的白色不透明铝/Aclar®(KPMAX®)泡壳包装。

[0248] 研究2

[0249] 第二光稳定性研究测试包装在各种即刻容器闭合系统中的拉唑莫德0.6mg胶囊的针对光的保护:

[0250] 容器系统1:盖有白色圆形的防止儿童开启的聚丙烯螺旋盖的白色50cc圆形不透明高密度聚乙烯容器(DOMA™系统),所述螺旋盖配有二氧化硅除湿衬垫。瓶中填充有30个胶囊并且含有定位在胶囊与盖之间的棉绒。

[0251] 容器系统2:盖有白色圆形的防止儿童开启的聚丙烯螺旋盖的白色100cc圆形不

透明高密度聚乙烯容器 (DOMA™ 系统), 所述螺旋盖配有二氧化硅除湿衬垫。瓶中填充有 90 个胶囊并且含有定位在胶囊与盖之间的棉绒。

[0252] 容器系统 3: 盖有白色圆形的防止儿童开启的聚丙烯螺旋盖的白色 60cc 圆形不透明高密度聚乙烯容器, 所述螺旋盖具有铝感应式密封。瓶中填充有 30 个胶囊并且还含有定位在胶囊与盖之间的二氧化硅除湿盒和棉绒。

[0253] 容器系统 4: 每卡板含有 7 个胶囊的铝-银/铝软泡壳包装。

[0254] 结论与结果

[0255] 研究 1 和 2 的结果概述于下表 6 中:

[0256]

配置	时间间隔	分析	5-HLAQ 含量	总极性 IDD**
		规格: 95.0-105.0%	规格: NMT 0.5%	规格: NMT 2.0%
未包装胶囊 (石英培养皿)	时间零点	96.8	<0.02	<0.05
	经覆盖*	99.7	<0.02	0.06
	未覆盖*	78.7	1.6	11.8
透明 KPMA	时间零点	99.0	<0.02	<0.05
	经覆盖*	98.8	<0.02	<0.05
	未覆盖*	76.7	2.3	13.1

[0257]

不透明 KPMA	时间零点	101.1	<0.02	<0.05
	经覆盖*	98.6	<0.02	<0.05
	未覆盖*	98.9	<0.02	<0.05
容器系统 1	时间零点	99.0	<0.02	<0.05
	经覆盖*	98.8	<0.02	<0.05
	未覆盖*	99.8	<0.02	<0.05
容器系统 2	时间零点	99.9	<0.02	<0.05
	经覆盖*	100.1	<0.02	<0.05
	未覆盖*	99.7	<0.02	<0.05
容器系统 3	时间零点	100.0	<0.02	<0.05
	经覆盖*	99.9	<0.02	<0.05
	未覆盖*	100.2	<0.02	<0.05
容器系统 4	时间零点	100.5	<0.02	<0.05
	经覆盖*	99.0	<0.02	<0.05
	未覆盖*	100.1	<0.02	<0.05

[0258] 表 6

[0259] * 覆盖或未覆盖铝箔并且曝露于冷白色荧光灯 11 天, 接着曝露于近 UV 荧光灯 5 天。

[0260] ** 杂质 / 降解产物测定

[0261] 当曝露于光时对于未包装胶囊来说, 观测到 78.1 的不合格 (OOS) 分析结果。另外, 所观测的 5-HLAQ 极性杂质水平是 OOS 并且总极性杂质水平是 11.8%。透明 KPMA 泡壳曝露于光得到与未包装胶囊的结果极类似的结果。相比之下, 不曝露于光的黑暗对照样品 (用铝包裹的石英培养皿和用铝包裹的透明 KPMA 泡壳) 的结果是可接受的并且完全属于

规格结果内。另外,白色不透明 KPMAX 泡壳(直接曝露于光的对照和样品)得到令人满意的完全属于药品规格内的结果。

[0262] 研究 1 的结果表明,药品在其即刻包装外部不具光稳定性,并且当选择适当容器闭合系统时应考虑保护其不受光影响。在研究 2 中,当曝露于光时,在不同包装配置之间在分析溶解、水含量、外观、杂质形成和光稳定性方面未观测到显著差异。另外,对于所测试的所有即刻配置来说,时间零点与光稳定性时间间隔结束时之间在光稳定性结果方面和在曝露和黑暗对照结果之间不存在差异。