



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201339137 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：102105618

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D215/56 (2006.01)

A61K31/4704 (2006.01)

A61K9/28 (2006.01)

A61K9/48 (2006.01)

G01N33/15 (2006.01)

B65D81/30 (2006.01)

B65D83/04 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/02/16

美國

61/599,680

(71)申請人：泰瓦藥品工業有限公司 (以色列) TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

(IL)

以色列

(72)發明人：伊歐菲 維拉迪米爾 IOFFE, VLADIMIR (IL)；烏拉尼可 康斯坦汀 ULANENKO, KONSTANTIN (IL)；拉席爾 艾維托 LAXER, AVITAL (IL)；薩菲迪 穆罕默德 SAFADI, MUHAMMAD (IL)；利齊 達尼特 LICHT, DANIT (IL)；羅文格爾 伊歐納 LOVINGER, IOANA (IL)；佛瑞斯特 歐拉 托瑪斯 FRISTEDT, ULF TOMAS (SE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：65 項 圖式數：0 共 42 頁

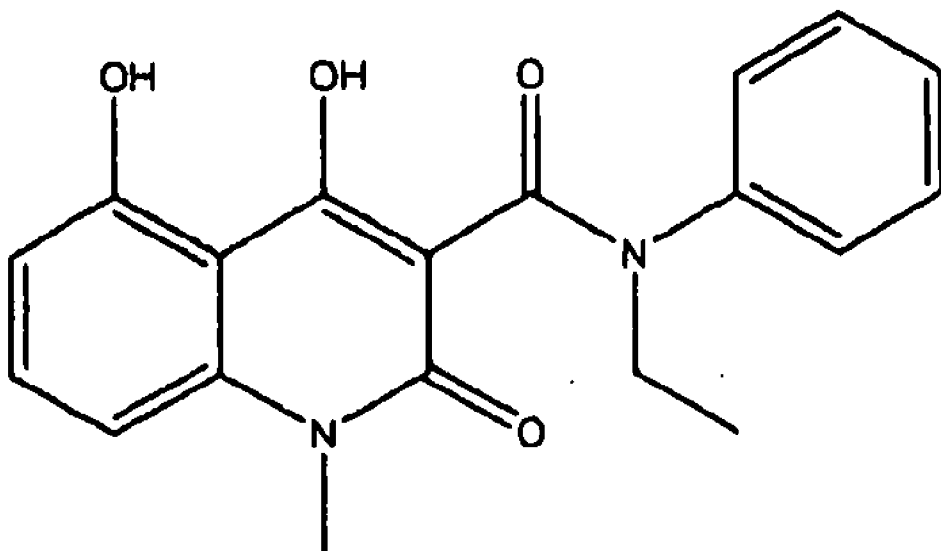
(54)名稱

N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺，其製備方法及其用途

N-ETHYL-N-PHENYL-1,2-DIHYDRO-4,5-DI-HYDROXY-1-METHYL-2-OXO-3-QUINOLINECARBOXAMIDE, PREPARATION AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供一種醫藥組合物，其含有拉喹莫德(laquinimod)或其醫藥學上可接受之鹽及化合物 N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺或其鹽。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201339137 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：102105618

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D215/56 (2006.01)

A61K31/4704 (2006.01)

A61K9/28 (2006.01)

A61K9/48 (2006.01)

G01N33/15 (2006.01)

B65D81/30 (2006.01)

B65D83/04 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/02/16

美國

61/599,680

(71)申請人：泰瓦藥品工業有限公司 (以色列) TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

(IL)

以色列

(72)發明人：伊歐菲 維拉迪米爾 IOFFE, VLADIMIR (IL)；烏拉尼可 康斯坦汀 ULANENKO, KONSTANTIN (IL)；拉席爾 艾維托 LAXER, AVITAL (IL)；薩菲迪 穆罕默德 SAFADI, MUHAMMAD (IL)；利齊 達尼特 LICHT, DANIT (IL)；羅文格爾 伊歐納 LOVINGER, IOANA (IL)；佛瑞斯特 歐拉 托瑪斯 FRISTEDT, ULF TOMAS (SE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：65 項 圖式數：0 共 42 頁

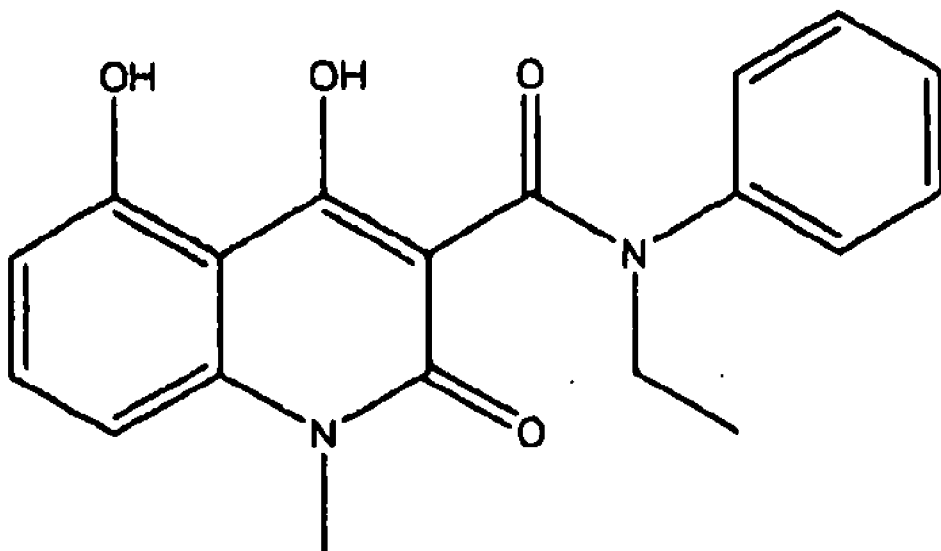
(54)名稱

N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺，其製備方法及其用途

N-ETHYL-N-PHENYL-1,2-DIHYDRO-4,5-DI-HYDROXY-1-METHYL-2-OXO-3-QUINOLINECARBOXAMIDE, PREPARATION AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供一種醫藥組合物，其含有拉喹莫德(laquinimod)或其醫藥學上可接受之鹽及化合物 N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺或其鹽。



發明摘要

※ 申請案號：102105618

※ 申請日：102.2.18

※IPC 分類：

<i>C07D 215/56 (2006.01)</i>	<i>G01N 33/15 (2006.01)</i>
<i>A61K 31/4704 (2006.01)</i>	<i>B65D 81/30 (2006.01)</i>
<i>A61K 9/28 (2006.01)</i>	<i>B65D 83/04 (2006.01)</i>
<i>A61K 9/48 (2006.01)</i>	<i>A61P 25/00 (2006.01)</i>

【發明名稱】

N-乙基-N-苯基-1, 2-二氫-4, 5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺，其製備方法及其用途

N-ETHYL-N-PHENYL-1,2-DIHYDRO-4,5-DI-HYDROXY-1-METHYL-2-OXO-3-QUINOLINECARBOXAMIDE,
PREPARATION AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供一種醫藥組合物，其含有拉喹莫德(laquininmod)或其醫藥學上可接受之鹽及化合物N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺或其鹽。

【英文】

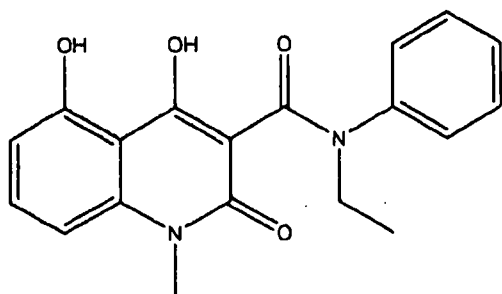
The subject invention provides a pharmaceutical composition containing laquinimod or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a compound of N-ethyl-N-phenyl-1,2-dihydro-4,5-dihydroxy-1-methyl-2-oxo-3-quinolinecarboxamide or a salt thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

N-乙基-N-苯基-1, 2-二氫-4, 5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯
胺，其製備方法及其用途

N-ETHYL-N-PHENYL-1,2-DIHYDRO-4,5-DI-HYDROXY-1-
METHYL-2-OXO-3-QUINOLINECARBOXAMIDE,
PREPARATION AND USES THEREOF

本申請案主張2012年2月16日申請之美國臨時申請案第61/599,680號之權利，該臨時申請案之全部內容據此以引用的方式併入本文中。

在本申請案通篇中參考各種出版物、已公開專利申請案及專利。此等文獻之全部揭示內容據此以引用之方式併入本申請案中，以便更充分地描述本發明所屬技術之技藝水準。

【先前技術】

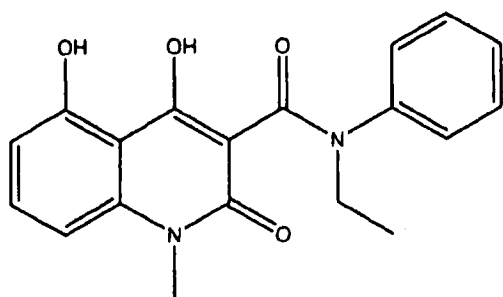
拉喹莫德(Laquinimod)為一種已顯示在急性實驗性自體免疫腦脊髓炎(aEAE)模型中有效的化合物(美國專利第6,077,851號)。其化學名稱為N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4-羥基-5-氯-1-甲基-2-酮基喹啉-3-羧醯胺，且其化學登記號為248281-84-7。合成拉喹莫德及製備其鈉鹽的方法揭示於美國專利第6,077,851號中。合成拉喹莫德之另一方法揭示於美國專利第6,875,869號中。包含拉喹莫德鈉之醫藥組合物揭示於PCT國際申請公開案第WO 2005/074899號中。

拉喹莫德鈉具有高口服生物可用性且已被建議作為用於治療多發性硬化(MS)之口服調配物。(Polman, C.等人，(2005)「Treatment

with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS」, *Neurology*. 64:987-991 ; Sandberg-Wollheim M等人(2005)「48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients」, *Mult Scler*. 11:S154)。研究亦顯示拉喹莫德可減少復發性MS中活性MRI損傷之出現。(Polman, C.等人, (2005)「Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS」, *Neurology*. 64:987-991)。

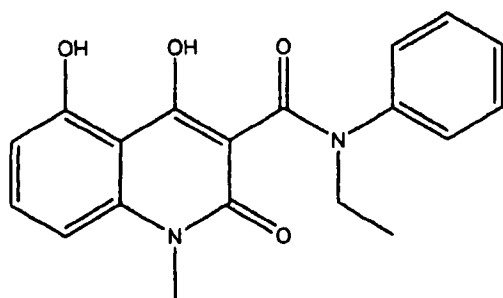
【發明內容】

本發明提供一種具有以下結構之經分離化合物：



或其鹽。

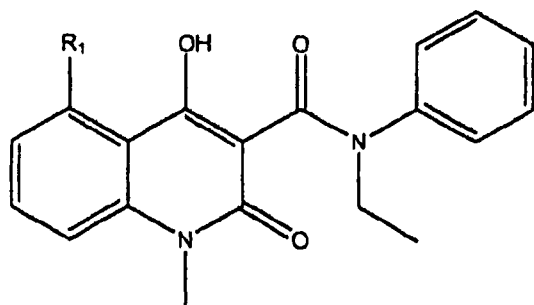
本發明亦提供一種組合物，其包含具有以下結構之化合物：



或其鹽，

其中該組合物不含拉喹莫德或其鹽。

本發明進一步提供一種製備N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺之方法，其包含使具有以下結構之化合物：



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

與氧化劑反應(當 R_1 為甲基、乙基或 $-\text{CF}_3$ 時)；

與鹼反應(當 R_1 為鹵素時)；或

與路易斯酸(Lewis acid)反應(當 R_1 為 MeO- 、 EtO- 或 pF-PhO- 、 MeS- 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 時)。

本發明進一步提供一種純化N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺之方法，其包含以下步驟：

a)使N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺與酸酐在第一溶劑中反應；

b)自步驟a)之反應混合物中移除第一溶劑，獲得殘餘油狀物；

c)將殘餘油狀物溶解於第二溶劑中；

d)向步驟c)之溶液中添加鹼性溶液；

e)自步驟d)之反應混合物中獲得純化N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺。

本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺或其鹽，其中N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺基於利用HPLC方法之測定以相對於拉喹莫德之量大於約0.02重量%且小於約0.50重量%之量存在於組合物中。

本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽、至少一種醫藥學上可接受之載劑及耐光性塗料，其中該塗料對波長在310-400 nm範圍內之光具耐性。

本發明進一步提供一種製備包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物的方法，其包含：使拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種醫藥學上可接受之載劑在低光環境中混合以形成醫藥組合物。

本發明進一步提供一種製備包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑的經驗證醫藥組合物的方法，其包含：

a)獲得一批拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽；

b)使用適合之儀器測定該批料中N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺之量；及

c)只有當該批料經測定具有相對於拉喹莫德之量小於約0.50重量%之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺時，方由該批料製備醫藥組合物。

本發明進一步提供一種製備包含拉喹莫德鈉之經包裝醫藥組合物的方法，其包含：

a)獲得拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；

b)分析該醫藥組合物中N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺之存在；及

c)只有當相對於拉喹莫德之量N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺之含量小於約0.50重量%時，方將該醫藥組合物包裝於耐光性包裝中。

本發明進一步提供一種分配包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑的經驗證醫藥組合物批料的方法



法，其包含：

- a)獲得一批醫藥組合物；
- b)用該批料之樣品進行穩定性測試；
- c)在穩定性測試之後，藉由適合之儀器測定該批料之樣品中N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺的總量；
- d)只有當在穩定性測試之後該批料之樣品經測定具有相對於拉喹莫德之量小於約0.50重量%之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺時，方驗證該批料之分配；及
- e)分配經驗證之批料。

本發明進一步提供N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺或其鹽，其作為參考標準物用於偵測包含拉喹莫德或拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物中之痕量N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺。

本發明進一步提供一種治療患者之多發性硬化之方法，其包含向患者投與對治療該患者之多發性硬化有效的量之本文所述之醫藥組合物。

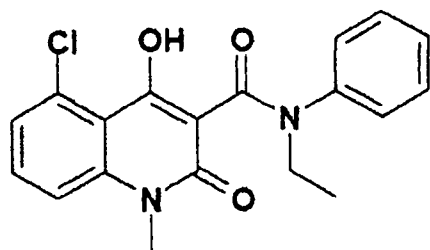
本發明進一步提供一種密封包裝，其含有包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，其中該密封包裝為耐光性包裝。

【圖式簡單說明】

(無)

【實施方式】

拉喹莫德為具有以下化學結構之小分子：

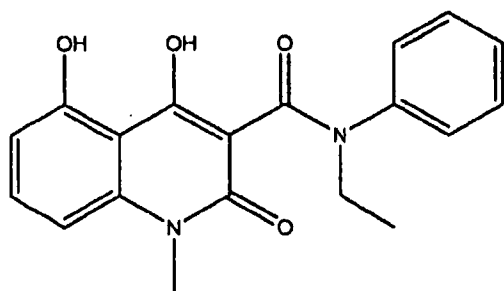


拉啞莫德

其為一種口服免疫調節劑，已證實其在各種實驗性發炎/自體免疫動物模型中有治療效果，該等動物模型諸如有實驗性自體免疫腦脊髓炎(EAE)、多發性硬化(MS)之動物模型、發炎性腸道疾病之葡聚糖硫酸鈉(DSS)誘導之結腸炎、I型糖尿病(IDDM)之非肥胖性糖尿病(NOD)小鼠、格林-巴利症候群(Guillain-Barre Syndrome)之實驗性自體免疫神經炎(EAN)、全身性紅斑狼瘡(SLE)、狼瘡腎炎、狼瘡關節炎、克隆氏病(Crohn's Disease)及類風濕性關節炎。拉啞莫德在此等模型中之治療活性係由各種機制效應產生，該等機制效應包括藉由調節趨化因子介導之T細胞黏附使白血球浸潤到目標組織中之現象減少、調節細胞因子平衡、下調II型MHC使得抗原呈現改變、及對樹突狀細胞亞群之影響。

拉啞莫德之醫藥學上可接受之鹽包括鋰、鈉、鉀、鎂、鈣、錳、銅、鋅、鋁及鐵之鹽。拉啞莫德之鹽調配物及其製備方法描述於例如美國專利申請公開案第2005/0192315號及PCT國際申請公開案第WO 2005/074899號中，該等文獻據此以引用的方式併入本申請案中。

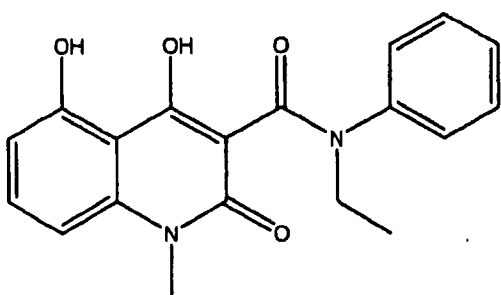
已發現，當拉啞莫德或其鹽在某些條件下曝露於光時，會形成雜質。此雜質經識別為N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺(「5-HLAQ」)，其具有以下結構：



5-HLAQ

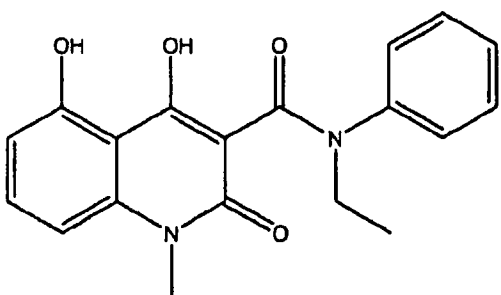
雖然不欲受特定理論束縛，但懷疑此雜質係經由取代反應形成，在該取代反應中羥基經氨基取代。

本發明提供一種具有以下結構之經分離化合物：



或其鹽。

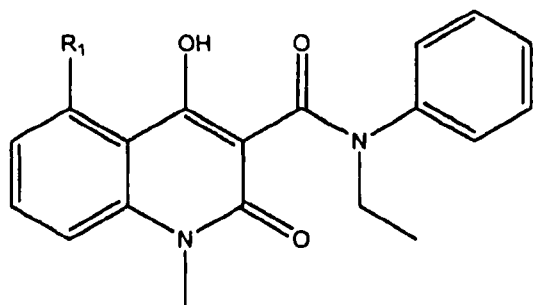
本發明亦提供一種組合物，其包含具有以下結構之化合物：



或其鹽，

其中該組合物不含拉喹莫德或其鹽。

本發明進一步提供一種製備N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酸之方法，其包含使具有以下結構之化合物：



其中 R_1 為甲基、乙基、鹵素、 MeO- 、 EtO- 、 $-\text{CF}_3$ 、 $p\text{F-PhO-}$ 、 MeS- 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ，

與氧化劑反應(當 R_1 為甲基、乙基或 $-\text{CF}_3$ 時)；

與鹼反應(當 R_1 為鹵素時)；或

與路易斯酸反應(當 R_1 為 MeO- 、 EtO- 或 $p\text{F-PhO-}$ 、 MeS- 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 時)。

在該方法之一個實施例中， R_1 為 MeO- 。

在該方法之另一實施例中，路易斯酸為 AlCl_3 。

在該方法之另一實施例中，溶劑為無水溶劑。

本發明進一步提供一種純化N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺的方法，其包含以下步驟：

a)使N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺與酸酐在第一溶劑中反應；

b)自步驟a)之反應混合物中移除第一溶劑，獲得殘餘油狀物；

c)將殘餘油狀物溶解於第二溶劑中；

d)向步驟c)之溶液中添加鹼性溶液；

e)自步驟d)之反應混合物中獲得純化N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺。

在該方法之一個實施例中，酸酐為乙酸酐。

在該方法之另一實施例中，第一溶劑為乙酸酐。

在該方法之另一實施例中，第二溶劑為二氯甲烷。

在該方法之另一實施例中，鹼性溶液為NaOH溶液。

本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酸或其鹽，其中N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酸基於利用HPLC方法之測定以相對於拉喹莫德之量大於約0.02重量%且小於約0.50重量%之量存在於組合物中。

在該醫藥組合物之一個實施例中，該組合物中N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酸之量相對於拉喹莫德之量小於約0.10重量%。

在該醫藥組合物之另一實施例中，N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酸之總量相對於拉喹莫德之量大於約0.05重量%。

在該醫藥組合物之另一實施例中，醫藥組合物包含為鈉鹽之拉喹莫德的醫藥學上可接受之鹽。

在該醫藥組合物之另一實施例中，醫藥組合物包含至少一種醫藥學上可接受之載劑。

在該醫藥組合物之另一實施例中，該至少一種醫藥學上可接受之載劑為硬脂酸鎂。

在該醫藥組合物之另一實施例中，醫藥組合物係呈膠囊形式。

在該醫藥組合物之另一實施例中，醫藥組合物係呈錠劑形式。

在該醫藥組合物之另一實施例中，錠劑經耐光性塗料塗佈。

在該醫藥組合物之另一實施例中，耐光性塗料為包含二氧化鈦之塗料。

本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽、至少一種醫藥學上可接受之載劑及耐光性塗料，其

中該塗料對波長在310-400 nm範圍內之光具耐性。

在該醫藥組合物之一個實施例中，耐光性塗料為包含二氧化鈦之塗料。

在該醫藥組合物之另一實施例中，醫藥組合物係呈固體型錠劑形式。

在該醫藥組合物之另一實施例中，醫藥組合物係呈錠劑形式。

在該醫藥組合物之另一實施例中，醫藥組合物係呈膠囊形式。

在另一實施例中，醫藥組合物處於耐光性包裝中。在另一實施例中，耐光性包裝為不透明泡殼包裝或不透明高密度聚乙烯(HPDE)容器。

本發明進一步提供一種製備包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物的方法，其包含：使拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種醫藥學上可接受之載劑在低光環境中混合以形成醫藥組合物。

在該方法之一個實施例中，醫藥組合物進一步包含相對於拉喹莫德之量小於0.5重量%-量的N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺。

在該方法之一個實施例中，拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽與液體混合以形成溶液。

在該方法之另一實施例中，液體為水。

在該方法之另一實施例中，溶液與至少一種固體醫藥賦形劑組合以形成濕顆粒。

在該方法之另一實施例中，該方法進一步包含在低光環境中乾燥濕顆粒。

在該方法之另一實施例中，該方法進一步包含在低光環境中將乾燥顆粒壓製成錠劑。

在該方法之另一實施例中，該方法進一步包含在低光環境中將乾燥顆粒填入膠囊中。

在該方法之另一實施例中，低光環境為非透明容器內之環境或僅存在黃色螢光之環境。

本發明進一步提供一種製備包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑的經驗證醫藥組合物的方法，其包含：

a)獲得一批拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽；

b)使用適合之儀器測定該批料中N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺之量；及

c)只有當該批料經測定具有相對於拉喹莫德之量小於約0.50重量%之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺時，方由該批料製備醫藥組合物。

在該方法之一個實施例中，在步驟c)中，只有當該批料經測定具有相對於拉喹莫德之量小於約0.10重量%之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺時，方由該批料製備醫藥組合物。

在該方法之另一實施例中，在步驟c)中，只有當該批料經測定具有相對於拉喹莫德之量小於約0.05重量%之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺時，方由該批料製備醫藥組合物。

在該方法之另一實施例中，在步驟c)中，只有當該批料經測定具有相對於拉喹莫德之量小於約0.02重量%之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺時，方由該批料製備醫藥組合物。

本發明進一步提供一種製備包含拉喹莫德鈉之經包裝醫藥組合

物的方法，其包含：

a)獲得拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；

b)分析該醫藥組合物中N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺之存在；及

c)只有當相對於拉喹莫德之量N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺之含量小於約0.50重量%時，方將該醫藥組合物包裝於耐光性包裝中。

在該方法之一個實施例中，在步驟c)中，只有當相對於拉喹莫德之量N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺之含量小於約0.10重量%時，方將醫藥組合物包裝於耐光性包裝中。

在該方法之另一實施例中，在步驟c)中，只有當相對於拉喹莫德之量N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺之含量小於約0.05重量%時，方將醫藥組合物包裝於耐光性包裝中。

在該方法之另一實施例中，在步驟c)中，只有當相對於拉喹莫德之量N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺之含量小於約0.02重量%時，方將醫藥組合物包裝於耐光性包裝中。

在該方法之另一實施例中，耐光性包裝為泡殼包裝。在一個實施例中，泡殼包裝為不透明的。

在另一實施例中，耐光性包裝為不透明高密度聚乙烯(HPDE)容器。

本發明進一步提供一種分配包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑的經驗證醫藥組合物批料的方法，其包含：

a)獲得一批醫藥組合物；

b)用該批料之樣品進行穩定性測試；

c)在穩定性測試之後，藉由適合之儀器測定該批料之樣品中N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酸鹽的總量；

d)只有當在穩定性測試之後該批料之樣品經測定具有相對於拉喹莫德之量小於約0.50重量%之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酸鹽時，方驗證該批料之分配；及

e)分配經驗證之批料。

在該方法之一個實施例中，在步驟d)中，只有當在穩定性測試之後該批料之樣品經測定具有相對於拉喹莫德之量以小於約0.10重量%之量存在之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酸鹽時，方驗證該批料。

在該方法之另一實施例中，在步驟d)中，只有當在穩定性測試之後該批料之樣品經測定具有相對於拉喹莫德之量以小於約0.05重量%之量存在之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酸鹽時，方驗證該批料。

在該方法之另一實施例中，在步驟d)中，只有當在穩定性測試之後該批料之樣品經測定具有相對於拉喹莫德之量以小於約0.02重量%之量存在之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酸鹽時，方驗證該批料。

在該方法之另一實施例中，醫藥組合物包含為鈉鹽之拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽。

本發明進一步提供N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酸鹽或其鹽，其作為參考標準物用於偵測包含拉喹莫德或拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物中之痕量N-乙基-

N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺。

本發明進一步提供一種治療患者之多發性硬化之方法，其包含向患者投與對治療該患者之多發性硬化有效的量之本文所述之醫藥組合物。

本發明進一步提供本文所述之用於治療患者之多發性硬化的醫藥組合物。

本發明進一步提供一種密封包裝，其含有包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，其中該密封包裝為耐光性包裝。

在一個實施例中，耐光性包裝為不透明安瓿、不透明包裝袋、不透明泡殼包裝、不透明瓶、不透明罐、不透明紙箱、不透明圓筒、不透明缸、不透明袋狀物或不透明管。

在一實施例中，耐光性包裝為不透明泡殼包裝。在另一實施例中，不透明泡殼包裝包含鋁及鋁-銀之摻合物。在另一實施例中，不透明泡殼包裝包含鋁及聚(氯-三氟-乙烯)之摻合物。在另一實施例中，不透明泡殼包裝包含聚氯乙烯、聚乙烯、聚碳酸酯、聚偏二氯乙烯及乙烯乙烯醇中兩者或兩者以上之摻合物。

在一實施例中，耐光性包裝為不透明高密度聚乙烯(HPDE)容器。在一個實施例中，不透明高密度聚乙烯(HPDE)容器為不透明高密度聚乙烯(HPDE)瓶。在另一實施例中，不透明高密度聚乙烯(HPDE)瓶為蓋有防止兒童開啓之聚丙烯螺旋蓋之不透明高密度聚乙烯瓶，該等螺旋蓋配有二氧化矽乾燥劑插入物。在另一實施例中，不透明高密度聚乙烯(HPDE)瓶為蓋有具有鋁感應封口之防止兒童開啓之聚丙烯螺旋蓋的不透明高密度聚乙烯瓶。

本文所揭示之任何實施例均可與本發明之任何其他實施例組合。

本文所揭示之任何範圍意謂該範圍內之所有百分之一、十分之一及整數單位量特定地作為本發明之一部分而被揭示。因此，舉例而言，0.01 mg至50 mg意謂0.02、0.03……0.09；0.1、0.2……0.9；及1、2……49 mg單位量作為本發明之實施例包括在內。

化合物之特徵係指化合物所展現之任何品質，例如峰或滯留時間，如藉由 ^1H 核磁共振法、質譜法、紅外、紫外或螢光分光光度法、氣相層析、薄層層析、高效液相層析(HPLC)、元素分析、埃姆斯測試(Ames test)、溶解、穩定性所測定，及可藉由分析方法測定之任何其他品質。一旦已知化合物之特徵，即可使用該資訊來例如篩檢樣品中之該化合物或測試樣品中該化合物之存在。可藉由適合之設備(例如HPLC)來測定樣品中所存在之化合物的數量或重量百分比。

篩檢樣品中之化合物或測試樣品中化合物之存在時所用之分析方法的「偵測極限」為一臨限值，在該臨限值下不能藉由所用之分析方法偵測到樣品中之化合物。舉例而言，當前商業HPLC方法對於含有拉喹莫德之樣品中5-HLAQ之偵測極限相對於拉喹莫德之量為0.02重量%。

本發明亦意欲包括本文所揭示之化合物上出現之原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子數但不同質量數之彼等原子。作為一般實例但不具限制性，氫之同位素包括氕及氘。碳之同位素包括C-13及C-14。

應注意，在本申請案通篇中在結構中對碳之任何標示當在無其他標示的情況下使用時意欲表示碳之所有同位素，諸如 ^{12}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C 。此外，含有 ^{13}C 或 ^{14}C 之任何化合物可特定言之具有本文所揭示之任何該等化合物之結構。

亦應注意，在本申請案通篇中在結構中對氫之任何標示當在無其他標示的情況下使用時意欲表示氫之所有同位素，諸如 ^1H 、 ^2H 或

^3H 。此外，含有 ^2H 或 ^3H 之任何化合物可特定言之具有本文所揭示之任何該等化合物之結構。

同位素標記化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由與本文所揭示之實例中所描述之彼等方法類似的方法使用適當同位素標記試劑代替所用之非標記試劑來製備。

如本文所用，「低光環境」為實質上不存在波長為310-400 nm之光的环境。低光環境之一個實例為以非透明容器封閉之環境。低光環境之另一實例為使用黃色螢光代替標準螢光之環境。黃色螢光燈泡具有實質上限制310-400 nm波長範圍內之光的量的過濾器。

如本文所用，「耐光性」包裝或塗料為抑制光(特定言之螢光，更特定言之波長為310-400 nm之光)之透入的包裝或塗料。

如本文所用，「醫藥學上可接受之」載劑或賦形劑為適合用於人類及/或動物而不會產生不恰當的有害副作用(諸如毒性、刺激及過敏性反應)且與合理效益/風險比相匹配的載劑或賦形劑。

如本文所用，「原料藥」係指藥品中之活性成分，其在疾病之診斷、治癒、緩解、治療或預防中提供藥理學活性或其他直接作用，或影響人體或動物體之結構或任何功能。

如本文所用，「藥品」係指含有原料藥以及至少一種醫藥學上可接受之載劑的成品劑型。

如本文所用，「經分離」化合物為在肯定性分離作用之後自粗反應混合物分離出之化合物。分離作用必定涉及將該化合物與粗反應混合物之其他已知組分分離，且允許保留一些雜質、未知副產物及粗反應混合物中殘餘量之其他已知組分。純化為肯定性分離作用之一實例。

如本文所用，「不含」某一化學實體之組合物意謂若該組合物含有一定量之該化學實體，則該化學個體為在旨在藉由自該組合物中分

離該化學實體來純化該組合物之肯定性作用之後不能避免的化學實體。如本文所用，「不含」拉喹莫德或其鹽(若存在時)之組合物意謂拉喹莫德或其鹽以重量計相對於5-HLAQ之量為少數組分。

如本文所用，「穩定性測試」係指以特定時間間隔且在各種環境條件(例如溫度及濕度)下進行以得知藥品在其指定存放期期間是否降解且達至何種程度之測試。測試之特定條件及時間為促成藥品在其存放期中預期可遇到之狀況的條件及時間。舉例而言，成品藥物之穩定性測試的詳細要求整理於21 C.F.R. §211.166中，其全部內容據此以引用的方式併入。

如本文所用，「約」在可量測數值之情況下意謂該數值在用於量測之分析方法的標準誤差內。

劑量單元可包含單一化合物或其化合物之混合物。可製備口服劑型之劑量單元，諸如錠劑、膠囊、丸劑、粉末及顆粒。

拉喹莫德及其鹽可與相對於預定投藥形式適當選擇且與習知醫藥慣例一致的適合之醫藥稀釋劑、增量劑、賦形劑或載劑(在本文中統稱為醫藥學上可接受之載劑)混合投與。該單元較佳呈適合於口服投藥之形式。拉喹莫德及其鹽可單獨投與，但通常與醫藥學上可接受之載劑混合，且以錠劑或膠囊、脂質體或聚結粉末之形式共投與。適合之固體載劑之實例包括乳糖、蔗糖、明膠及瓊脂。膠囊或錠劑可容易地加以調配且可使其易於吞咽或咀嚼；其他固體形式包括顆粒及散裝粉末。錠劑可含有適合之黏合劑、潤滑劑、崩解劑、著色劑、調味劑、引流劑及融化劑。舉例而言，對於呈錠劑或膠囊之劑量單元形式之口服投藥，活性藥物組分可與口服、無毒、醫藥學上可接受之惰性載劑組合，該惰性載劑諸如為乳糖、明膠、瓊脂、澱粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纖維素、磷酸氫鈣、硫酸鈣、甘露醇、山梨醇及其類似物。適合之黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米

澱粉、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃耆膠或海藻酸鈉)、聚維酮、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及其類似物。用於此等劑型中之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、硬脂酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉、滑石及其類似物。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠、交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉及其類似物。

可用於調配本發明之口服劑型的技術、醫藥學上可接受之載劑及賦形劑之特定實例描述於例如美國專利申請公開案第2005/0192315號、PCT國際申請公開案第WO 2005/074899號、第WO 2007/047863號及第WO 2007/146248號中，該等文獻之內容以引用之方式併入本文中。

用於製備適用於本發明之劑型的一般技術及組合物描述於以下參考文獻中：7 Modern Pharmaceutics, 第9章及第10章 (Banker & Rhodes, 編者, 1979)；Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman等人, 1981)；Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 第2版 (1976)；Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版 (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985)；Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, 編, 1992)；Advances in Pharmaceutical Sciences第7卷. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, 編, 1995)；Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 系列 36 (James McGinity, 編, 1989)；Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 第61卷 (Alain Rolland, 編, 1993)；Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology；J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G.

Wilson, 編) ; Modern Pharmaceuticals Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 第40卷 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, 編)。此等參考文獻據此以全文引用之方式併入本申請案中。

參考以下實驗細節將更好地理解本發明，但熟習此項技術者將容易瞭解，特定實驗細節僅為本發明之例證，在隨附申請專利範圍中對本發明有更全面的描述。

實驗細節：

實例1：在拉喹莫德溶液之光曝露中形成5-HLAQ

使各種形式之拉喹莫德曝露於如下文所指定之光。使用HPLC測定5-HLAQ之存在。

表1

光源	拉喹莫德介質	5-HLAQ*之存在 (wt%)
光室310-400 nm(約8小時)	1 mg/ml於0.02 M NaOH中	33
光室310-400 nm(約8小時)	0.05 mg/ml於0.02 M NaOH中	71
光室310-400 nm(約8小時)	0.05 mg/ml於0.02 M HCl中	1.5
日光室(5分鐘)	0.09 mg/ml水溶液	11.8
日光室(5分鐘)	濕顆粒** 0.2 mg/ml	17.2
日光室(20分鐘)	經研磨顆粒***	2.6

* 5-HLAQ之wt%為在施加光降解之前相對於拉喹莫德量之重量百分比。

** 如下製備濕顆粒：1)將所需之葡甲胺總量之90%與甘露醇在高剪切粒化混合器中混合30秒，2)將所需之葡甲胺總量之10%、拉喹莫德鈉之溶液及純化水在混合器中混合直至溶解，且3)將2)之溶液添加至高剪切粒化混合器之內容物中並混合。

*** 如下製備經研磨顆粒：將濕顆粒在流化床乾燥器中於50℃之入口溫度下乾燥，接著使用0.8 mm篩網將包含拉喹莫德鈉、葡甲胺及甘露醇之乾燥顆粒篩磨，且與硬脂醯反丁烯二酸鈉摻合。

討論：

表1中之結果顯示曝露於包括螢光或日光之光源均可使拉喹莫德鈉(無論呈溶解狀態、呈固體粉末形式或顆粒形式)轉化成5-HLAQ。拉喹莫德鈉之溶液(水溶液與非水溶液)比固體形式更易進行此轉化。

因此，當製備拉喹莫德組合物時，涵蓋以下所列之一或多個步驟以避免形成5-HLAQ：

1.在不含光之環境或低光環境中將拉喹莫德或其鹽與水或其他溶劑組合。

2.在不含光之環境或低光環境中將拉喹莫德或其鹽之溶液與醫藥學上可接受之賦形劑混合。

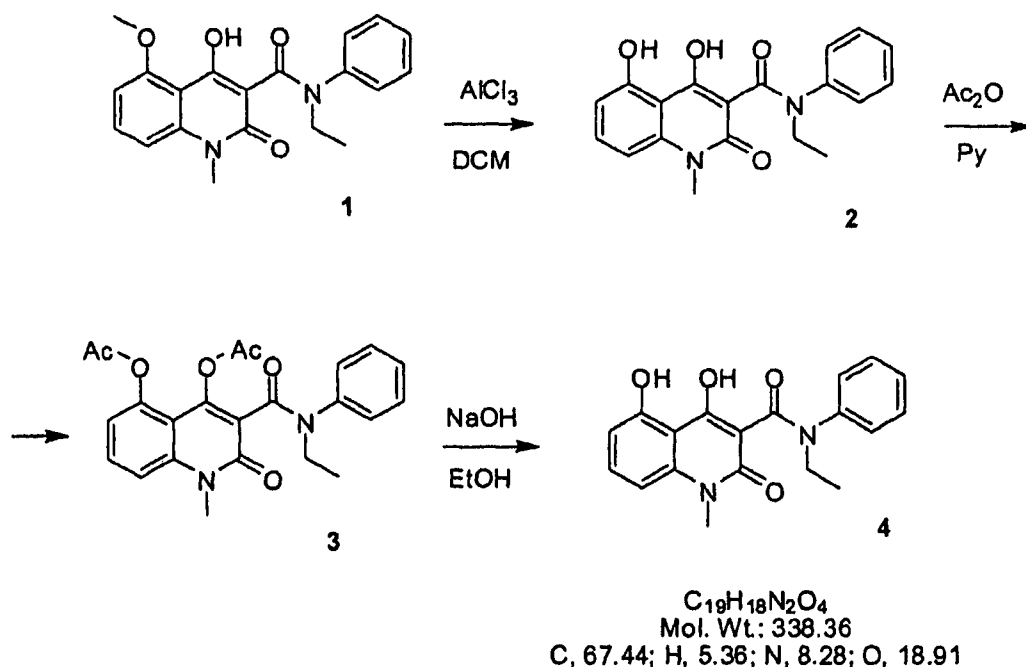
3.在不含光之環境或低光環境中使用「黃光」代替標準光照來製造拉喹莫德藥品。

4.當製造拉喹莫德藥品時，限制包含拉喹莫德或其鹽之溶液曝露於螢光。

5.當拉喹莫德酸轉化成包括拉喹莫德鈉之拉喹莫德之鹽時限制拉喹莫德酸曝露於光。

6.以抑制光透入之塗料塗佈醫藥調配物。若著色塗料或含二氧化鈦之塗料可防止光透入，則亦可使用著色塗料或含二氧化鈦之塗料。

實例2：N-乙基-4,5-二羥基-1-甲基-2-酮基-N-苯基-1,2-二氫喹啉-3-羥醯胺之合成及純化



根據Journal of Medicinal Chemistry(2004), 47(8), 2075-2088製備5-MeO-LAQ(N-乙基-4-羥基-5-甲氧基-1-甲基-2-酮基-N-苯基-1,2-二氫喹啉-3-羥醯胺，化合物1)。

將化合物1(12.0 g, 0.034 mol)溶解於二氯甲烷(DCM, 240 ml)中且在0-5℃下冷卻。添加AlCl₃(12.0 g)且在0-5℃下攪拌反應混合物0.5小時，隨後在室溫下攪拌7小時。在30℃(水浴)下將溶液蒸發至乾燥且添加水(300 ml)。將所獲得灰色固體過濾，用1 N HCl(100 ml)洗滌並在真空烘箱中在30℃下乾燥。產量：14.5 g化合物2(粗標題化合物)。

亦可在適合條件下使用除在二氫喹啉環之位置5處的取代基外與化合物1具有相同化學結構的化合物來製備5-HLAQ。可根據Journal of Medicinal Chemistry(2004), 47(8), 2075-2088製備該等化合物。

粗標題化合物之乙醯化：

向來自先前步驟之粗標題化合物(14.5 g)於吡啶(100 ml)中之溶液中添加乙酸酐(40 ml)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。蒸發吡啶至乾燥且將殘餘油狀物溶解於DCM(300 ml)中。依次用1 N HCl(200 ml)

及水(200 ml×2)洗滌有機溶液。使用1% MeOH於DCM中之移動相藉由矽膠急驟層析來純化粗化合物3(二乙酸3-(乙基(苯基)胺甲醯基)-1-甲基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-4,5-二酯)(15.5 g)。產量：10.2 g之化合物3(對於兩個步驟而言，產率為71%)。

化合物3之水解及純化以形成純化標題化合物：

向懸浮於EtOH(130 ml)中之5.6 g(0.013 mol)化合物3中添加1 N NaOH溶液(190 ml)。攪拌反應混合物40 min且蒸發EtOH(約150 ml)。用5 N HCl酸化殘餘物直至pH=1-2且過濾白色固體，用水洗滌並乾燥。

產量：4.3 g之呈白色固體之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺，化合物4(98%產率，藉由HPLC純度>99%)。

藉由NMR、MS及EA檢驗身分及純度。

討論：

N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺(5-HLAQ)在大多數有機溶劑以及酸性水溶液條件下為不穩定的。因此，常用純化方法極其困難。二-乙酸酯衍生物化合物3隨後僅進行鹼性水解、酸性沈澱及快速過濾為純化材料之優良方式。

該合成使得能夠使用5-HLAQ作為定量包含5-HLAQ及拉喹莫德之樣品中之5-HLAQ的標準。

實例3：包含拉喹莫德鈉之調配物的製造

根據以下所述程序製造膠囊，該等膠囊對應於每膠囊0.3 mg拉喹莫德酸(0.32 mg拉喹莫德鈉、151.08 mg甘露醇USP、5.0 mg葡甲胺USP、1.6 mg硬脂醯反丁烯二酸鈉NF)及每膠囊0.6 mg拉喹莫德酸(0.64 mg拉喹莫德鈉、302.16 mg甘露醇USP、10.0 mg葡甲胺USP、3.2 mg硬脂醯反丁烯二酸鈉NF)：

1.在高剪切粒化混合器中，在唯一光源為黃色螢光燈之空間中將所需葡甲胺總量之90%與甘露醇混合30秒。

2.在混合器中，在唯一光源為黃色螢光燈之空間中，將所需葡甲胺總量之10%、拉喹莫德鈉溶液及純化水混合直至溶解。

3.在唯一光源為黃色螢光燈之空間中，將步驟2之溶液添加至步驟1之高剪切粒化混合器之內容物中以形成適合之顆粒。

4.在唯一光源為黃色螢光燈之空間中，在流化床乾燥器中乾燥顆粒，其中入口及出口空氣溫度分別為50℃及40℃。

5.在唯一光源為黃色螢光燈之空間中，使用0.8 mm篩網篩磨乾燥顆粒，且將其與硬脂鹽反丁烯二酸鈉摻合。

6.在一無光封閉環境中，將步驟5之混合物填入3號硬明膠膠囊(0.3 mL體積)(針對0.3 mg拉喹莫德酸劑量)及1號硬明膠膠囊(0.5 mL體積)(針對0.6 mg拉喹莫德酸劑量)中。

討論：

實例3表明在商業規模製造中，可在低光環境中製備具有不可偵測含量之5-HLAQ的拉喹莫德原料藥。

實例4：拉喹莫德鈉原料藥之製造

製造四批拉喹莫德鈉原料藥。此等批次之雜質含量的規格不超過(NMT)總雜質之1.0%且對於任何單一雜質而言小於(LT)0.05%。在分析期間，對樣品溶液提供不充分光保護。其結果為，四批中三批之5-HLAQ含量經量測超過規格(5-HLAQ含量為0.04%、0.11%、0.06%及0.05%)。

在各種製造設施中製造另外十二批拉喹莫德鈉原料藥。在分析期間，對樣品溶液提供充分光保護。此等批次之5-HLAQ含量的規格為NMT 0.1%。所有十二批均滿足規格(一批之5-HLAQ含量小於0.05，其餘批次之5-HLAQ含量小於0.02，即低於偵測極限)。

實例5：拉喹莫德鈉藥品之製造

在各種製造設施中製造具有各種強度之二十六批拉喹莫德鈉藥品。下表2展示各批次之5-HLAQ含量。

表2：

批號	藥品	5-HLAQ含量 (%)
		規格NMT 0.5
1	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
2	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
3	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
4	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
5	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
6	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
7	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
8	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
9	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
10	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
11	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
12	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
13	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
14	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
15	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
16	喹莫德鈉0.6 mg膠囊	<0.02*
16	喹莫德鈉0.3 mg膠囊	<0.02*
17	喹莫德鈉0.3 mg膠囊	<0.02*
18	喹莫德鈉0.3 mg膠囊	<0.02*
19	喹莫德鈉0.3 mg膠囊	<0.02*
20	喹莫德鈉0.3 mg膠囊	0.1*
21	喹莫德鈉0.05 mg錠劑	<0.1**
22	喹莫德鈉0.25 mg錠劑	<0.1**
23	喹莫德鈉0.3 mg錠劑	<0.03**
24	喹莫德鈉0.3 mg錠劑	0.030**
25	喹莫德鈉0.3 mg錠劑	0.030**
26	喹莫德鈉0.3 mg錠劑	0.030**

* 規格NMT 0.5

** 規格NMT 0.1

實例4及5之討論

實例4及5表明所製備之各批拉喹莫德原料藥及拉喹莫德藥品可一致地滿足5-HLAQ含量之規格。

實例6：拉喹莫德0.6 mg白色不透明膠囊光降解研究

此研究之目的為檢驗拉喹莫德0.6 mg白色不透明膠囊在玻璃培養皿(皮氏培養皿(Petri dish))中曝露於人造日光之後與在由鋁箔覆蓋之玻璃培養皿中相比的光降解。

材料及方法

將白色不透明膠囊殼用0.6 mg拉喹莫德鈉填充，且於兩個皮氏培養皿中置放於光穩定性腔室中，一個培養皿打開且一個由鋁箔覆蓋。使膠囊曝露於以下條件：

- 1.冷白色螢光燈，11天，25°C /60% RH下。
- 2.近UV螢光燈，5天，25°C /60% RH下。

結果

曝露於人造日光並不影響膠囊主體及內容物之外觀。在非極性HPLC系統中,開放培養皿中拉喹莫德之主要降解產物僅出現在RRT 1.41處。

極性HPLC系統之測試結果展示於下表3中：

表3：

			極性系統中所偵測到之降解產物，以面積百分比計	
	溶解%	分析%	5-HLAQ	總計
時間為零	99	99.6	<0.03	<0.05
鋁箔覆蓋培養皿	98	101.0	<0.03	<0.05
開放培養皿	74	76.0	2.1	16.0

結論及結果

基於表3中所示結果，可推斷曝露於人造日光之拉喹莫德0.6 mg白色不透明膠囊對光敏感且由白色不透明明膠膠囊提供之藥品保護不

夠。

實例7：拉啞莫德0.6 mg膠囊-泡殼包裝材料對光降解之影響

此研究之目的為檢驗包裝於各種材料之泡殼中的拉啞莫德鈉膠囊(0.6 mg)之光降解。

材料及方法

將一批拉啞莫德鈉膠囊(0.6 mg/膠囊)包裝於四種不同類型之泡殼中：PVC/AC/PVDC/PVLE/P058 504 142(透明)、PVC/PE-EVOH/AC (A 300) G03 140 MM(透明)、A-/PVC/PE-EVOH/AC-PC(不透明)及KPMAX WH(不透明)。對照物為未曝露於日光之HDPE 50cc DUMA™瓶中之相同批料。

結果

結果展示於表4中。

曝露於日光影響透明泡殼包裝中之拉啞莫德膠囊之外觀以及顆粒之外觀。

非極性HPLC系統中未偵測到出現降解產物。然而，在極性HPLC系統中出現降解產物。

表4：

包裝材料	泡殼包裝之外觀	顆粒之外觀	分析	5-HLAQ
PVC/AC/PVDC/PVLE/P058 504 142 (透明)	強烈著色為金棕色	黃色粉末	53.0%	1.8%
PVC/PE-EVOH/AC (A 300) G03 140 MM (透明)	著色為金棕色	深黃色粉末	38.6%	2.5%
A-/PVC/PE-EVOH/AC-PC (不透明)	未改變	白色粉末	94.7%	0.28%
KPMAX WH (不透明)	未改變	白色粉末	99.1%	0.07%
對照物	N/A	白色粉末	98.3%	

結論及結果

拉啞莫德對光敏感。與透明泡殼相比，不透明泡殼為拉啞莫德提供針對光降解的較佳保護。

實例8：各種包裝中之拉啞莫德0.6 mg膠囊之光穩定性

概述

此部分中所概述之研究評估拉啞莫德0.6 mg膠囊在即刻包裝外部曝露於光後及當以若干即刻包裝組態包裝時的穩定性。研究結果表明當在即刻包裝外部直接曝露於光時，拉啞莫德0.6 mg膠囊藥品不穩定。相比之下，當拉啞莫德0.6 mg膠囊藥品包裝於所測試之即刻容器閉合系統(三種類型之具有防止兒童開啓之蓋的HDPE瓶及鋁/鋁泡殼)中時，當直接曝露於光時其具光穩定性。進行光穩定性研究且所有測試包裝組態之所有分析參數均完全處於藥品規格極限內。可推斷可認為三種類型之具有防止兒童開啓之蓋的HDPE瓶及鋁/鋁泡殼為用於保護拉啞莫德0.6 mg膠囊不受光影響之適當且適合之容器閉合系統。

程序

在所進行兩種光穩定性研究之每一者中，各測試包裝組態係直接曝露於人造日光或包裹在鋁箔中作為「黑暗對照」以消除光之加熱作用的可能影響。將測試容器閉合系統曝露於冷白色螢光燈(約5 KLUX)持續11天(264小時)，隨後曝露於近紫外(UV)光再持續5天(120小時)。曝露極限展示於下表5中：

表5：

光源	量小曝露極限	曝露時間
冷白色螢光燈	1.2百萬勒克司小時	11天
近UV螢光燈	200瓦特小時/平方公尺	5天

整個光穩定性研究係在25℃下及60%相對濕度(RH)條件下進行。所有上述樣品曝露於冷白色螢光燈(光量為約5 Klux/h)持續11天，同時藉由使用經校準之勒克司計監視曝露。接著，使置於氣候穩定性腔

室之各個擱板上的於1 cm石英UV檢測池(兩個檢測池未用鋁箔包裹而兩個檢測池用鋁箔包裹用作對照)中之所有樣品以及奎寧曝光測定溶液曝露於近UV螢光燈持續5天。其後，在400 nm下量測各擱板上之曝光測定溶液及其包裹對照溶液之吸光度，以確保各擱板上之未包裹曝光測定溶液與其包裹對照之間的吸光度變化不小於0.5。

出於此目的，將曝光測定溶液(包裹及未包裹)自穩定性腔室中移出，在耐光性容器中轉移至分析實驗室中且對其進行UV測試。對各樣品類型以及其對照樣進行有關分析、溶解、雜質、水含量及外觀的測試。

研究1

第一研究測試當藥品在其即刻包裝外部曝露於光時其是否具光穩定性。亦如下測試包裝於透明及不透明泡殼中之膠囊的光穩定性：

- 1.閉合透明石英培養皿中之未包裝膠囊。將膠囊插入石英培養皿中，以其彼此不觸摸之方式形成一層膠囊。
- 2.每一卡板含有10個膠囊之透明鋁/Aclar®(KPMAX®)泡殼包裝。
- 3.每一卡板含有10個膠囊之白色不透明鋁/Aclar®(KPMAX®)泡殼包裝。

研究2

第二光穩定性研究測試包裝於各種即刻容器閉合系統中之拉啞莫德0.6 mg膠囊之針對光的保護：

容器系統1：白色50 cc圓形不透明高密度聚乙烯容器(DUMA™系統)，其蓋有防止兒童開啓之白色圓形聚丙烯螺旋蓋，該等螺旋蓋配有二氧化矽乾燥劑插入物。瓶中填充有30個膠囊且含有定位於膠囊與蓋之間的棉絨。

容器系統2：白色100 cc圓形不透明高密度聚乙烯容器(DUMA™系統)，其蓋有防止兒童開啓之白色圓形聚丙烯螺旋蓋，該等螺旋蓋

配有二氧化矽乾燥劑插入物。瓶中填充有90個膠囊且含有定位於膠囊與蓋之間的棉絨。

容器系統3：白色60 cc圓形不透明高密度聚乙烯容器，其蓋有具有鋁感應封口之防止兒童開啓之白色圓形聚丙烯螺旋蓋。瓶中填充有30個膠囊且亦含有二氧化矽除濕盒及定位於膠囊與蓋之間的棉絨。

容器系統4：每一卡板含有7個膠囊的鋁-銀/鋁軟泡殼包裝。

結論及結果

研究1及2之結果概述於下表6中：

組態	時間間隔	分析	5-HLAQ含量	總極性 KDD**
		規格： 95.0-105.0%	規格： NMT 0.5%	規格： NMT 2.0%
未包裝膠囊 (石英培養皿)	時間為零	96.8	<0.02	<0.05
	覆蓋*	99.7	<0.02	0.06
	未覆蓋*	78.7	1.6	11.8
透明KPMA	時間為零	99.0	<0.02	<0.05
	覆蓋*	98.8	<0.02	<0.05
	未覆蓋*	76.7	2.3	13.1
不透明KPMAX	時間為零	101.1	<0.02	<0.05
	覆蓋*	98.6	<0.02	<0.05
	未覆蓋*	98.9	<0.02	<0.05
容器系統1	時間為零	99.0	<0.02	<0.05
	覆蓋*	98.8	<0.02	<0.05
	未覆蓋*	99.8	<0.02	<0.05
容器系統2	時間為零	99.9	<0.02	<0.05
	覆蓋*	100.1	<0.02	0.05
	未覆蓋*	99.7	<0.02	<0.05
容器系統3	時間為零	100.0	<0.02	<0.05
	覆蓋*	99.9	<0.02	<0.05
	未覆蓋*	100.2	<0.02	<0.05
容器系統4	時間為零	100.5	<0.02	<0.05
	覆蓋*	99.0	<0.02	<0.05
	未覆蓋*	100.1	<0.02	<0.05

表6

*覆蓋或未覆蓋鋁箔且曝露於冷白色螢光燈持續11天，隨後曝露

於近UV螢光燈持續5天。

****雜質/降解產物測定**

當未包裝膠囊曝露於光時觀測到規格以外(OOS)之分析結果78.1。另外，5-HLAQ極性雜質含量觀測值為OOS且總極性雜質含量為11.8%。透明KPMAX泡殼曝露於光得到與未包裝膠囊之彼等結果極類似之結果。相比之下，未曝露於光之黑暗對照樣品(用鋁包裹之石英培養皿及用鋁包裹之透明KPMAX泡殼)之結果為可接受的且完全處於規格結果內。另外，白色不透明KPMAX泡殼(直接曝露於光之對照樣與樣品)得到令人滿意的完全處於藥品規格內的結果。

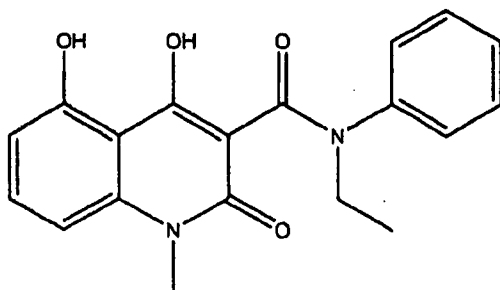
研究1之結果表明藥品在其即刻包裝外部不具光穩定性，且當選擇適當容器閉合系統時應考慮保護其不受光影響。在研究2中，當曝露於光時，在不同包裝組態之間在分析溶解、水含量、外觀、雜質形成及光穩定性方面未觀測到顯著差異。另外，對於所測試之所有即刻組態而言，時間為零與光穩定性時間間隔結束時之間的光穩定性結果及曝露與黑暗對照結果之間不存在差異。

【符號說明】

(無)

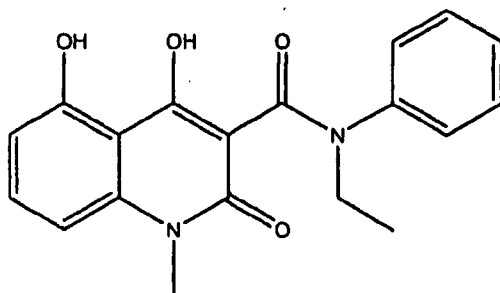
申請專利範圍

1. 一種經分離化合物，其具有以下結構：



或其鹽。

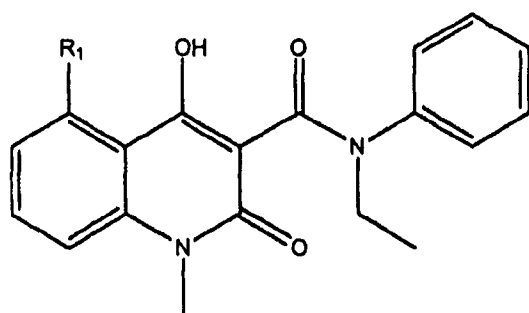
2. 一種組合物，其包含具有以下結構之化合物：



或其鹽，

其中該組合物不含拉喹莫德(laquininmod)或其鹽。

3. 一種製備N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺之方法，其包含使具有以下結構之化合物：



其中R₁為甲基、乙基、鹵素、MeO-、EtO-、-CF₃、pF-PhO-、MeS-、-NO₂或-N(CH₃)₂，

與氧化劑反應(當R₁為甲基、乙基或-CF₃時)；

與鹼反應(當R₁為鹵素時)；或

與路易斯酸(Lewis acid)反應(當R₁為MeO-、EtO-或pF-PhO-、

MeS-、-NO₂或-N(CH₃)₂時)。

4. 如請求項3之方法，其中R₁為MeO-。
5. 如請求項3或4之方法，其中該路易斯酸為AlCl₃。
6. 如請求項3至5中任一項之方法，其中溶劑為無水溶劑。
7. 一種純化N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺之方法，其包含以下步驟：
 - a)使N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺與酸酐在第一溶劑中反應；
 - b)自步驟a)之反應混合物中移除該第一溶劑，得到殘餘油狀物；
 - c)將該殘餘油狀物溶解於第二溶劑中；
 - d)向步驟c)之溶液中添加鹼性溶液；
 - e)自步驟d)之反應混合物中獲得經純化N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺。
8. 如請求項7之方法，其中該酸酐為乙酸酐。
9. 如請求項7或8之方法，其中該第一溶劑為乙酸酐。
10. 如請求項7至9中任一項之方法，其中該第二溶劑為二氯甲烷。
11. 如請求項7至10中任一項之方法，其中該鹼性溶液為NaOH溶液。
12. 一種醫藥組合物，其包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺或其鹽，其中基於利用HPLC方法之測定，N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺以相對於拉喹莫德之量大於約0.02重量%且小於約0.50重量%之量存在於該組合物中。
13. 如請求項12之醫藥組合物，其中該組合物中N-乙基-N-苯基-1,2-

二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酸之量相對於拉喹莫德之量小於約0.10重量%。

14. 如請求項12或13之醫藥組合物，其中N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酸之總量相對於拉喹莫德之量大於約0.05重量%。
15. 如請求項12至14中任一項之醫藥組合物，其包含為鈉鹽之拉喹莫德的醫藥學上可接受之鹽。
16. 如請求項12至15中任一項之醫藥組合物，其進一步包含至少一種醫藥學上可接受之載劑。
17. 如請求項16之醫藥組合物，其中該至少一種醫藥學上可接受之載劑為硬脂酸鎂。
18. 如請求項12至17中任一項之醫藥組合物，其呈膠囊形式。
19. 如請求項12至17中任一項之醫藥組合物，其呈錠劑形式。
20. 如請求項19之醫藥組合物，其中該錠劑經耐光性塗料塗佈。
21. 如請求項20之醫藥組合物，其中該耐光性塗料為包含二氧化鈦之塗料。
22. 一種醫藥組合物，其包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽、至少一種醫藥學上可接受之載劑及耐光性塗料，其中該塗料對波長在310-400 nm範圍內之光具耐性。
23. 如請求項22之醫藥組合物，其中該耐光性塗料為包含二氧化鈦之塗料。
24. 如請求項22或23之醫藥組合物，其為固體醫藥組合物。
25. 如請求項22至24中任一項之醫藥組合物，其呈錠劑形式。
26. 如請求項22至24中任一項之醫藥組合物，其呈膠囊形式。
27. 如請求項12至27中任一項之醫藥組合物，其處於耐光性包裝中。

28. 如請求項27之醫藥組合物，其中該耐光性包裝為不透明泡殼包裝或不透明高密度聚乙烯(HPDE)容器。
29. 一種製備包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物的方法，其包含：使拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種醫藥學上可接受之載劑在低光環境中混合以形成該醫藥組合物。
30. 如請求項29之方法，其中該醫藥組合物進一步包含相對於拉喹莫德之量小於0.5重量%-之量的N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺。
31. 如請求項29或30之方法，其中該拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽與液體混合以形成溶液。
32. 如請求項31之方法，其中該液體為水。
33. 如請求項31或32之方法，其中該溶液與至少一種固體醫藥賦形劑組合以形成濕顆粒。
34. 如請求項33之方法，其進一步包含在低光環境中乾燥該濕顆粒。
35. 如請求項34之方法，其進一步包含在低光環境中將該乾燥顆粒壓製成錠劑。
36. 如請求項34之方法，其進一步包含在低光環境中將該乾燥顆粒填充至膠囊中。
37. 如請求項34至36中任一項之方法，其中該低光環境為非透明容器內之環境或僅存在黃色螢光之環境。
38. 一種製備包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑的經驗證醫藥組合物的方法，其包含：
 - a)獲得一批拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽；
 - b)使用適合之儀器測定該批料中N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-



二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺之量；及

c)只有當該批料經測定具有相對於拉喹莫德之量小於約0.50重量%之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺時，方由該批料製備該醫藥組合物。

39. 如請求項38之方法，其中在步驟c)中，只有當該批料經測定具有相對於拉喹莫德之量小於約0.10重量%之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺時，方由該批料製備該醫藥組合物。
40. 如請求項39之方法，其中在步驟c)中，只有當該批料經測定具有相對於拉喹莫德之量小於約0.05重量%之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺時，方由該批料製備該醫藥組合物。
41. 如請求項40之方法，其中在步驟c)中，只有當該批料經測定具有相對於拉喹莫德之量小於約0.02重量%之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺時，方由該批料製備該醫藥組合物。
42. 一種製備包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽的經包裝醫藥組合物之方法，其包含：
 - a)獲得拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物；
 - b)分析該醫藥組合物中N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺之存在；及
 - c)只有當相對於拉喹莫德之量N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧酰胺之含量小於約0.50重量%時，方將該醫藥組合物包裝於耐光性包裝中。
43. 如請求項42之方法，其中在步驟c)中，只有當相對於拉喹莫德之量N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧

醯胺之含量小於約0.10重量%時，方將該醫藥組合物包裝於耐光性包裝中。

44. 如請求項43之方法，其中在步驟c)中，只有當相對於拉喹莫德之量N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺之含量小於約0.05重量%時，方將該醫藥組合物包裝於耐光性包裝中。
45. 如請求項44之方法，其中在步驟c)中，只有當相對於拉喹莫德之量N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺之含量小於約0.02重量%時，方將該醫藥組合物包裝於耐光性包裝中。
46. 如請求項42至45中任一項之方法，其中該耐光性包裝為泡殼包裝。
47. 如請求項46之方法，其中該泡殼包裝為不透明的。
48. 如請求項42至45中任一項之方法，其中該耐光性包裝為不透明高密度聚乙烯(HPDE)容器。
49. 一種分配包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑的經驗證醫藥組合物批料的方法，其包含：
 - a)獲得一批該醫藥組合物；
 - b)用該批料之樣品進行穩定性測試；
 - c)在穩定性測試之後，藉由適合之儀器測定該批料之樣品中N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺的總量；
 - d)只有當在穩定性測試之後該批料之樣品經測定具有相對於拉喹莫德之量小於約0.50重量%之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺時，方驗證該批料之分配；及

e)分配該經驗證批料。

50. 如請求項49之方法，其中在步驟d)中，只有當在穩定性測試之後該批料之樣品經測定具有相對於拉喹莫德之量以小於約0.10重量%之量存在之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺時，方驗證該批料。
51. 如請求項50之方法，其中在步驟d)中，只有當在穩定性測試之後該批料之樣品經測定具有相對於拉喹莫德之量以小於約0.05重量%之量存在之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺時，方驗證該批料。
52. 如請求項51之方法，其中在步驟d)中，只有當在穩定性測試之後該批料之樣品經測定具有相對於拉喹莫德之量以小於約0.02重量%之量存在之N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺時，方驗證該批料。
53. 如請求項49至52中任一項之方法，其中該醫藥組合物包含為鈉鹽之拉喹莫德的醫藥學上可接受之鹽。
54. 一種N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺或其鹽，其係作為參考標準物用於偵測包含拉喹莫德或拉喹莫德之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物中之痕量N-乙基-N-苯基-1,2-二氫-4,5-二-羥基-1-甲基-2-酮基-3-喹啉羧醯胺。
55. 一種治療患者之多發性硬化的方法，其包含向該患者投與對治療該患者之多發性硬化有效的量之如請求項12至26中任一項之醫藥組合物。
56. 如請求項12至26中任一項之醫藥組合物，其係用於治療患者之多發性硬化。
57. 一種密封包裝，其含有包含拉喹莫德或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，其中該密封

包裝為耐光性包裝。

58. 如請求項57之密封包裝，其中該耐光性包裝為不透明安瓿、不透明包袋、不透明泡殼包裝、不透明瓶、不透明罐、不透明紙箱、不透明圓筒、不透明缸、不透明袋狀物或不透明管。
59. 如請求項57之密封包裝，其中該耐光性包裝為不透明泡殼包裝或不透明高密度聚乙烯(HPDE)容器。
60. 如請求項59之密封包裝，其中該不透明泡殼包裝包含鋁及鋁-銀之摻合物。
61. 如請求項59之密封包裝，其中該不透明泡殼包裝包含鋁及聚(氯-三氟-乙烯)之摻合物。
62. 如請求項59之密封包裝，其中該不透明泡殼包裝包含聚氯乙烯、聚乙烯、聚碳酸酯、聚偏二氯乙烯及乙烯乙烯醇中兩者或兩者以上之摻合物。
63. 如請求項59之密封包裝，其中該不透明高密度聚乙烯(HPDE)容器為不透明高密度聚乙烯(HPDE)瓶。
64. 如請求項63之密封包裝，其中該不透明高密度聚乙烯(HPDE)瓶為蓋有防止兒童開啓之聚丙烯螺旋蓋之不透明高密度聚乙烯瓶，該等螺旋蓋配有二氧化矽乾燥劑插入物。
65. 如請求項63之密封包裝，其中該不透明高密度聚乙烯(HPDE)瓶為蓋有具有鋁感應封口之防止兒童開啓之聚丙烯螺旋蓋的不透明高密度聚乙烯瓶。