

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6215238号
(P6215238)

(45) 発行日 平成29年10月18日(2017.10.18)

(24) 登録日 平成29年9月29日(2017.9.29)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 215/56	(2006.01)	C 07 D 215/56	C S P
A61P 25/00	(2006.01)	A 61 P 25/00	
A61K 31/4704	(2006.01)	A 61 K 31/4704	
A61K 9/28	(2006.01)	A 61 K 9/28	
A61K 9/48	(2006.01)	A 61 K 9/48	

請求項の数 24 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-557840 (P2014-557840)
 (86) (22) 出願日 平成25年2月15日 (2013.2.15)
 (65) 公表番号 特表2015-509941 (P2015-509941A)
 (43) 公表日 平成27年4月2日 (2015.4.2)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2013/026476
 (87) 國際公開番号 WO2013/123419
 (87) 國際公開日 平成25年8月22日 (2013.8.22)
 審査請求日 平成28年2月15日 (2016.2.15)
 (31) 優先権主張番号 61/599,680
 (32) 優先日 平成24年2月16日 (2012.2.16)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 501079705
 テバ ファーマシューティカル インダストリーズ リミテッド
 イスラエル国、49131 ペターティクバ、ピー、オー、ボックス 3190,
 バーゼル ストリート 5
 (74) 代理人 100108855
 弁理士 蔵田 昌俊
 (74) 代理人 100103034
 弁理士 野河 信久
 (72) 発明者 イオフェ、ブラディミル
 イスラエル国、44430 クファー・サバ、ダビドーハーメレチ・ストリート 1
 3/2

最終頁に続く

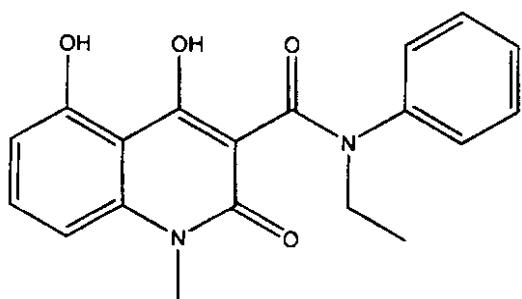
(54) 【発明の名称】 N—エチル-N—フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミド、その製剤、および使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造式を有する単離化合物またはその塩。

【化 1】

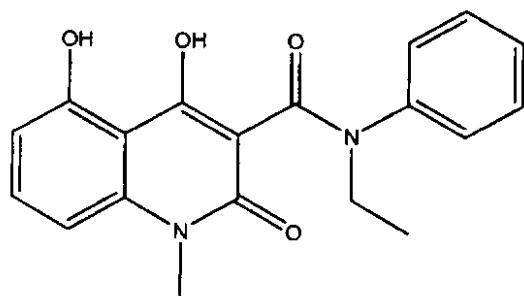


10

【請求項 2】

以下の構造式を有する化合物またはその塩を含む組成物であって、前記組成物がラキニモドまたはその塩を含まない組成物。

【化2】

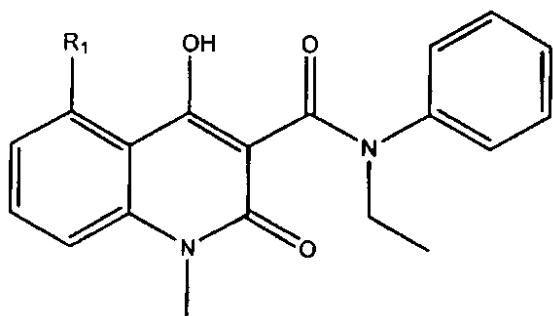


10

【請求項3】

N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを調製するための方法であって、以下の構造式を有する化合物：

【化3】



20

[式中、R₁は、メチル、エチル、ハロゲン、MeO-、EtO-、-CF₃、pF-PHO-、MeS-、-NO₂、または-N(CH₃)₂である]を、R₁がメチル、エチル、または-CF₃である場合には、酸化試薬と；R₁がハロゲンである場合には、塩基と；またはR₁がMeO-、EtO-もしくはpF-PHO-、MeS-、-NO₂、もしくは-N(CH₃)₂である場合には、ルイス酸と反応させることを含む方法。

【請求項4】

30

- a) R₁がMeO-であり、および/または
- b) 前記ルイス酸がAlCl₃であり、および/または
- c) 前記反応がさらに無水溶媒を含む、

請求項3に記載の方法。

【請求項5】

N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを精製するための方法であって：

a) N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを無水物と、第1の溶媒中で反応させる工程と；

b) 前記第1の溶媒を、工程a)の反応混合物から除去して、残留オイルを得る工程と；

c) 前記残留オイルを第2の溶媒に溶解する工程と；
d) 塩基性溶液を、工程c)からの溶液に加える工程と；
e) 精製されたN - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを、工程d)の反応混合物から得る工程と
を含む方法。

【請求項6】

- a) 前記無水物が無水酢酸であり、および/または

40

50

- b) 前記第1の溶媒が無水酢酸であり、および／または
- c) 前記第2の溶媒がジクロロメタンであり、および／または
- d) 前記塩基性溶液がNaOH溶液である、
請求項5に記載の方法。

【請求項7】

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体と、耐光性コーティングとを含む医薬組成物であって、前記コーティングが、310～400nmの範囲の波長を有する光に対して耐性がある医薬組成物。

【請求項8】

a) 前記耐光性コーティングが、二酸化チタンを含むコーティングであり、および／または
10

- b) 錠剤形態であり、および／または
- c) 耐光性包装材の中にある、
請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記耐光性包装材が、不透明プリスター・パックまたは不透明高密度ポリエチレン(HDPE)容器である、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を調製するための方法であって、弱光環境下でラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を、少なくとも1種の薬学的に許容される担体と混合して、前記医薬組成物を形成させることを含む方法。
20

【請求項11】

前記医薬組成物が、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを、ラキニモドの量に対して0.5重量%未満の量でさらに含む、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記ラキニモドまたは前記薬学的に許容されるその塩を液体と混合して、溶液を形成させる、請求項10または11に記載の方法。

【請求項13】

前記溶液を、少なくとも1種の固体医薬品賦形剤と組み合わせて、湿潤な顆粒を形成させる、請求項12に記載の方法。
30

【請求項14】

弱光環境下で、前記湿潤な顆粒を乾燥させることをさらに含む、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

弱光環境下で、前記乾燥させた顆粒を圧縮して錠剤にすること、または、弱光環境下で、前記乾燥させた顆粒をカプセルに充填することをさらに含む、請求項14に記載の方法。
。

【請求項16】

前記弱光環境が、非透過性容器内の環境または黄色の蛍光のみが存在する環境である、
40
請求項10～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む認証された医薬組成物を調製するための方法であって：

- a) ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩のバッチを得ること；
- b) 適切な装置を使用して、前記バッチ中のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの量を決定すること；
- c) 前記バッチが、ラキニモドの量に対して約0.50重量%未満のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-
50

キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、前記バッチから前記医薬組成物を調製することと

を含む方法。

【請求項 18】

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む包装された医薬組成物を調製するための方法であって：

- a) ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の医薬組成物を得ることと；
- b) 前記医薬組成物を、N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドの存在について分析することと；
- c) N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドの含有率が、ラキニモドの量に対して約0 . 50重量%未満である場合にのみ、前記医薬組成物を耐光性包装材の中に包装することと

を含む方法。

【請求項 19】

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物の認証されたバッチを流通させる方法であって：

- a) 前記医薬組成物のバッチを得ることと；
- b) 安定性試験を、前記バッチの試料で行うことと；
- c) 安定性試験後に、適切な装置によって、前記バッチの試料中のN - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドの総量を決定することと；
- d) 安定性試験後の前記バッチの試料が、ラキニモドの量に対して約0 . 50重量%未満のN - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、前記バッチを流通について認証することと；
- e) 前記認証されたバッチを流通させることと

を含む方法。

【請求項 20】

ラキニモドまたは薬学的に許容されるラキニモドの塩を含む医薬組成物中の微量のN - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを検出するための参照標準として使用するための、N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドまたはその塩。

【請求項 21】

多発性硬化症を患う患者における多発性硬化症を治療するための、請求項7 ~ 8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

多発性硬化症を患う患者における多発性硬化症を治療するための医薬組成物の製造における、請求項7 ~ 8のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 23】

ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を含有する密閉パッケージであって、前記密閉パッケージが耐光性包装材である密閉パッケージ。

【請求項 24】

請求項23に記載の密閉パッケージであって、前記耐光性包装材が不透明ブリスター
パックまたは不透明高密度ポリエチレン(H D P E)容器であり、

- a) 前記耐光性包装材が不透明ブリスターパックである場合には、前記不透明ブリスターパックは、

10

20

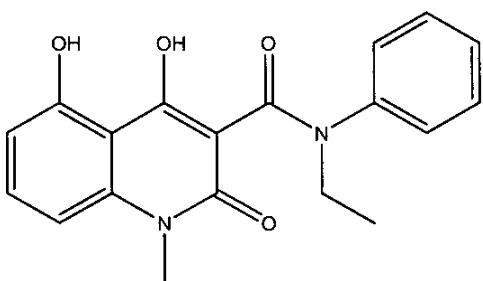
30

40

50

- i . アルミニウムおよびアルミニウム - 銀のブレンド、もしくは
 ii . アルミニウムおよびポリ - クロロ - トリフルオロ - エチレンのブレンド、もしくは
 iii . ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニリデン、およびエチレンビニルアルコールのうちの 2 種以上のブレンドを含み、
 または、
- b) 前記耐光性包装材が不透明高密度ポリエチレン (H D P E) 容器である場合には、前記 H D P E 容器は、
- i . シリカ乾燥剤挿入物が装着されたポリプロピレン製チャイルドレジスタントスクリューキャップでキャップされた不透明高密度ポリエチレンボトル、もしくは 10
 ii . アルミニウム誘導シールを備えたポリプロピレン製チャイルドレジスタントスクリューキャップでキャップされた不透明高密度ポリエチレンボトルである。
 密閉パッケージ。
- 【発明の詳細な説明】
- 【発明の分野】
- 【0001】
- 本出願は、2012年2月16日出願の米国特許仮出願第61/599,680号の優先権を主張し、その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。
- 【0002】
- 本出願を通して、様々な刊行物、公開特許出願、および特許を参照する。本発明が関係する現況技術をより完全に記載するために、これらの文献の開示はその全体が参考により本出願に組み込まれる。 20
- 【発明の背景】
- 【0003】
- ラキニモドは、急性実験的自己免疫脳脊髄炎 (a E A E) モデルにおいて有効であることが判明している化合物である（米国特許第6,077,851号）。その化学名は、N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソキノリン - 3 - カルボキサミドであり、その化学登録番号 (Chemical Registry number) は 248281 - 84 - 7 である。ラキニモドの合成方法およびそのナトリウム塩の製剤は、米国特許第6,077,851号に開示されている。ラキニモドの合成の追加的な方法は、米国特許第6,875,869号に開示されている。ラキニモドナトリウムを含む医薬組成物は、P C T 国際出願公開 WO 2005 / 074899 に開示されている。 30
- 【0004】
- ラキニモドナトリウムは、高い経口生物学的利用能を有し、多発性硬化症 (M S) を治療するための経口製剤として提案されている (Polman, C.ら, (2005) 「Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS」, Neurology. 64: 987 ~ 991; Sandberg-Wollheim, M.ら, (2005) 「48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients」, Mult Scler. 11: S154)。研究によって、ラキニモドは、再発性 M S における活性MRI病変の発生を低減することができることも判明している (Polman, C.ら, (2005) 「Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS」, Neurology. 64: 987 ~ 991)。 40
- 【発明の概要】
- 【0005】
- 本発明は、以下の構造式を有する単離化合物またはその塩を提供する。 50

【化1】

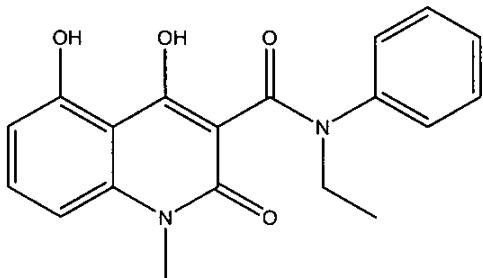


10

【0006】

本発明はまた、以下の構造式を有する化合物またはその塩を含む組成物であって、ラキニモドまたはその塩を含有しない組成物を提供する。

【化2】



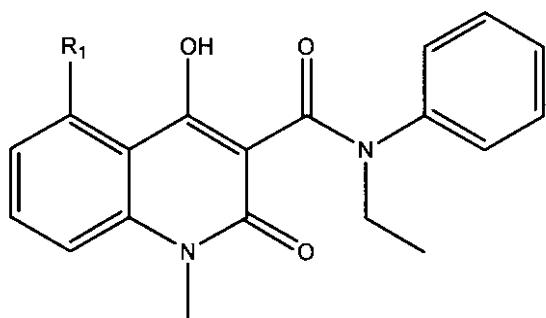
20

【0007】

本発明はさらに、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを調製するための方法であって、以下の構造式を有する化合物：

30

【化3】



40

【0008】

[式中、R₁は、メチル、エチル、ハロゲン、MeO-、EtO-、-CF₃、pF-PhO-、MeS-、-NO₂、または-N(CH₃)₂である]を、R₁がメチル、エチル、または-CF₃である場合には、酸化剤と；R₁がハロゲンである場合には、塩基と；またはR₁がMeO-、EtO-もしくはpF-PhO-、MeS-、-NO₂、もしくは-N(CH₃)₂である場合には、ルイス酸と反応させることを含む方法を提供する。

【0009】

本発明はなおさらに、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒ

50

ドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを精製する方法であつて：

a) N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを無水物と、第1の溶媒中で反応させる工程と；

b) 第1の溶媒を、工程a) の反応混合物から除去して、残留オイルを得る工程と；

c) 残留オイルを第2の溶媒に溶解する工程と；

d) 塩基性溶液を、工程c) からの溶液に加える工程と；

e) 精製されたN - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを、工程d) の反応混合物から得る工程と

を含む方法を提供する。

【0010】

本発明はなおさらに、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドまたはその塩とを含む医薬組成物であつて、N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドが組成物中に、HPLC法による決定に基づき、ラキニモドの量に対して約0.02重量%超および約0.50重量%未満の量で存在する医薬組成物を提供する。

【0011】

本発明はなおさらに、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体と、耐光性コーティングとを含む医薬組成物であつて、コーティングが、310～400nmの範囲の波長を有する光に対して耐性がある医薬組成物を提供する。

【0012】

本発明はなおさらに、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を調製する方法であつて、弱光環境下で、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を少なくとも1種の薬学的に許容される担体と混合して、医薬組成物を形成させることを含む方法を提供する。

【0013】

本発明はなおさらに、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む認証された(validated)医薬組成物を調製する方法であつて：

a) ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩のバッチを得ることと；

b) 適切な装置を使用して、バッチ中のN - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドの量を決定することと；

c) バッチが、ラキニモドの量に対して約0.50重量%未満のN - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、バッチから医薬組成物を調製することと

を含む方法を提供する。

【0014】

本発明はなおさらに、ラキニモドナトリウムを含む包装された医薬組成物を調製するための方法であつて：

a) ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の医薬組成物を得ることと；

b) 医薬組成物を、N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドの存在について分析することと；

10

20

30

40

50

c) N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドの含有率が、ラキニモドの量に対して約0.50重量%未満である場合にのみ、医薬組成物を耐光性包装材の中に包装することとを含む方法を提供する。

【0015】

本発明はなあさらに、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物の認証されたバッチを流通させる方法であつて：

- a) 医薬組成物のバッチを得ることと；
 - b) 安定性試験を、バッチの試料で行うことと；
 - c) 安定性試験後に、適切な装置によって、バッチの試料中のN - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドの総量を決定することと；
 - d) 安定性試験後のバッチの試料が、ラキニモドの量に対して約0.50重量%未満のN - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、バッチを流通について認証することと；
 - e) 認証されたバッチを流通させることと
- を含む方法を提供する。

【0016】

本発明はなあさらに、ラキニモドまたは薬学的に許容されるラキニモドの塩を含む医薬組成物中の微量のN - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを検出するための参照標準として使用するためのN - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドまたはその塩を提供する。

【0017】

本発明はなあさらに、患者における多発性硬化症を治療するための方法であつて、患者における多発性硬化症を治療するために有効な量の、ここで記載の医薬組成物を患者に投与することを含む方法を提供する。

【0018】

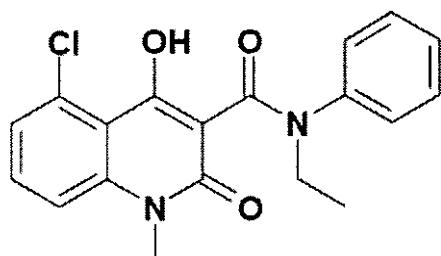
本発明はなあさらに、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を含有する密閉パッケージであつて、密閉パッケージが耐光性包装材である密閉パッケージを提供する。

【発明の詳細な説明】

【0019】

ラキニモドは、以下の化学構造式を有する小分子：

【化4】



ラキニモド

【0020】

である。

10

20

30

40

50

【0021】

これは、経口免疫調節薬であり、様々な実験的炎症性／自己免疫性動物モデル、たとえば実験的自己免疫脳脊髄炎（EAE）、多発性硬化症（MS）のための動物モデル、炎症性腸疾患のためのデキストラン硫酸ナトリウム（DSS）誘発大腸炎、I型糖尿病（IDDM）のための非肥満糖尿病（NOD）マウス、並びにギラン-バレー症候群、全身性エリテマトーデス（SLE）、狼瘍腎炎、狼瘍関節炎、クローン病、および関節リウマチのための実験的自己免疫神経炎（EAN）において治療効果を実証している。これらのモデルにおけるラキニモドの治療活性は、ケモカイン媒介性T細胞接着の調節による標的組織への白血球浸潤の低減、サイトカインバランスの調節、抗原提示の変化をもたらすMHCクラスIIの下方制御、および樹状細胞亜集団に対する作用を包含する様々な機構的作用から生じる。10

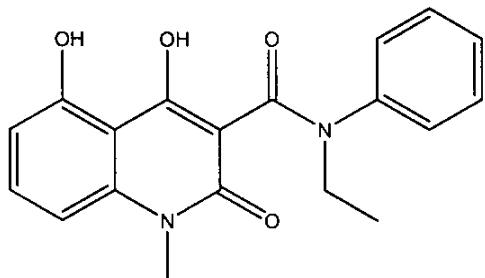
【0022】

ラキニモドの薬学的に許容される塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、マンガン、銅、亜鉛、アルミニウム、および鉄を包含する。ラキニモドの塩製剤およびそれを調製するための方法は、たとえば米国特許出願公開第2005/0192315号およびPCT国際出願公開WO2005/074899に記載されており、これらは参考により本出願に組み込まれる。

【0023】

ラキニモドまたはその塩が特定の条件下で光に曝露されると、不純物が形成し得ることが見出されている。この不純物は、次の構造式を有するN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミド（「5-HLAQ」）であると同定されている。20

【化5】



5-HLAQ

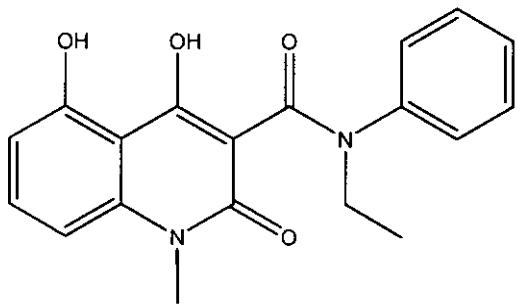
【0024】

特定の理論に束縛されることはないが、この不純物は、塩素基がヒドロキシル基に置換される置換反応を介して形成されると疑われる。

【0025】

本発明は、以下の構造式を有する単離化合物またはその塩を提供する。40

【化6】

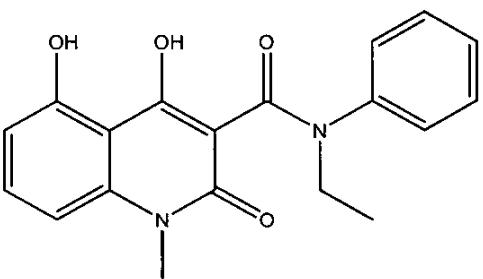


10

【0026】

本発明はまた、以下の構造式を有する化合物またはその塩を含む組成物であって、ラキニモドまたはその塩を含まない組成物を提供する。

【化7】



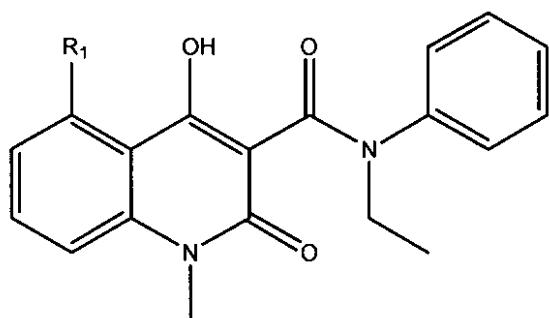
20

【0027】

本発明はさらに、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを調製するための方法であって、以下の構造式を有する化合物：

30

【化8】



40

【0028】

[式中、R₁は、メチル、エチル、ハロゲン、MeO-、EtO-、-CF₃、pF-PhO-、MeS-、-NO₂、または-N(CH₃)₂である]を、

R₁がメチル、エチル、または-CF₃である場合には、酸化剤と；

R₁がハロゲンである場合には、塩基と；または

R₁がMeO-、EtO-もしくはpF-PhO-、MeS-、-NO₂、もしくは-N(CH₃)₂である場合には、ルイス酸と反応させることを含む方法を提供する。

【0029】

50

方法の一態様では、R₁はMeO-である。

【0030】

方法の別の態様では、ルイス酸はAlCl₃である。

【0031】

方法のまた別の態様では、溶媒は無水溶媒である。

【0032】

本発明はなあさらに、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを精製する方法であつて：

a) N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを無水物と、第1の溶媒中で反応させる工程と；

b) 第1の溶媒を、工程a)の反応混合物から除去して、残留オイルを得る工程と；

c) 残留オイルを第2の溶媒に溶解する工程と；

d) 塩基性溶液を、工程c)からの溶液に加える工程と；

e) 精製されたN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを、工程d)の反応混合物から得る工程と

を含む方法を提供する。

【0033】

方法の一態様では、無水物は無水酢酸である。

【0034】

方法の別の態様では、第1の溶媒は無水酢酸である。

【0035】

方法のまた別の態様では、第2の溶媒はジクロロメタンである。

【0036】

方法のまた別の態様では、塩基性溶液はNaOH溶液である。

【0037】

本発明はなあさらに、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドまたはその塩とを含む医薬組成物であつて、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドが組成物中に、HPLC法による決定に基づき、ラキニモドの量に対して約0.02重量%超および約0.50重量%未満の量で存在する医薬組成物を提供する。

【0038】

医薬組成物の一態様では、組成物中のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの量は、ラキニモドの量に対して約0.10重量%未満である。

【0039】

医薬組成物の別の態様では、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの総量は、ラキニモドの量に対して約0.05重量%超である。

【0040】

医薬組成物のまた別の態様では、医薬組成物は、ナトリウム塩である薬学的に許容されるラキニモドの塩を含む。

【0041】

医薬組成物のまた別の態様では、医薬組成物は、少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む。

【0042】

10

20

30

40

50

医薬組成物のまた別の態様では、少なくとも1種の薬学的に許容される担体は、ステアリン酸マグネシウムである。

【0043】

医薬組成物のまた別の態様では、医薬組成物は、カプセル剤形態である。

【0044】

医薬組成物のまた別の態様では、医薬組成物は、錠剤形態である。

【0045】

医薬組成物のまた別の態様では、錠剤は、耐光性コーティングでコーティングされている。

【0046】

医薬組成物のまた別の態様では、耐光性コーティングは、二酸化チタンを含むコーティングである。

【0047】

本発明はなおさらに、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体と、耐光性コーティングとを含む医薬組成物であって、コーティングが、310～400nmの範囲の波長を有する光に対して耐性がある医薬組成物を提供する。

【0048】

医薬組成物の一態様では、耐光性コーティングは、二酸化チタンを含むコーティングである。

【0049】

医薬組成物の別の態様では、医薬組成物は、固形形態の錠剤になっている。

【0050】

医薬組成物の別の態様では、医薬組成物は、錠剤形態である。

【0051】

医薬組成物の別の態様では、医薬組成物は、カプセル剤形態である。

【0052】

別の態様では、医薬組成物は、耐光性包装材の中にある。別の態様では、耐光性包装材は、不透明プリスター・パックまたは不透明高密度ポリエチレン(HPDE)容器である。

【0053】

本発明はなおさらに、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を調製する方法であって、弱光環境下で、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を少なくとも1種の薬学的に許容される担体と混合して、医薬組成物を形成させることを含む方法を提供する。

【0054】

方法の一態様では、医薬組成物はさらに、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを、ラキニモドの量に対して0.5重量%未満の量で含む。

【0055】

方法の一態様では、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を液体と混合して、溶液を形成させる。

【0056】

方法の別の態様では、液体は水である。

【0057】

方法のまた別の態様では、溶液を、少なくとも1種の固形医薬品賦形剤と組み合わせて、湿潤な顆粒を形成させる。

【0058】

方法のまた別の態様では、方法はさらに、弱光環境下で、湿潤な顆粒を乾燥させることを含む。

【0059】

10

20

30

40

50

方法のまた別の態様では、方法はさらに、弱光環境下で、乾燥させた顆粒を圧縮して錠剤にすることを含む。

【0060】

方法のまた別の態様では、方法はさらに、弱光環境下で、乾燥させた顆粒をカプセルに充填することを含む。

【0061】

方法のまた別の態様では、弱光環境は、非透過性容器内の環境または黄色の蛍光のみが存在する環境である。

【0062】

本発明はなあさらに、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む認証された医薬組成物を調製するための方法であつて：

- a) ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩のバッチを得ること；
- b) 適切な装置を使用して、バッチ中のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの量を決定すること；
- c) バッチが、ラキニモドの量に対して約0.50重量%未満のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、バッチから医薬組成物を調製すること

を含む方法を提供する。

【0063】

方法の一態様では、工程c)において、バッチがラキニモドの量に対して約0.10重量%未満のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、バッチから医薬組成物を調製する。

【0064】

方法の別の態様では、工程c)において、バッチがラキニモドの量に対して約0.05重量%未満のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、バッチから医薬組成物を調製する。

【0065】

方法のまた別の態様では、工程c)において、バッチがラキニモドの量に対して約0.02重量%未満のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、バッチから医薬組成物を調製する。

【0066】

本発明はなあさらに、ラキニモドナトリウムを含む包装された医薬組成物を調製するための方法であつて：

- a) ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の医薬組成物を得ること；
- b) 医薬組成物を、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの存在について分析すること；
- c) N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの含有率が、ラキニモドの量に対して約0.50重量%未満である場合にのみ、医薬組成物を耐光性包装材の中に包装することとを含む方法を提供する。

【0067】

方法の一態様では、工程c)において、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの含

10

20

30

40

50

有率が、ラキニモドの量に対して約0.10重量%未満である場合にのみ、医薬組成物を耐光性包装材の中に包装する。

【0068】

方法の別の態様では、工程c)において、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの含有率が、ラキニモドの量に対して約0.05重量%未満である場合にのみ、医薬組成物を耐光性包装材の中に包装する。

【0069】

方法のまた別の態様では、工程c)において、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの含有率が、ラキニモドの量に対して約0.02重量%未満である場合にのみ、医薬組成物を耐光性包装材の中に包装する。

10

【0070】

方法のまた別の態様では、耐光性包装材はプリスター包装材である。一態様では、プリスター包装材は不透明である。

【0071】

また別の態様では、耐光性包装材は、不透明高密度ポリエチレン(HPDE)容器である。

【0072】

本発明はなおさらに、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物の認証されたバッチを流通させる方法であつて：

20

- a) 医薬組成物のバッチを得ることと；
 - b) 安定性試験を、バッチの試料で行うことと；
 - c) 安定性試験後に、適切な装置によって、バッチの試料中のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの総量を決定することと；
 - d) 安定性試験後のバッチの試料が、ラキニモドの量に対して約0.50重量%未満のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、バッチを流通について認証することと；
 - e) 認証されたバッチを流通させることと
- を含む方法を提供する。

30

【0073】

方法の一態様では、工程d)において、安定性試験後のバッチの試料が、ラキニモドの量に対して約0.10重量%未満の量で存在するN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、バッチを認証する。

【0074】

方法の別の態様では、工程d)において、安定性試験後のバッチの試料が、ラキニモドの量に対して約0.05重量%未満の量で存在するN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、バッチを認証する。

40

【0075】

方法のまた別の態様では、工程d)において、安定性試験後のバッチの試料が、ラキニモドの量に対して約0.02重量%未満の量で存在するN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、バッチを認証する。

【0076】

方法のまた別の態様では、医薬組成物は、ナトリウム塩である薬学的に許容されるラキ

50

ニモドの塩を含む。

【0077】

本発明はなあさらに、ラキニモドまたは薬学的に許容されるラキニモドの塩を含む医薬組成物中の微量のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを検出するための参照標準として使用するためのN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドまたはその塩を提供する。

【0078】

本発明はなあさらに、患者における多発性硬化症を治療するための方法であって、患者における多発性硬化症を治療するために有効な量の、ここで記載の医薬組成物を患者に投与することを含む方法を提供する。 10

【0079】

本発明はさらに、患者における多発性硬化症を治療する際に使用するための、ここで記載の医薬組成物を提供する。

【0080】

本発明はなあさらに、ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を含有する密閉パッケージであって、密閉パッケージが耐光性包装材である密閉パッケージを提供する。

【0081】

一態様では、耐光性包装材は、不透明アンプル、不透明バッグ、不透明プリスター・パック、不透明ボトル、不透明缶、不透明カートン、不透明ドラム缶、不透明ジャー、不透明パウチ、または不透明管である。 20

【0082】

一態様では、耐光性包装材は、不透明プリスター・パックである。別の態様では、不透明プリスター・パックは、アルミニウムおよびアルミニウム-銀のブレンドを含む。別の態様では、不透明プリスター・パックは、アルミニウムおよびポリ-クロロ-トリフルオロ-エチレンのブレンドを含む。別の態様では、不透明プリスター・パックは、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニリデン、およびエチレンビニルアルコールのうちの2種以上のブレンドを含む。

【0083】

一態様では、耐光性包装材は、不透明高密度ポリエチレン(H P D E)容器である。一態様では、不透明高密度ポリエチレン(H P D E)容器は、不透明高密度ポリエチレン(H P D E)ボトルである。別の態様では、不透明高密度ポリエチレン(H P D E)ボトルは、シリカ乾燥剤挿入物が装着されたポリプロピレン製チャイルドレジスタンツクリューキャップでキャップされた不透明高密度ポリエチレンボトルである。別の態様では、不透明高密度ポリエチレン(H P D E)ボトルは、アルミニウム誘導シール(induction seal)を備えたポリプロピレン製チャイルドレジスタンツクリューキャップでキャップされた不透明高密度ポリエチレンボトルである。 30

【0084】

ここで開示する態様はいずれも、本発明の他のどの態様とも組み合わせることができる。 40

【0085】

ここで開示するあらゆる範囲において、その範囲内のすべての小数点第2位、第1位、および整数の単位量が、本発明の一部として具体的に開示されていることが意味されている。したがって、たとえば0.01mg~50mgは、0.02、0.03...0.09；0.1、0.2...0.9；および1、2...49mgの単位量が、本発明の態様として包含されることを意味する。

【0086】

化合物の特性は、化合物が示す任意の特質、たとえば¹H核磁気分光法、質量分析、赤外、紫外線、または蛍光分光測光法、ガスクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー

、高速液体クロマトグラフィー(H P L C)によって決定されるとおりのピークまたは保持時間、元素分析、エームズ試験、溶解、安定性、および分析方法によって決定され得る任意の他の特質を指す。化合物の特性が分かったら、情報を使用して、たとえば試料中の化合物の存在についてスクリーニングまたは試験することができる。試料中に存在する化合物の品質または重量パーセンテージは、適切な装置、たとえばH P L Cによって決定することができる。

【 0 0 8 7 】

試料中の化合物の存在についてスクリーニングまたは試験する際に使用される分析方法での「検出限界」は、それ未満では、試料中の化合物を、使用する分析方法によって検出することができない閾値である。たとえばラキニモドを含有する試料中の 5 - H L A Q についての、現在市販されているH P L C 法の検出限界は、ラキニモドの量に対して 0 . 0 2 重量 % である。10

【 0 0 8 8 】

本発明はまた、ここで開示する化合物で出現する原子のすべての同位体を包含することが意図されている。同位体には、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子が包含される。一般的な例であって限定ではないが、水素の同位体には、トリチウムおよびデュウテリウムが包含される。炭素の同位体には、C - 1 3 およびC - 1 4 が包含される。。

【 0 0 8 9 】

本出願を通じて、構造式中の炭素についての注釈はいずれも、さらなる注釈を伴うことなく使用されている場合には、炭素のすべての同位体、たとえば¹²C、¹³C、または¹⁴C を表すことが意図されていることに注意されたい。さらに、¹³C または¹⁴C を含有する化合物はいずれも、ここで開示する化合物のうちのいずれかの構造式を具体的に有していてもよい。20

【 0 0 9 0 】

本出願を通じて、構造式中の水素についての注釈はいずれも、さらなる注釈を伴うことなく使用されている場合には、水素のすべての同位体、たとえば¹H、²H、または³H を表すことが意図されていることに注意されたい。さらに、²H または³H を含有する化合物はいずれも、ここで開示する化合物のうちのいずれかの構造式を具体的に有していてもよい。30

【 0 0 9 1 】

一般的に、当業者に知られている従来の技法によって、またはここで開示する例において記載する方法と類似のプロセスによって、使用されている標識されていない試薬の代わりに、適切な同位体標識された試薬を使用して、同位体標識された化合物を調製することができる。

【 0 0 9 2 】

ここで使用する場合、「弱光環境」は、3 1 0 ~ 4 0 0 n m の波長を有する光の存在を実質的に欠いている環境である。弱光環境の一例は、非透過性容器で密封された環境である。弱光環境の別の例は、黄色の蛍光灯が標準的な蛍光灯の代わりに使用されている環境である。黄色の蛍光電球は、3 1 0 ~ 4 0 0 n m の波長範囲の光の量を実質的に制限するフィルターを有する。40

【 0 0 9 3 】

ここで使用する場合、「耐光性」包装材またはコーティングは、光、特に蛍光、さらに特には3 1 0 ~ 4 0 0 n m の波長を有する光の透過を阻害する包装材またはコーティングである。

【 0 0 9 4 】

ここで使用する場合、「薬学的に許容される」担体または賦形剤は、合理的なベネフィット / リスク比に相応して過度の不利な副作用（毒性、刺激、およびアレルギー性応答など）を伴うことなく、ヒトおよび / または動物で使用するために適したものである。

【 0 0 9 5 】

10

20

30

40

50

ここで使用する場合、「原薬（drug substance）」は、疾患の診断、治癒、緩和、治療、もしくは防止において薬理活性または他の直接的な作用をもたらすか、またはヒトもしくは動物の身体の構造もしくはいずれかの機能に影響を及ぼすための薬物製品中の活性成分を指す。

【 0 0 9 6 】

ここで使用する場合、「薬物製品」は、原薬、さらには、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含有する完成剤形を指す。

【 0 0 9 7 】

ここで使用する場合、「単離」化合物は、単離の肯定的な動作に従って粗製の反応混合物から単離された化合物である。単離の動作は、化合物を粗製の反応混合物の他の既知の成分から、多少の不純物、未知の副生成物、および残留が許容される残留量の粗製の反応混合物の他の既知の成分と共に分離することを必ず伴う。精製は、単離の肯定的な動作の一例である。

10

【 0 0 9 8 】

ここで使用する場合、化学成分を「含まない」組成物は、その組成物が、仮に存在するとして、組成物から化学成分を分離することによって組成物を純化することが意図されている肯定的な動作に従っても回避することができない量の化学成分を含有することを意味する。ここで使用する場合、存在するとしても、ラキニモドまたはその塩を「含まない」組成物とは、ラキニモドまたはその塩が、5 - H L A Q の重量に対して少量の成分であることを意味する。

20

【 0 0 9 9 】

ここで使用する場合、「安定性試験」は、薬物製品がその指定の貯蔵寿命時間にわたって分解するか、かつどの程度分解するかを見るために、一定の時間間隔および様々な環境条件（たとえば温度および湿度）で行われる試験を指す。試験の具体的な条件および時間は、薬物製品がその貯蔵寿命にわたって遭遇すると予期される条件を促進するものである。たとえば完成医薬品のための安定性試験の詳細な要件は、21 C . F . R § 211 . 166において体系化されており、その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 1 0 0 】

ここで使用する場合、測定可能な数値の文脈における「約」は、測定のために使用する分析方法の標準誤差範囲内の数値を意味する。

30

【 0 1 0 1 】

投薬単位は、単一の化合物またはその化合物の混合物を含んでいてもよい。投薬単位は、経口剤形、たとえば錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、および顆粒剤のために調製することができる。

【 0 1 0 2 】

ラキニモドおよびその塩は、意図している投与形態に関して、かつ従来の業務と一致して適切に選択される適切な医薬品希釈剤、增量剤、賦形剤、または担体（ここではまとめて薬学的に許容される担体と称される）と混合した形で投与することができる。単位は好ましくは、経口投与に適した形態のものである。ラキニモドおよびその塩は単独で投与することができるが、一般的には、薬学的に許容される担体と混ぜ合わせ、錠剤もしくはカプセル剤、リポソーム剤の形態で、または凝集散剤として同時投与する。適切な固体担体の例には、ラクトース、スクロース、ゼラチン、および寒天が含まれる。カプセル剤または錠剤は容易に製剤化することができ、嚥下または咀嚼が容易であるように製造することができる；他の固体形態には、顆粒剤およびバルク散剤が含まれる。錠剤は、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流動誘導剤（flow-inducing agent）、および溶融剤を含有していてもよい。たとえば錠剤またはカプセル剤の投薬単位形態での経口投与では、活性薬物成分を、経口用の非毒性で薬学的に許容される不活性担体、たとえばラクトース、ゼラチン、寒天、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどと組み合わせる

40

50

ことができる。適切な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖、たとえばグルコースまたはベータ-ラクトース、トウモロコシデンプン、天然および合成ゴム、たとえばアラビアゴム、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウム、ポビドン、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ろうなどが含まれる。これらの剤形で使用される滑沢剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、タルクなどが含まれる。限定ではないが、崩壊剤には、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、ザンサンガム、クロスカルメロースナトリウム、デンブングリコール酸ナトリウムなどが含まれる。

【0103】

10

本発明の経口剤形を製剤化するために使用してもよい技法、薬学的に許容される担体、および賦形剤の具体的な例は、たとえば米国特許出願公開第2005/0192315号、PCT国際出願公開WO2005/074899、WO2007/047863、およびWO2007/146248に記載されており、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0104】

本発明において有用な剤形を製造するための一般的な技法および組成物は、次の参考文献に記載されている：7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9および10 (Bunker & Rhodes, 編, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Liebermanら, 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms第2版(1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版 編 (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, 編, 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences 第7巻 (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, 編, 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, 編, 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 第61巻 (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 Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 第40巻 (Gilbert S. Bunker, Christopher T. Rhodes, 編)。これらの参考文献はその全体が参照により本出願に組み込まれる。

20

30

40

【0105】

次の実験の詳細を参照することにより、本発明はより良好に理解されるであろうが、当業者であれば、詳述される具体的な実験は、その後に続く特許請求の範囲においてより完全に記載するとおりの本発明の実例に過ぎないことは容易に分かるであろう。

【0106】

実験の詳細：

例1：ラキニモド溶液の光曝露下での5-HL AQの形成

以下に規定するとおり、ラキニモドの様々な形態を光に曝露した。HPLCを使用して

50

、5-HLAQの存在を決定した。

【表1】

表1.

光源	ラキニモド媒質	5-HLAQ の存在*(重量%)
ライトチャンバ310~400nm(約8時間)	0.02MのNaOH中に1mg/ml	33
ライトチャンバ310~400nm(約8時間)	0.02MのNaOH中に0.05mg/ml	71
ライトチャンバ310~400nm(約8時間)	0.02MのHCl中に0.05mg/ml	1.5
太陽光キャビネット (5分)	0.09mg/mlの水溶液	11.8
太陽光キャビネット (5分)	湿潤な顆粒** 0.2mg/ml	17.2
太陽光キャビネット (20分)	破碎顆粒***	2.6

* 5-HLAQ の重量%は、光分解を適用する前のラキニモド量に対する重量パーセントである。

** 1)所望のメグルミン全体の 90%およびマンニトールを高せん断造粒ミキサー中で 30 秒間混ぜ合わせ、2)所望のメグルミン全体の 10%、ラキニモドナトリウムの溶液、および精製水をミキサー中で溶けるまで混ぜ合わせ、3)2)からの溶液を、高せん断造粒ミキサーの内容物に加え、混ぜ合わせることによって、湿潤な顆粒を調製した。

*** 流動床乾燥機中、50°Cの入口温度で湿潤な顆粒を乾燥させ、次いで、ラキニモドナトリウム、メグルミン、およびマンニトールからなる乾燥顆粒を破碎し、0.8mmスクリーンを使用し、フマル酸ステアリルナトリウムとブレンドすることによって、破碎顆粒を調製した。

【0107】

考察 :

表1中の結果は、蛍光灯または太陽光を包含する光源への曝露は、溶液中か、固体粉末形態か、または顆粒形態であるかにかかわらず、ラキニモドナトリウムの5-HLAQへの転換の原因となり得ることを示している。ラキニモドナトリウムの水性および非水性溶液は両方とも、固体形態よりも、この転換を受けやすい。

【0108】

したがって、ラキニモド組成物を調製する場合には、以下に列挙する工程のうちの1つ以上を企図して、5-HLAQの形成を回避する :

1 . 光を遮断された環境下または弱光環境下で、ラキニモドまたはその塩を水または他の溶媒と組み合わせる工程。

【0109】

2 . 光を遮断された環境下または弱光環境下で、ラキニモドまたはその塩の溶液を、薬学的に許容される賦形剤と混合する工程。

【0110】

3 . 光を遮断された環境下または弱光環境下で、標準的な照明の代わりに「黄色光」を使用して、ラキニモド薬物製品を製造する工程。

【0111】

10

20

30

40

50

4. ラキニモド薬物製品を製造する間に、ラキニモドまたはその塩を含む溶液の蛍光への曝露を制限する工程。

【0112】

5. ラキニモドナトリウムを包含するラキニモドの塩への転換の間に、ラキニモド酸の光への曝露を制限する工程。

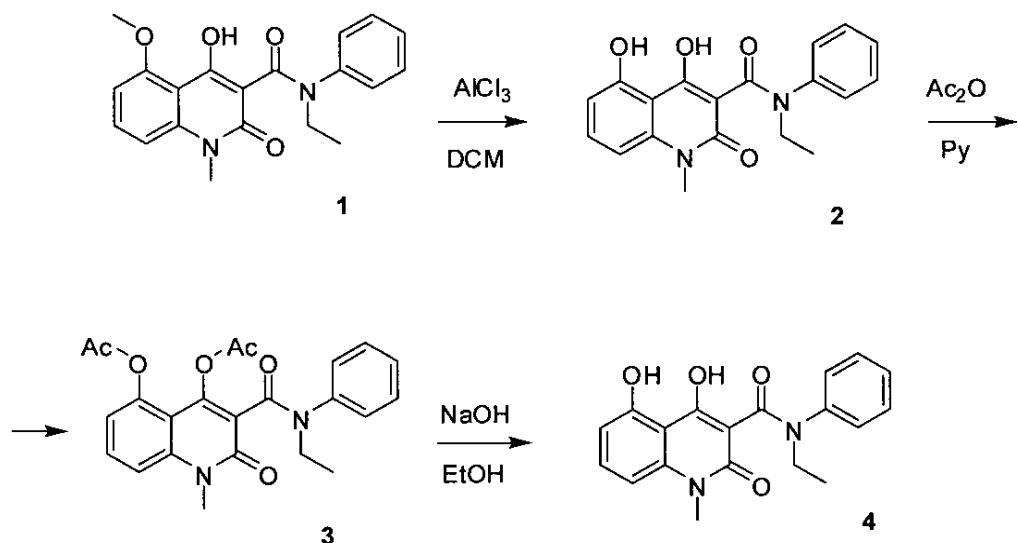
【0113】

6. 光透過を阻害するコーティングで、医薬製剤をコーティングする工程。光の透過を防止するならば、着色されたコーティングまたは二酸化チタンを含有するコーティングも使用することができる。

【0114】

例2：N-エチル-4,5-ジヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドの合成および精製

【化9】



10

20

30

$C_{19}H_{18}N_2O_4$
Mol. Wt: 338.36
C, 67.44; H, 5.36; N, 8.28; O, 18.91

【0115】

Journal of Medicinal Chemistry (2004), 47(8), 2075~2088に従って、5-MeO-LAQ (N-エチル-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド、化合物1)を調製した。

【0116】

化合物1 (12.0 g, 0.034 mol)をジクロロメタン(DCM, 240 ml)に溶かし、0~5°で冷却した。AlCl₃ (12.0 g)を加え、反応混合物を0~5°で0.5時間、続いて、室温で7時間攪拌した。溶液を30 (水浴)で蒸発乾固させ、水(300 ml)を加えた。得られた灰色の固体を濾過し、1 NのHCl (100 ml)で洗浄し、30°で真空オーブン内で乾燥させた。収量：化合物2 14.5 g (粗製の表題化合物)。

40

【0117】

ジヒドロキノリン環の5位の置換基を除いて、化合物1と同じ化学構造式を有する化合物を使用して、適切な条件下で5-HLAQを調製することもできる。そのような化合物は、Journal of Medicinal Chemistry (2004), 47(8), 2075~2088に従って調製することができる。

【0118】

50

粗製の表題化合物のアセチル化：

無水酢酸(40ml)を、先行する工程からの粗製の表題化合物(14.5g)のピリジン(100ml)中の溶液に加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。ピリジンを蒸発乾固させ、残渣のオイルをDCM(300ml)に溶かした。有機溶液を1NのHCl(200ml)で、続いて、水(200ml×2)で洗浄した。粗製の化合物3(3-(エチル(フェニル)カルバモイル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4,5-ジイルジアセタート)(15.5g)を、DCM中1%のMeOHの移動相を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収量：化合物3 10.2g(2工程で収率71%)。

【0119】

10

精製された表題化合物を形成させるための化合物3の加水分解および精製

1NのNaOH溶液(190ml)を、EtOH(130ml)中に懸濁された化合物3 5.6g(0.013mol)に加えた。反応混合物を40分間攪拌し、EtOHを蒸発させた(約150ml)。残渣を5NのHClでpH=1~2まで酸性化し、白色の固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。

【0120】

収量：白色の固体としてのN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミド、化合物4 4.3g(収率98%、HPLCによる純度>99%)。

【0121】

20

同定および純度をNMR、MS、およびEAによって検証した。

【0122】

考察：

N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミド(5-HLAQ)は、多くの有機溶媒中で、さらには水性酸性条件下で安定的ではない。したがって、通常の精製方法は極めて困難である。ジアセタート誘導体化合物3は、塩基による加水分解、酸による沈殿、および迅速な濾過だけが続く、材料を精製するための優れた経路である。

【0123】

合成によって、5-HLAQおよびラキニモドを含む試料中で5-HLAQを定量化するための標準としての、5-HLAQの使用が可能となる。

30

【0124】

例3：ラキニモドナトリウムを含む製剤の製造

カプセル剤1個あたりラキニモド酸0.3mg(ラキニモドナトリウム0.32mg、マンニトール(USP)151.08mg、メグルミン(USP)5.0mg、フマル酸ステアリルナトリウム(NF)1.6mg)およびカプセル剤1個当たりラキニモド酸0.6mg(ラキニモドナトリウム0.64mg、マンニトール(USP)302.16mg、メグルミン(USP)10.0mg、フマル酸ステアリルナトリウム(NF)3.2mg)に対応するカプセル剤を、以下に記載の手順に従って製造した：

1. 唯一の光源が黄色の蛍光ランプである室内で、所望のメグルミン全体の90%およびマンニトールを高せん断造粒ミキサー中に30秒間混ぜ合わせた。

40

【0125】

2. 唯一の光源が黄色の蛍光ランプである室内で、所望のメグルミン全体の10%、ラキニモドナトリウムの溶液、および精製水をミキサー中に溶けるまで混ぜ合わせた。

【0126】

3. 唯一の光源が黄色の蛍光ランプである室内で、工程2からの溶液を、工程1の高せん断造粒ミキサーの内容物に加えて、適切な顆粒を形成させた。

【0127】

4. 唯一の光源が黄色の蛍光ランプである室内で、顆粒を、それぞれ50および40の入口および出口空気温度を有する流動床乾燥機中で乾燥させた。

50

【 0 1 2 8 】

5 . 唯一の光源が黄色の蛍光ランプである室内で、 0 . 8 mm スクリーンを使用して、乾燥した顆粒を破碎し、それをフマル酸ステアリルナトリウムとブレンドした。

【 0 1 2 9 】

6 . 光の存在しない密封環境下で、工程 5 からの混合物を、 0 . 3 mg のラキニモド酸用量ではサイズ 3 の硬ゼラチンカプセル（体積 0 . 3 mL ）に、 0 . 6 mg のラキニモド酸用量ではサイズ 1 の硬ゼラチンカプセル（体積 0 . 5 mL ）に充填した。

【 0 1 3 0 】

考察 :

例 3 によって、ラキニモドの商業規模での生産で、非検出レベルの 5 - H L A Q を含む原薬を弱光環境下で調製することができる事が実証された。 10

【 0 1 3 1 】

例 4 : ラキニモドナトリウム原薬の製造

4 バッチのラキニモドナトリウム原薬を製造した。これらのバッチでの不純物含有率の規格値は、全不純物の 1 . 0 % 以下 (N M T : not more than) であり、いずれの単一の不純物でも 0 . 0 5 % 未満 (L T : less than) であった。分析の間、試料溶液に不十分な光保護を施した。結果として、測定された 4 バッチのうちの 3 つについての 5 - H L A Q 含有率が、規格値を超えた (5 - H L A Q 含有率は、 0 . 0 4 % 、 0 . 1 1 % 、 0 . 0 6 % 、および 0 . 0 5 % であった) 。

【 0 1 3 2 】

ラキニモドナトリウム原薬の 1 2 の追加バッチを、様々な製造施設で製造した。分析の間、試料溶液に十分な光保護を施した。これらのバッチでの 5 - H L A Q 含有率の規格値は、 0 . 1 % N M T であった。 1 2 のバッチすべてが、規格値を満たした (1 つのバッチは 0 . 0 5 未満の 5 - H L A Q 含有率を有し、残りのバッチは、 0 . 0 2 未満、すなわち、検出限界未満の 5 - H L A Q 含有率を有する) 。 20

【 0 1 3 3 】

例 5 : ラキニモドナトリウム薬物製品の製造

様々な濃度の 2 6 バッチのラキニモドナトリウム薬物製品を様々な製造施設で製造した。以下の表 2 は、各バッチでの 5 - H L A Q 含有率を示している。

【表2】

表2:

バッチ番号	薬物製品	5-HLAQ 含有率(%)
	規格値 0.5NMT	
1	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
2	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
3	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
4	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
5	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
6	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
7	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
8	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
9	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
10	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
11	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
12	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
13	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
14	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
15	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
16	ラキニモド 0.6 mg カプセル剤	<0.02*
16	ラキニモド 0.3 mg カプセル剤	<0.02*
17	ラキニモド 0.3 mg カプセル剤	<0.02*
18	ラキニモド 0.3 mg カプセル剤	<0.02*
19	ラキニモド 0.3 mg カプセル剤	<0.02*
20	ラキニモド 0.3 mg カプセル剤	0.1*
21	ラキニモド 0.05 mg 錠剤	<0.1**
22	ラキニモド 0.25 mg 錠剤	<0.1**
23	ラキニモド 0.3 mg 錠剤	<0.03**
24	ラキニモド 0.3 mg 錠剤	<0.030**
25	ラキニモド 0.3 mg 錠剤	<0.030**
26	ラキニモド 0.3 mg 錠剤	<0.030**

*規格値 0.5NMT

**規格値 0.1NMT

【0134】

例4および5についての考察

例4および5によって、ラキニモド原薬およびラキニモド薬物製品のバッチは、5-HLAQ含有率についての規格値を満たして一貫して生産することができることが実証され

10

20

30

40

50

ている。

【0135】

例6：ラキニモド0.6mg白色不透明カプセル剤の光分解研究

この研究の目的は、アルミニウムホイルで覆ったガラスプレートと比較して、ガラスプレート(ペトリ皿)中での人工太陽光への曝露の後の、ラキニモド0.6mg白色不透明カプセル剤の光分解を試験することであった。

【0136】

材料および方法

白色不透明カプセルのシェルにラキニモドナトリウム0.6mgを充填し、2つのペトリ皿に入れて光安定性チャンバー内に置き、一方のプレートは開放しておき、一方はアルミニウムホイルで覆った。

10

【0137】

カプセルを、以下の条件に曝露した：

1. 白色蛍光ランプ、25 / 60%相対湿度で11日間。

【0138】

2. 近UV蛍光ランプ、25 / 60%相対湿度で5日間。

【0139】

結果

人工太陽光への曝露は、カプセル本体および含有物の外観に影響を及ぼさなかった。非極性HPLCシステムにおけるラキニモドの主な分解生成物は、RRT 1.41で、開放プレートにおいてのみ出現する。

20

【0140】

極性HPLCシステムにおける試験の結果を以下の表3に示す：

【表3】

表3:

			極性システムにおいて検出された分解生成物(面積%)	
	溶解%	アッセイ%	5-HLAQ	合計
0時点	99	99.6	<0.03	<0.05
アルミニウムホイル被覆プレート	98	101.0	<0.03	<0.05
開放プレート	74	76.0	2.1	16.0

30

【0141】

結論および結果

表3に示された結果に基づき、人工太陽光に曝露されたラキニモド0.6mg白色不透明カプセル剤は、光に対して不安定的であり、白色不透明ゼラチンカプセルによって提供される薬物製品の保護には十分ではないと結論付けることができる。

40

【0142】

例7：ラキニモド0.6mgカプセル剤、光分解に対するプリスター・パック材料の影響

この研究の目的は、様々な材料のプリスター中に包装された0.6mgのラキニモドナトリウムカプセル剤の光分解を試験することである。

【0143】

材料および方法

1バッチのラキニモドナトリウムカプセル剤、0.6mg / カプセル剤を、4種の異なる種類のプリスター：PVC / AC / PVDC / PVLE / P058 504 142(透明)、PVC / PE - EVOH / AC (A 300) G03 140 MM (透明)、

50

A-/PVC/PE-EVOH/AC-PC(不透明)、およびKP MAX WH(不透明)中に包装した。対照は、HDPE 50cc DUMA(商標)ボトル内にあって太陽光に曝露されない同じパッチであった。

【0144】

結果

結果を表4に示す。

【0145】

太陽光への曝露は、透明プリスター・パッケージ中のラキニモドのカプセル剤の外観に、さらには顆粒の外観に影響を及ぼした。

【0146】

非極性HPLCシステムでは、分解生成物の発生は検出されなかった。しかしながら、極性HPLCシステムでは、分解生成物が出現する。

【表4】

表4:

包装材料	プリスター・パッケージの外観	顆粒の外観	アッセイ	5-HLAQ
PVC/AC/PVDC/PVLE/P058 504 142(透明)	茶色がかった金色に強く着色	黄色がかった粉末	53.0%	1.8%
PVC/PE-EVOH/AC (A 300) G03 140 MM(透明)	茶色がかった金色に着色	強く黄色がかった粉末	38.6%	2.5%
A-/PVC/PE-EV OH/AC-PC(不透明)	変化なし	白色の粉末	94.7%	0.28%
KP MAX WH(不透明)	変化なし	白色の粉末	99.1%	0.07%
対照	N/A	白色の粉末	98.3%	

10

20

30

【0147】

結論および結果

ラキニモドは、光に対して不安定的である。透明プリスターと比較して、不透明プリスターは、その光分解に対して、光からラキニモドをより良好に保護する。

【0148】

例8: 様々な包装材中でのラキニモド0.6mgカプセル剤の光安定性

40

概略

このセクションにまとめた研究では、即時包装(immediate pack)から出した状態で光に曝露した後のラキニモド0.6mgカプセル剤の安定性、及び複数の即時包装材構造中に包装した場合での、光に曝露した後のラキニモド0.6mgカプセル剤の安定性を評価した。研究結果によって、即時包装から出した状態で光に直接曝露された場合、ラキニモド0.6mgカプセル剤薬物製品は不安定的であることが実証されている。対照的に、ラキニモド0.6mgカプセル剤薬物製品が、試験される即時容器密封システム中に包装されている場合(チャイルドレジスタン・トキャップを備えた3種類のHDPEボトルおよびアルミニウム/アルミニウムプリスター)、これは、光に直接曝露された場合に光安定的である。光安定性研究を行ったところ、試験された包装材構造すべてについての分析パラメ

50

ーターすべてが十分に、薬物製品の規格値限界内であった。チャイルドレジスタントキャップを備えた3種類のH D P Eボトルおよびアルミニウム／アルミニウムプリスターは、ラキニモド0.6mgカプセル剤を光から保護するために適性かつ適切な容器密封システムであると判断され得ると結論付けることができる。

【0149】

手順

行った2つの光安定性研究のそれぞれにおいて、それぞれ試験する包装材構造を、人工太陽光に直接曝露するか、または「ダークコントロール」としてアルミニウムホイルに包んで、光の加熱作用によって起こり得る効果を排除した。試験する容器密封システムを、白色蛍光(約5K L U X)に11日間(264時間)曝露し、続いて、近紫外線(UV)光にさらに5日間(120時間)曝露した。曝露限界を、以下の表5に示す：

【表5】

表5:

光源	最小曝露限界	曝露時間
白色蛍光ランプ	1.2 百万ルクス時	11日間 20
新しいUV蛍光ランプ	200 ワット時/平方メートル	5日間

【0150】

光安定性研究全体を、25および相対湿度(R H)60%の条件で実施した。較正ルクス計を使用することによって曝露をモニタリングしながら、上記の試料をすべて、白色蛍光ランプ(光量(light capacity)約5K lux/h)に11日間曝露した。次いで、人工気候安定性チャンバー(Climated Stability chamber)の各シェルフに置いた石英製1cm UVセル(アルミニウムホイルで包まれていない2個のセルおよび対照として使用されるアルミニウムホイルで包まれた2個のセル)内のすべての試料をキニン光量測定用溶液(actinometric solution)と一緒に、近UV蛍光ランプに5日間曝露した。その後、各シェルフ上の光量測定用溶液およびそれを包んだ対照溶液の吸光度を400nmで測定して、各シェルフ上の包まれていない光量測定用溶液およびそれを包んだ対照とで、0.5以上の吸光度の変化を保証した。この目的のために、光量測定用溶液(包まれたものおよび包まれていないもの)を安定性チャンバーから取り出し、耐光性容器中で分析ラボラトリに移し、UV試験に掛けた。各種の試料をその対照と共に、アッセイ、溶解、不純物、水含有率、および外観について試験した。

【0151】

研究1

第1の研究では、薬物製品が、それを即時包装から出した状態で光に曝露した場合に光安定的であるかを試験した。透明および不透明プリスター中に包装されたカプセル剤の光安定性も以下のとおり試験した：

1. カプセル剤を、密封された透明石英皿に取り出した。カプセル剤を石英皿に挿して、互いに接触しないように、一層のカプセル剤を形成した。

【0152】

2. 透明Aluminum/Alclar(登録商標)(KPMAX(登録商標))プリスター・パックに、カード1枚あたりカプセル剤10個を収めた。

【0153】

3. 白色不透明Aluminum/Alclar(登録商標)(KPMAX(登録商標))プリスター・パックに、カード1枚あたりカプセル剤10個を収めた。

【0154】

研究2

第2の光安定性研究では、様々な即時容器密封システム内に包装されたラキニモド0.6mgカプセル剤の光からの保護を試験した：

10

20

30

40

50

容器システム 1 : シリカ乾燥剤挿入物が装着された白色円形ポリプロピレンチャイルドレジスタンツクリューキャップでキャップされた白色 50cc 円形不透明高密度ポリエチレン容器 (DUMA (商標) システム)。ボトルに、カプセル剤 30 個を充填し、カプセル剤とキャップとの間に位置させた脱脂綿を収めた。

【0155】

容器システム 2 : シリカ乾燥剤挿入物が装着された白色円形ポリプロピレンチャイルドレジスタンツクリューキャップでキャップされた白色 100cc 円形不透明高密度ポリエチレン容器 (DUMA (商標) システム)。ボトルに、カプセル剤 90 個を充填し、カプセル剤とキャップとの間に位置させた脱脂綿を収めた。

【0156】

容器システム 3 : アルミニウム誘導シールを備えた白色円形ポリプロピレンチャイルドレジスタンツクリューキャップでキャップされた白色 60cc 円形不透明高密度ポリエチレン容器。ボトルに、カプセル剤 30 個を充填し、また、シリカ乾燥剤キャニスターおよびカプセル剤とキャップとの間に位置させた脱脂綿を収めた。

【0157】

容器システム 4 : カード 1 枚あたりカプセル剤 7 個を含有するアルミニウム - 銀 / アルミニウム - ソフトブリストーパック。

【0158】

結論および結果

研究 1 および 2 の結果を、以下の表 6 にまとめる：

10

20

【表6】

構造	間隔	アッセイ	5-HLAQ 含有率	全体極性 ID**
		規格値: 95.0-105.0%	規格値: NMT 0.5%	規格値: NMT 2.0%
包装されていない カプセル剤 (石英皿)	0 時点	96.8	<0.02	<0.05
	覆われている*	99.7	<0.02	0.06
	覆われていない*	78.7	1.6	11.8
透明 KPMA	0 時点	99.0	<0.02	<0.05
	覆われている*	98.8	<0.02	<0.05
	覆われていない*	76.7	2.3	13.1
不透明 KPMAX	0 時点	101.1	<0.02	<0.05
	覆われている*	98.6	<0.02	<0.05
	覆われていない*	98.9	<0.02	<0.05
コンテナシステム 1	0 時点	99.0	<0.02	<0.05
	覆われている*	98.8	<0.02	<0.05
	覆われていない*	99.8	<0.02	<0.05
コンテナシステム 2	0 時点	99.9	<0.02	<0.05
	覆われている*	100.1	<0.02	<0.05
	覆われていない*	99.7	<0.02	<0.05
コンテナシステム 3	0 時点	100.0	<0.02	<0.05
	覆われている*	99.9	<0.02	<0.05
	覆われていない*	100.2	<0.02	<0.05
コンテナシステム 4	0 時点	100.5	<0.02	<0.05
	覆われている*	99.0	<0.02	<0.05
	覆われていない*	100.1	<0.02	<0.05

表 6

* アルミニウムホイルで覆って、または覆わずに、白色蛍光ランプに11日間曝露し、続いて、近UV蛍光ランプに5日間曝露した。

** 不純物/分解生成物の決定

【0159】

光に曝露した場合に、78.1の規格値外(OOS:out of specification)アッセイ結果が、包装されていないカプセル剤で観察された。加えて、観察された5-HLAQ極性不純物レベルはOOSであり、全極性不純物レベルは11.8%であった。透明KPMAプリスターの光への曝露は、包装されていないカプセル剤の結果とまさに同様の結果をもたらした。対照的に、光に曝露されなかったダークコントロール試料(アルミニウムで包まれた石英皿およびアルミニウムで包まれた透明KPMAXプリスター)の結果は許容され、十分に、規格値の範囲内の結果であった。加えて、白色不透明KPMAXプリス

10

20

30

40

50

ター（光に直接曝露した対照および試料の両方）は、十分に薬物製品規格値内である満足な結果をもたらした。

【 0 1 6 0 】

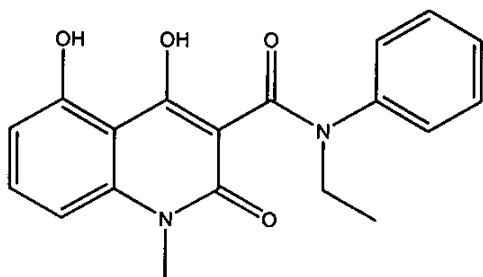
研究 1 の結果によって、その即時包装から出した状態の薬物製品は光安定的でなく、適切な容器密封システムを選択する場合には、光に対する保護が考慮されるべきであることが実証されている。研究 2 では、光に曝露した場合に、種々の包装剤構造の間でアッセイ、溶解、水含有率、外観、不純物形成、および光安定性に有意な差は観察されなかった。加えて、試験された即時構造のすべてについて、0 時点と光安定性間隔の終了時との間、および曝露とダークコントロール結果との間で、光安定性結果に差はない。

以下に、本願の出願当初の請求項を実施の態様として付記する。

10

[1] 以下の構造式を有する単離化合物またはその塩。

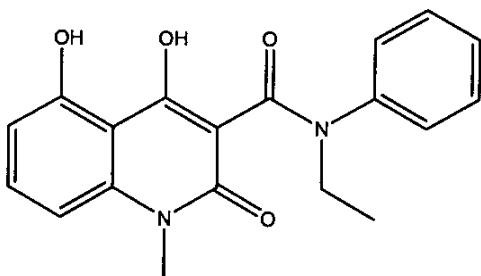
【化 1 0 】



20

[2] 以下の構造式を有する化合物またはその塩を含む組成物であって、前記組成物がラキニモドまたはその塩を含まない組成物。

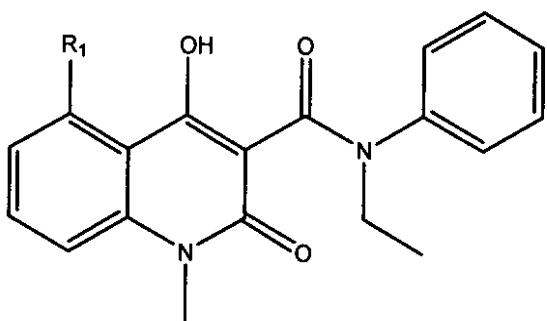
【化 1 1】



30

[3] N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを調製するための方法であって、以下の構造式を有する化合物：

【化12】



[式中、R₁は、メチル、エチル、ハロゲン、MeO-、EtO-、-CF₃、pF-P
hO-、MeS-、-NO₂、または-N(CH₃)₂である]を、R₁がメチル、エチル、
または-CF₃である場合には、酸化試薬と；R₁がハロゲンである場合には、塩基と；ま
たはR₁がMeO-、EtO-もしくはpF-PhO-、MeS-、-NO₂、もしくは-
N(CH₃)₂である場合には、ルイス酸と反応させることを含む方法。]

[4] R₁がMeO-である、[3]に記載の方法。

20

[5] 前記ルイス酸がAlCl₃である、[3]または[4]に記載の方法。

[6] 前記溶媒が無水溶媒である、[3]～[5]のいずれか一項に記載の方法。

[7] N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを精製するための方法であって：a) N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを無水物と、第1の溶媒中で反応させる工程と；b) 前記第1の溶媒を、工程a)の反応混合物から除去して、残留オイルを得る工程と；c) 前記残留オイルを第2の溶媒に溶解する工程と；d) 塩基性溶液を、工程c)からの溶液に加える工程と；e) 精製されたN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを、工程d)の反応混合物から得る工程とを含む方法。

30

[8] 前記無水物が無水酢酸である、[7]に記載の方法。

[9] 前記第1の溶媒が無水酢酸である、[7]または[8]に記載の方法。

[10] 前記第2の溶媒がジクロロメタンである、[7]～[9]のいずれか一項に記載の方法。

[11] 前記塩基性溶液がNaOH溶液である、[7]～[10]のいずれか一項に記載の方法。

[12] ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドまたはその塩とを含む医薬組成物であって、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドが前記組成物中に、HPLC法による決定に基づき、ラキニモドの量に対して約0.02重量%超および約0.50重量%未満の量で存在する医薬組成物。

40

[13] 前記組成物中のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの量が、ラキニモドの量に対して約0.10重量%未満である、[12]に記載の医薬組成物。

[14] N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの総量が、ラキニモドの量に対して約0.05重量%超である、[12]または[13]に記載の医薬組成物。

[15] ナトリウム塩である薬学的に許容されるラキニモドの塩を含む、[12]～

50

[14] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[16] 少なくとも1種の薬学的に許容される担体をさらに含む、[12]～[15]のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[17] 前記少なくとも1種の薬学的に許容される担体がステアリン酸マグネシウムである、[16]に記載の医薬組成物。

[18] カプセル剤形態の、[12]～[17]のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[19] 錠剤形態の、[12]～[17]のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[20] 前記錠剤が耐光性コーティングでコーティングされている、[19]に記載の医薬組成物。

10

[21] 前記耐光性コーティングが二酸化チタンを含むコーティングである、[20]に記載の医薬組成物。

[22] ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体と、耐光性コーティングとを含む医薬組成物であって、前記コーティングが、310～400nmの範囲の波長を有する光に対して耐性がある医薬組成物。

[23] 前記耐光性コーティングが、二酸化チタンを含むコーティングである、[22]に記載の医薬組成物。

[24] 固形医薬組成物である、[22]または[23]に記載の医薬組成物。

[25] 錠剤形態の、[22]～[24]のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[26] カプセル剤形態の、[22]～[24]のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

[27] 耐光性包装材の中にある、[12]～[27]のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[28] 前記耐光性包装材が、不透明プリスター・パックまたは不透明高密度ポリエチレン(HPDE)容器である、[27]に記載の医薬組成物。

[29] ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を調製するための方法であって、弱光環境下でラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を、少なくとも1種の薬学的に許容される担体と混合して、前記医薬組成物を形成させることを含む方法。

[30] 前記医薬組成物が、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを、ラキニモドの量に対して0.5重量%未満の量でさらに含む、[29]に記載の方法。

30

[31] 前記ラキニモドまたは前記薬学的に許容されるその塩を液体と混合して、溶液を形成させる、[29]または[30]に記載の方法。

[32] 前記液体が水である、[31]に記載の方法。

[33] 前記溶液を、少なくとも1種の固形医薬品賦形剤と組み合わせて、湿潤な顆粒を形成させる、[31]または[32]に記載の方法。

[34] 弱光環境下で、前記湿潤な顆粒を乾燥させることをさらに含む、[33]に記載の方法。

[35] 弱光環境下で、前記乾燥させた顆粒を圧縮して錠剤にすることをさらに含む、[34]に記載の方法。

40

[36] 弱光環境下で、前記乾燥させた顆粒をカプセルに充填することをさらに含む、[34]に記載の方法。

[37] 前記弱光環境が、非透過性容器内の環境または黄色の蛍光のみが存在する環境である、[34]～[36]のいずれか一項に記載の方法。

[38] ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む認証された医薬組成物を調製するための方法であって：a) ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩のバッチを得ることと；b) 適切な装置を使用して、前記バッチ中のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの量を決定することと；c)

50

) 前記バッチが、ラキニモドの量に対して約0.50重量%未満のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、前記バッチから前記医薬組成物を調製することとを含む方法。

[39] 工程c)において、前記バッチがラキニモドの量に対して約0.10重量%未満のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、前記バッチから前記医薬組成物を調製する、[38]に記載の方法。

[40] 工程c)において、前記バッチがラキニモドの量に対して約0.05重量%未満のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、前記バッチから前記医薬組成物を調製する、[39]に記載の方法。 10

[41] 工程c)において、前記バッチがラキニモドの量に対して約0.02重量%未満のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、前記バッチから前記医薬組成物を調製する、[40]に記載の方法。

[42] ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩を含む包装された医薬組成物を調製するための方法であって：a) ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩の医薬組成物を得ることと；b) 前記医薬組成物を、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの存在について分析することと；c) N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの含有率が、ラキニモドの量に対して約0.50重量%未満である場合にのみ、前記医薬組成物を耐光性包装材の中に包装することとを含む方法。 20

[43] 工程c)において、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの含有率が、ラキニモドの量に対して約0.10重量%未満である場合にのみ、前記医薬組成物を耐光性包装材の中に包装する、[42]に記載の方法。

[44] 工程c)において、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの含有率が、ラキニモドの量に対して約0.05重量%未満である場合にのみ、前記医薬組成物を耐光性包装材の中に包装する、[43]に記載の方法。 30

[45] 工程c)において、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの含有率が、ラキニモドの量に対して約0.02重量%未満である場合にのみ、前記医薬組成物を耐光性包装材の中に包装する、[44]に記載の方法。

[46] 前記耐光性包装材がプリスター包装材である、[42]～[45]のいずれか一項に記載の方法。

[47] 前記プリスター包装材が不透明である、[46]に記載の方法。

[48] 前記耐光性包装材が、不透明高密度ポリエチレン(HPDE)容器である、[42]～[45]のいずれか一項に記載の方法。 40

[49] ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物の認証されたバッチを流通させる方法であって：a) 前記医薬組成物のバッチを得ることと；b) 安定性試験を、前記バッチの試料で行うことと；c) 安定性試験後に、適切な装置によって、前記バッチの試料中のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドの総量を決定することと；d) 安定性試験後の前記バッチの試料が、ラキニモドの量に対して約0.50重量%未満のN-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4,5-ジ-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、前記バッチを流通について認証することと；e) 50

) 前記認証されたバッチを流通させることとを含む方法。

[5 0] 工程 d)において、安定性試験後の前記バッチの試料が、ラキニモドの量に対して約 0.10 重量 % 未満の量で存在する N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、前記バッチを認証する、[4 9] に記載の方法。

[5 1] 工程 d)において、安定性試験後の前記バッチの試料が、ラキニモドの量に対して約 0.05 重量 % 未満の量で存在する N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、前記バッチを認証する、[5 0] に記載の方法。

[5 2] 工程 d)において、安定性試験後の前記バッチの試料が、ラキニモドの量に対して約 0.02 重量 % 未満の量で存在する N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを有すると決定された場合にのみ、前記バッチを認証する、[5 1] に記載の方法。 10

[5 3] 前記医薬組成物が、ナトリウム塩である薬学的に許容されるラキニモドの塩を含む、[4 9] ~ [5 2] のいずれか一項に記載の方法。

[5 4] ラキニモドまたは薬学的に許容されるラキニモドの塩を含む医薬組成物中の微量の N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドを検出するための参考標準として使用するための、N - エチル - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 , 5 - ジ - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - キノリンカルボキサミドまたはその塩。 20

[5 5] 患者における多発性硬化症を治療するための方法であって、前記患者における多発性硬化症を治療するために有効な量の、[1 2] ~ [2 6] のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法。

[5 6] 患者における多発性硬化症を治療する際に使用するための、[1 2] ~ [2 6] のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[5 7] ラキニモドまたは薬学的に許容されるその塩と、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を含有する密閉パッケージであって、前記密閉パッケージが耐光性包装材である密閉パッケージ。

[5 8] 前記耐光性包装材が、不透明アンプル、不透明バッグ、不透明プリスター パック、不透明ボトル、不透明缶、不透明カートン、不透明ドラム缶、不透明ジャー、不透明パウチ、または不透明管である、[5 7] に記載の密閉パッケージ。 30

[5 9] 前記耐光性包装材が不透明プリスター パックまたは不透明高密度ポリエチレン (H P D E) 容器である、[5 7] に記載の密閉パッケージ。

[6 0] 前記不透明プリスター パックがアルミニウムおよびアルミニウム - 銀のブレンドを含む、[5 9] に記載の密閉パッケージ。

[6 1] 前記不透明プリスター パックが、アルミニウムおよびポリ - クロロ - トリフルオロ - エチレンのブレンドを含む、[5 9] に記載の密閉パッケージ。

[6 2] 前記不透明プリスター パックが、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニリデン、およびエチレンビニルアルコールのうちの 2 種以上のブレンドを含む、[5 9] に記載の密閉パッケージ。 40

[6 3] 前記不透明高密度ポリエチレン (H P D E) 容器が、不透明高密度ポリエチレン (H P D E) ボトルである、[5 9] に記載の密閉パッケージ。

[6 4] 前記不透明高密度ポリエチレン (H P D E) ボトルが、シリカ乾燥剤挿入物が装着されたポリプロピレン製チャイルドレジスタンツクリューキャップでキャップされた不透明高密度ポリエチレンボトルである、[6 3] に記載の密閉パッケージ。

[6 5] 前記不透明高密度ポリエチレン (H P D E) ボトルが、アルミニウム誘導シールを備えたポリプロピレン製チャイルドレジスタンツクリューキャップでキャップされた不透明高密度ポリエチレンボトルである、[6 3] に記載の密閉パッケージ。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 61 K 47/02 (2006.01) A 61 K 47/02
A 61 J 1/00 (2006.01) A 61 J 1/00 B

- (72)発明者 ウラネンコ、コンスタンティン
イスラエル国、42258 ネタンヤ、ベーリ・ストリート 69/1
- (72)発明者 ラクサー、アビタル
イスラエル国、6912526 テル・アビブ、ベン・ヨセフ・ストリート 26
- (72)発明者 サファディ、ムハンマド
イスラエル国、16103 ナザレス、ピー・オー・ボックス 385、ストリート 5005、
パノラマ・サレジアン 5エー
- (72)発明者 リヒト、ダニト
イスラエル国、54041 ギバット・シュメル、ラマット・イラン、カレン・ハイエソド・スト
リート 1
- (72)発明者 ロビンガー、イオアナ
イスラエル国、44245 クファー・サバ、テル・ハイ・ストリート 98/3
- (72)発明者 フリストッド、ウルフ・トーマス
スウェーデン国、エス-256 56 ヘルシンボリ、バヤラグスガタン 54

審査官 三上 竜子

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2009/0162432(US, A1)
特表2009-512708(JP, A)
特表2007-520529(JP, A)
特開2005-187339(JP, A)
国際公開第2002/060446(WO, A1)
国際公開第1997/039752(WO, A1)
特表2005-528390(JP, A)
特開昭63-165318(JP, A)
新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について[オンライン] ,
2003年, Retrieved from the Internet<URL:<https://www.pmda.go.jp/files/000156298.pdf>>;retrieved on 2016.09.09

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07D 215 / 00 - 215 / 60
A 61 K 31 / 33 - 33 / 44
A 61 P 1 / 00 - 43 / 00
A 61 K 9 / 00 - 9 / 72
A 61 K 47 / 00 - 47 / 48
A 61 J 1 / 00 - 19 / 06
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)