

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-535287

(P2015-535287A)

(43) 公表日 平成27年12月10日 (2015. 12. 10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 215/56 (2006.01)	C O 7 D 215/56	4 C O 3 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4704 (2006.01)	A 6 1 K 31/4704	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁)

(21) 出願番号	特願2015-540779 (P2015-540779)	(71) 出願人	501079705
(86) (22) 出願日	平成25年10月31日 (2013. 10. 31)		テバ ファーマシューティカル インダストリーズ リミティド
(85) 翻訳文提出日	平成27年5月29日 (2015. 5. 29)		イスラエル国, 4 9 1 3 1 ペターーティクバ, ピー. オー. ボックス 3 1 9 0, バーゼル ストリート 5
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/067686		
(87) 国際公開番号	W02014/074381	(74) 代理人	110001737
(87) 国際公開日	平成26年5月15日 (2014. 5. 15)		特許業務法人スズエ国際特許事務所
(31) 優先権主張番号	61/723, 495	(72) 発明者	フレンケル、アントン
(32) 優先日	平成24年11月7日 (2012. 11. 7)		イスラエル国、ネタンヤ アムノン・ヴェ・タマル・ストリート 15、アパートメント 10
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ラクサー、アピタル
			イスラエル国、6 9 1 2 5 2 6 テルアビブ、ベン・ヨーゼフ・ストリート 26
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ラキニモドのアミン塩

(57) 【要約】

本発明は、ラキニモドメグルミン、ラキニモド水酸化コリン、ラキニモド L - リジン、またはラキニモドモノエタノールアミンであるラキニモドアミン塩を提供する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ラキニモドアミン塩であって、ラキニモドメグルミン、ラキニモド水酸化コリン、ラキニモド L - リジン、またはラキニモドモノエタノールアミンであるラキニモドアミン塩。

【請求項 2】

ラキニモドメグルミンである請求項 1 に記載のラキニモドアミン塩。

【請求項 3】

単離されている、請求項 2 に記載のラキニモドメグルミン。

【請求項 4】

請求項 2 または 3 に記載のラキニモドメグルミンであって、図 4 A、4 B および 4 C に示した D S C サーマグラムを特徴とするラキニモドメグルミン。

10

【請求項 5】

請求項 2 ~ 4 の何れか 1 項に記載のラキニモドメグルミンであって、60 ~ 77 ppm にブロードピーク、122 ~ 134 ppm にブロードピーク、142 . 2 および 171 . 3 ± 0 . 2 ppm にピークをもった ^{13}C - NMR スペクトルを特徴とするラキニモドメグルミン。

【請求項 6】

請求項 2 ~ 4 の何れか 1 項に記載のラキニモドメグルミンであって、図 5 A および 5 B に示した固体 ^{13}C - NMR を特徴とするラキニモドメグルミン。

【請求項 7】

20

ラキニモド水酸化コリンである、請求項 1 に記載のラキニモドアミン塩。

【請求項 8】

単離されている、請求項 7 に記載のラキニモド水酸化コリン。

【請求項 9】

請求項 7 または 8 に記載のラキニモド水酸化コリンであって、図 6 A、6 B、6 C、6 D、および 6 E に示した D S C サーマグラムを特徴とするラキニモド水酸化コリン。

【請求項 10】

請求項 7 ~ 9 の何れか 1 項に記載のラキニモド水酸化コリンであって、10 . 1 °、11 . 8 °、13 . 4 °、14 . 4 ° および 16 . 1 ° の $2 \pm 0 . 2$ に特性ピークをもった粉末 XRD パターンを特徴とするラキニモド水酸化コリン。

30

【請求項 11】

請求項 7 ~ 10 の何れか 1 項に記載のラキニモド水酸化コリンであって、19 . 3 °、21 . 2 °、22 . 7 °、24 . 8 ° および 27 . 6 ° の $2 \pm 0 . 2$ に特性ピークをもった粉末 XRD パターンを特徴とするラキニモド水酸化コリン。

【請求項 12】

請求項 7 ~ 11 の何れか 1 項に記載のラキニモド水酸化コリンであって、図 7 および図 8 に示した粉末 XRD パターンを特徴とするラキニモド水酸化コリン。

【請求項 13】

請求項 7 ~ 12 の何れか 1 項に記載のラキニモド水酸化コリンであって、約 122 . 1、127 . 2、142 . 7 および 169 . 7 ± 0 . 2 ppm にピークをもった ^{13}C - NMR スペクトルを特徴とするラキニモド水酸化コリン。

40

【請求項 14】

請求項 7 ~ 13 の何れか 1 項に記載のラキニモド水酸化コリンであって、100 ~ 180 ppm のケミカルシフト範囲において最も低いケミカルシフトを示す信号ともう一つのケミカルシフトの間に、約 12 . 6、17 . 7、33 . 2、60 . 2 および ± 0 . 1 ppm のケミカルシフト差を有する固体 ^{13}C - NMR スペクトルを特徴とするラキニモド水酸化コリン。

【請求項 15】

請求項 7 ~ 14 の何れか 1 項に記載のラキニモド水酸化コリンであって、図 9 A および 9 B に示した固体 ^{13}C - NMR スペクトルを特徴とするラキニモド水酸化コリン。

50

【請求項 16】

請求項 7 ~ 15 の何れか 1 項に記載のラクニモド水酸化コリンであって、結晶形態にあるラクニモド水酸化コリン。

【請求項 17】

請求項 7 ~ 15 の何れか 1 項に記載のラクニモド水酸化コリンであって、非晶質形態にあるラクニモド水酸化コリン。

【請求項 18】

ラクニモド L - リジンである、請求項 1 に記載のラクニモドアミン塩。

【請求項 19】

単離されている、請求項 18 に記載のラクニモド L - リジン。

10

【請求項 20】

請求項 18 または 19 に記載のラクニモド L - リジンであって、図 10 A、10 B および 10 C に示した DSC サーマグラムを特徴とするラクニモド L - リジン。

【請求項 21】

請求項 19 ~ 20 の何れか 1 項に記載のラクニモド L - リジンであって、 5.6° 、 9.0° 、 11.7° 、 13.0° および 15.9° の 2 ± 0.2 に特性ピークをもった粉末 XRD パターンを特徴とするラクニモド L - リジン。

【請求項 22】

請求項 7 ~ 10 の何れか 1 項に記載のラクニモドラクニモド L - リジンであって、 17.9° 、 18.9° 、 21.1° 、 22.5° および 23.0° の 2 ± 0.2 に特性ピークをもった粉末 XRD パターンを特徴とするラクニモド L - リジン。

20

【請求項 23】

請求項 18 ~ 22 の何れか 1 項に記載のラクニモド L - リジンであって、図 11 に示した粉末 XRD パターンを特徴とするラクニモド L - リジン。

【請求項 24】

請求項 18 ~ 23 の何れか 1 項に記載のラクニモド L - リジンであって、結晶形態にあるラクニモド L - リジン。

【請求項 25】

請求項 18 ~ 23 の何れか 1 項に記載のラクニモド L - リジンであって、非晶質形態にあるラクニモド L - リジン。

30

【請求項 26】

ラクニモドモノエタノールアミンである、請求項 1 に記載のラクニモドアミン塩。

【請求項 27】

単離されている、請求項 26 に記載のラクニモドモノエタノールアミン。

【請求項 28】

請求項 26 または 27 に記載のラクニモドモノエタノールアミンであって、図 12 A に示した DSC サーマグラムを特徴とするラクニモドモノエタノールアミン。

【請求項 29】

請求項 26 ~ 28 の何れか 1 項に記載のラクニモドモノエタノールアミンであって、 6.5° 、 14.4° 、 17.9° 、 18.7° および 20.6° の 2 ± 0.2 に特性ピークをもった粉末 XRD パターンを特徴とするラクニモドモノエタノールアミン。

40

【請求項 30】

請求項 26 ~ 29 の何れか 1 項に記載のラクニモドモノエタノールアミンであって、 17.1° 、 19.4° 、 22.3° 、 23.3° および 24.8° の 2 ± 0.2 に特性ピークをもった粉末 XRD パターンを特徴とするラクニモドモノエタノールアミン。

【請求項 31】

請求項 26 ~ 30 の何れか 1 項に記載のラクニモドモノエタノールアミンであって、図 13 に示した粉末 XRD パターンを特徴とするラクニモドモノエタノールアミン。

【請求項 32】

請求項 26 ~ 31 の何れか 1 項に記載のラクニモドモノエタノールアミンであって、図 1

50

2 B に示した D S C サーマグラムを特徴とするラキニモドモノエタノールアミン。

【請求項 3 3】

請求項 2 6 ~ 3 2 の何れか 1 項に記載のラキニモドモノエタノールアミンあって、8 . 2 °、9 . 8、1 1 . 2 °、1 3 . 2 ° および 1 7 . 9 ° の $2 \pm 0 . 2$ に特性ピークをもった粉末 X R D パターンを特徴とするラキニモドモノエタノールアミン。

【請求項 3 4】

請求項 2 6 ~ 3 3 の何れか 1 項に記載のラキニモドモノエタノールアミンあって、1 8 . 6 °、2 0 . 4 °、2 2 . 9 °、2 4 . 3 ° および 2 6 . 2 ° の $2 \pm 0 . 2$ に特性ピークをもった粉末 X R D パターンを特徴とするラキニモドモノエタノールアミン。

【請求項 3 5】

請求項 2 6 ~ 3 4 の何れか 1 項に記載のラキニモドモノエタノールアミンあって、図 1 4 に示した粉末 X R D パターンを特徴とするラキニモドモノエタノールアミン。

【請求項 3 6】

請求項 2 6 ~ 3 5 の何れか 1 項に記載のラキニモドモノエタノールアミンであって、結晶形態にあるラキニモドモノエタノールアミン。

【請求項 3 7】

請求項 2 6 ~ 3 5 の何れか 1 項に記載のラキニモドモノエタノールアミンであって、非晶質形態にあるラキニモドモノエタノールアミン。

【請求項 3 8】

請求項 1 ~ 3 7 の何れか 1 項に記載のラキニモドアミン塩と、少なくとも一つの医薬的に許容可能な賦形剤を含有してなる医薬組成物。

【請求項 3 9】

請求項 3 8 に記載の医薬組成物あって、更にラキニモド酸を含有する医薬組成物。

【請求項 4 0】

請求項 3 8 ~ 3 9 の何れか 1 項に記載の医薬組成物あって、前記ラキニモド酸は、当該医薬組成物の全ラキニモド含量に基づいて 1 . 5 % 未満の量で存在する医薬組成物。

【請求項 4 1】

請求項 3 8 に記載の医薬組成物あって、ラキニモド酸を含まない医薬組成物。

【請求項 4 2】

請求項 3 8 ~ 4 1 の何れか 1 項に記載の医薬組成物あって、更にラキニモドのナトリウム塩を含有する医薬組成物。

【請求項 4 3】

請求項 3 8 ~ 4 1 の何れか 1 項に記載の医薬組成物あって、ラキニモドのナトリウム塩を含まない医薬組成物。

【請求項 4 4】

請求項 1 ~ 4 3 の何れか 1 項に記載のラキニモドアミン塩の製造方法であって：

- a) アミンの溶液にラキニモド酸を混合して、第一の混合物を形成することと；
- b) 該第一の混合物に溶媒を加えて、第二の混合物を形成することと；
- c) 該第二の混合物から液体を除去することと；
- d) 前記ラキニモドアミンを回収すること

を含んでなる方法。

【請求項 4 5】

請求項 4 4 に記載の方法であって、前記アミンは、メグルミン、水酸化コリン、L - リジンおよびモノエタノールアミンからなる群から選択される方法。

【請求項 4 6】

請求項 4 4 および 4 5 に記載の方法であって、工程 b) において加えられる溶媒は、アセトン、メタノール、エタノールおよびジオキサンからなる群またはそれらの混合物から選択され、また工程 c) において、前記液体は周囲温度および減圧において除去される方法。

【請求項 4 7】

10

20

30

40

50

請求項 38 ~ 43 の何れか 1 項に記載の医薬組成物の製造方法であって：

a) ラキニモドアミン塩を得ることと；

b) 該ラキニモドアミン塩に対して、少なくとも一つの医薬的に許容可能な賦形剤を混合すること
を含んでなる方法。

【請求項 48】

或る形態の多発性硬化症または臨床的に摘出された症候群に罹患した被験者を治療するための方法であって、前記被験者に対してラキニモドアミン塩医薬組成物を投与し、それによって前記被験者を治療することを含んでなる方法。

【請求項 49】

或る形態の多発性硬化症に罹患した被験者において多発性硬化症の病徴を緩和するための方法であって、前記被験者に対して、ラキニモドアミン塩医薬組成物を投与し、それによって前記被験者における多発性硬化症の病徴を緩和することを含んでなる方法。

【発明の詳細な説明】

【関連技術の相互参照】

【0001】

この出願は、2012年11月7日に提出された米国仮出願第61/723,495号の優先権を主張するものであり、その全体の内容を本明細書の一部として援用する。

【0002】

本願の全体を通して、種々の刊行物、発行された特許出願および特許が引用される。これら文献の開示は、それらの全体を、本発明が属する技術の分野の状態をより十分に記述するために、本明細書の一部として本願に援用する。

【発明の背景】

【0003】

米国特許第798,473号および同第8,178,127号は、ラキニモド(LAQ)としても知られる、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(CAS番号:248281-84-7)の安定な製剤を開示している。ラキニモドは、急性の自己免疫性脳脊髄炎(AEAE)実験モデルにおいて有効であることが、米国特許第6,077,851号に示されている。米国特許第6,077,851号は、ラキニモドの合成およびそのナトリウム塩の調製を開示している。米国特許第6,875,869号は、ラキニモドの追加の合成プロセスを開示している。

【0004】

PCT国際出願公開WO 2005/074899は、ラキニモドナトリウムを含有してなる医薬組成物を開示している。

【0005】

米国特許第7,589,208号は、ラキニモドのLi塩、Na塩、Ca塩、Cu塩、Zn塩、Fe塩およびMn塩の水溶解度、並びにラキニモドのNa塩、Ca塩、Fe(III)塩、Li塩およびZn塩の実験的製剤を開示している。

【発明の概要】

【0006】

本発明はラキニモドアミン塩を提供し、これはラキニモドメグルミン、ラキニモド水酸化コリン、ラキニモドL-リジン、またはラキニモドモノエタノールアミンである。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】ラキニモドの非晶質LAQメグルミン塩バッチ1についての、回転を伴ったXRD回折。

【図2】ラキニモドの非晶質LAQメグルミン塩バッチ3についての、回転を伴ったXRD回折。

【図3】ラキニモドの非晶質LAQメグルミン塩バッチ4についての、回転を伴ったXRD

10

20

30

40

50

D 回折。

【図 4 A】ラキニモドのメグルミン塩（バッチ 3）、4.2640 mg の DSC サーマグラム走査、方法：25 ~ 250 10 /分 40 mL /分 N_2 (QC - Tech - cr) 25.0 ~ 250.0 100 /分 N_2 40.0 mL /分。

【図 4 B】ラキニモドのメグルミン塩（バッチ 1）、2.6140 mg の DSC サーマグラム走査、方法：25 ~ 300 10 /分 N_2 (QC - Tech) 25.0 ~ 300.0 100 /分 N_2 40.0 mL /分、ピーク：(1) 積分値 - 20.33 mJ 正規化した値 - 7.78 J g⁻¹ ピーク値 60.46 左限界 48.55 右限界 80.96, (2) 積分値 - 46.07 mJ 正規化した値 - 17.62 J g⁻¹ ピーク値 152.84 左限界 147.84 右限界 158.48 .

10

【図 4 C】ラキニモドのメグルミン塩（バッチ 4）、4.1280 mg の DSC サーマグラム走査、方法：25 ~ 300 10 /分 40 mL /分 N_2 (QC - Tech) 25.0 ~ 300.0 100 /分 N_2 40.0 mL /分、ピーク：(1) 積分値 - 20.33 mJ 正規化した値 - 7.78 J g⁻¹ ピーク：積分値 - 203.80 mJ 正規化した値 - 49.37 J g⁻¹ ピーク値 61.95 左限界 42.91 右限界 109.95 .

【図 5 A】0 ~ 180 ppm 範囲、1.3 ppm / 161.1 Hz における、ラキニモドの非晶質メグルミン塩（バッチ 1）についての固体 ¹³C - NMR スペクトル、ピーク：171.6212、161.5944、142.4736、128.2495、119.3887、113.5591、109.3619、72.0529、54.3312、44.3044、34.5108、29.8472、13.5245。

20

【図 5 B】100 ~ 180 ppm 範囲、100.93 ppm / 12693.06 Hz における、ラキニモドの非晶質メグルミン塩（バッチ 1）についての固体 ¹³C - NMR スペクトル、ピーク：171.6212、168.4172、161.5944、142.4736、128.2495、119.3887、113.5591、109.3619。

【図 6 A】ラキニモドのコリン塩（バッチ 5）、3.1820 mg の DSC サーマグラム走査、方法：25 ~ 300 C 10 /分 40 mL /分 N_2 (QC - tech) 25.0 ~ 300.0 10.00 /分 N_2 40.0 mL /分、ピーク：積分値 - 204.59 mJ 正規化した値 - 64.30 J g⁻¹ ピーク値 196.50 左限界 183.85 右限界 201.00 。

30

【図 6 B】ラキニモドのコリン塩（バッチ 6）、3.4960 mg の DSC サーマグラム走査、方法：25 ~ 350 10 /分 40 mL /分 N_2 (QC - tech - cr) 25.0 ~ 350.0 10.00 /分 N_2 40.0 mL /分、ピーク：(1) 積分値 - 2.36 mJ 正規化した値 - .67 J g⁻¹ ピーク 123.62 左限界 103.92 右限界 133.81、(2) 積分値 - 885.25 mJ 正規化した値 - 253.22 J g⁻¹ ピーク 188.58 左限界 134.97 右限界 242.75、(3) 積分値 - 468.82 mJ 正規化した値 - 134.10 J g⁻¹ ピーク 258.48 左限界 242.77 右限界 336.61 。

【図 6 C】ラキニモドのコリン塩（バッチ 6）、6.0640 mg の DSC サーマグラム走査、方法：25 ~ 350 10 /分 40 mL /分 N_2 (QC - tech - cr) 25.0 ~ 350.0 10.00 /分 N_2 40.0 mL /分、ピーク：(1) 積分値 - 584.87 mJ 正規化した値 - 96.45 J g⁻¹ ピーク 134.13 左限界 31.32 右限界 160.71、(2) 積分値 - 253.79 mJ 正規化した値 - 41.85 J g⁻¹ ピーク 185.53 左限界 160.88 右限界 191.78、(3) 積分値 - 644.96 mJ 正規化した値 - 106.36 J g⁻¹ ピーク 216.28 左限界 191.78 右限界 236.59、(4) 積分値 - 105.19 mJ 正規化した値 - 17.35 J g⁻¹ ピーク 258.56 左限界 250.07 右限界 275.58、(5) 積分値 - 2.85 mJ 正規化した値 - 0.47 J g⁻¹ ピーク 276.58 左限界 275.76 右限界 286.53 。

40

50

【図6D】ラキニモドのコリン塩（バッチ7）、3.7440mgのDSCサーモグラム走査、方法：25～350 10 /分 40mL/分N₂（QC-tech-cr）
25.0～350.0 10.00 /分 N₂ 40.0mL/分、ピーク：（1）
積分値 - 868.62mJ 正規化した値 - 232.00Jg⁻¹ ピーク188.70
左限界140.72 右限界240.20、（2）積分値 - 381.62mJ
正規化した値 - 101.93Jg⁻¹ ピーク254.86 左限界240.49 右
限界329.23。

【図6E】ラキニモドのコリン塩（バッチ8）、4.0420mgのDSCサーモグラム走査、方法：25～350 10 /分 40mL/分N₂（QC-tech-cr）
25.0～350.0 10.00 /分 N₂ 40.0mL/分、ピーク：（1）
積分値 - 104.57mJ 正規化した値 - 25.87Jg⁻¹ ピーク156.68
左限界106.47 右限界185.97、（2）積分値 - 333.47mJ 正
規化した値 - 82.50Jg⁻¹ ピーク221.69 左限界167.42 右限
界241.49、（3）積分値 - 244.65mJ 正規化した値 - 80.53Jg⁻¹
ピーク255.86 左限界243.32 右限界292.37。

【図7】ラキニモドの結晶性ラキニモドコリン塩（スピンを伴ったバッチ5）のDSCサーモグラム走査、温度25.0、工程：.050、積分時間1.000秒、範囲：2.000～40.000°連続（Cont.） 走査速度：3.000[°/分] 縦目盛単位：[CPS] 横目盛単位[度]。

【図8】ラキニモドの結晶性ラキニモドコリン塩（スピンを伴ったバッチ8）についてのXRDディフラクトグラム、温度25.0、工程：.050、積分時間1.000秒、範囲：2.000～40.000°連続（Cont.） 走査速度：3.000[°/分] 縦目盛単位：[CPS] 横目盛単位[度]。

【図9A】0～180ppm範囲におけるラキニモドの結晶性コリン塩（バッチ5）についての固体¹³C-NMRスペクトル、ピーク：169.7495、168.9855、160.7157、143.6476、142.6524、131.6536、130.1416、127.9094、127.1402、122.1125、118.8875、114.1395、109.5352、68.0921、57.4369、53.6739、44.5251、28.2553、13.7011。

【図9B】0～180ppm範囲におけるラキニモドの結晶性コリン塩（バッチ5）についての固体¹³C-NMRスペクトル、ピーク：169.7495、168.9855、160.7157、143.6476、142.6524、131.6536、130.1416、127.9094、127.1402、122.1125、118.8875、114.1395、109.5352。

【図10A】ラキニモドのリジン塩（バッチ9）、4.0560mgのDSCサーモグラム走査、方法：25～350 10 /分 40mL/分 N₂（QC-tech-cr） 25.0～350.0 10.00 /分 N₂ 40.0mL/分、ピーク：（1）積分値 - 645.89mJ 正規化した値 - 159.24Jg⁻¹ ピーク66.74 左限界25.84 右限界147.72、（2）積分値20.84mJ 正規化した値5.14Jg⁻¹ ピーク159.80 左限界150.91 右限界161.08、（3）積分値 - 140.93mJ 正規化した値 - 34.75Jg⁻¹ ピーク166.74 左限界162.41 右限界161.57、（4）積分値 - 33.38mJ 正規化した値 - 8.23Jg⁻¹ ピーク188.68 左限界181.71 右限界200.00。

【図10B】ラキニモドのリジン塩（バッチ10）、3.2900mgのDSCサーモグラム走査、方法：25～350 10 /分 40mL/分 N₂（QC-tech-cr） 25.0～350.0 10.00 /分 N₂ 40.0mL/分、ピーク：（1）積分値 - 415.98mJ 正規化した値 - 126.44Jg⁻¹ ピーク190.02 左限界153.59 右限界201.57、（2）積分値 - 151.86mJ 正規化した値 - 46.16Jg⁻¹ ピーク224.32 左限界201

10

20

30

40

50

． 5 7 右限界 2 5 5 ． 3 7 。

【図 1 0 C】ラキニモドのリジン塩（バッチ 1 1）、4 ． 1 6 0 0 m g の D S C サーマグラム走査、方法：2 5 ～ 3 5 0 1 0 / 分 4 0 m L / 分 N_2 （Q C - t e c h - c r）2 5 ． 0 ～ 3 5 0 ． 0 1 0 ． 0 0 / 分 N_2 4 0 ． 0 m L / 分、ピーク：（ 1 ）積分値 - 2 9 3 ． 1 2 m J 正規化した値 - 8 9 ． 2 6 J g⁻¹ ピーク 8 9 ． 2 6 左限界 3 6 ． 3 0 右限界 1 3 6 ． 9 8 、（ 2 ）積分値 1 5 9 ． 8 9 m J 正規化した値 3 8 ． 4 3 J g⁻¹ ピーク 1 6 6 ． 0 8 左限界 1 4 5 ． 3 9 右限界 1 7 1 ． 1 9 、（ 3 ）積分値 - 2 9 4 ． 7 4 m J 正規化した値 - 7 0 ． 8 5 J g⁻¹ ピーク 2 3 7 ． 6 2 左限界 1 7 7 ． 8 7 右限界 2 6 5 ． 8 0 。

【図 1 1】ラキニモドのリジン塩（スピンを伴ったバッチ 1 1）、4 ． 1 6 0 0 m g の X R D ディフラクトグラム、温度 2 5 ． 0 、工程： ． 0 5 0 、積分時間 1 ． 0 0 0 秒、範囲：2 ． 0 0 0 ～ 4 0 ． 0 0 0 ° 連続（C o n t .） 走査速度：3 ． 0 0 0 [° / 分] 縦目盛単位：[C P S] 横目盛単位 [度]。

【図 1 2 A】ラキニモドのモノエタノールアミン（バッチ 1 4）、3 ． 9 8 2 0 m g の D S C サーマグラム走査、方法：2 5 ～ 3 5 0 1 0 / 分 4 0 m L / 分 N_2 （Q C - t e c h - c r）2 5 ． 0 ～ 3 5 0 ． 0 1 0 / 分 4 0 ． 0 m L / 分 N_2 、ピーク：（ 1 ）積分値 - 3 7 6 ． 9 6 m J 正規化した値 - 9 4 ． 6 7 J g⁻¹ ピーク 9 4 ． 3 4 左限界 6 1 ． 5 5 右限界 1 1 5 ． 8 2 、（ 2 ）積分値 - 2 9 2 ． 5 5 m J 正規化した値 - 7 3 ． 4 7 J g⁻¹ ピーク 1 4 6 ． 2 1 左限界 1 1 7 ． 2 7 右限界 1 7 0 ． 9 6 。

【図 1 2 B】ラキニモドのモノエタノールアミン（バッチ 1 5）、3 ． 1 9 6 0 m g の D S C サーマグラム走査、方法：2 5 ～ 3 5 0 1 0 / 分 4 0 m L / 分 N_2 （Q C - t e c h - c r）2 5 ． 0 ～ 3 5 0 ． 0 1 0 / 分 N_2 4 0 ． 0 m L / 分、ピーク：（ 1 ）積分値 - 3 3 3 ． 9 3 m J 正規化した値 - 1 0 4 ． 4 8 J g⁻¹ ピーク 1 5 1 ． 9 4 左限界 1 2 9 ． 5 0 右限界 1 5 5 ． 2 9 、（ 2 ）積分値 - 2 1 3 ． 7 3 m J 正規化した値 - 6 6 ． 8 7 J g⁻¹ ピーク 1 6 0 ． 4 0 左限界 1 5 5 ． 2 9 右限界 1 8 4 ． 0 7 。

【図 1 3】ラキニモドの結晶性モノエタノールアミン塩（バッチ 4）の X R D ディフラクトグラム、温度 2 5 ． 0 、工程： ． 0 5 0 、積分時間 1 ． 0 0 0 秒、範囲：2 ． 0 0 0 ～ 4 0 ． 0 0 0 ° 連続（C o n t .） 走査速度：3 ． 0 0 0 [° / 分] 縦目盛単位：[C P S] 横目盛単位 [度]、2 8 ． 5 ° 2 におけるピークはシリコンの添加に割り当てられる。

【図 1 4】ラキニモドの結晶性モノエタノールアミン塩（バッチ 5）の X R D ディフラクトグラム、温度 2 5 ． 0 、工程： ． 0 5 0 、積分時間 1 ． 0 0 0 秒、範囲：2 ． 0 0 0 ～ 4 0 ． 0 0 0 ° 連続（C o n t .） 走査速度：3 ． 0 0 0 [° / 分] 縦目盛単位：[C P S] 横目盛単位 [度]、2 8 ． 5 ° 2 におけるショルダーはシリコンの添加に割り当てられる。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 8 】

本発明はラキニモドアミン塩を提供するものであり、それはラキニモドメグルミン、ラキニモド水酸化コリン、ラキニモド L - リジン、またはラキニモドモノエタノールアミンである。

【 0 0 0 9 】

一つの実施形態において、該ラキニモドアミン塩はラキニモドメグルミンである。もう一つの実施形態において、該ラキニモドメグルミンは単離される。もう一つの実施形態において、該ラキニモドメグルミンは、図 4 A、4 B および 4 C に示した D S C サーマグラムを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモドメグルミンは、6 0 ～ 7 7 にブロードピーク、1 2 2 ～ 1 3 4 にブロードピーク、1 4 2 ． 2 および 1 7 1 ． 3 ± 0 ． 2 p p m にピークをもった固体 ^{1 3} C - N M R スペクトルを特徴とする。更にもう一つの実施形態において、該ラキニモドメグルミンは、図 5 A および図 5 B に示した固体 ^{1 3}

10

20

30

40

50

C - NMR を特徴とする。

【0010】

一つの実施形態において、該ラキニモドアミン塩は、ラキニモド水酸化コリンである。もう一つの実施形態において、該ラキニモド水酸化コリンは単離される。もう一つの実施形態において、該ラキニモド水酸化コリンは、図6A、6B、6C、6Dおよび6Eに示すようにDSCサーモグラムを特徴とする。もう一つの実施形態において、前記ラキニモド水酸化コリンは、 10.1° 、 11.8° 、 13.4° 、 14.4° 、および 16.1° に 2 ± 0.2 の特有のピークをもった粉末XRDパターンを特徴とする。もう一つの実施形態において、前記ラキニモド水酸化コリンは、 19.3° 、 21.2° 、 22.7° 、 24.8° および 27.6° に 2 ± 0.2 の特有のピークをもった粉末XRDパターンを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモド水酸化コリンは、図7および図8に示した粉末XRDパターンを特徴とする。もう一つの実施形態において、該水酸化ラキニモドコリンは、約 122.1 、 127.2 、 142.7 および 169.7 ± 0.2 ppmにピークをもった固体 ^{13}C -NMRを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモド水酸化コリンは、 $100 \sim 180$ ppmのケミカルシフト範囲において、最も低いケミカルシフトを示す信号ともう一つのケミカルシフトの間に、約 12.6 、 17.7 、 33.2 、 60.2 および ± 0.1 ppmのケミカルシフト差を有する固体 ^{13}C -NMRスペクトルを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモド水酸化コリンは、図9Aおよび図9Bに示した固体 ^{13}C -NMRを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモド水酸化コリンは結晶形態にある。更にもう一つの実施形態において、該ラキニモド水酸化コリンは非晶質の形態にある。

10

20

【0011】

一つの実施形態において、前記ラキニモドアミン塩は、ラキニモドL-リジンである。もう一つの実施形態において、該ラキニモドL-リジン塩は単離される。もう一つの実施形態において、該ラキニモドL-リジンは図10A、図10Bおよび図10Cに示したDSCサーモグラムを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモドL-リジンは、 5.6° 、 9.0° 、 11.7° 、 13.0° および 15.9° に 2 ± 0.2 の特性ピークを有する粉末XRDパターンを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモドL-リジンは、 17.9° 、 18.9° 、 21.1° 、 22.5° および 23.0° に 2 ± 0.2 の特性ピークを備えた粉末XRDパターンを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモドL-リジンは、図11に示した粉末XRDパターンを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモドL-リジンは結晶形態である。更にもう一つの実施形態において、該ラキニモドL-リジンは非晶質形態である。

30

【0012】

一つの実施形態において、前記ラキニモドアミン塩は、ラキニモドモノエタノールアミンである。もう一つの実施形態において、該ラキニモドモノエタノールアミンは単離される。もう一つの実施形態において、該ラキニモドモノエタノールアミンは、図12Aに示したDSCサーモグラムを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモドモノエタノールアミンは、 6.5° 、 14.4° 、 17.9° 、 18.7° および 20.6° に 2 ± 0.2 の特性ピークを備えた粉末XRDパターンを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモドモノエタノールアミンは、 17.1° 、 19.4° 、 22.3° 、 23.3° および 24.8° に 2 ± 0.2 の特性ピークを備えた粉末XRDパターンを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモドモノエタノールアミンは、図13に示す粉末XRDパターンを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモドモノエタノールアミンは、図12Bに示すDSCサーモグラムを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモドモノエタノールアミンは、 8.2° 、 9.8° 、 11.2° 、 13.2° および 17.9° に 2 ± 0.2 の特性ピークを備えた粉末XRDパターンを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモドモノエタノールアミンは、 18.6° 、 20.4° 、 22.9° 、 24.3° および 26.2° に 2 ± 0.2 の特性ピークを備えた粉末XRDパターンを特徴とする。もう一つの実施形態におい

40

50

て、該ラキニモドモノエタノールアミンは、図 1 4 に示す粉末 X R D パターンを特徴とする。もう一つの実施形態において、該ラキニモドモノエタノールアミンは結晶形態である。更にもう一つの実施形態において、該ラキニモドモノエタノールアミンは非晶質形態である。

【 0 0 1 3 】

一つの実施形態において、本発明は、ラキニモドアミン塩および少なくとも一つの医薬的に許容可能な賦形剤を含有する医薬組成物を提供する。もう一つの実施形態において、該医薬組成物は更にラキニモド酸を含有する。もう一つの実施形態において、該医薬組成物の中には、ラキニモド酸が、該医薬組成物の全ラキニモド含量に基づいて 1 . 5 % 未満の量で存在する。もう一つの実施形態において、該医薬組成物はラキニモド酸を含まない。もう一つの実施形態において、該医薬組成物は更に、ラキニモドのナトリウム塩を含有する。更にもう一つの実施形態において、該医薬組成物はラキニモドのナトリウム塩を含有しない。

10

【 0 0 1 4 】

一つの実施形態において、本発明はラキニモドアミン塩の製造方法であって： a) アミンの溶液にラキニモド酸を混合して、第一の混合物を形成することと； b) 該第一の混合物に溶媒を加えて、第二の混合物を形成することと； c) 該第二の混合物から液体を除去することと； d) 前記ラキニモドアミンを回収することを含んでなる方法を提供する。もう一つの実施形態において、前記アミンは、メグルミン、水酸化コリン、L - リジンおよびモノエタノールアミンからなる群から選択される。更にもう一つの実施形態において、工程 b) において加えられる溶媒は、アセトン、メタノール、エタノールおよびジオキサンからなる群またはそれらの混合物から選択され、また工程 c) において、前記液体は周囲温度および減圧において除去される。

20

【 0 0 1 5 】

一つの実施形態において、本発明は、医薬組成物の製造方法であって： a) ラキニモドアミン塩を得ることと； b) 該ラキニモドアミン塩に対して、少なくとも一つの医薬的に許容可能な賦形剤を混合することを含んでなる方法を提供する。

【 0 0 1 6 】

一つの実施形態において、本発明は、或る形態の多発性硬化症または臨床的に摘出された症候群に罹患した被験者を治療するための方法であって、前記被験者に対してラキニモドアミン塩医薬組成物を投与し、それによって前記被験者を治療することを含んでなる方法を提供する。

30

【 0 0 1 7 】

一つの実施形態において、本発明は、或る形態の多発性硬化症に罹患した被験者において多発性硬化症の病徴を緩和するための方法であって、前記被験者に対して、ラキニモドアミン塩医薬組成物を投与し、それによって前記被験者における多発性硬化症の病徴を緩和することを含んでなる方法を提供する。

【 0 0 1 8 】

上記実施形態について、ここに開示した各実施形態は、他の開示された実施形態の各々に適用可能であると想定される。

40

【 0 0 1 9 】

ラキニモドは、意図した投与形態に関して、従来の医薬プラクティスと整合するように適切に選択された、適切な医薬的希釈剤、増量剤、賦形剤、またはキャリア（ここでは集合的に医薬的に許容可能なキャリアと称する）と混合して投与することができる。前記単位は、経口投与に適した形態にあるであろう。ラキニモドは単独で投与することができるが、一般的には医薬的に許容可能なキャリアと混合され、また錠剤もしくはカプセル、リポソームの形態で、または凝集粉末として一緒に投与することができる。適切な固体キャリアの例には、乳糖、蔗糖、ゼラチンおよび寒天が含まれる。

【 0 0 2 0 】

本発明において有用な投与量形態を作製するための一般的技術および組成は、次の参照

50

文献の中に記載されている：7つの現代薬剤学、第9および10章（Banker & Rhodes, Editors, 1979）；医薬投与量形態：錠剤（Lieberman et al., 1981）；Ansel, 医薬投与量形態への序論、第二版（1976）；レミングトンの薬学（Remington's Pharmaceutical Sciences）、第17版（Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985）；薬学における進歩（David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992）；薬学における進歩、第7巻（David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995）；医薬投与量形態のための水性ポリマーコーティング（薬物および薬学、シリーズ36（James McGinity, Ed., 1989）；医薬の粒子キャリア：治療的应用：薬物および薬学、第61巻（Alain Rolland, Ed., 1993）；胃腸管への薬物送達（生物学におけるEllis Horwood Books、薬学技術におけるシリーズ；J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.）；現代の薬剤学、薬物および薬学、第40巻（Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.）。これらの参考文献は、ここでの参照により、それらの全体を本願に援用する。

10

【0021】

<用語/定義>

ここで用いるとき、別途述べない限り、下記の用語の各々は以下に述べる定義を有するものである。

【0022】

記載または権利請求された数値または範囲の文脈において、「約」は、数値を得るために使用される分析測定値の標準誤差がより大きな偏差をもたらさない限り、記載または権利請求された数値または範囲の $\pm 10\%$ を意味する。

20

【0023】

「塩」は、該化合物の酸性塩または塩基性塩を作製することによって修飾された本化合物の塩である。この点において「医薬的に許容可能な塩」の用語は、本発明の化合物の比較的無毒な無機酸および有機酸の付加塩を言う。

【0024】

ここで用いるとき、「医薬的に許容可能なキャリア」とは、過度な副作用（例えば毒性、刺激、アレルギー反応）を伴うことなく、合理的な恩恵/リスク比に釣り合った、ヒトおよび/または動物と共に使用するのに適したキャリアまたは賦形剤を言う。それは、本化合物を対象に送達するための、医薬的に許容可能な溶媒、懸濁剤、または担体であることができる。

30

【0025】

ここに開示される何らかの範囲は、該範囲内の全ての100分の1、10分の1および整数単位量が、本発明の一部として特に開示されることを意味する。従って、例えば、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、本発明の実施形態として含まれるものであることを意味する。

【0026】

化合物の特性は、化合物が示す何らかの品質、例えば、 ^1H 核磁気スペクトロスコピー、 ^{13}C 核磁気スペクトル、質量スペクトル、赤外、紫外もしくは蛍光分光光度法、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（HPLC）、元素分析、エームス試験、分解、安定性、および分析方法によって決定できるピークまたは保持時間を意味する。化合物の特性が知られれば、その情報は、例えばサンプル中における該化合物の存在についてスクリーニングまたは試験するために使用することができる。サンプル中に存在する化合物の量または重量パーセントは、適切な装置、例えばHPLCによって測定できる。ここで用いる「単離された」化合物とは、積極的な単離行為の後に、粗製反応混合物から単離された化合物である。単離の行動は、必然的に、粗製反応混合物の他の既知成分から、前記粗製反応混合物の残留が許容される幾らかの不純物、未知の副生成物および残渣量の他の既知成分と共に、当該化合物を分離することを含んでいる。精製は、積極的な単離行為の一例である。

40

【0027】

50

ここで用いるとき、化学的実体を「含まない」組成物とは、該組成物が、化学的実体を組成物から分離することにより該組成物を精製しようとする積極的行為の後であっても、回避できないある量の化学的実体を含有することを意味する。ここで用いるとき、ラキニモドおよびその塩を「含まない」組成物とは、ラキニモドまたはその塩は、例え存在するとしても、5 - H L A Q の量に比較して少量成分（重量）であることを意味する。

【0028】

ここで用いるとき、「安定性試験」とは、薬物製品がその指定された棚上保存寿命に亘って分解するかどうか、およびその分解範囲を見るために、特定の時間間隔および種々の環境条件（例えば温度および湿度）で行われる試験を意味する。該試験の特定の条件および時間とは、それらが、薬物製品がその棚置き寿命期間に亘って遭遇すると思われる条件を加速させるものである。例えば、医薬を仕上げるための安定性試験の詳細な要件は、21 C . F . R § 211 . 166 に体系化されており、その全体の内容を本明細書の一部として援用する。

10

【0029】

本発明は、ラキニモドの四つのアミン塩に関するもので、驚くべきことに、これらは既知のラキニモド塩に対して溶解度を顕著に増大させ、安定であり、医薬的に加工可能であることが見出された。溶解度、特に水溶性は、生体利用可能性を増大させるので、医薬製剤のための非常に重要な特性である。しかし、安定性および医薬的加工性もまた塩形態の薬物の受容性に影響するので、溶解度だけでは不十分である。屢々、高度に可溶性の塩は非常に吸湿性であり、大気の下では潮解性であることが多い。このような潮解性物質の加工および保存は、不活性ガス中、または乾燥室を使用することによってのみ可能である。一定の高度に可溶性の材料についての主要な問題は、分析である。塩による迅速な水の吸収は、不定な試験結果をもたらす可能性がある。従って、一定の高度に吸湿性の形態は容認できない。

20

【0030】

遊離のラキニモドは弱酸性（ $pK_a = 4.2$ ）であり、水には殆ど不溶性で、約 0.07 mg/mL の真の溶解度（intrinsic solubility）を有する。以前は、ナトリウム塩が最も可溶性で且つ安定なラキニモドの塩であり、 138 mg/mL の水溶性を備えていた（米国特許番号 7,589,208）。

【0031】

一定の活性化合物のアミン塩は、対応するナトリウム塩に比較して溶解度を増大させることが示されている。しかし、従来技術には、メグルミン、水酸化コリン、L - リジンおよびモノエタノールアミン塩が溶解度を実質的に増大させない化合物の多くの例が存在する。

30

【0032】

< 溶解度 >

・メグルミン

一定の状況において、メグルミン塩は、対応するナトリウム塩に比較して増大した溶解度を有している。イブプロフェンのメグルミン塩は、イブプロフェンナトリウム塩に比較して、溶解度を 100 mg/mL （Sigma Aldrich Website）から 1290 mg/mL （米国特許番号 5,028,625）まで増大させる。

40

【0033】

しかしながら、メグルミン塩が、対応するナトリウム塩に比較して溶解度の僅かな増大しか生じない多くの例が存在する。米国特許番号 7,105,512 は、メロキシカムのメグルミン塩を開示しており、これは $pH 8.06$ のナトリウム塩についての 2.0 mg/mL に比較して、 $pH 8.57$ で 2.3 mg/mL の水溶性を有している。米国特許番号 7,105,512 はまた、「メロキシカムのメグルミン塩は、水中で著しく低い溶解度を有し、またその水中に溶解する量が増大すると、得られる溶液の pH 値が好ましい範囲 5 ~ 9 を超える値にまで急激に増大するという困難を被る」ことを開示している（第 2 ラン第 18 ~ 23 行）。同様のデータが、米国特許番号 6,869,948 に開示された

50

。トリクロサンメグルミン塩の溶解度は、ナトリウム塩についての 5.95 mg/mL (Grove, 2003) に比較して、 12.43 mg/mL であった。比較において、メグルミンラキニモド塩の溶解度は、ラキニモドナトリウム塩についての 13.8 mg/mL に比較して、調製方法および形態 (表 6) に依存して 10.50 または 13.30 mg/mL であった。

【0034】

メグルミン塩はまた、対応する遊離の化合物に比較したとき、一定の関係において溶解度を増大させる。三つのアミノニコチン酸誘導体化合物のメグルミン塩の溶解度は、対応する遊離のアミノニコチン酸誘導体化合物 (それぞれ 0.004 、 0.008 および 0.002 mg/mL ; PCT 国際出願公開番号 $2010/102826$) に比較して、 2.81 、 0.478 および 0.210 mg/mL であった。イブプロフェンのメグルミン塩の溶解度は、遊離のイブプロフェンについての 0.6 mg/mL (米国特許番号 $5,028,625$) に比較して、 12.90 mg/mL であった。しかし、これらの溶解度増大は全て、少なくともラキニモドのメグルミン塩により達成される溶解度増大 (調製方法および形態に応じて、 0.007 mg/mL から 10.50 または 13.30 mg/mL にまで溶解度を増大させる (表 6)) よりも増大幅が 1 桁小さい。

【0035】

・水酸化コリン

一定の関係において、水酸化コリン塩は、対応するナトリウム塩に比較して増大した溶解度を有する。ニメスリド (nimesulide) のコリン塩は、ニメスリドナトリウム塩 (ヨーロッパ特許出願番号 $0869117A1$) に比較して、高い溶解度と同時に温和な溶液アルカリ性を提供した。

【0036】

しかし、対応するナトリウム塩に比較して、コリン塩が溶解度を増大せず、または僅かな溶解度増大しか生じなかった多くの例が存在する。米国特許番号 $7,572,789$ は、 $\text{pH} 7$ で 18.1 mg/mL の溶解度をもったジアゾキシドのナトリウム塩を開示している。同じ pH におけるコリンジアゾキシド塩の溶解度は 41.5 mg/mL であり、2.3 倍大きいに過ぎない。ジコリン塩は、抗癌薬 SNS-314 のための二ナトリウム塩の僅か 2 倍の水溶性を有するに過ぎないことが見出された (Muller, 2009)。米国特許番号 $6,638,537$ は、不溶性化合物の塩としてのサリチル酸コリン塩を開示している。比較において、ラキニモドの水酸化コリン塩の溶解度は、ナトリウム塩よりも 1.4 倍を超えて大きく、調製および形態に依存して 2000 または 2100 mg/mL で、これは無制限の溶解度と看做される (表 6)。

【0037】

コリン塩はまた、一定の関係において、対応する遊離化合物に比較して増大した溶解度を有する。ニメスリドコリンの溶解度は、遊離のニメスリドの 0.01 mg/mL に比較して、 500 mg/mL であった (ヨーロッパ特許出願番号 $0869117A1$)。ジクロフェナクコリンの溶解度は、遊離のジクロフェナクの 0.001 mg/mL に比較して、 250 mg/mL であった。しかし、これらの溶解度増大は全て、ラキニモドのコリン塩によって達成される溶解度増大 (調製方法および形態に依存して 0.07 mg/mL から 2000 または 2100 mg/mL にまで増大させる) よりも、少なくとも一桁小さい (表 6)。

【0038】

・L-リジン

L-リジン塩に関しては、対応するナトリウム塩に比較して、L-リジン塩が溶解度を増大させず、または溶解度における僅かな増大のみを生じる多くの例が存在する。L-リジン塩は、ニメスリド、または CD80 アンタゴニストである ($4-(6\text{-フルオロ-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-ピラゾロ}[4,3-c]\text{シンノリン-2-イル})-N-(2,2\text{-ジフルオロ-エチル})\text{-ベンズアミド}$) についての溶解度においては顕著な増大を与えない。ニメスリドの L-リジン塩の溶解度は、 $\text{pH} 9.3$ において水中で 7.5 mg/mL であり、また $\text{pH} 6.8$ では 0.057 mg/mL であることが分かった (Pie

1, 1997)。ニメスリド-L-リジン塩の溶解度は、ニメスリド遊離酸形態に対して僅かな改善しか示さず、また10mg/mL未満の溶解度を有する対応のナトリウム塩を凌駕する利点を示さなかった(ヨーロッパ特許出願番号0869117A1)。該L-リジン塩は、シクロデキストリン複合体中で使用したときに、溶解度における顕著な増大を与えただけである。PCT国際出願公開番号WO/2007/096588CD80に開示されたアンタゴニストのL-リジン塩は、ナトリウム塩に比較して、溶解度の増大を与えなかった。比較において、L-リジンラキニモド塩の溶解度は、ラキニモドナトリウムについての138mg/mLに比較して、調製および形態に応じて1000または1176mg/mLであった(表6)。

【0039】

L-リジン塩は、幾つかの関係において、対応する遊離化合物に比較して溶解度を増大させた。上記で述べたニメスリドL-リジン塩の水溶性は、遊離のニメスリド(0.01mg/mL)に比較して、7.5mg/mLであった。上記で述べたCD80アンタゴニストの遊離溶解度は、L-リジン塩(<5mg/mL)に比較して、<0.5mg/mLであった。しかし、これらの溶解度増大は全て、ラキニモドのL-リジンにより達成された溶解度増大幅(調製方法および形態に依存して、溶解度を0.007mg/mLから1000または1176mg/mLにまで増大させた；表6)よりも、少なくとも二桁小さい。

【0040】

・モノエタノールアミン

モノエタノールアミンに関しては、モノエタノールアミンが、対応するナトリウム塩に比較して溶解度を増大させず、または溶解度の僅かな増大しか生じさせない多くの例が存在する。トリクロサンのモノエタノールアミン塩は、5.84mg/mLの水溶性を有することが見出された。安息香酸トリクロサンナトリウム塩の溶解度は5.95mg/mLであり、モノエタノールアミン塩より僅かに高いに過ぎない(Grove 2003)。米国特許番号4,948,805は、「実際的に不溶性」であるものとしてジクロフェナックモノエタノールアミン塩を開示した。ジクロフェナクのナトリウム塩は、13.6mg/mL(pH7.6)の溶解度を有することが分かった。比較すると、ラキニモドモノエタノールアミン塩の溶解度は、ラキニモドナトリウムについての138mg/mLに比較して、調製方法および形態に応じて625または1176mg/mLであった(表6)。

【0041】

幾つかの関係において、モノエタノールアミンは対応する遊離化合物に比較して溶解度が増大する。ピロキシカムのモノエタノールアミンの溶解度は、遊離ピロキシカムのpH7.4で0.17に比較して、pH7.4において126.2mg/mLであった(Cheng, 2002)。メロキシカムモノエタノールアミンの溶解度は、遊離メロキシカムのpH7.4で0.72mg/mLに比較して、pH7.4において8.36mg/mLであった(Ki, 2007)。しかしながら、これらの溶解度増大は、ラキニモドのモノエタノールアミン塩で達成される溶解度増大(調製方法および形態に依存して、0.007mg/mLから625または1176mg/mLまで溶解度を増大させる)よりも、少なくとも一桁小さい。

【0042】

<安定性および形態>

医薬塩は、物理的に安定な形態を生じる方法で調製できることが重要である。しかし、塩の性質は、品質的影響および大きさの両方に関して予測不能である。ヨーロッパ特許出願番号0869117A1は、ニメスリドのコリン塩は133~135の融点をもった高度に結晶性の固体であるが、アミノニコチン酸誘導体のコリン塩は油状物または非晶質固体のように見えることを開示している。同時に、アミノニコチン酸誘導体化合物のメグルミン塩は結晶性である(PCT国際出願公開番号2010/102826)。

【0043】

加えて、溶解度および吸湿性は一般に塩の安定性に関連する。一定の吸湿性固体の低い安定性は水の存在に関連する。吸収された水は、固体粒子の表面に飽和溶液の層を形成することができる。影響を受けやすければ、溶液中に溶解した材料が固相では通常生じない液相分解反応、並びに加水分解および酸化に曝される（いわゆる溶媒媒介性反応）。従って、高度に可溶性の塩の単離、処理および保存は一般的に問題である。しかし、ここに記載したラキニモドのアミン塩は非常に高い水溶性を有しているが、大気と接触しているときには良好な物理的安定性を示す。非晶質性の増大は吸湿性の増大、従って安定性における可能な減少を導く可能異性があるので、安定性には結晶性もまた重要である（Chen, 2009）。

【0044】

表7A、7B、7Cおよび7Dは、メグルミン、水酸化コリン、L-リジンおよびメタノールアミン塩についての安定性データをそれぞれ呈示している。個々に記載した実験で調製された全ての塩は、試験条件（冷蔵庫、大気）において良好な物理的安定性を示す。同時に、この研究で調製された3つまたは4つの塩について、調製方法が固体安定性に影響することが観察された。これは、塩特性における予測不能性のもう一つの例である。更に、メグルミン塩は、非晶質形態でのみ合成されたので、安定性の問題を生じることが予測されるであろう。しかし、ラキニモドメグルミン塩の三つのサンプルのうちの二つは、予想に反して10ヶ月の保存後にも物理的変化を示さなかった。重要な結論は、全ての四つの塩は加工可能で且つ安定な形態で調製できたということである。

【0045】

ラキニモドの四つのアミン塩の全てがmラキニモドのナトリウム塩よりも遥かに高い極めて良好な水溶性を有している。これら増大の大きさは、従来技術における対応する塩について見出された溶解度における、より温和で且つ予測し得ない変化と比較して予想外であった。四つの全ての塩は、物理的に安定なラキニモド塩をもたらす方法で調製できる。水酸化コリン、L-リジンおよびモノエタノールアミンは、結晶形態および非晶質形態の両方で合成できる。メグルミンは非晶質固体として合成できただけであるが、思いがけず安定性の問題をもってはいなかった。この性質の予測不能なバランスは、これらラキニモドアミン塩の顕著な利点である、

本発明は以下の実験の詳細を参照することによってより良く理解されるであろうが、当業者は、詳述した特定の実験が後述の特許請求の範囲においてより完全に記載される本発明の単なる例示に過ぎないことを容易に理解するであろう。

【実験の詳細】

【0046】

これらの実施例は、四つの新規なラキニモドアミン塩の調製および特徴づけを記載するものである。

【0047】

pKa > 9の四つの医薬的に許容可能なアミン塩基を使用した。これら塩基の性質を表1に要約する。

【表1】

表1. アミン塩基の性質

塩基	pKa	MW	物理的性質
メグルミン	9.5	195.2	結晶性固体
水酸化コリン	13.9	104.17	46% 水溶液
L-リジン	8.95; 10.53	146.19	結晶性固体
モノエタノールアミン	9.50	61.08	揮発性液体

【0048】

<装置のリスト>

X線回折（XRD）

分析は、固体検出器を備えたARL（SCINTAG社）粉末X線ディフラクトメータ

X' T R A 型で行った。1 . 5 4 1 8 の銅放射線を用いた。走査パラメータ：範囲：2 ~ 4 0 ° 2 ; 走査モード：連続走査：ステップサイズ：0 . 0 5 °、および3 ° / 分の速度。

【 0 0 4 9 】

炭素 1 3 固体核磁気共鳴スペクトル (^{13}C - NMR)。C P / M A S、 ^{13}C - N M R 測定は、4 - mm · Z r O ₂ ローター中のブルーカー・アドバンス (B r u k e r A v a n c e) 5 0 0 N M R · U S / W B 分光光度計で行った。マジック角回転 (M A S) 速度は 1 0 k H z であった。ここで用いるとき、「 ^{13}C - N M R ケミカルシフト」の用語は、上記で特定した条件下で測定されたシフトを言う。これらのシフトは、装置毎に僅かに異なり、また異なる装置設定および用いる目盛補正に起因して、高磁場または低磁場へとシフトする。しかしながら、一連の個々のピークは同一のまま残る。

10

【 0 0 5 0 】

形態観察のために用いた顕微鏡は、デルタピックス (D e l t a P i x) カメラを装備したニコン・エクリプス M E - 6 0 0 であった。

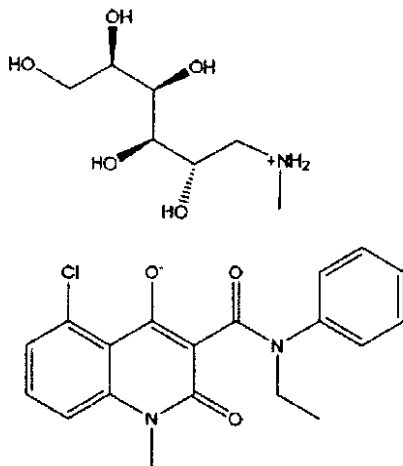
【 0 0 5 1 】

実施例 1：ラキニモドメグルミン塩

ここに記載する実験においては、メルク社 (M e r c k a n d C o . I n c) により製造されたメグルミン [米国薬局方規約 (U S P) / ヨーロッパ薬局方 (P h . E u r) 等級を用いた。調製方法は下記の表 2 に纏められており、該塩の化学構造を以下に提示する。

20

【 化 1 】



30

【 0 0 5 2 】

反応生成物は固体のように見え、分析および特徴付けがなされた。

【表 2】

表2. ラキニモドメグルミン塩の調製

実験	調製方法			生成物の外観
	溶媒(比)	LAQ:Meg (モル数)	条件	
1.1	アセトン:水(30:2)	1:1.05	20℃、逆溶剤添加	半固体
	アセトン:水(30:2)	1:1.05	45℃、減圧蒸発	白色固体
1.2	アセトン:メタノール (40:15)	1:1.01	20-5℃、逆溶剤添加	沈殿なし
	アセトン:メタノール (6.5:2)	1:1.01	20℃、逆溶剤添加	半固体
	アセトン:メタノール (25:2)	1:1.01	7-8℃、逆溶剤に添加	半固体
1.3	ジオキサン:エタノール (31:3.5)	1:1.01	6-12℃、逆溶剤に添加	沈殿なし
	ジオキサン:エタノール (31:3.5)	1:1.01	20℃、減圧蒸発	半固体
	ジオキサン:エタノール (31:3.5)	1:1.01	60℃、減圧蒸発	白色固体
1.4	水	1:1.01	凍結乾燥	白色固体

【0053】

< 1. 1 > メグルミン塩を溶液から沈殿させる：バッチ 1

0.77 g のメグルミンを 10 mL の水に溶解した。1.38 g のラキニモド酸を、撹拌しながら少しずつ加えた。得られた混合物を 50 に加熱し、次いで 4 mL の水および 0.02 g のメグルミンを加えた。得られた溶液（濁り液、pH = 9 ~ 10）を +5 に冷却し、この温度で 36 時間保持した。沈殿は観察されなかった。

【0054】

該溶液を、回転式エバポレータ（浴温 T = 30 ~ 45 ）中で減圧下に蒸発させた。残渣（3.51 g の無色の液体）を磁気スターラーで撹拌し、乾燥アセトンを周囲温度で少しずつ加えた。

【0055】

アセトン 15 mL の添加の後、強い沈殿が観察された。導入されたアセトンの総容積は 30 mL であった。該沈殿は無色で粘着性の蜂蜜様物質であり、濾過可能ではなかった。

【0056】

・蒸発によるメグルミンの単離：

当該混合物を、減圧下に回転式エバポレータ中で蒸発させた（浴温 T = 45 ）。残渣（白色泡状固体）をスパチュラで粉碎し、高真空（2 mbar）下に周囲温度で乾燥した。

【0057】

この白色粉末の固体生成物 1.82 g をサンプリングした。

【0058】

・分析および試験：

固体（SS）NMR によって塩形成が確認された。¹H および ¹³C - NMR により、アセトンの痕跡と共に塩構造が確認された。

【0059】

XRD により、非晶質構造が同定された。

【0060】

示差走査熱量計（DSC）により、非晶質構造が同定された。

【0061】

物理的安定性：粉末のサンプルを、開放皿において相対湿度（RH）= 38 % の大気

中に 20 時間露出させた。凝集または潮解の徴候は観察されなかった。

【0062】

粉末のサンプルを、密封した透明なガラス瓶の中に +5 で 6 月間保存した。物理的变化は何等観察されなかった。このサンプルは白色の流動性粉末であった。

【0063】

水溶性は、1330 mg / mL · H₂O であった。

【0064】

< 1.2 > 乾燥溶媒からの塩の沈殿： バッチ 2

0.77 g のメグルミンを、攪拌しながら 20 mL のアブソリュートメタノールに加えた。次いで、該溶液を加熱した。37 で固体の完全な溶解が観察され、次いで 1.39 g のラキニモド酸を加え、溶解させた。

【0065】

この得られた溶液を 18 に冷却し、攪拌しながら 40 mL の乾燥アセトンを加えた。混濁が発生し、該混合物を +5 で冷蔵庫中に一晚維持した。

【0066】

少量の沈殿が形成された。

【0067】

残液を、回転式エバポレータ中で減圧下に蒸発させ（浴温 T = 42 ）、残渣（3.52 g の無色シロップ）を攪拌し、周囲温度で 6.5 mL の乾燥アセトンを加えた。

【0068】

沈殿が観察された。沈殿は無色で、粘着性の蜂蜜状であり、濾過可能ではなかった。

【0069】

該混合物を、回転式エバポレータ中で減圧下に蒸発させた（浴温 T = 42 ）。この温かい残渣（3.77 g の無色シロップ）を、氷浴上で 25 mL の冷ドライアセトン中に滴下導入した。

【0070】

粘着な半固体の沈殿が形成された。

【0071】

< 1.3 > 溶媒交換による塩沈殿： バッチ 3

先の実験からの混合物を 40 に加熱し、回転式エバポレータ中（浴温 T = 42 ~ 60 ）で減圧下に蒸発させ、残渣（2.10 g の半固体生成物）を 25 mL のアブソリュートエタノール中に溶解させ、同じ条件下で蒸発させた。

【0072】

この二回目の蒸発の残渣（2.19 g の泡状固体）を 25 mL のアブソリュートエタノール中に溶解させ、同じ条件下で蒸発させた。

【0073】

この三回目の蒸発の残渣（2.22 g ）を 3 mL のアブソリュートエタノール中に溶解させ、該溶液を冷 1, 4 - ジオキサン溶液に 45 分間で添加した。

【0074】

添加の際に、該混合物を氷浴上で冷却し、激しく攪拌した。

【0075】

生成物の沈殿は観察されなかった。ジオキサンの一部のみが結晶化された。

【0076】

この混合物を回転式エバポレータ中において周囲温度で減圧下に蒸発させた。溶媒の半分が蒸発した後、多量の沈殿が生じた。

【0077】

粘着性の半固体、および濾過可能ではない沈殿（軟質ガム）が形成された。

【0078】

・ 蒸発による塩の単離：

加熱（浴温 T = 60 ）しながら、蒸発を継続した。残渣（2.16 g の白色泡状固

10

20

30

40

50

体)を高真空下(2 m b a r)に周囲温度で乾燥した。

【0079】

乾燥生成物(1.95 gの白色文末)をサンプリングした。

【0080】

・分析および試験：

XRDにより、非晶質構造が同定された。

【0081】

DSCにより、非晶質構造、並びに48～80 および147～162 に吸熱ピークが同定された。

【0082】

物理的安定性：粉末のサンプルを、密封した透明なガラス瓶の中に+5 で6月間保存した。物理的变化が観察された。このサンプルは、潮解の徴候をもった塊状の白色粉末であった。

10

【0083】

<1.4> 凍結乾燥による塩の単離：バッチ4

0.77 gのメグルミンを10 mLの水の中に溶解し、1.39 gのラキニモドを撈拌しながら少しずつ加えた。溶解した後、該溶液を2 mLの濯ぎ水を用いてポリプロピレン(PP)製のボトルに移した。

【0084】

該溶液を-18 で凍結させ、22時間に亘って0.11 m b a rで凍結乾燥させた(コレクタ温度-84)。

20

【0085】

凍結乾燥が完了した後、脆い固体状のケーキ(2.16 g)をスパチュラで破碎した。

【0086】

・分析および試験：

^1H および ^{13}C -NMRにより、構造が確認された。

【0087】

XRDにより、非晶質構造が同定された。

【0088】

DSCにより、非晶質構造、並びに42～109 および147～162 における吸熱ピークが同定された。

30

【0089】

物理的安定性：粉末のサンプルを、密封した透明なガラス瓶の中に+5 で6月間保存した。物理的变化は何等観察されなかった。このサンプルは、潮解の徴候のない白色粉末であった。

【0090】

水溶性は、1050 mg/mL・H₂Oであった。

【0091】

実施例2：ラキニモド・コリン塩

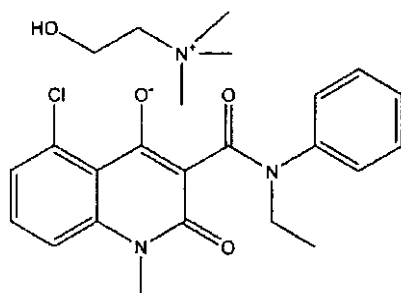
ここに記載する実験においては、シグマ・アルドリッチ社が供給する水酸化コリン水溶液(64重量%)を使用した。

40

【0092】

実験は下記の表3に纏められており、化学構造は次の通りである。

【化 2】



10

【0093】

反応生成物は固体のように見え、分析および特徴付けがなされた。

【表 3】

表3. ラキニモドコリン塩の調製

実験	調製方法			生成物の外観
	溶媒(比)	LAQ:コリン (モル数)	条件	
2.1	アセトン	1:1	冷却時にアセトン からの沈殿	白色粉末
2.2	水	1:1	水溶液からの凍結 乾燥形態	白色固体
2.2.A	水	1:1	乾燥	黄色固体
2.3	メタノール:水(1.3:5)	1:1	蒸発乾固	白色粉末
2.4	1,4-ジオキサン: メタノール(3:50)	1:1	溶液からの沈殿	白色粉末

20

【0094】

< 2 . 1 > 溶媒交換による塩の沈殿：バッチ 5

30

0 . 8 0 g の水酸化コリンを 2 m L の水に溶解した (4 6 重量 %) 。 1 . 0 8 g のラキニモド酸を、攪拌しながら少しずつ加えた。 1 m L の水 (濯ぎ) を加え、完全な溶解を達成した。

【0095】

得られた溶液に、 2 0 m L のアセトンを攪拌しながら周囲温度で添加した。沈殿は観察されなかった。該溶液を、回転式エバポレータ (浴温 $T = 30 \sim 70$) 中で減圧下に蒸発乾固させた。

【0096】

残渣 (1 . 4 6 g の無色ガラス様固体) を 2 0 m L の乾燥アセトン中に溶解し、周囲温度で攪拌した。 5 分後に、遅い沈殿が観察された。

40

【0097】

該混合物を、 + 6 度で冷蔵庫の中に一晚保持し、次いで濾過した。

【0098】

湿った固体生成物を、 4 0 の真空オープン中で質量が一定になるまで乾燥した。

【0099】

この乾燥生成物は 1 . 0 7 g の白色粉末であり、収率は 7 3 . 5 % であった。

【0100】

・分析および試験：

^1H および ^{13}C - NMR により、構造が確認された。酸：塩基の比は 1 : 1 であり、残留溶媒は検出されなかった。

50

【 0 1 0 1 】

X R Dにより、結晶構造が同定された。

【 0 1 0 2 】

D S Cにより、1 9 5 に融点が同定された。

【 0 1 0 3 】

< 2 . 2 > 凍結乾燥による塩の単離：バッチ 6

2 . 3 9 g の水酸化コリンを 5 m L の水に溶解した (4 6 %) 。 3 . 2 4 g のラキニモド酸を少しずつ加えた。該溶液を、溶解するまで周囲温度で激しく撹拌した。

【 0 1 0 4 】

この黄色の透明な溶液を P P ボトルに移し、 - 1 8 で凍結し、 0 . 1 0 ~ 0 . 1 2 m 10
b a r (コレクタ温度 8 4) で 4 5 時間に亘って凍結乾燥した

凍結乾燥が完了した後、固体ケーキ状の生成物 (4 . 4 1 g) は次の二つの画分を含んでいた：

- 脆いガラス様固体 (画分 A)
- 蜂蜜様の半固体物質 (画分 B)

これらの画分を別々にサンプリングした。

【 0 1 0 5 】

画分 B を回収して、1 週間に亘って大気に曝した。物理的变化が観察された。

【 0 1 0 6 】

湿潤画分 B 物質 (1 . 7 9 g) を、減圧下に 5 0 で一定重量にまで乾燥した。その結 20
果は、1 . 7 2 g の乾燥生成物 (画分 B) であった。

【 0 1 0 7 】

・分析および試験：

主画分 A

¹ H および ¹³ C - N M R により、構造が確認された。

【 0 1 0 8 】

X R D により、非晶質構造が同定された。

【 0 1 0 9 】

D S C により、非晶質構造、並びに 4 2 ~ 1 0 9 および 1 4 7 ~ 1 6 2 の融点 30
が同定された。

【 0 1 1 0 】

物理的安定性：粉末のサンプルを、密封した透明ガラス瓶の中に + 5 で 6 月間
保存した。物理的变化が観察された。サンプルは、潮解の徴候をもった黄色の半固体であ
った。

【 0 1 1 1 】

乾燥画分 B

外観は黄色の固体であった。

【 0 1 1 2 】

X R D により、結晶構造が同定された。

【 0 1 1 3 】

D S C により、1 9 5 に融点および分界点が同定された。 40

【 0 1 1 4 】

< 2 . 3 > 溶媒蒸発による塩の単離：バッチ 7

2 . 4 4 g の水酸化コリンを 5 m L のアブソリュートメタノールに溶解し、次いで、撹
拌しながら 1 0 分に亘って 3 . 2 4 g のラキニモド酸を少しずつ加えた。追加の撹拌およ
び完全な溶解の後に、該溶液を減圧下に回転式エバポレータ中で蒸発乾固させた (浴温 T
= 5 0 ~ 7 0) 。

【 0 1 1 5 】

蒸発の際に、蜂蜜様の残留物は浴温 T = 6 0 ~ 7 0 で泡立った。この泡は、室温で減
圧下に固化した。 50

【0116】

泡状固体の残渣 4.19 g をスパチュラで破碎し、高真空 (2 m b a r) 下に室温で一晩乾燥した。この乾燥生成物は 5.17 g の白色ガラス様粉末であった。

【0117】

・分析および試験：

X R D により、非晶質構造が同定された。

【0118】

D S C により、非晶質構造、並びに $T > 185$ において吸熱ピークおよび分解が同定された。

【0119】

物理的安定性： 粉末のサンプルを、密封した透明ガラス瓶の中に + 5 で 6 月間保存した。物理的变化は観察されなかった。サンプルは、潮解の徴候のない白色粉末であった。

10

【0120】

水溶性は、 $> 2100 \text{ mg} / \text{mL} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (無限の溶解度) であった。

【0121】

< 2.4 > ジオキサン - メタノールからの沈殿により単離された塩： バッチ 8

2.44 g の水酸化コリンを 5 mL のアブソリュートメタノールに溶解し (46%)、次いで、攪拌しながら 3.24 g のラキニモド酸を 10 分に亘って少しずつ加えた。追加の攪拌および完全な溶解の後に、該溶液を減圧下に回転式エバポレータ中で蒸発乾固させた (浴温 $T = 50 \sim 70$)。

20

【0122】

蒸発の際に、蜂蜜状の残渣は浴温 $T = 60 \sim 70$ で発泡した。この泡は減圧下に室温で固化した。

【0123】

残渣は 4.18 g の泡状固体であり、これをスパチュラで破碎し、20 分に亘って攪拌しながら、3 mL のアブソリュートメタノールおよび 50 mL の 1, 4 - ジオキサン中に溶解させた。この添加の際に沈殿が生じた。該混合物を更に 1 時間攪拌し、プフナー漏斗を用いて濾過した。固体ケーキをジオキサンで洗浄し、50 において真空オーブン中で乾燥させた。

30

【0124】

乾燥生成物は 3.31 g の白色粉末であり、収率は 76.3% であった。

【0125】

・分析および試験：

X R D により、結晶構造が同定された。

【0126】

D S C により、結晶構造、および 189 に融点が同定された。

【0127】

物理的安定性： 粉末のサンプルを、密封した透明ガラス瓶の中に + 5 で 6 月間保存した。物理的变化は観察されなかった。サンプルは、潮解の徴候のない白色粉末であった。

40

【0128】

水溶性は、 $2000 \text{ mg} / \text{mL} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (無限の溶解度) であった。

【0129】

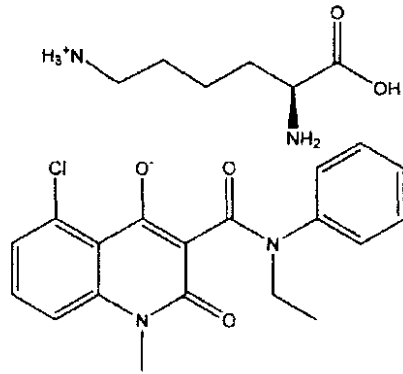
実施例 3：ラキニモド L - リジン塩

ここに記載する実験では、シグマ - アルドリッチ社により供給される L - リジン ($> 98\%$) を用いた。固体のように見える材料は、分析および特性解析に掛けた。

【0130】

この実験を下記の表 4 に要約し、化学構造を次に提示する。

【化 3】



10

【 0 1 3 1 】

【表 4】

表4. ラキニモドL-リジン塩の調製

実験	調製方法			生成物の外観
	溶媒(比)	LAQ:L-リジン (モル数)	条件	
3.1 (1)	水:アセトン(6.3:50)	1:1.02	アセトン-水からの沈殿	液体
3.1 (2)	アセトン	1:1.02	アセトンからの蒸発	白色粉末
3.2	メタノール:アセトン (6:15)	1:1	メタノール-水からの沈殿	白色粉末
3.3	水	1:1.03	水からの蒸発	オフホワイトの固体

20

【 0 1 3 2 】

< 3 . 1 > 水 - アセトンからの塩の単離 : バッチ 9

1 . 0 g の L - リジンを 1 . 8 m L の水に溶解し、この溶液に 2 . 4 4 g のラキニモド酸を攪拌しながら加えた。部分的に溶解した後に、非常に粘性のゲル様溶液が形成された (p H = 7) 。

30

【 0 1 3 3 】

攪拌しながら、更に 4 . 5 m L の水および 0 . 0 2 g の L - リジンを添加すると、透明な溶液 (p H = 8) が生じた。

【 0 1 3 4 】

攪拌を継続させながら、この溶液に周囲温度で 5 0 m L のアセトンを加えた。アセトン添加の際に沈殿が生じた。

【 0 1 3 5 】

攪拌を停止して沈殿を底に沈降させた。1 時間の沈降の後、沈殿は下方の液層を形成した。

40

【 0 1 3 6 】

この混合物を、追加の 5 m L の水 (濯ぎ) と共に蒸発フラスコに移し、減圧下に回転式エバポレータ (浴温 T = 4 5 ~ 5 0) の中で蒸発させた。残渣 (無色の液体) を 2 5 m L のアセトン中に溶解し、蒸発を同じ条件で継続した。

【 0 1 3 7 】

その残渣 (3 . 4 8 g の白色泡状固体) をスパチュラで破碎し、高真空 (2 m b a r) 下に周囲温度で乾燥した

3 . 4 4 g の白色固体生成物をサンプリングした。

【 0 1 3 8 】

50

・分析および試験：

^1H および ^{13}C -NMRにより構造が確認され、またアセトンの痕跡が同定された。

【0139】

XRDにより、非晶質構造が同定された。

【0140】

DSCにより、非晶質構造、および $T > 140$ での分解が同定された。

【0141】

物理的安定性：粉末のサンプルを、密封した透明ガラス瓶の中に $+5$ で6月間保存した。物理的变化は観察されなかった。サンプルは、白色の流動可能な粉末であった。

10

【0142】

水溶性は、 $1176\text{ mg/mL} \cdot \text{H}_2\text{O}$ であった。

【0143】

<3.2> メタノール-アセトンからの塩の沈殿：バッチ10

1.0 g のL-リジンを 30 mL のアブソリュートメタノール中に溶かし、この溶液に、攪拌しながら 2.44 g のラクニモド酸を加えた。

【0144】

得られた溶液の約3分の2を、減圧下に回転式エバポレータ中で蒸発させた。溶液の残渣 7.9 g を攪拌し、周囲温度で 15 mL の乾燥アセトンを添加した。アセトン添加の際に固体が沈殿した。この混合物を更に半時間攪拌し、次いで冷蔵庫($+5$)に3時間入れた。

20

【0145】

固体生成物を濾過により回収し、 15 mL の乾燥アセトンで洗浄し、減圧下に 40 のオープン中で乾燥した。

【0146】

・分析および試験：

^1H および ^{13}C -NMRにより構造が確認され、またアセトンの痕跡が同定された。

【0147】

XRDにより、結晶構造が同定された。

30

【0148】

DSCにより、結晶構造、および 190 に融点が同定された。

【0149】

物理的安定性：粉末のサンプルを、密封した透明ガラス瓶の中に $+5$ で6月間保存した。物理的变化は観察されなかった。サンプルは、白色粉末であった。

【0150】

水溶性は、 $1000\text{ mg/mL} \cdot \text{H}_2\text{O}$ であった。

【0151】

<3.3> 溶媒蒸発による塩の単離：バッチ11

2.44 g のラクニモド酸を、周囲温度において、L-リジン 1.0 g の水 10 mL 中溶液に攪拌しながら加えた。該固体の部分的溶解の後、 0.03 g の追加のL-リジンを加え($\text{pH} = 7 \sim 8$)、次いで該混合物を 45 に加熱した。

40

【0152】

得られた溶液を、減圧下に回転式エバポレータ中で蒸発させた(浴温 $T = 65$)。

【0153】

蒸発の際に、シロップ様の残渣が泡立った。この泡を減圧下に固化させた。

【0154】

残渣である 3.35 g の泡をスパチュラで破碎し、 40 で減圧下にオープン中で一晩乾燥させた。

【0155】

50

乾燥生成物は 3.34 g のオフホワイトの固体であった。

【0156】

・分析および試験：

^1H および ^{13}C - NMR により構造が確認され。

【0157】

XRD により、非晶質構造が同定された。

【0158】

DSC により、非晶質構造および $T > 140$ での分解が同定された。

【0159】

実施例 4：ラキニモドエタノールアミン塩

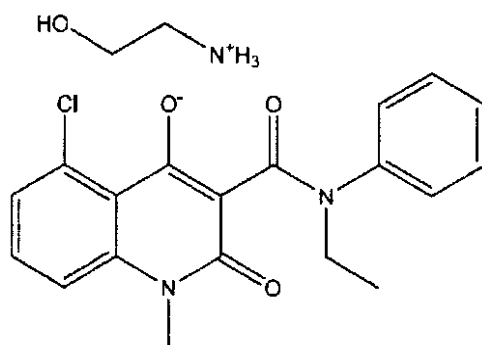
10

ここに記載する実験では、シグマ・アルドリッチ社から供給されるモノエタノールアミン（純度 99.7%）を用いた。固体に見える材料は、分析および特徴付けに掛けた。

【0160】

この実験を下記の表 4 に要約し、化学構造を次に提示する。

【化 4】



20

【0161】

【表 5】

表5. ラキニモドのエタノールアミン塩の調製

実験	調製方法			生成物の外観
	溶媒(比)	LAQ:EA (モル数)	条件	
4.1	アセトン:水(50:6)	1:1.02	アセトン-水からの蒸発	白色粉末
4.2	水	1:1.02	水溶液からの凍結乾燥	白色粉末
4.3	1,4-ジオキサン	1:1.02	ジオキサンからの沈殿	白色粉末
4.4	アセトン	1:1.02	アセトンからの沈殿	白色粉末

30

【0162】

< 4.1 > 溶媒蒸発による塩の単離：バッチ 12

40

0.61 g のエタノールアミンおよび 3.50 g のラキニモド酸を 6 mL の水に、続いて 50 mL のアセトンに溶解した。沈殿は観察されなかった。

【0163】

この混合物を、回転式エバポレータの中で減圧下に蒸発乾固させた。

【0164】

蒸発の際に、残留物が泡立った。この泡を減圧下に固化させた。

【0165】

残渣である固形のガラス様発泡体をスパチュラで破碎し、40 で減圧下に、オープン中で一晚乾燥させた。

【0166】

50

乾燥生成物は 2.62 g の白色粉末であった。

【0167】

・分析および試験：

^1H および ^{13}C - NMR により構造が確認され、またアセトンの痕跡が同定された。

【0168】

XRD により、非晶質構造が同定された。

【0169】

DSC により、非晶質構造、並びに 40 ~ 100 での吸熱ピーク、および 40 ~ 100 での分解が同定された。

10

【0170】

物理的安定性：

* 室温において：

白色流動性粉末のサンプルを、RH = 25 ~ 30 %、T = 18 ~ 20 に空調された室内で大気に露出させた。

【0171】

4 時間後に変化はなかった。

【0172】

24 時間後には、黄色の凝集した粉末が存在した。

【0173】

20

* 冷蔵庫内で

白色の流動性粉末のサンプルを、密封した透明ガラス瓶中において +5 で 3 月間保存した。物理的变化が観察された。該サンプルは黄色の招集した粉末であった。

【0174】

< 4.2 > 凍結乾燥による塩の単離：バッチ 13

0.61 g のエタノールアミンおよび 3.50 g のラキニモド酸を、周囲温度で攪拌しながら 10 mL の水の中に溶解させた。この溶液を PP 容器に写し、0.014 ~ 0.010 mbar (コレクタ温度：-79 ~ -81) 下に 72 時間に亘って凍結乾燥した。

【0175】

生成物である 3.94 の固形白色ガラス様ケーキをスパチュラで破碎し、この白色粉末をサンプリングした。

30

【0176】

・分析および試験：

^1H および ^{13}C - NMR により構造が確認された。

【0177】

XRD により非晶質構造が同定された。

【0178】

DSC により、非晶質構造、並びに 40 ~ 100 での吸熱、および 140 ~ 170 での分解が同定された。

【0179】

40

物理的安定性： 室温において：粉末のサンプルを密封した透明のガラス瓶の中で、+5 で 3 月間保存した。RH = 25 ~ 30 %、T = 18 ~ 20 に空調された室内で大気に露出させた。該サンプルはオフホワイトの粉末であった。

【0180】

水溶性は、1176 mg / mL · H₂O であった。

【0181】

< 4.3 > ジオキサンからの塩の沈殿：バッチ 14

0.61 g のエタノールアミンを 25 mL の乾燥メタノール中に溶解し、次いで 3.50 g のラキニモド酸を添加し、攪拌しながら溶解させた。

【0182】

50

この溶液を、回転式エバポレータ（浴温 $T = 65$ ）中で減圧下に蒸発させ、得られた残渣（ 4.38 g の半固体物質）を 10 mL の温 $1,4$ -ジオキサンの中に溶解させた。

【0183】

白色固体の沈殿が形成された。追加の 15 mL のジオキサンを導入し、得られたスラリーを周囲温度で 2 時間撹拌した。

【0184】

固体生成物を濾過により回収し、 5 mL のジオキサンで洗浄し、オープン中で減圧下に 40 で乾燥した。

【0185】

乾燥生成物は 5.01 g の白色固体であり、白色の流動性粉末に粉碎された。

10

【0186】

・分析および試験：

^1H および ^{13}C -NMR により構造が確認され、また 1 モルのジオキサン（溶媒）が同定された。

【0187】

XRD により、結晶構造および形態 I（溶媒和）が同定された。

【0188】

DSC により、結晶構造、並びに $80 \sim 90$ の融点、および $T > 120$ での分解が同定された。

【0189】

20

物理的安定性：

* 室温において：

白色流動性粉末のサンプルを、 $\text{RH} = 25 \sim 30\%$ 、 $T = 18 \sim 20$ に空調された室内で大気に露出させた。

【0190】

4 時間後に変化はなかった。

【0191】

16 時間後には、凝集した粉末が存在した。

【0192】

* 冷蔵庫内で

30

白色の流動性粉末のサンプルを、密封した透明ガラス瓶中において $+5$ で 3 月間保存した。物理的变化は観察されなかった。この材料は白色粉末に見えた。

【0193】

< 4.4 > アセトンからの塩の沈殿：バッチ 15

0.61 g のエタノールアミンを 20 mL の乾燥メタノール中に溶解し、次いで 3.50 g のラクニモド酸を添加し、撹拌しながら溶解させた。

【0194】

この溶媒を、回転式エバポレータ（浴温 $T = 55$ ）中で減圧下に蒸発乾固させた。

【0195】

その残渣を 30 mL の温乾燥アセトン中に溶解し、同じ条件下で蒸発させた。

40

【0196】

次いで、残渣（ 4.4 g の白色ガラス様発泡体）を 20 mL の温乾燥アセトンの中に溶解し、周囲温度で 1 時間撹拌した。白色固体の沈殿が形成され、この混合物を冷蔵庫の中に $+5$ で保存した。

【0197】

固体生成物を濾過により回収し、減圧下に 40 のオープン中で乾燥した。

【0198】

乾燥生成物は 3.44 g の白色粉末で、収率は 83% であった。

【0199】

・分析および試験：

50

^1H および ^{13}C -NMRにより構造が確認され、またアセトンの痕跡が同定された。

【0200】

XRDにより、結晶構造（形態II）が同定された。

【0201】

DSCにより、結晶構造、並びに150での融点が同定された。

【0202】

物理的安定性：

* 室温において：

白色流動性粉末のサンプルを、RH = 29 ~ 32%、T = 18 ~ 20に空調された室内で大気に露出させた。 10

【0203】

4時間後に変化はなかった；白色粉末のまま残った。

【0204】

25時間後に変化はなかった；白色粉末のまま残った

* 冷蔵庫内で

白色の流動性粉末のサンプルを、密封した透明ガラス瓶中において+5で3月間保存した。小さな物理的変化が観察された。この材料はオフホワイトの粉末に見えた。

【0205】

水溶性：625 mg / mL · H₂O。 20

< 結果 >

・ 塩の形成

本発明の四つアミンは全て、水性媒質および/または極性有機溶媒（メタノール）中で、ラキニモド酸との高度に可溶性の固体塩を形成した。

【0206】

単離された化合物は白色粉末に見えた。

【0207】

・ ラキニモドアミン塩の結晶性

上記の方法により調製されたラキニモドのメグルミン塩は、非晶質固体のように見えた。 30

【0208】

沈殿により調製されたラキニモドのコリン塩、リジン塩およびモノエタノールアミン塩は、結晶性化合物であった。凍結乾燥および溶媒蒸発により調製されたラキニモドのコリン塩、リジン塩およびモノエタノールアミン塩は、非晶質の固体物質であった。

【0209】

塩の結晶化に影響する重要なパラメータは、結晶化する混合物中での水の存在である。低い水濃度でさえも、塩は油状物または半固体物質として沈殿する。

【0210】

・ ラキニモドアミン塩の溶解度

本発明のアミン塩基塩は、ナトリウム塩を凌駕する高い水溶性を有する（表6）。 40

【表 6】

表6. ラキニモド塩の溶解度

実験	塩	調製方法(形態)	水溶性, mg/mL
現存のナトリウム塩		メタノール/水からの結晶化	138*
1.1	メグルミン	蒸発(非晶質)	1330
1.4		凍結乾燥(非晶質)	1050
2.3	コリン	蒸発(非晶質)	> 2100**
2.4		沈殿(結晶)	> 2000**
3.1	L-リジン	蒸発(非晶質)	1176
3.2		沈殿(結晶)	1000
4.2	エタノール アミン	凍結乾燥(非晶質)	1176
4.4		沈殿(結晶)	625

* 米国特許番号7,589,208

** - 無制限の溶解度

【0211】

上記USPに従えば、本発明のアミン塩は水に非常に可溶性であった。

【0212】

現存のNa塩は、円滑な可溶性ないし可溶性であるに過ぎない。リジンおよびエタノールアミン塩の非晶質形態は、結晶性類似体よりも可溶性であることが分かった。

【0213】

・ラキニモドアミン塩の物理的安定性

【表 7 A】

表7A. ガラス瓶中のメグルミン塩の、+5°C大気中での物理的安定性

サンプル:	バッチ1	バッチ4	バッチ3
時間、月	サンプル外観:		
0	白色流動性粉末	白色流動性粉末	白色流動性粉末
5	-	白色流動性粉末	塊になった白色粉末
6	白色流動性粉末	-	-
0	白色流動性粉末	白色流動性粉末	塊になった白色ないし オフホワイトの粉末、 潮解の徴候

【0214】

【表 7 B】

表7B. ガラス瓶中のコリン塩の、+5°C大気中での物理的安定性

サンプル:	バッチ6	バッチ7	バッチ8
時間、月	サンプル外観:		
0	白色ガラス状固体	白色粉末	白色粉末
5	黄色半固体、潮解性	白色粉末	白色粉末
9	黄色半固体、潮解性	白色粉末	白色粉末

【0215】

10

20

30

40

【表 7 C】

表7C. ガラス瓶中のL-リジン塩の、+5℃大気中での物理的安定性

サンプル:	バッチ10	バッチ9
時間、月	サンプル外観	
0	白色流動性粉末	白色流動性粉末
5	白色流動性粉末	白色流動性粉末
9	白色流動性粉末	白色流動性粉末

【 0 2 1 6 】

10

【表 7 D】

表7D. ガラス瓶中のエタノールアミン塩の、+5℃大気中での物理的安定性

サンプル:	バッチ12	バッチ13	バッチ14	バッチ15
時間、月	サンプル外観			
0	白色流動性粉末	白色粉末	白色流動性粉末	白色粉末
3	僅かに黄色 がかった 凝集粉末	白色粉末	白色流動性粉末	オフホワイト粉末
7	黄色がかった 凝集粉末	白色の僅かに 凝集した粉末	白色流動性粉末	オフホワイト粉末

20

【 0 2 1 7 】

・メグルミン塩： バッチ 1 およびバッチ 4 は白色流動性粉末に見え、10月の保存後にも物理的変化の徴候はなかった。バッチ 3 においては、5月後に物理的変化が観察された。

【 0 2 1 8 】

・コリン塩： バッチ 7 およびバッチ 8 は白色粉末に見え、9月の保存後にも物理的変化の徴候はなかった。凍結乾燥により調製されたバッチ 6 は、5月後に発色および潮解を生じた。

30

【 0 2 1 9 】

・L-リジン塩： バッチ 10 およびバッチ 9 は白色流動性粉末に見え、9月の保存後に物理的変化の徴候はなかった。

【 0 2 2 0 】

・エタノールアミン塩： バッチ 14 は、7月の保存後に白色流動性粉末に見え、7月の保存後にも物理的変化の徴候はなかった。バッチ 13 およびバッチ 15 においては、同じ変化が観察された。バッチ 13 では、7月の保存後に僅かな凝集が発生した。バッチ 15 では、3月後に色変化が発生した。蒸発により調製された非晶質物質（バッチ 12）は安定性が低かった。このサンプルでは、より強い発色および凝集が観察された。

40

【 0 2 2 1 】

提示されたデータは、四つのアミン塩の全てが、加工可能で且つ安定な粉末として調製され得ることを示した。

【 0 2 2 2 】

<ラキニモド塩の形態学および粒子サイズ、顕微鏡観察>

・メグルミン塩：

バッチ 1 は、アセトン：水溶液からの減圧蒸発乾固により調製された非晶質物質であった。このサンプルは白色流動性粉末であった。粒子は高度に凝集し、また粒子サイズは不規則であった（300～1000 μm）。

50

【0223】

バッチ4は、水溶液からの凍結乾燥により調製された非晶質物質である。サンプルは白色流動性粉末である。粒子は凝集しており、且つ不規則であった。殆どの一次粒子は50～200μmであった；凝集体は500～2000μmであった。

【0224】

・コリン塩：

バッチ7はメタノール溶液からの蒸発乾固により調製された非晶質物質である。該サンプルは白色粉末であった。粒子は不規則で、サイズは200～2000μmであった。

バッチ8は、ジオキサン：メタノールからの沈殿により調製された結晶性物質であった。該サンプルは白色粉末であった。粒子は凝集したロッド形状の結晶で、サイズは2～10μmであった。

10

【0225】

・L-リジン塩：

バッチ9は、アセトン-水の溶液からの蒸発乾固により調製された非晶質物質であった。該サンプルは白色流動性粉末であった。粒子は不規則で、サイズは20～1000μmであった。

【0226】

バッチ10は、メタノール-アセトンからの沈殿により調製された結晶性物質であった。該サンプルは白色流動性粉末であった。粒子は高度に凝集したロッド形状の結晶であり、サイズは5～10μmであった。

20

【0227】

・エタノールアミン塩：

バッチ12は、水-アセトン溶液からの蒸発乾固により調製された非晶質物質であった。該サンプルは白色流動性粉末であった。粒子は不規則で、サイズは500～3000μmであった。

【0228】

バッチ13は、水溶液の凍結乾燥により調製された非晶質物質であった。サンプルは白色粉末であった。粒子は不規則で、サイズは20～2000μmであった。

【0229】

バッチ14は、ジオキサンからの沈殿により調製された結晶性物質（ジオキサンで溶媒和される、形態I）であった。該サンプルは白色流動性粉末であった。粒子は凝集した不規則なロッド形状の結晶であり、サイズは20～80μmであった。

30

【0230】

バッチ15は、アセトンからの沈殿により調製された結晶性物質（形態II）であった。該サンプルは白色流動性粉末であった。粒子は凝集した不規則なロッド形状およびプリズム形状の結晶であり、サイズは2～1010μmであった。

【0231】

< 参考文献 >

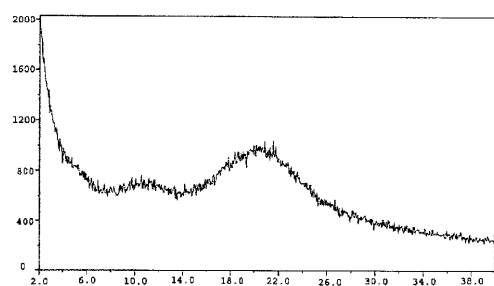
1. Chen, D. (2009) “医薬結晶の吸湿性”, ミネソタ大学大学院の学部に提出された学位論文 19-22, 2012 年 11 月 5 日に検索,
<conservancy.umn.edu/bitstream/47878/1/Chen_umn_0130E_10181.pdf>
2. Cheong, H.-A., Choi, H.-K. (2002) “エタノールアミンとの塩形成によるピロキシカムの増大した経皮吸収”, Pharm. Res. 19:1357-1380. 10
3. ヨーロッパ特許出願番号 0869117A1, 1998 年 10 月 7 日公開.
4. Grove, C. et al. (2003) “可溶化、錯化およびインサイチュール塩形成によりトリクロサンの水溶性を改善する”, J. Cosmet. Sci. 54:537-550.
5. Ki, H.-M., Choi H.-K. (2007) “メロキシカムの軽皮吸収に対するメロキシカム／エタノールアミン塩形成の影響”, Arch. Pharm. Res. 30(2):215-221. 20
6. Muller, C. (2009) “低溶解度薬物の生体利用性を向上させるためのプロドラッグアプローチ”, Chem. Biodivers. 6(11):2071-83.
7. PCT 国際出願公開番号 WO 2005/074899, published August 8, 2005 年 8 月 8 日発行. 30
8. PCT 国際出願公開番号 WO 2005/074899 WO 2007/096588, 2007 年 8 月 30 日発行.
9. PCT 国際出願公開番号 WO 2010/102826, 2010 年 9 月 16 日発行. 40

(つづく)

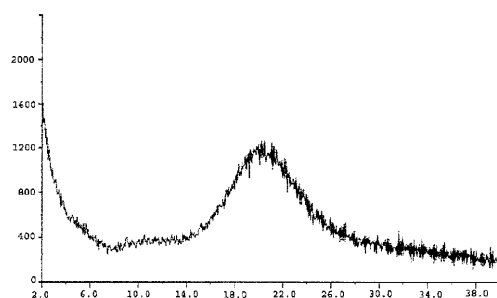
(つづき)

10. Piel, G. et al. (1997) “ニメスリドの水溶性、並びにニメスリド-ラーリジン-シクロデキストリン複合体の単離および特徴付に対するシクロデキストリンおよびラーリジンの両方の影響”, J. Pharm. Sci. 86(4): 475-480.
11. シグマ・アルドリッチ社ウェブサイト, “イブプロフェン・ナトリウム塩”, 2012年11月5日検索,
<www.sigmaaldrich.com/catalog/product/FLUKA/I1892?lang=en®ion=US> 10
12. 米国特許番号 4,948,805, 1990年8月14日発行 (Ziggiotti et al).
13. 米国特許番号 5,028,625, 1991年7月2日発行 (Motola et al). 20
14. 米国特許番号 6,077,851, 2000年6月20日発行 (Bjork et al).
15. 米国特許番号 6,638,537, 2003年10月28日発行 (Dennis et al).
16. 米国特許番号 6,869,948, 2005年3月22日発行 (Bock et al). 30
17. 米国特許番号 7,105,512, 2006年9月12日発行 (Morizono et al).
18. 米国特許番号 7,589,208, 2009年9月15日発行 (Jannson et al).
19. 米国特許番号 7,989,473, 2011年8月2日発行 (Patashnik et al).
20. 米国特許番号 8,178,127, 2012年5月15日発行 (Safadi et al). 40

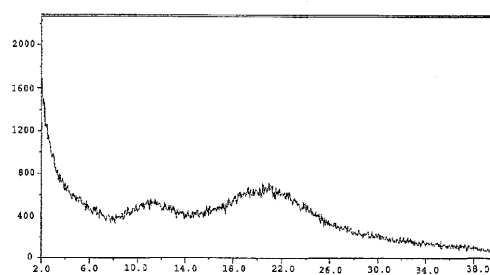
【 図 1 】

図 1
Figure 1

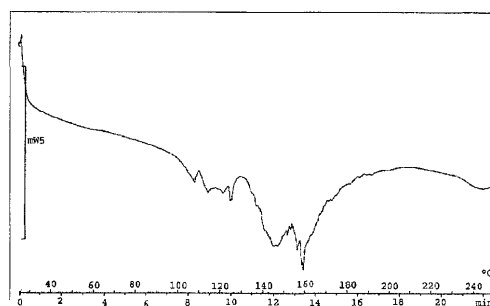
【 図 2 】

図 2
Figure 2

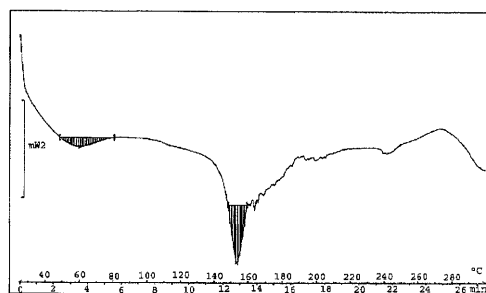
【 図 3 】

図 3
Figure 3

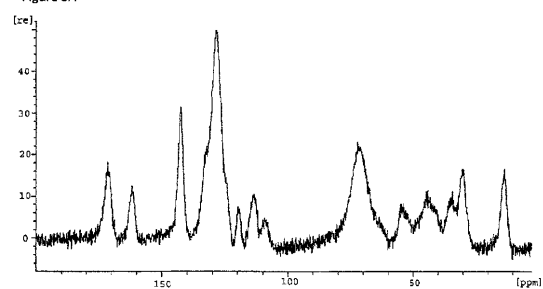
【 図 4 A 】

図 4A
Figure 4A

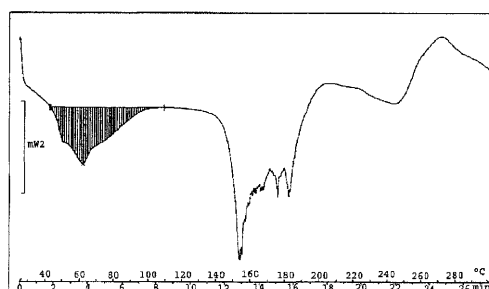
【 図 4 B 】

図 4B
Figure 4B

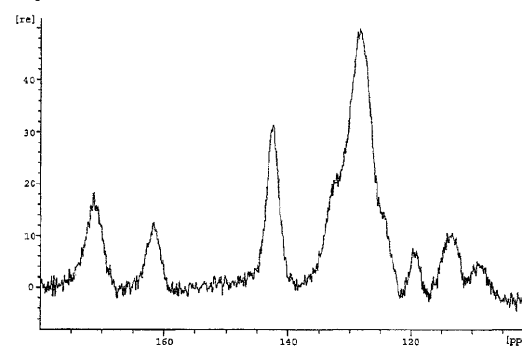
【 図 5 A 】

図 5A
Figure 5A

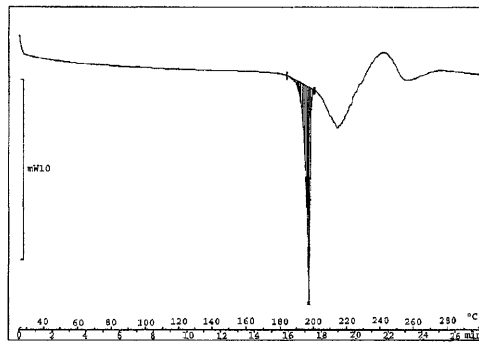
【 図 4 C 】

図 4C
Figure 4C

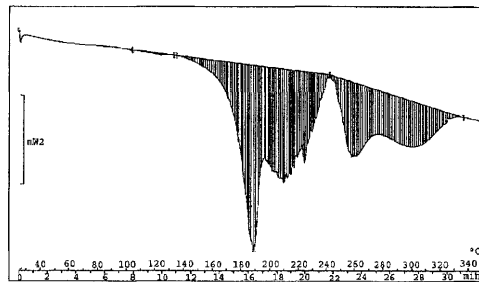
【 図 5 B 】

図 5B
Figure 5B

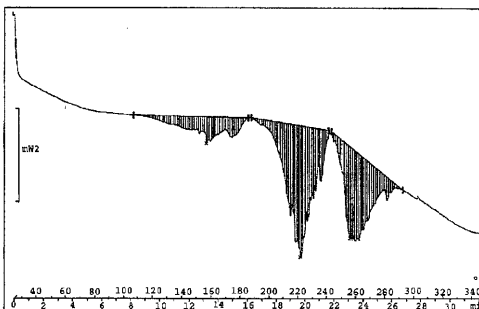
【図 6 A】

図 6A
Figure 6A

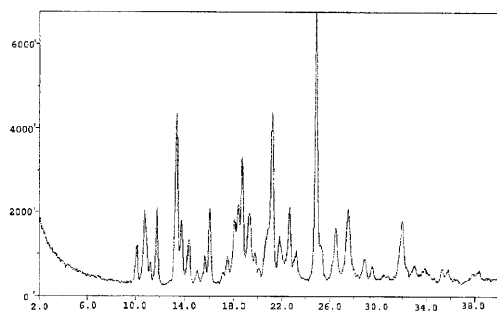
【図 6 B】

図 6B
Figure 6B

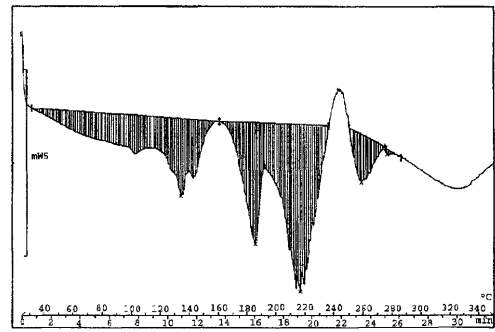
【図 6 E】

図 6E
Figure 6E

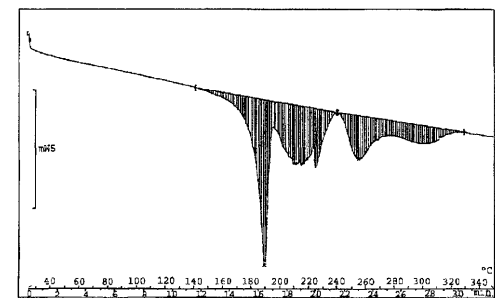
【図 7】

図 7
Figure 7

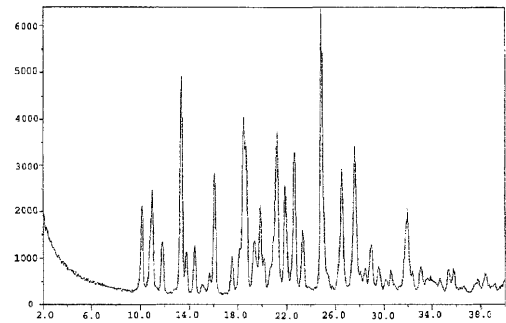
【図 6 C】

図 6C
Figure 6C

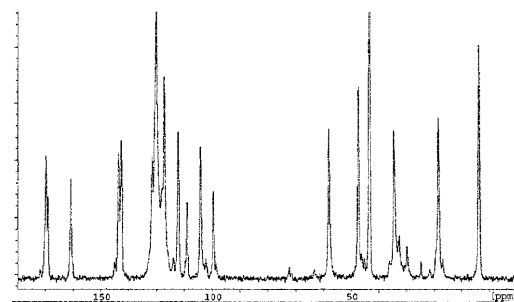
【図 6 D】

図 6D
Figure 6D

【図 8】

図 8
Figure 8

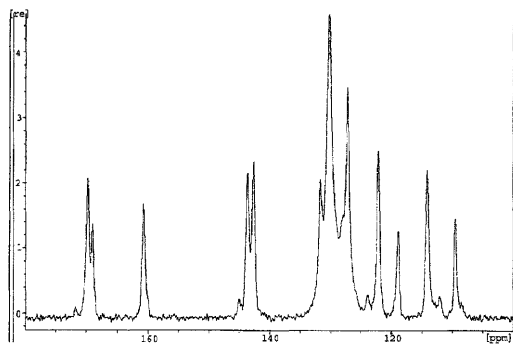
【図 9 A】

図 9A
Figure 9A

【図 9 B】

図 9B

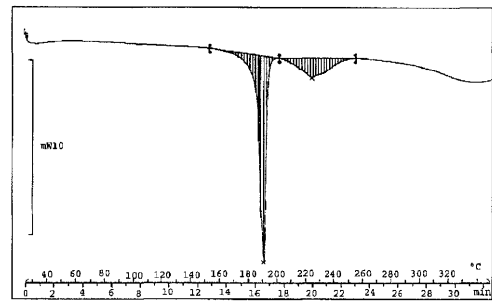
Figure 9B



【図 10 B】

図 10B

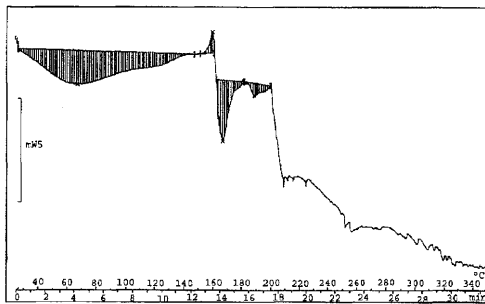
Figure 10B



【図 10 A】

図 10A

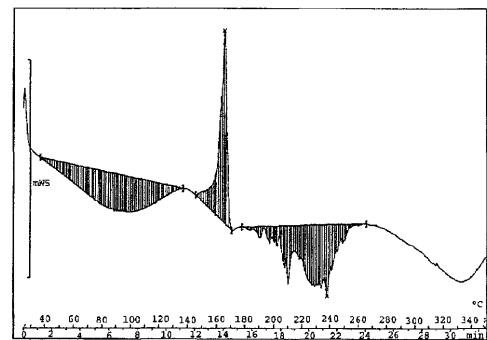
Figure 10A



【図 10 C】

図 10C

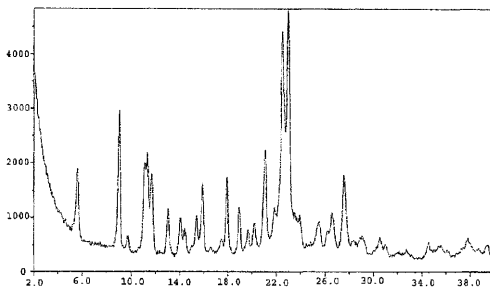
Figure 10C



【図 11】

図 11

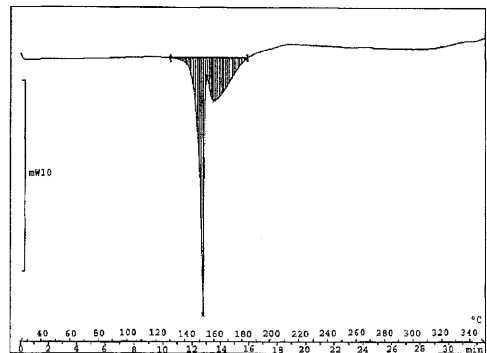
Figure 11



【図 12 B】

図 12B

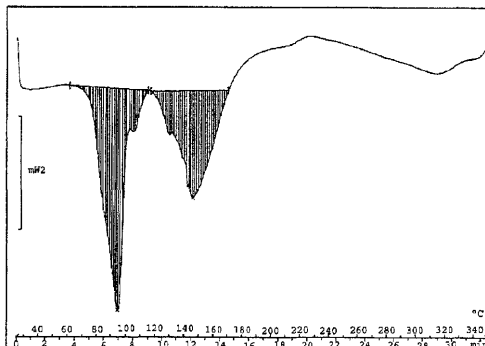
Figure 12B



【図 12 A】

図 12A

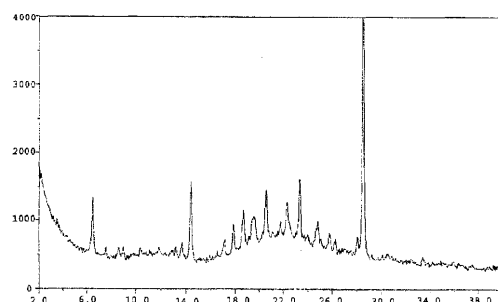
Figure 12A



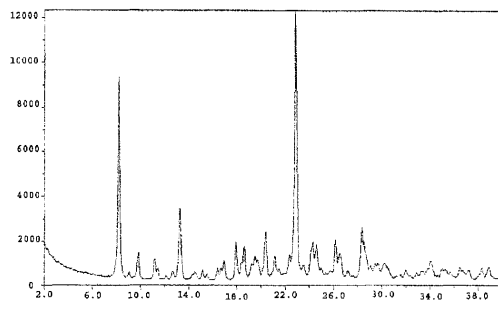
【図 13】

図 13

Figure 13



【 図 14 】

図 14
Figure 14

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US13/67686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61P 25/00, 25/18, 25/28 (2014.01) USPC - 424/570, 130.1, 474 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61P 25/00, 25/18, 25/28, 25/02; A61K 31/4708, 31/4704, 31/225; A01N 45/00, 43/42 (2014.01) USPC: 424/570, 130.1, 474; 514/150, 181, 171, 312 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C,B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Google Scholar; Google; ProQuest, Pub Med; laquinimod, westphal, chorea, ABR-215062, meglumine, choline hydroxide, L-lysine, monoethanolamine, N-Methylsorbit, ABR-215062, bilineurine, methylglucamine, MEA, amine salt, isolated, purified		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/0055072 A1 (GANT, TG et al.) 04 March 2010; paragraphs [0003], [0012]-[0013], [0015], [0041], [0048]-[0049]; claim 1	1-3, 4/2-3, 7-8, 9/7-8, 18-19, 20/18-19, 26-27, 28/28-27
A	US 2007/0293537 A1 (PATASHNIK, S et al.) 20 December 2007; entire document	1-3, 4/2-3, 7-8, 9/7-8, 18-19, 20/18-19, 26-27, 28/28-27
A	WO 2009/082471 A1 (SAFADI, M et al.) 02 July 2009; entire document	1-3, 4/2-3, 7-8, 9/7-8, 18-19, 20/18-19, 26-27, 28/28-27
A	WO 2012/089202 A1 (GONZALEZ RODRIGUEZ, J et al.) 31 May 2012; entire document	1-3, 4/2-3, 7-8, 9/7-8, 18-19, 20/18-19, 26-27, 28/28-27
A	US 6,077,851 A (BJORK, A et al.) 20 June 2000; entire document	1-3, 4/2-3, 7-8, 9/7-8, 18-19, 20/18-19, 26-27, 28/28-27
A	US 2010/0260755 A1 (GAMMANS, RE et al.) 14 October 2010; entire document	1-3, 4/2-3, 7-8, 9/7-8, 18-19, 20/18-19, 26-27, 28/28-27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 January 2014 (31.01.2014)		Date of mailing of the international search report 10 MAR 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US13/67686

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 2012/175541 A1 (SVENSSON, L.) 27 December 2012; entire document	1-3, 4/2-3, 7-8, 9/7-8, 18-19, 20/18-19, 26-27, 28/26-27
P, X	US 2013/0345256 A1 (LAXER, A et al.) 26 December 2013; entire document	1-3, 4/2-3, 7-8, 9/7-8, 18-19, 20/18-19, 26-27, 28/26-27
P, X	WO 2013/189746 A2 (LAXER, A et al.) 14 November 2013; entire document	1-3, 4/2-3, 7-8, 9/7-8, 18-19, 20/18-19, 26-27, 28/26-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US13/67686

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-6, 10-17, 21-25, 29-49
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 アロンハイム、ユディス
イスラエル国、レホボット、マオール・ヨーゼフ 5 エー
F ターム(参考) 4C031 PA00
4C086 AA03 BC29 GA13 MA01 MA04 NA02 ZA01