(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0041193
(43) 공개일자 2013년04월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/47 (2006.01) *A61K 31/465* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7003331
(22) 출원일자(국제) 2011년07월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년02월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/043391
(87) 국제공개번호 WO 2012/006544
국제공개일자 2012년01월12일
(30) 우선권주장
61/399,264 2010년07월09일 미국(US)

(71) 출원인
테바 파마슈티컬 인더스트리즈 리미티드
이스라엘 파타크-티크바 49131 피.오.박스 3190 바젤 스트리트 5
(72) 발명자
프리스텟, 울프, 토마스
스웨덴 헬싱보르그 에스-256 56 비알라그스가탕 54
(74) 대리인
특허법인아주양헌

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드, 염 및 그의 용도**

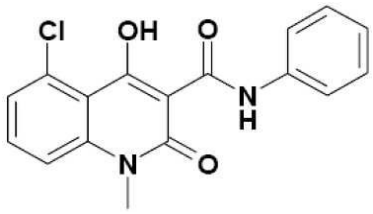
(57) 요 약

본 발명은 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드, 그의 염 및 용도를 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

조성물의 총 중량에 의거해서 3ppm 초과 내지 90중량% 미만의 양의 하기 구조를 지니는 화합물, 및 담체를 포함하는 조성물:



.

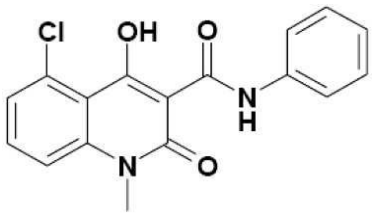
청구항 2

a) 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염;

b) 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체; 및

c) 하기 구조를 지니는 화합물과 상기 라퀴니모드를 합한 중량에 의거해서 0.1% 미만의 양으로 존재하는 상기 화합물

의 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물:



.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 화합물은 해당 화합물과 상기 라퀴니모드를 합한 중량에 의거해서 3ppm 미만의 양으로 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 화합물은 해당 화합물과 상기 라퀴니모드를 합한 중량에 의거해서 2ppm 미만의 양으로 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 정제(tablet) 형태인 것인 약제학적 조성물.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 약제학적 조성물을 제조하는 방법으로서,

a) 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 배취(batch)를 얻는 단계;

b) 상기 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 배취에 존재하는 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드의 총량을 장치에 의해 결정하는 단계; 및

c) 상기 배취가 0.10중량% 미만의 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드를 지니는 것으로 결정된 경우에만 상기 배취를 이용해서 상기 약제학적 조성물을 제조하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 7

분배(distribution)용의, 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약제학적 조성물의 유효 배취(validated batch)를 제조하는 방법으로서,

a) 상기 약제학적 조성물의 배취를 얻는 단계;

b) 상기 배취의 샘플 내 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드의 총량을 장치에 의해 결정하는 단계; 및

c) 상기 배취의 샘플이 라퀴니모드와 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드를 합한 중량에 대해서 0.1중량% 미만의 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드를 함유하는 것으로 결정된 경우에만 상기 배취를 분배용으로 인정하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물의 유효 배취를 제조하는 방법.

청구항 8

라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법으로서,

a) N-에틸아닐린의 배취를 얻는 단계;

b) 상기 N-에틸아닐린의 배취 내 아닐린의 총량을 장치에 의해 결정하는 단계; 및

c) 상기 N-에틸아닐린의 배취가 아닐린을 0.5중량% 미만 지니는 것으로 결정된 경우에만 상기 N-에틸아닐린의 배취를 이용해서 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 단계를 포함하는, 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법.

청구항 9

라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법으로서,

a) N-에틸아닐린의 배취를 얻는 단계;

b) 상기 N-에틸아닐린의 배취로부터 아닐린을 분리함으로써 상기 N-에틸아닐린의 배취를 정제시키는(purifying) 단계; 및

c) 단계 b)로부터의 정제된 N-에틸아닐린의 배취를 이용해서 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 단계를 포함하는, 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법.

청구항 10

라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법으로서,

a) 아닐린을 0.5중량% 미만 함유하는 N-에틸아닐린의 배취를 얻는 단계; 및

b) 상기 N-에틸아닐린의 배취를 이용해서 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 단계를 포함하는, 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조 방법.

청구항 11

5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드를 제조하는 방법으로서,

a) 적절한 조건 하에서 5-클로로-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-퀴놀린-3-카복실산 메틸 에스터와 아닐린을 반응시키는 단계; 및

b) 상기 반응으로부터 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드를 얻는 단계를 포함하는, 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드의 제조방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 반응하는 단계는 헵탄과 옥탄의 혼합물 중에서 수행되는 것인, 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드의 제조방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 미국 가특허 출원 제 61/399,264호(출원일: 2010년 7월 9일)의 우선권을 주장하며, 이 기초출원의 내용은 참조로 본 명세서에 병합된다.

[0002] 본 출원 전반에 걸쳐 다양한 문헌, 공개된 특허 출원 및 특허 공보들이 인용되어 있다. 이들 문헌의 개시내용은 본 명세서에 참고로 그들의 전체 내용이 내포되는 데, 이는 본 발명이 속하는 당해 기술의 양상을 보다 충분히 설명하기 위한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 라퀴니모드(Laquinimod)는 급성의 실험적 자가면역 뇌척수염(aEAE: acute Experimental Autoimmune Encephalomyelitis) 모델에 효험이 있는 것으로 판명된 화합물이다(미국 특허 제 6,077,851호 공보). 상기 화합물의 화학명은 N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드이며, 그의 화합물 등록 번호는 248281-84-7이다. 라퀴니모드의 합성방법 및 그의 나트륨염의 제조방법은 미국 특허 제6,077,851호 공보에 개시되어 있다. 라퀴니모드의 추가적인 합성방법은 미국 특허 제6,875,869호 공보에 개시되어 있다.

[0004] 라퀴니모드 나트륨을 포함하는 약제학적 조성물은 PCT 국제 출원 공개 공보 제WO 2005/074899호에 개시되어 있다.

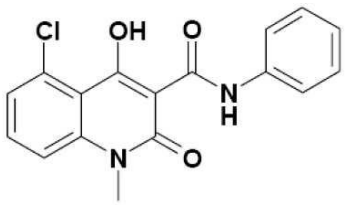
[0005] 라퀴니모드 나트륨은 높은 경구 생체이용률을 지니는 신규한 합성 화합물로, 이는 다발성 경화증(multiple sclerosis: MS)의 치료를 위한 경구 제형으로서 제안되어 있었다(Polman, C. et al., (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", Neurology. 64:987-991; Sandberg-Wollheim M, et al. (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients", *Mult Scler*. 11:S154). 연구들은 또한 라퀴니모드가 MS 재발에 있어서 활성 MRI 병변의 발달을 감소시키는 것을 나타내고 있다(Polman, C. et al., (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", Neurology. 64:987-991).

[0006] 라퀴니모드를 약제학적 약물 제품으로서 제조하기 위하여, 여기에 개시된 불순물을 고려하는 방법이 필요로 되고 있다.

발명의 내용

[0007] 바람직하지 않은 불순물이 라퀴니모드 제조에 있어서 확인된 바 있다.

[0008] 본 발명은 조성물의 총 중량에 의거해서 3ppm 초과 내지 90중량% 미만의 양의 하기 구조를 지니는 화합물, 및 담체를 포함하는 조성물을 제공한다:



[0009] .

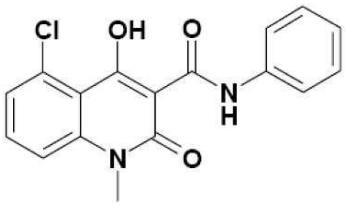
[0010] 본 발명은 또

[0011] a) 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염;

[0012] b) 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체; 및

[0013] c) 하기 구조를 지니는 화합물과 상기 라퀴니모드를 합한 중량에 의거해서 0.1% 미만의 양으로 존재하는 상기 화합물

[0014] 의 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다:

[0015] 

.

[0016] 또, 본 발명은 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은

[0017] a) 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 배취(batch)를 얻는 단계;

[0018] b) 상기 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 배취에 존재하는 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드의 총량을 장치에 의해 결정하는 단계; 및

[0019] c) 상기 배취가 0.10중량% 미만의 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드를 지니는 것으로 결정된 경우에만 상기 배취를 이용해서 상기 약제학적 조성물을 제조하는 단계를 포함한다.

[0020] 또한, 본 발명은, 분배(distribution)용의, 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약제학적 조성물의 유효 배취(validated batch)를 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은,

[0021] a) 상기 약제학적 조성물의 배취를 얻는 단계;

[0022] b) 상기 배취의 샘플 내 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드의 총량을 장치에 의해 결정하는 단계; 및

[0023] c) 상기 배취의 샘플이 라퀴니모드와 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드를 합한 중량에 대해서 0.1중량% 미만의 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드를 함유하는 것으로 결정된 경우에만 상기 배취를 분배용으로 인정하는 단계를 포함한다.

[0024] 또, 본 발명은 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은

[0025] a) N-에틸아닐린의 배취를 얻는 단계;

[0026] b) 상기 N-에틸아닐린의 배취 내 아닐린의 총량을 장치에 의해 결정하는 단계; 및

[0027] c) 상기 N-에틸아닐린의 배취가 아닐린을 0.5중량% 미만 지니는 것으로 결정된 경우에만 상기 N-에틸아닐린의 배취를 이용해서 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 단계를 포함한다.

[0028] 또한, 본 발명은 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은

[0029] a) N-에틸아닐린의 배취를 얻는 단계;

[0030] b) 상기 N-에틸아닐린의 배취로부터 아닐린을 분리함으로써 상기 N-에틸아닐린의 배취를 정제시키는(purifying) 단계; 및

[0031] c) 단계 b)로부터의 정제된 N-에틸아닐린의 배취를 이용해서 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 단계를 포함한다.

[0032] 또, 본 발명은 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은

[0033] a) 아닐린을 0.5중량% 미만 함유하는 N-에틸아닐린의 배취를 얻는 단계; 및

[0034] b) 상기 N-에틸아닐린의 배취를 이용해서 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 단계를 포함한다.

[0035] 또한, 본 발명은 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드를 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은

[0036] a) 적절한 조건 하에서 5-클로로-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-퀴놀린-3-카복실산 메틸 에스터와 아닐린을 반응시키는 단계; 및

[0037] b) 상기 반응으로부터 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드를 얻는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

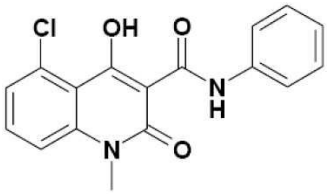
[0038] 도 1은 HPLC 분석 조건 1을 이용한 DELAQ 불순물을 함유하는 라퀴니모드의 샘플의 HPLC 크로마토그램;

도 2는 HPLC 분석 조건 2를 이용한 DELAQ 불순물을 함유하는 라퀴니모드의 샘플의 HPLC 크로마토그램;

도 3은 아닐린 불순물을 함유하는 N-에틸아닐린(NEA)의 샘플의 HPLC 크로마토그램.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 본 발명은, 조성물의 총 중량에 의거해서 3ppm 초과 내지 90중량% 미만의 양의 하기 구조를 지니는 화합물, 및 담체를 포함하는 조성물을 제공한다:

[0040] 

.

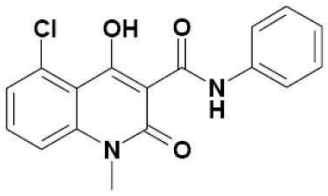
[0041] 본 발명은 또한

[0042] a) 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염;

[0043] b) 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체; 및

[0044] c) 하기 구조를 지니는 화합물과 상기 라퀴니모드를 합한 중량에 의거해서 0.1% 미만의 양으로 존재하는 상기 화합물

[0045] 의 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다:

[0046] 

.

[0047] 약제학적 조성물의 일 실시형태에 있어서, 상기 화합물은 해당 화합물과 상기 라퀴니모드를 합한 중량에 의거해서 3ppm 미만 또는 2ppm 미만의 양으로 존재한다.

[0048] 약제학적 조성물의 다른 실시형태에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 정제(tablet) 형태이다.

[0049] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은

[0050] a) 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 배취를 얻는 단계;

[0051] b) 상기 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 배취에 존재하는 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드의 총량을 장치에 의해 결정하는 단계; 및

[0052] c) 상기 배취가 0.10중량% 미만의 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드를 지니는 것으로 결정된 경우에만 상기 배취를 이용해서 상기 약제학적 조성물을 제조하는 단계를 포함한다.

[0053] 또, 본 발명은, 분배용의, 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약제학적 조성물의 유효 배취(validated batch)를 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은

[0054] a) 상기 약제학적 조성물의 배취를 얻는 단계;

[0055] b) 상기 배취의 샘플 내 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이

드의 총량을 장치에 의해 결정하는 단계; 및

[0056] c) 상기 배취의 샘플이 라퀴니모드와 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드를 합한 중량에 대해서 0.1중량% 미만의 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드를 함유하는 것으로 결정된 경우에만 상기 배취를 분배용으로 인정하는 단계를 포함한다.

[0057] 또한, 본 발명은 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은,

[0058] a) N-에틸아닐린의 배취를 얻는 단계;

[0059] b) 상기 N-에틸아닐린의 배취 내 아닐린의 총량을 장치에 의해 결정하는 단계; 및

[0060] c) 상기 N-에틸아닐린의 배취가 아닐린을 0.5중량% 미만 지니는 것으로 결정된 경우에만 상기 N-에틸아닐린의 배취를 이용해서 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 단계를 포함한다.

[0061] 또, 본 발명은 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법으로서,

[0062] a) N-에틸아닐린의 배취를 얻는 단계;

[0063] b) 상기 N-에틸아닐린의 배취로부터 아닐린을 분리함으로써 상기 N-에틸아닐린의 배취를 정제시키는 단계; 및

[0064] c) 단계 b)로부터의 정제된 N-에틸아닐린의 배취를 이용해서 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 단계를 포함한다.

[0065] 또한, 본 발명은 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은

[0066] a) 아닐린을 0.5중량% 미만 함유하는 N-에틸아닐린의 배취를 얻는 단계; 및

[0067] b) 상기 N-에틸아닐린의 배취를 이용해서 라퀴니모드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 단계를 포함한다.

[0068] 또, 본 발명은 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드를 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은

[0069] a) 적절한 조건 하에서 5-클로로-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-퀴놀린-3-카복실산 메틸 에스터와 아닐린을 반응시키는 단계; 및

[0070] b) 상기 반응으로부터 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드를 얻는 단계를 포함한다.

[0071] 상기 방법의 일 실시형태에 있어서, 상기 반응하는 단계는 헵탄과 옥탄의 혼합물 중에서 수행된다.

[0072] 본 명세서에 개시된 임의의 범위란, 그 범위 내의 모든 1/100, 1/10 및 정수 단위량이 본 발명의 부분으로서 구체적으로 개시되는 것을 의미한다. 이와 같이 해서, 예를 들어, 0.01㎎ 내지 50㎎이란, 0.02, 0.03 ... 0.09; 0.1, 0.2 ... 0.9; 및 1, 2 ... 49㎎ 단위량이 본 발명의 실시형태로서 포함된다.

[0073] 화합물의 특징이란, 화합물이 1H 핵 자기 분광, 질량 분광, 적외선, 자외선 혹은 형광 분광측정, 기체 크로마토그래피, 박막 크로마토그래피, 고성능 액체 크로마토그래피, 원소 분석, 에임스 테스터(Ames test), 용해, 안정성에 의해 결정되는 바와 같은, 예컨대, 피크 혹은 체류 시간을 나타내는 품질, 및 및 분석법에 의해 결정될 수 있는 기타 임의의 품질이라면 어떠한 것이라도 지칭한다. 일단 화합물의 특징이 알려지면, 그 정보는 예를 들어 샘플 내 화합물의 존재를 위한 선별 혹은 테스트에 이용될 수 있다.

[0074] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한" 담체 혹은 부형제는 적절한 유익/유해비에 상응하는 과도한 부작용(독성, 자극 및 알레르기 반응 등) 없이 인간 및/또는 동물에 이용하기에 적합한 것이다.

[0075] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "약물 물질"이란, 질환의 진단, 치유, 경감, 치료 혹은 예방에 있어서 약리학적 활성 또는 기타 직접적인 효과를 제공하거나, 인간 혹은 동물의 신체의 구조 혹은 임의의 기능에 영향을 미치는, 약물 제품 내 활성 성분을 지칭한다.

[0076] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "약물 제품"이란 약물 물질뿐만 아니라 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 완성된 투약 형태를 지칭한다.

[0077] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "단리된" 화합물은 단리의 긍정적인 작용을 수반하는 조질의 반응 혼합물로

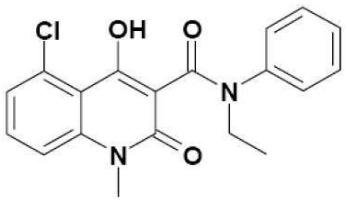
부터 단리된 화합물을 지칭한다. 단리의 작용은 반드시 일부 불순물을 지니는 조질의 반응 혼합물의 기타 알려진 성분, 미지의 부수적인 생성물 및 남아 있도록 허용된 조질의 반응 혼합물의 기타 알려진 성분의 잔류량으로부터 화합물을 분리하는 것을 포함한다. 정제(purification)는 단리의 긍정적인 작용의 일례이다.

[0078] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "조성물"은 "약제학적 조성물"과는 구별되며, 1일의 과정에 걸쳐서 실질적으로 안정적이며 변하지 않는 것이다. 이와 같이 해서, 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 조성물은 불활성 환경 하에서 존재하는 것으로 이해된다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 화학적 실체(chemical entity)가 "없는"(free) 조성물은, 해당 조성물이, 만약 있다면, 조성물 내 화학적 실체의 존재를 제거하도록 의도된 긍정적인 작용의 동반을 피할 수 없는 화학적 실체의 양을 함유하는 것을 의미한다.

[0079] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "안정성 테스트"란 약물 제품이 그의 표시된 보존 수명에 걸쳐서 분해되는지의 여부, 그리고 어느 정도로 진행되는지를 알기 위하여 특정 시간 간격 및 각종 환경 조건(예컨대, 온도 및 습도)에서 수행되는 테스트를 지칭한다. 이 테스트의 특정 조건 및 시간은, 약물 제품이 그의 보존 수명에 걸쳐서 접할 것으로 예상되는 조건을 가속시키는 것이다. 예를 들어, 완성된 약제의 안정성 테스트의 상세한 요건은 21 C.F.R §211.166에 성문화되어 있고, 그의 전체 함량은 본 명세서에 참조로 병합된다.

[0080] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 수치 혹은 그 범위의 맥락에서 "약"은, 인용되거나 청구된 수치 혹은 범위의 ±10%를 의미한다.

[0081] 라퀴니모드는 이하의 화학 구조를 지니는 소분자이다:



[0082] 라퀴니모드

[0083] 이것은 실험적 자가면역 뇌수막염(EAE), 다발성 경화증(MS)용의 동물 모델, 염증성 장 질환용의 덱스트란 나트륨 설페이트(Dextran Sodium Sulphate: DSS) 유도 결장염, 제1형 당뇨병(IDDM)용의 비비만형 당뇨(Non-Obese Diabetic: NOD) 마우스, 길랭-바레증후군용의 실험적 자가면역 신경염(Experimental Autoimmune Neuritis: EAN), 전신 홍반 루푸스(Systemic Lupus Erythematosus: SLE), 다발성 경화증, 루푸스 신장염, 루푸스 관절염, 크론병 및 루마티스성 관절염 등과 같은 각종 실험적 염증/자가면역 동물 모델에서 치료 효과가 입증된 경구 면역조절이다. 이들 모델에서의 라퀴니모드의 치료 활성은, 케모카인-매개 T-세포 유착의 조절, 사이토카인 균형의 조절, 항원 제시의 변경을 초래하는 MHC 제II류의 하향 조절 및 수지상 서브모집단에 대한 작용을 비롯하여 각종 기계론적 효과로부터 기인된다.

[0084] 라퀴니모드의 약제학적으로 허용가능한 염으로는 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 망간, 구리, 아연, 알루미늄 및 철을 들 수 있다. 라퀴니모드의 염 제형 및 이를 제조하기 위한 방법은, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개공보 제2005/0192315호 및 PCT 국제 출원 공개공보 제WO 2005/074899호에 개시되어 있으며, 이들은 본 출원 내에 참고로 병합된다.

[0085] 투약 단위는 단일 화합물 또는 그의 화합물의 혼합물을 포함할 수 있다. 투약 단위는 정제, 캡슐제, 환제, 산제 및 과립제와 같이 경구 투여 형태로 제조될 수 있다.

[0086] 라퀴니모드는 의도된 투여 형태에 관하여 적절히 선택되고 통상적인 약학적 관행과 일관된 적당한 약제학적 희석제, 증량제, 부형제 또는 담체(본원에서 약제학적으로 허용가능한 담체로서 통칭됨)와의 혼합물로서 투여될 수 있다. 상기 단위는 바람직하게는 경구 투여에 적합한 형태이다. 라퀴니모드는 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로는 약제학적으로 허용가능한 담체와 혼합되어 정제, 캡슐제, 또는 리포솜의 형태로 동시 투여되거나, 응집된 산제로서 투여된다. 적당한 고체 담체의 예로는 락토스, 수크로스, 젤라틴 및 한천을 들 수 있다. 캡슐제 또는 정제는 용이하게 제형화될 수 있으며, 삼키거나 씹기 쉽게 제조될 수 있다. 그리고 기타 고체 형태로는 과립제 및 벌크형 산제를 들 수 있다. 정제는 적당한 결합제, 윤활제, 붕해제, 착색제, 풍미제, 유동 유도제 및 용융제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐제의 투약 단위 형태에서 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 락토스, 젤라틴, 한천, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소비톨, 미정질 셀룰로스 등과 같은 경구용으로 비독성이면서 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체와 조합

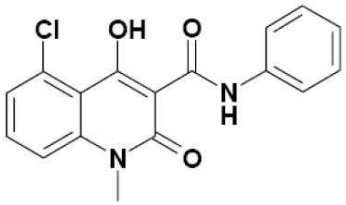
될 수 있다. 적합한 결착제로는 전분, 젤라틴, 글루코스 또는 베타-락토스와 같은 천연 당, 옥수수 전분, 아카시아 고무, 트래거캔스(tragacanth)와 같은 천연 및 합성 고무, 또는 알긴산나트륨, 포비돈, 카복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글라이콜, 왁스 등을 들 수 있다. 이들 투약 형태로 사용되는 윤활제로는 올레인산나트륨, 스테아르산나트륨, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 스테아르산, 푸마르산스테아릴나트륨, 활석 등을 들 수 있다. 붕해제로는 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 고무, 크로스카멜로스 나트륨(croscarmellose sodium), 나트륨 전분 글라이콜레이트 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0087] 본 발명의 경구 투약 형태를 제형화하기 위해 사용될 수 있는 수법, 약제학적으로 허용가능한 담체 및 부형제의 구체적인 예는, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개공보 제2005/0192315호, PCT 국제 출원 공개공보 제WO2005/074899호, 제WO 2007/047863호 및 제WO 2007/146248호에 개시되어 있다.

[0088] 본 발명에 유용한 투약 형태를 제조하기 위한 일반적인 수법 및 조성물은 하기 참조문헌들에 개시되어 있다: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 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, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). 이들 인용문헌들은 이들 전체가 본 출원 내에 참고로 병합된다.

[0089] 불순물로서의 DELAQ

[0090] 이하의 화학 구조를 지니는 DELAQ(데스-에틸-라퀴니모드(**d**es-**e**thyl-**Iaq**uinimod); 5-클로로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-카복스아마이드)는 라퀴니모드 합성의 바람직하지 않은 합성 부산물 및 라퀴니모드의 잠재적인 분해 부산물이다:

[0091] 

.

[0092] DELAQ의 어떠한 활성도 완전히 특성규명되어 있지 않다. 따라서, 일반적으로 라퀴니모드를 함유하는 라퀴니모드 약물 물질 및 최종 약물 제품 내의 DELAQ 등과 같은 임의의 불순물의 양을 최소화하는 것이 바람직하다.

[0093] 라퀴니모드 나트륨 약물 물질 중의 불순물로서의 DELAQ는 HPLC법에 의해 테스트되고, 이 불순물용의 상세는 0.1% 이하이다. 라퀴니모드 나트륨의 GMP 약물 물질 배취는 테스트된 바 있고, 이들 배취 중의 DELAQ의 수준은 3 ppm 미만인 것으로 판명되었다.

[0094] 수개의 분석 및 생분석 방법이 DELAQ 농도의 결정을 위하여 개발되어 있었다. 각종 기질에서의 DELAQ 분석을 위한 현재의 생분석 방법은 낮은 LC-MS에 의거하고, 낮은 pg/㎖ 혈장 수준에서 감도를 지닌다.

[0095] 본 발명은 이하의 실험 상세를 참조하면 더욱 잘 이해될 것이지만, 당업자라면 설명된 특정 실험은 이후에 첨부된 특허청구범위에서 더욱 충분히 설명되는 바와 같은 본 발명의 예시에 불과하다는 것을 용이하게 이해할 것이다.

[0096] **실험 상세:**

[0097] **실시예 1: DELAQ의 제조**

[0098] 5-클로로-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-퀴놀린-3-카복실산 메틸 에스터로부터의 DELAQ의 합성

[0099] 5-클로로-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-퀴놀린-3-카복실산 메틸 에스터의 제법은, 미국 특허

제7,560,557호 공보의 실시예 1에 기재되어 있으며, 이 공보의 전체 내용은 참조로 본 명세서에 병합된다.

[0100] 5-클로로-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-퀴놀린-3-카복실산 메틸 에스터(10.0g), 아닐린(1.5당량), 헵탄(60㎖) 및 옥탄(60㎖)을 혼합하고 가열하였다. 휘발물, 주로 헵탄 및 형성된 메탄올은 5시간 동안 증류 제거하였다. 실온까지 냉각 후, 결정성 현탁액을 여과하고, 해당 결정을 헵탄으로 세척하고 나서, 진공 중 건조시켜 DELAQ(10.4g, 수율 85%, HPLC에 의한 순도 > 99%).

[0101] **실시예 2: 라퀴니모드 중 불순물로서 DELAQ의 분석**

[0102] DELAQ는 출발 물질인 N-에틸아닐린(NEA)이 불순물로서 아닐린을 함유할 경우, 라퀴니모드의 제조에서 불순물로서 형성될 수 있다. 따라서, 출발 물질인 N-에틸아닐린 중 아닐린의 수준이 모니터링되고, N-에틸아닐린은 아닐린 양이 0.5% 미만일 경우에만 라퀴니모드의 제조에 이용된다.

[0103] 출발 물질인 N-에틸아닐린의 아닐린을 이용한 도핑은 이하의 표에 표시된 바와 같이 라퀴니모드 나트륨 조질물(crude) 중에 보다 높은 수준의 DELAQ를 초래하였다.

[0104]

도핑 조건	NEA 중 아닐린의 실제 중량%	LAQ-Na 조질물 중 DELAQ 의 중량%	결정화된 LAQ-Na 중의 DELAQ 중량%
0.54% 아닐린 및 1.08% 다이에틸 아닐린으로 도핑	0.69	0.48	ND
0.54% 아닐린으로 도핑	0.69	0.66	ND

[0105] 출발 물질인 N-에틸아닐린 중의 아닐린의 양은 이하의 HPLC 조건 하에 분석된다.

[0106] 칼럼 및 패킹: Inertsil ODS-3V, 5㎛, 4.6×250㎜, GL Sciences

[0107] 가드 칼럼: Opti-Guard C 18, 1㎜

[0108] 검출: 240㎚에서의 UV

[0109] 유량: 1.5㎖/분

[0110] 주입 부피: 50㎕

[0111] 칼럼 온도: 40℃

[0112] 오토샘플러 온도: 5℃

[0113] 이동상: 30% 용액 A - 70% 용액 B(ACN 55%의 총 농도)

[0114] 용액 A: 800㎖ 아세트산 암모늄 완충액 - 200㎖ ACN

[0115] 용액 B: 300㎖ 아세트산 암모늄 완충액 -700㎖ ACN

[0116] 완충액 pH 7.0: 물 2000㎖ 중에 아세트산 암모늄 7.7g을 용해시키고, 암모니아수 혹은 빙초산으로 pH 7.0±0.05로 조정

[0117] 희석액 A: 아세토나이트릴/물 1:1

[0118] 희석액 B: 이동상

[0119] 실행 시간: 적어도 35분

[0120] N-에틸아닐린의 샘플들은 전술한 HPLC법을 이용해서 아닐린의 존재에 대해서 분석되었다. 도 3은 이러한 HPLC 조건 하에 N-에틸아닐린의 샘플의 분석 결과를 나타낸 HPLC 크로마토그램이다. 도 3에 도시된 바와 같이, 아닐린은 상기 HPLC법을 이용한 3.003분의 체류 시간에 N-에틸아닐린의 샘플 내에 존재하였다.

[0121] 라퀴니모드 나트륨 약물 물질 중 불순물로서의 DELAQ는 모니터링되었다. 라퀴니모드 나트륨 약물 물질의 배취는 DELAQ 불순물이 HPLC 분석을 이용해서 0.1% 이하인 경우에만 최종 약물 제품의 제조에 승인되었다.

[0122] 라퀴니모드 나트륨 약물 물질 중 DELAQ 불순물을 분석하는데 이용되는 HPLC법은 역상 HPLC에 의거하고, 높은 친

지성과 매우 낮은 실란올 활성을 지니는 역상 칼럼, 아세토나이트릴과 수성 암모늄 아세테이트 완충액, 및 240 nm의 파장에서 작동하는 UV-vis 검출기를 구비하고 있다. DELAQ 불순물은 이하의 조건 하에 HPLC를 이용해서 분석되었다.

[0123] *조건 1:*

[0124] 칼럼 및 패킹: Inertsil ODS-3V, 5㎛, 4.6×250㎜, GL Sciences

[0125] 가드 칼럼: Opti-Guard C 18, 1㎜

[0126] UV 검출: 240㎚

[0127] 유량: 1.5㎖/분

[0128] 주입 부피: 50㎕

[0129] 칼럼 온도: 40℃

[0130] 오토샘플러 온도: 5℃

[0131] 실행 시간: 12분

[0132] 이동상: 850㎖ ACN - 150㎖ 아세트산 암모늄 완충액

[0133] 아세트산 암모늄 완충액: 물 2000㎖ 중에 아세트산 암모늄 7.7g을 용해시키고, 암모니아수 혹은 빙초산으로 pH 7.0±0.05로 조정

[0134] 라퀴니모드 약물 물질의 샘플들은 전술한 HPLC 조건 1을 이용해서 DELAQ의 존재에 대해서 분석되었다. 도 1은 이러한 HPLC 조건 하에 라퀴니모드 약물 물질의 샘플의 분석 결과를 나타낸 HPLC 크로마토그램이다. 도 1에 도시된 바와 같이, HPLC 조건 1 하에 6.042분의 체류 시간에 라퀴니모드 약물 물질의 샘플 내에 DELAQ가 존재하였다.

[0135] *조건 2:*

[0136] 칼럼 및 패킹: Inertsil ODS-3V, 5㎛, 4.6×250㎜, GL Sciences

[0137] 가드 칼럼: Opti-Guard C18, 1×10㎜

[0138] 검출: 240㎚에서 UV

[0139] 유량: 1.5 ㎖/분

[0140] 주입 부피: 50㎕

[0141] 칼럼 온도: 40℃

[0142] 오토샘플러 온도: 5℃

[0143] 실행 시간: 12분

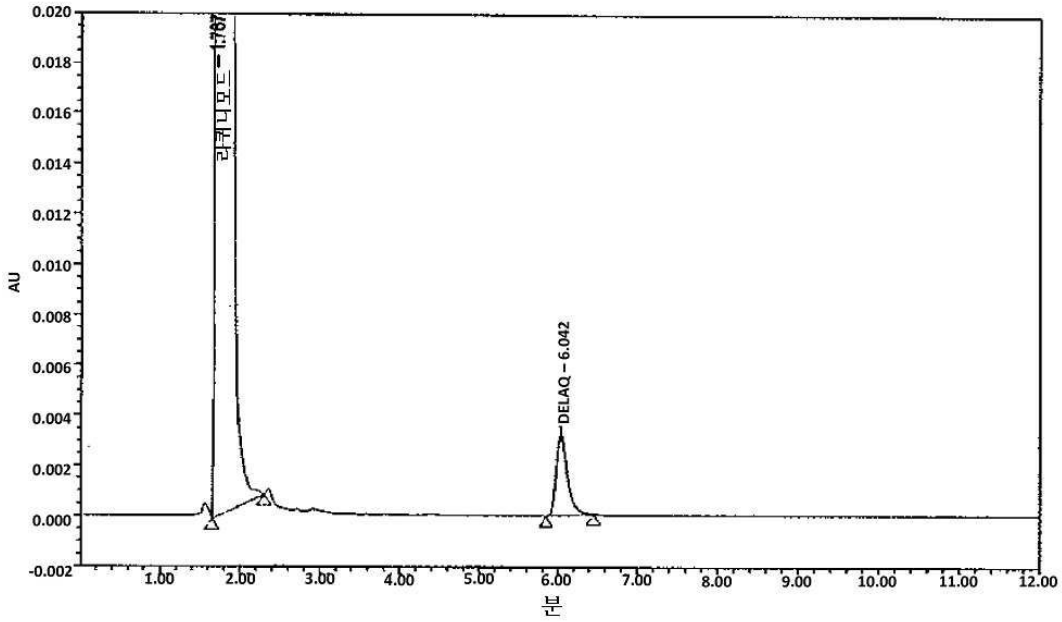
[0144] 이동상: 아세토나이트릴 750㎖와 아세트산 암모늄 완충액 250㎖를 잘 혼합하여, 사용 전에 탈기시킴.

[0145] 아세트산 암모늄 완충액: 물 2000㎖ 중에 아세트산 암모늄 7.7g을 용해시키고, 암모니아수 혹은 빙초산으로 pH 7.0±0.05로 조정.

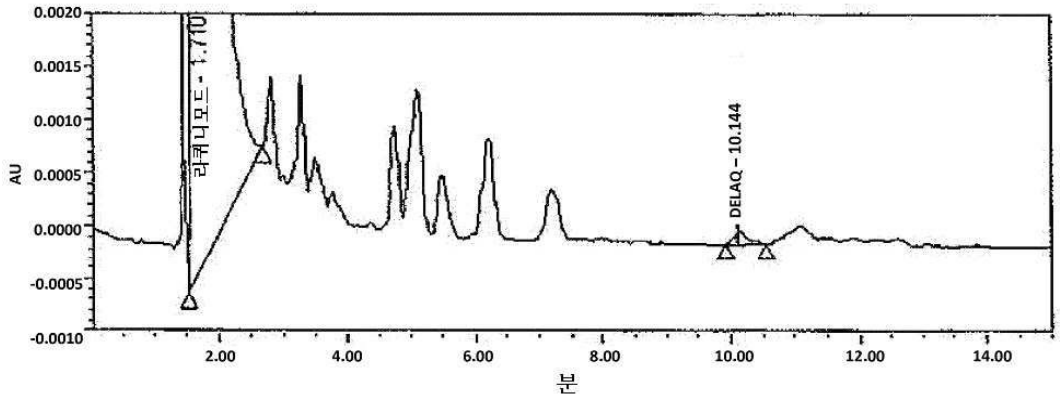
[0146] 라퀴니모드 약물 물질의 샘플들은 또한 전술한 HPLC 조건 2를 이용해서 DELAQ의 존재에 대해서 분석되었다. 도 2는 이러한 HPLC 조건 하에 라퀴니모드 약물 물질의 샘플의 분석 결과를 나타낸 HPLC 크로마토그램이다. 도 2에 도시된 바와 같이, HPLC 조건 2 하에 10.144분의 체류 시간에 라퀴니모드 약물 물질의 샘플 내에 DELAQ가 존재하였다.

도면

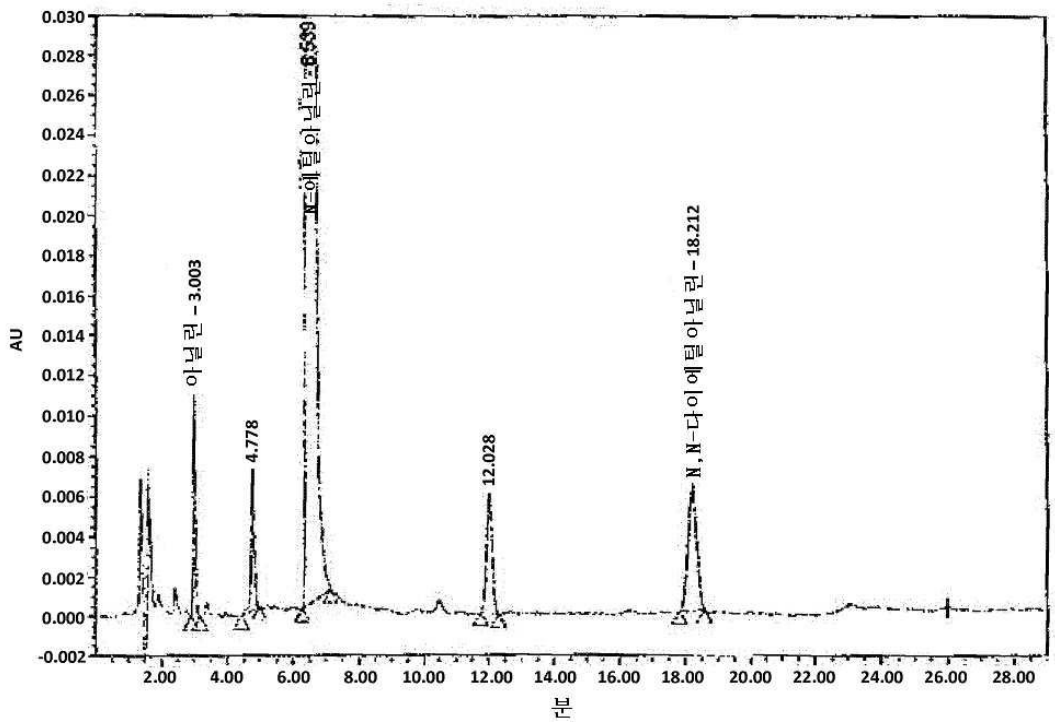
도면1


0.020
0.018
0.016
0.014
0.012
0.010
0.008
0.006
0.004
0.002
0.000
-0.002
AU
라퀴니모드 - 1.767
DELAQ - 6.042
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
8.00
9.00
10.00
11.00
12.00
분

도면2


0.0020
0.0015
0.0010
0.0005
0.0000
-0.0005
-0.0010
AU
라퀴니모드 - 1.710
DELAQ - 10.144
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
분

도면3


AU
0.030
0.028
0.026
0.024
0.022
0.020
0.018
0.016
0.014
0.012
0.010
0.008
0.006
0.004
0.002
0.000
-0.002
아닐린 - 3.003
4.778
N-에틸 아닐린 - 8.599
12.028
N,N-다이에틸아닐린 - 18.212
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
16.00
18.00
20.00
22.00
24.00
26.00
28.00
분