



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0143499
 (43) 공개일자 2015년12월23일

(51) 국제특허분류(Int. C1.)	(71) 출원인
C07D 215/56 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)	테바 파마슈티컬 인더스트리즈 리미티드
A61K 31/4704 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)	이스라엘 페타 티크바 49510 바젤 스트리트 5
A61K 9/48 (2006.01)	
(52) CPC특허분류	(72) 발명자
C07D 215/56 (2013.01)	프렌켈, 앤톤
A61K 31/167 (2013.01)	이스라엘, 42202 네타냐, 15 암논 베 타마르 스트리트 아파트 10
(21) 출원번호 10-2015-7029570	액서, 아비탈
(22) 출원일자(국제) 2014년03월14일	이스라엘, 6912526 텔 아비브, 26 벤 요세프 스트리트
심사청구일자 없음	(뒷면에 계속)
(85) 번역문제출일자 2015년10월14일	(74) 대리인
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/029292	손민
(87) 국제공개번호 WO 2014/153145	
국제공개일자 2014년09월25일	
(30) 우선권주장	
61/785,575 2013년03월14일 미국(US)	

전체 청구항 수 : 총 95 항

(54) 발명의 명칭 라퀴니모드 나트륨의 결정 및 이의 개선된 제조방법

(57) 요 약

본 발명은 (i) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피의 $\geq 90\%$ 가 ≤ 40 마이크론의 크기를 가지거나 또는 (ii) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피의 $\geq 50\%$ 가 ≤ 15 마이크론의 크기를 가지는 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물이며, 또한 여기서: a) 상기 혼합물은 0.2 g/mL 내지 0.4 g/mL의 별크 밀도를 가지며; b) 상기 혼합물은 0.40 g/mL 내지 0.7 g/mL의 텁밀도를 가지며; c) 상기 혼합물중에 중금속의 량은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20 ppm이하이며; d) 상기 혼합물중에 MCQ의 량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 량에 대하여 0.15% 이하이고; e) 상기 혼합물중에 MCQCA의 량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 량에 대하여 0.15% 이하이고; 또는 f) 상기 혼합물중에 존재하는 MCQME의 량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 량에 대하여 0.12%이하인 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물을 제공한다. 본 발명은 또한 일정량의 라퀴니모드 및 BH-3-HLAQ, MCQ, MCQCA, MCQME, NEA, 및 MCQEE 등의 적어도 하나를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 BH-3-HLAQ, MCQ, MCQCA, MCQME, MCQEE, 및 상기 방법에 의해 제조된 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 또한 라퀴니모드 시료가 바람직하지 않는 불순물을 함유하는지 여부를 시험하는 방법이 제공된다. 또한, 라퀴니모드를 포함하는 확인된 약학적 조성물의 제조방법, 또는 리퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물의 제조방법, 또는 라퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물의 확인된 배치의 제조방법, 또는 라퀴니모드 및 분배용 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물의 배치의 확인방법, 및 라퀴니모드를 포함하는 폐기지화된 약학적 조성물의 제조방법이 제공되며, 이를 방법의 각각은 시료 또는 배치 중에 BH-3-HLAQ, MCQ, MCQCA, MCQME, NEA, 및 MCQEE 등의 적어도 하나의 량을 결정하는 단계를 포함한다. 본 발명은 또한 라퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물에서 미량의 불순물을 검출하기 위한 참조표준으로서 BH-3-HLAQ, MCQ, MCQCA, MCQME, MCQEE의 용도를 제공한다. 마지막으로, 본 발명은 라퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물에서 BH-3-HLAQ, MCQ, MCQCA, MCQME, MCQEE, 5-HLAQ, SPIRO-LAQ 또는 3H-LAQ의 농도를 결정하는방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4704 (2013.01)

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

(72) 발명자

이오페, 블라디미르

이스라엘, 44231 크파르 사바, 143/9 바이츠만 스
트리트

얀손, 칼-에릭

스웨덴, 에스-247 55 달비, 스펜말스바겐 11

프리스테드트, 울프, 토마스

스웨덴, 에스-256 56 헬싱보리, 비알라지스가탄 54

명세서

청구범위

청구항 1

결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물이며, 여기서 (i) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상은 40 마이크론 이하의 크기를 가지거나 또는 (ii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상은 15 마이크론 이하의 크기를 가지며, 또한 여기서:

- a) 상기 혼합물은 0.2 g/mL 내지 0.4 g/mL의 벌크 밀도를 가지며;
- b) 상기 혼합물은 0.40 g/mL 내지 0.7 g/mL의 텁 밀도(tapped density)를 가지며;
- c) 상기 혼합물중에 존재하는 중금속의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대한 중금속의 20 ppm 이하이며;
- d) 상기 혼합물중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;
- e) 상기 혼합물중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;
- f) 상기 혼합물중에 존재하는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.12% 이하이고;
- g) 상기 혼합물중에 존재하는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;
- h) 상기 혼합물중에 존재하는 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고; 또는
- i) 상기 혼합물중에 존재하는 N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(5-HLAQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하인,

결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물.

청구항 2

제1항에 있어서, (i) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상이 40 마이크론 미만의 크기를 가지거나 또는 (ii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 미만의 크기를 가지는 혼합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 10% 이상이 5 마이크론 이하의 크기를 가지며, 또한 여기서:

- a) 상기 혼합물이 0.40 g/mL 내지 0.7 g/mL의 텁밀도를 가지며;
- b) 상기 혼합물중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)의 양이 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하인 혼합물.

청구항 4

결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물이며, 여기서 (i) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상이 40 마이크론 미만의 크기를 가지며, (ii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 미만의 크기를 가지며, (iii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 10% 이상이 5 마이크론 미만의 크기를 가지며, 또한 여기서:

- a) 상기 혼합물은 0.2 g/mL 내지 0.4 g/mL의 벌크 밀도를 가지며;
- b) 상기 혼합물은 0.40 g/mL 내지 0.7 g/mL의 텁밀도를 가지며;

- c) 상기 혼합물중에 존재하는 중금속의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 중금속의 20 ppm 이하이며;
 - d) 상기 혼합물중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온 (MCQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;
 - e) 상기 혼합물중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;
 - f) 상기 혼합물중에 존재하는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.12% 이하이고;
 - g) 상기 혼합물중에 존재하는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;
 - h) 상기 혼합물중에 존재하는 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;
 - i) 상기 혼합물중에 존재하는 N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(5-HLAQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10%이하인,
- 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 2.5kg 이상의 라퀴니모드 나트륨을 포함하는 단일 배치에서 제조되는 혼합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 나트륨 입자들이 혼합물의 밀링되지 않는 시료를 기반으로 결정되거나, 또는 라퀴니모드 나트륨 입자들의 크기 및 부피양은 혼합물의 밀링된 시료를 기반으로 결정되는 혼합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 0.2 g/mL 내지 0.4 g/mL의 벌크 밀도 및/또는 0.40 g/mL 내지 0.7 g/mL의 텁 밀도를 갖는 혼합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 상기 혼합물중에 알루미늄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5 ppm 미만 또는 2ppm 미만이며;
 - b) 상기 혼합물중에 칼슘의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 60 ppm 미만 또는 25 ppm 미만이며;
 - c) 상기 혼합물중에 칼슘의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 25 ppm 미만이며;
 - d) 상기 혼합물중에 구리의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 1 ppm 미만 또는 0.6 ppm 미만이며; 및/또는
 - e) 상기 혼합물중에 아연의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 7 ppm 미만 또는 4ppm 미만인,
- 혼합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 혼합물중에 중금속의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20 ppm이하인 혼합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합물중에 극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이

라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하인 혼합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;
- b) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;
- c) 상기 혼합물중에 존재하는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.12% 이하이고;
- d) 상기 혼합물중에 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10%이하이고;
- e) 상기 혼합물중에 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQMEE)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10%이하인 혼합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 혼합물중에 비극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하인 혼합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 상기 혼합물중에 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;
- b) 상기 혼합물중에 N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(5-HLAQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고; 및/또는
- c) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카르복스아미드 (DELAQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10%이하인 혼합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 상기 혼합물중에 라퀴니모드산의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이고;
- b) 상기 혼합물중에 디메틸말로네이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;
- c) 상기 혼합물중에 디에틸말로네이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10%이하이고;
- d) 상기 혼합물중에 디메틸설페이트의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 1 ppm 이하이고;
- e) 상기 혼합물중에 물의 양은 K.F.전량적정으로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.5중량 % 이하이고; 및/또는
- f) 상기 혼합물중에 나트륨의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5.8% 내지 6.4%

혼합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 상기 혼합물중에 에탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- b) 상기 혼합물중에 n-헵탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- c) 상기 혼합물중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 2000ppm 이하이고;
- d) 상기 혼합물중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 200ppm 이하이고;
- e) 상기 혼합물중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20ppm 이하이고;
- f) 상기 혼합물중에 메탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 3000ppm 이하이고;
- g) 상기 혼합물중에 아세톤의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- h) 상기 혼합물중에 디옥산의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이고; 또는
- i) 상기 혼합물중에 디메틸포름아미드의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하인,

혼합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 혼합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서,

- a) 상기 약학적 조성물 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이고;
- b) 상기 약학적 조성물 중에 극성 불순물의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 2.00% 이하이고;
- c) 상기 약학적 조성물 중에 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이고;
- d) 상기 약학적 조성물 중에 5-클로로-N-에틸-3-히드록시-1-메틸-5-2,4-디옥소-N-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-카르복스아미드(3-HLAQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이고;
- e) 상기 약학적 조성물 중에 비극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이고; 및/또는
- f) 상기 약학적 조성물 중에 N-에틸-4-히드록시-1-메틸-5-(메틸(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실)아미노)-2-옥소-N-페닐-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카르복사미드(MEG-LAQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하인,

약학적 조성물.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서,

- a) 상기 약학적 조성물 중에 물의 양이 K.F. 전량적정으로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.50% 이하이고;
- b) 상기 약학적 조성물 중에 물의 양이 K.F. 전량적정으로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하인;

여 0.80% 이하이고; 및/또는

- c) 상기 약학적 조성물이 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5.8% 내지 6.4%의 나트륨의 양을 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 상기 약학적 조성물 중에 에탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- b) 상기 약학적 조성물 중에 n-헵탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- c) 상기 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 2000ppm 이하이고;
- d) 상기 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 200ppm 이하이고;
- e) 상기 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20ppm 이하이고;
- f) 상기 약학적 조성물 중에 메탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이고;
- g) 상기 약학적 조성물 중에 아세톤의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하이고;
- h) 상기 약학적 조성물 중에 디옥산의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이고; 및/또는
- i) 상기 혼합물중에 디메틸포름아미드의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하인, 약학적 조성물.

청구항 20

일형태의 다발성 경화증, 루푸스 신장염, 루프스 관절염, 류마티스 관절염, BDNF-관련 질환, 크론병, GABA-관련 장애, 카나비노이드 수용체 1 형 (CB1) 매개성 질환 또는 눈의 염증성 질환을 앓고 있는 대상체를 치료하거나, 이들의 증상을 완화시키는 방법으로서, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 혼합물 또는 제16항 내지 제20항 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하여, 상기 대상체를 치료하거나 상기 대상체의 증상을 완화하는 것을 포함하는 방법.

청구항 21

일형태의 다발성 경화증, 루푸스 신장염, 루프스 관절염, 류마티스 관절염, BDNF-관련 질환, 크론병, GABA-관련 장애, 카나비노이드 수용체 1 형 (CB1) 매개성 질환 또는 눈의 염증성 질환의 치료 또는 이들 질환의 증상의 완화에 사용하기 위한 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 혼합물 또는 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항의 약학적 조성물.

청구항 22

일형태의 다발성 경화증, 루푸스 신장염, 루프스 관절염, 류마티스 관절염, BDNF-관련 질환, 크론병, GABA-관련 장애, 카나비노이드 수용체 1 형 (CB1) 매개성 질환 또는 눈의 염증성 질환을 치료 또는 이들 질환의 증상을 완화시키기 위한 약제의 제조에서 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 혼합물 또는 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항의 약학적 조성물의 용도.

청구항 23

- a) 물 중에 일정량의 라퀴니모드 나트륨을 용해하여 수용액을 형성시키는 단계;
 - b) 상기 수용액을 농축하여 라퀴니모드 나트륨의 그람당 대략 1.7 내지 1.8 mL의 물을 포함하는 농축용액을 형성시키는 단계;
 - c) 단계 b)의 농축용액에 아세톤을 첨가하는 단계; 및
 - d) 재결정화된 라퀴니모드 나트륨을 분리하는 단계,
- 를 포함하는 라퀴니모드 나트륨의 재결정화 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

- a) 단계 a)에서 라퀴니모드 나트륨의 양은 2.5 kg 이상이고;
- b) 단계 a)는 라퀴니모드 나트륨의 그램당 대략 10 내지 12 mL의 물을 사용하여 수행하고, 바람직하게는 단계 a)는 라퀴니모드 나트륨의 그램당 대략 11 mL의 물을 사용하여 수행하고; 및/또는
- c) 단계 a)는 상기 수용액을 58 내지 75°C의 온도로 가열시킴으로써 수행하거나, 또는 단계 a)는 상기 수용액을 60 내지 73°C의 온도로 가열시킴으로써 수행하는 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서,

- 단계 a) 후에 및 단계 c) 전에 결정화가 일어나고; 바람직하게는 여기서 결정화는:
- a) 농축 단계 b) 중에 또는 후에 빠르게 교반시킴으로써 유발되고;
 - b) 농축 단계 b) 중에 또는 후에 종자 결정의 첨가에 의해 유발되고; 및/또는
 - c) 종자 결정의 첨가 없이 일어나는,
- 방법.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 단계 b)는 라퀴니모드 나트륨의 그램당 대략 1.7 내지 1.8 mL의 농도에서 결정화를 유발하는데 적절한 조건 하에 수행되고; 및/또는
- b) 단계 b)는 28 내지 45°C에서 또는 30 내지 40°C에서 수행되는

방법

청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 단계 c)는 40 내지 55°C에서 또는 45 내지 50°C에서 농축용액을 사용하여 수행되고;
- b) 단계 c)는 라퀴니모드 나트륨의 그램당 대략 6 내지 12 mL의 아세톤을 사용하여 수행되고, 바람직하게는 단계 c)는 라퀴니모드 나트륨의 그램당 대략 10 mL의 아세톤을 사용하여 수행되고;
- c) 단계 c)는 1 내지 4시간에 걸쳐 또는 1.2 내지 2.5시간에 걸쳐 수행되고; 및/또는
- d) 단계 c)이후 상기 용액이 -14°C 이상 및 6°C 이하의 온도로 냉각되거나 또는 단계 c)이후 상기 용액을 -4°C 이상 및 4°C 이하의 온도로 냉각되는 방법.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 용액은 3 내지 5시간에 걸쳐 또는 3.5 내지 4.5시간에 걸쳐 냉각되는 것인, 방법.

청구항 29

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 단계 d)는 단계 a)에서 사용된 미정제 라퀴니모드 나트륨의 그램당 1 내지 4mL의 아세톤으로 상기 재결정화된 라퀴니모드 나트륨을 세척하는 것을 추가로 포함하고, 바람직하게는 단계 d)는 단계 a)에서 사용된 미정제 라퀴니모드 나트륨의 그램당 대략 3mL의 아세톤으로 상기 재결정화된 라퀴니모드 나트륨을 세척하는 것을 추가로 포함하고;

- b) 단계 d)는 50 mmHg 이하의 진공하에 30 내지 40°C에서 1시간 이상 동안 상기 재결정화된 라퀴니모드 나트륨을 건조시키는 것을 추가로 포함하고; 및/또는
- c) 단계 d)에서 상기 재결정화된 라퀴니모드 나트륨은 (i) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상이 40 마이크론 이하의 크기를 가지며, (ii) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 이하의 크기를 가지며, (iii) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 10% 이상이 5 마이크론 이하의 크기를 가지도록 입자크기 분포를 갖는 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물인 것인,
- 방법.

청구항 30

제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 의해 제조된 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물.

청구항 31

제30항에 있어서,

- (i) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상은 40 마이크론 이하의 크기를 가지며, (ii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상은 15 마이크론 이하의 크기를 가지며, (iii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 10% 이상은 5 마이크론 이하의 크기를 갖는 혼합물.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서,

- a) 상기 혼합물은 0.2 g/mL 내지 0.4 g/mL의 벌크 밀도를 가지며;
- b) 상기 혼합물은 0.40 g/mL 내지 0.7 g/mL의 텁밀도를 가지며;
- c) 상기 혼합물중에 알루미늄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5 ppm 미만이며;
- d) 상기 혼합물중에 칼슘의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 60 ppm 미만이며;
- e) 상기 혼합물중에 구리의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 1 ppm 미만이며;
- f) 상기 혼합물중에 아연의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 7 ppm 미만이며;
- g) 상기 혼합물중에 중금속의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20 ppm 이하이며;
- h) 상기 혼합물중에 극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이고;
- i) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온 (MCQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;
- j) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;
- k) 상기 혼합물중에 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.12% 이하이고;
- l) 상기 혼합물중에 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;
- m) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;
- n) 상기 혼합물중에 비극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이고;
- o) 상기 혼합물중에 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;

- p) 상기 혼합물중에 라퀴니모드산의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이고;
- q) 상기 혼합물중에 디메틸말로네이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;
- r) 상기 혼합물중에 디에틸말로네이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;
- s) 상기 혼합물중에 디메틸설페이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1ppm 이하이고;
- t) 상기 혼합물중에 물의 양은 K.F. 전량적정으로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.5% 이하이고;
- u) 상기 혼합물은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5.8% 내지 6.4%의 나트륨 양을 포함하고;
- v) 상기 혼합물중에 에탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- w) 상기 혼합물중에 n-헵탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- x) 상기 혼합물중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 2000ppm 이하이고;
- y) 상기 혼합물중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 200ppm 이하이고;
- z) 상기 혼합물중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20ppm 이하이고;
- aa) 상기 혼합물중에 메탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 3000ppm 이하이고;
- bb) 상기 혼합물중에 아세톤의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- cc) 상기 혼합물중에 디옥산의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이고; 또는
- dd) 상기 혼합물중에 디메틸포름아미드의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하인 혼합물.

청구항 33

제30항 또는 제31항에 있어서,

- a) 상기 혼합물은 0.2 g/mL 내지 0.4 g/mL의 벌크 밀도를 가지며;
- b) 상기 혼합물은 0.40 g/mL 내지 0.7 g/mL의 텁밀도를 가지며;
- c) 상기 혼합물중에 알루미늄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5 ppm 미만이며;
- d) 상기 혼합물중에 칼슘의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 60 ppm 미만이며;
- e) 상기 혼합물중에 구리의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 1 ppm 미만이며;
- f) 상기 혼합물중에 아연의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 7 ppm 미만이며;
- g) 상기 혼합물중에 중금속의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20ppm 이하이며;
- h) 상기 혼합물중에 극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이고;
- i) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 량에 대하여 0.15% 이하이고;
- j) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)의 량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;
- k) 상기 혼합물중에 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.12% 이하이고;

- 1) 상기 혼합물중에 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;
- ii) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;
- iii) 상기 혼합물중에 비극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이고;
- iv) 상기 혼합물중에 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;
- v) 상기 혼합물중에 라퀴니모드산의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이고;
- vi) 상기 혼합물중에 디메틸말로네이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;
- vii) 상기 혼합물중에 디에틸말로네이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;
- viii) 상기 혼합물중에 디메틸설페이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 1ppm 이하이고;
- ix) 상기 혼합물중에 물의 양은 K.F. 전량적정으로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.5종 량% 이하이고;
- x) 상기 혼합물은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5.8% 내지 6.4%의 나트륨 양을 포함하고;
- xi) 상기 혼합물중에 에탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- xii) 상기 혼합물중에 n-헵탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- xiii) 상기 혼합물중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 2000ppm, 200ppm 또는 20ppm 이하이고;
- xiv) 상기 혼합물중에 메탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 3000ppm 이하이고;
- xv) 상기 혼합물중에 아세톤의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- xvi) 상기 혼합물중에 디옥산의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이고; 또는
- xvii) 상기 혼합물중에 디메틸포름아미드의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하인,
- 혼합물.

청구항 34

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항의 혼합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서,

- a) 약학적 조성물 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이고;
- b) 약학적 조성물 중에 극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 2.00% 이하이고;
- c) 약학적 조성물 중에 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이고;
- d) 약학적 조성물 중에 비극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여

1.00% 이하이고;

- e) 약학적 조성물 중에 물의 양은 K.F. 전량적정으로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.80% 이하이고;
 - f) 약학적 조성물은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5.8% 내지 6.4%의 나트륨 양을 포함하고;
 - g) 약학적 조성물 중에 에탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
 - h) 약학적 조성물 중에 n-헵탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
 - i) 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 2000ppm 이하이고;
 - j) 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 200ppm 이하이고;
 - k) 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20ppm 이하이고;
 - l) 약학적 조성물 중에 메탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이고;
 - m) 약학적 조성물 중에 아세톤의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하이고;
 - n) 약학적 조성물 중에 디옥산의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이고; 또는
 - o) 약학적 조성물 중에 디메틸포름아미드의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하인,
- 약학적 조성물.

청구항 36

제34항에 있어서,

- a) 약학적 조성물 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온 (MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이고;
 - b) 약학적 조성물 중에 극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 2.00% 이하이고;
 - c) 약학적 조성물 중에 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이고;
 - d) 약학적 조성물 중에 비극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이고;
 - e) 약학적 조성물 중에 물의 양은 K.F. 전량적정으로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.80% 이하이고;
 - f) 약학적 조성물은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5.8% 내지 6.4%의 나트륨 양을 포함하고;
 - g) 약학적 조성물 중에 에탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
 - h) 약학적 조성물 중에 n-헵탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
 - i) 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 2000ppm, 200ppm 또는 20ppm 이하이고, 약학적 조성물 중에 메탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이고;
 - j) 약학적 조성물 중에 아세톤의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하이고;
 - k) 약학적 조성물 중에 디옥산의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이고; 및
 - l) 약학적 조성물 중에 디메틸포름아미드의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하인,
- 약학적 조성물.

청구항 37

- (i) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상이 40 마이크론 이하의 크기를 가지거나 또는 (ii) 라퀴

니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 이하의 크기를 가지며, 또한 여기서:

- a) 상기 혼합물중에 알루미늄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5 ppm 미만이며;
- b) 상기 혼합물중에 칼슘의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 60 ppm 미만이며;
- c) 상기 혼합물중에 구리의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 1 ppm 미만이며; 또는
- d) 상기 혼합물중에 아연의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 7 ppm 미만인,

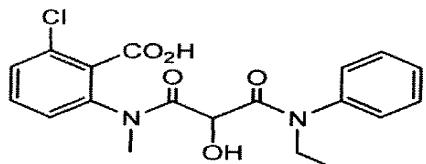
결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물.

청구항 38

제37항의 혼합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

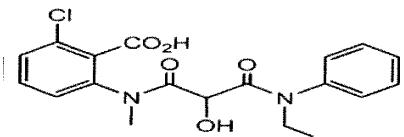
청구항 39

하기 구조식을 갖는 분리된 화합물 또는 그의 염:



청구항 40

하기 구조식을 갖는 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물이며, 여기서 상기 조성물은 라퀴니모드 또는 그의 염을 함유하지 않는 것인 조성물:



청구항 41

일정량의 라퀴니모드와, 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)중의 적어도 하나를 포함하는 약학적 조성물이며, 여기서:

- a) 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10%이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- c) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- d) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10%이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- e) N-에틸아닐린(NEA)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- f) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한

측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인,
약학적 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서,

- a) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC 방법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.15% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.15% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- c) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.15% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- d) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- e) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인,

약학적 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서,

메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.12% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 및/또는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인,

약학적 조성물.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- c) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- d) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.06% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- e) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인,

약학적 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서,

5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인 약학적 조성물.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서,

- a) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- c) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- d) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- e) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC 법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인,
약학적 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서,

5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 48

제42항에 있어서,

- a) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.15% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.15% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- c) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC 법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.15% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고;
또는
- d) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- e) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인,
약학적 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서,

- a) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.12% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하거나, 또는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 및/또는
- b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 이상의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인,

약학적 조성물.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서,

- a) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 이상 및 0.15% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 이상, 또는 0.10% 이상 및 0.15% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- c) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 이상 및 0.15% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- d) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.06% 이상 및 0.10% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- e) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 이상 및 0.10% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인,

약학적 조성물.

청구항 51

제50항에 있어서,

메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.12% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하거나, 또는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 52

제48항 또는 제49항에 있어서,

- a) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상, 또는 0.03% 이상 및 0.1% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- c) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- d) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC 방법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.06% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- e) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인,

약학적 조성물.

청구항 53

제52항에 있어서,

5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인,

약학적 조성물.

청구항 54

제41항에 있어서,

적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 55

제54항에 있어서,

a) 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 1.0% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는

b) N-에틸아닐린(NEA)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.5% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는

c) 약학적 조성물 중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)의 조합량은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.5% 이하인,

약학적 조성물.

청구항 56

제55항에 있어서,

N-에틸아닐린(NEA)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인,

약학적 조성물.

청구항 57

제55항 또는 제56항에 있어서,

a) 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는

b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는

c) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.5% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는

d) N-에틸아닐린(NEA)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는

e) 약학적 조성물 중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)의 조합량은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 미만인,

약학적 조성물.

청구항 58

제57항에 있어서,

5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인,

약학적 조성물.

청구항 59

제57항 또는 제58항에 있어서,

- a) 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- c) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- d) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- e) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- f) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고, 또는
- g) 약학적 조성물 중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)의 조합량은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 미만인,

약학적 조성물.

청구항 60

제59항에 있어서,

5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인,

약학적 조성물.

청구항 61

제54항에 있어서,

- a) 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 1.0% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- b) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 이상 및 0.5% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- c) 약학적 조성물 중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)의 조합량은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 이상 및 0.5% 이하인,

약학적 조성물.

청구항 62

제61항에 있어서,

N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인,

약학적 조성물.

청구항 63

제54항에 있어서,

- a) 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 이상 및 1.0% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- b) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이상 및 0.5% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- c) 약학적 조성물 중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)의 조합량은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이상 및 0.5% 이하인,

약학적 조성물.

청구항 64

제54항에 있어서,

- a) 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- c) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.5% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- d) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- e) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 이상 및 0.1% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는
- f) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고, 또는
- g) 약학적 조성물 중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)의 조합량은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 이상 및 0.1% 미만인,

약학적 조성물.

청구항 65

제64항에 있어서,

5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 이상의 양으로 약학적 조성물중에 존하거나 또는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하는 것인,

약학적 조성물.

청구항 66

라퀴니모드 나트륨 염을 포함하는 제41항 내지 제65항 중 어느 한 항의 약학적 조성물.

청구항 67

제54항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 단위 투여제형으로, 또는 캡슐, 정제 또는 액체 혼탁제 형태인 약학적 조성물.

청구항 68

제67항에 있어서, 경구 단위 투여제형이 0.3 mg 이상의 라퀴니모드, 0.5mg 이상의 라퀴니모드, 또는 0.6 mg 이상의 라퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 69

2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)의 제조방법으로서,

- a) 물 중의 5-클로로-N-에틸-3-히드록시-1-메틸-2,4-디옥소-N-페닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카르복사미드의 혼탁액에 수산화 나트륨 용액을 첨가하는 단계;
- b) 단계 a)의 혼합물을 교반한 다음 염산 용액을 첨가하는 단계;
- c) 상기 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하는 단계;
- d) 상기 유기상을 염수로 세척하는 단계;
- e) 상기 유기상을 황산나트륨으로 건조시키는 단계;
- f) 상기 혼탁액을 여과하는 단계;
- g) 상기 여과물을 증발시키는 단계,
- h) 이소프로필 알코올로부터 결정화에 의해 상기 잔사를 정제하는 단계;
- i) 상기 혼탁액을 냉각한 다음 이소프로필로 여과 및 세척하는 단계; 및
- j) 수득된 백색 고체를 얻은 다음 건조시키는 단계를 포함하는,

제조방법.

청구항 70

제69항의 방법에 의해 제조된 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ).

청구항 71

5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)을 제조하는 방법으로서,

- a) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA) 및 디메틸설록사이드의 혼합물을 가열시키는 단계;
- b) 단계 a)의 혼합물을 냉각하는 단계; 및
- c) 단계 b)의 혼합물을 여과한 다음 수득된 여과물을 수집하는 단계를 포함하는,

제조방법.

청구항 72

제71항의 방법에 의해 제조된 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ).

청구항 73

- 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)를 제조하는 방법으로서,
- 아세트산 중 염산 용액중 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (MCQEE)의 혼합물을 가열시키는 단계;
 - 단계 a)의 혼합물을 냉각시키는 단계;
 - 단계 b)의 혼합물을 2-프로판올로 희석시킨 다음 희석된 혼합물을 추가로 냉각시키는 단계; 및
 - 단계 c)로부터 얻어지는 결정을 여과 제거하는 단계를 포함하는,
- 제조방법.

청구항 74

제73항의 방법에 의해 제조된 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA).

청구항 75

- 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 제조하는 방법으로서,
- 디메틸포름아미드 중 디메틸말로네이트를 소듐 메톡사이드 용액과 반응시켜 나트륨 디메틸말로네이트를 형성시키는 단계;
 - 중간체 5-클로로-1-메틸-1h-벤조[D][1,3]옥사진-2,4-디온을 소듐 디메틸말로네이트와 반응시켜 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME) 나트륨염을 형성시키는 단계; 및
 - 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)나트륨염을 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)로 산성화시키는 단계를 포함하는,
- 제조방법.

청구항 76

제75항의 방법에 의해 제조된 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (MCQME).

청구항 77

에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)를 제조하는 방법으로서,

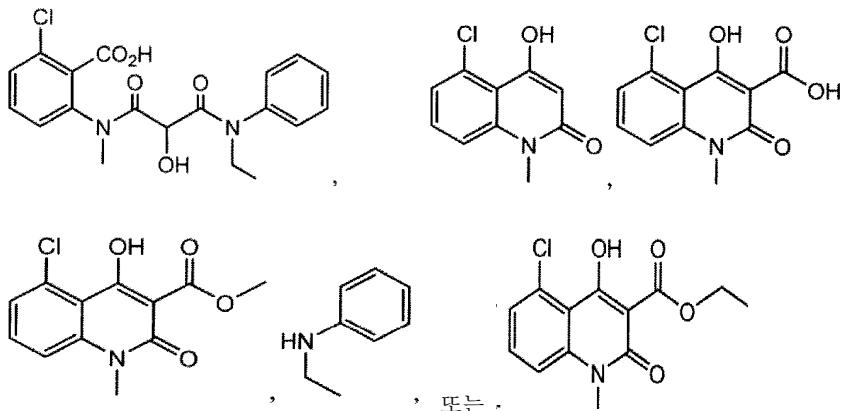
- 디메틸포름아미드 중 5-클로로-1-메틸-1h-벤조[D][1,3]옥사진-2,4-디온 및 디에틸말로네이트의 용액에 수소화 나트륨을 첨가하는 단계;
 - 단계 a)의 혼합물을 교반하면서 가열하는 단계;
 - 단계 b)의 용액을 냉각하는 단계;
 - 단계 c)의 반응 혼합물을 퀸칭하는 단계;
 - 단계 d)의 혼합물을 산성화하는 단계;
 - 단계 e)의 혼합물을 여과한 다음 건조시키는 단계; 및
 - 단계 f)의 미정제 생성물을 에탄올 중에 용해한 다음 서서히 냉각시켜 결정화하는 단계를 포함하는,
- 제조방법.

청구항 78

제77항의 방법에 의해 제조된 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (MCQEE).

청구항 79

라퀴니모드 시료가 하기 구조식을 갖는 화합물을 함유하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는, 라퀴니모드 시료가 바람직하지 않은 불순물을 함유하는지 여부를 시험하는 방법:

**청구항 80**

라퀴니모드를 포함하는 확인된(validated) 약학적 조성물을 제조하는 방법으로서,

- 라퀴니모드의 배치를 얻는 단계;
- HPLC법을 사용하여 상기 배치 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)중의 적어도 하나의 함량을 결정하는 단계; 및
- 다음 i) 내지 v)의 경우에만 상기 배치로부터 약학적 조성물을 제조하는 단계를 포함하며:
 - 상기 배치는 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.15% 이하의 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)를 갖는 것으로 결정되거나, 또는
 - 상기 배치는 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.15% 이하의 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)를 갖는 것으로 결정되거나, 또는
 - 상기 배치는 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.15%, 0.12% 또는 0.1% 이하의 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 갖는 것으로 결정되거나, 또는
 - 상기 배치는 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 N-에틸아닐린(NEA)을 갖는 것으로 결정되거나, 또는
 - 상기 배치는 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)를 갖는 것으로 결정되는 것인,

제조방법.

청구항 81

제80항에 있어서,

단계 c)에서 상기 약학적 조성물은 상기 배치가 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.12% 이하의 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 갖는 것으로 결정되는 경우에만 상기 배치로부터 제조되거나, 또는 단계 c)에서 상기 약학적 조성물은 상기 배치가 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 갖는 것으로 결정되는 경우에만 상기 배치로부터 제조되는 것인,

제조방법.

청구항 82

라퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물의 제조방법 또는 라퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물의 확인된 배치의 분배 방법으로서,

- a) 라퀴니모드 또는 약학적 조성물의 배치를 얻는 단계;
- b) 상기 배치의 시료로 안정성 시험을 수행하는 단계;
- c) HPLC법에 의한 안정성 시험 후에 상기 배치의 시료 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)중의 적어도 하나의 총량을 결정하는 단계; 및
- d) 안정성 시험 후에 상기 배치의 시료가 하기 i) 내지 v)를 함유하는 경우에만 상기 배치로부터 상기 약학적 조성물을 분배 또는 제조하기 위한 배치를 확인하는 단계를 포함하는 제조방법 또는 분배방법:
 - i) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.15% 이하의 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 또는
 - ii) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.15% 이하의 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 또는
 - iii) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.15%, 0.12% 또는 0.1% 이하의 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), 또는
 - iv) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.1% 이하의 N-에틸아닐린(NEA), 또는
 - v) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.1% 이하의 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE).

청구항 83

제82항에 있어서, e) 단계 d)에서 배치가 분배를 위해 확인되는 경우에 배치를 분배하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 84

제82항 또는 제83항에 있어서,

안정성 시험 후 상기 배치의 시료가 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.12% 이하의 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 함유하는 경우에만, 단계 d)에서 상기 배치가 분체를 위해 확인되거나, 또는 상기 약학적 조성물이 상기 배치로부터 제조되거나, 또는 안정성 시험 후 상기 배치의 시료가 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 함유하는 경우에만 단계 d)에서 상기 배치가 분배를 위해 확인되거나 또는 상기 약학적 조성물이 상기 배치로부터 제조되는 것인 방법.

청구항 85

라퀴니모드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 생성물의 배치를 분배를 위해 확인하는 방법으로서,

- a) 상기 배치의 시료로 안정성 시험을 수행하는 단계;
- b) 안정성 시험 후에 상기 배치의 시료 중에 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)중의 적어도 하나의 양을 HPLC 법에 의해 결정하는 단계; 및
- c) 안정성 시험 후에 상기 배치의 시료가 하기 i) 내지 iii)를 함유하는 경우에만 배치를 분배를 위해 확인하는 단계를 포함하는, 확인방법:
 - i) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 1.0% 이하의 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소

프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ), 또는

- ii) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.5% 또는 0.1% 이하의 N-에틸아닐린(NEA), 또는
- iii) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.5% 이하의 조합된 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA).

청구항 86

제85항에 있어서,

단계 c)에서 상기 배치는 안정성 시험 후 상기 배치의 시료가 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.1% 이하의 N-에틸아닐린(NEA)를 함유하는 경우에만 분배를 위해 확인되는 것인 방법.

청구항 87

라퀴니모드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 팩키지화된 약학적 조성물을 제조하는 방법으로서,

- a) 라퀴니모드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물의 배치를 얻는 단계;
- b) 상기 배치로부터 시료를 사용하여 안정성 시험을 수행하는 단계;
- c) 안정성 시험 후에 시료 중에 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)중의 적어도 하나의 양을 HPLC 법에 의해 결정하는 단계; 및
- d) 하기 i) 내지 iii)의 경우에만 약학적 조성물을 팩키지화하는 단계를 포함하는 제조방법:
 - i) 시료 중에 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)의 함량이 라퀴니모드의 농도에 대하여 1.0% 이하인 것으로 결정되는 경우, 또는
 - ii) 시료 중에 N-에틸아닐린(NEA)의 함량이 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.5% 또는 0.1% 이하인 것으로 결정되는 경우, 또는
 - iii) 시료 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)의 조합 함량이 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.5% 이하인 것으로 결정되는 경우.

청구항 88

제87항에 있어서,

단계 d)에서 상기 약학적 조성물은 시료 중에 N-에틸아닐린(NEA)의 함량이 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하인 것으로 결정되는 경우에만 팩키지화되는 방법.

청구항 89

제69항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드가 라퀴니모드 나트륨 염인 방법.

청구항 90

라퀴니모드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물중에 미량의 불순물을 겸출하기 위한 참조 표준으로서 사용하기 위한 불순물 또는 그의 염으로서, 상기 불순물이 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)로 이루어진 군으로부터 선택되는 불순물 또는 그의 염.

청구항 91

라퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물중에 불순물의 농도를 결정하는 방법으로서,

- a) 상기 약학적 조성물로부터 시료 용액을 제조하는 단계;
- b) 상기 불순물을 포함하는 표준 용액을 제조하는 단계;
- c) 라퀴니모드 및 불순물을 포함하는 분해용액을 제조하는 단계;
- d) 물 중에 아세트산 암모늄을 용해시킨 다음 수성 암모니아 또는 빙초산을 사용하여 pH을 7.0 ± 0.05로 조절 함으로써 완충 용액을 제조하는 단계;
- e) 완충 용액 및 아세토니트릴을 포함하는 희석제 용액을 제조하는 단계;
- f) 희석제 용액 및 수성 아세토니트릴을 포함하는 블랭크 용액을 제조하는 단계;
- g) 분해용액, 블랭크 용액, 표준 용액 및 시료 용액을 HPLC내로 주입하고,
- h) 이동상으로서 희석제 용액 및 240 nm에서 자외선 흡수를 이용하여 HPLC를 수행하는 단계;
- i) 시료 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 영역 및 보유시간(RT)을 결정하는 단계, 및
- j) 표준용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대하여 불순물의 정량을 수행하는 단계를 포함하며,

여기서 상기 불순물은 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드 (5-HLAQ), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)인 결정방법.

청구항 92

라퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물중에 불순물의 농도를 결정하는 방법으로서,

- a) 상기 약학적 조성물로부터 시료 용액을 제조하는 단계;
- b) 상기 불순물을 포함하는 표준 용액을 제조하는 단계;
- c) 라퀴니모드 및 불순물을 포함하는 분해용액을 제조하는 단계;
- d) 물 중에 아세트산 암모늄을 용해시킨 다음 수성 암모니아 또는 빙초산을 사용하여 pH을 7.0 ± 0.05로 조절 함으로써 완충 용액을 제조하는 단계;
- e) 완충 용액 및 아세토니트릴을 포함하는 블랭크 용액을 제조하는 단계;
- f) 분해용액, 블랭크 용액, 표준 용액 및 시료 용액을 HPLC내로 주입하는 단계;
- g) 완충 용액 및 아세토니트릴의 혼합물의 이동상 및 240 nm에서 자외선 흡수를 이용하여 HPLC를 수행하는 단계;
- h) 시료 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 영역 및 보유시간(RT)을 결정하는 단계, 및
- i) 표준용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대하여 불순물의 정량을 수행하는 단계를 포함하며,

여기서 상기 불순물은 N-에틸아닐린(NEA), 1H,3H-스페로[5-클로로-1-메틸퀴놀린-2,4-디온-3,3'-[1]에틸인돌린-[2]-온](SPIRO-LQA), 또는 5-클로로-N-에틸-3-히드록시-1-메틸-2,4-디옥소-N-페닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(3-HLAQ)인 결정방법.

청구항 93

라퀴니모드 및 그의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물중에 불순물의 농도를 결정하는 방법으로서,

- a) 상기 약학적 조성물로부터 시료 용액을 제조하는 단계;
- b) 상기 불순물을 포함하는 표준 용액을 제조하는 단계;

- c) 불순물을 포함하는 정량한계(QL) 용액을 제조하는 단계;
- d) 라퀴니모드 및 불순물을 포함하는 분해용액을 제조하는 단계;
- e) 물 중에 인산이수소 암모늄을 용해시킨 다음 수성 암모니아 또는 인산을 사용하여 pH 7.0 ± 0.10으로 조절함으로써 완충 용액을 제조하는 단계;
- f) 완충 용액 및 아세토니트릴을 포함하는 블랭크 용액을 제조하는 단계;
- g) 분해용액, 블랭크 용액, QL 용액, 표준 용액 및 시료 용액을 HPLC내로 주입하는 단계,
- h) 완충 용액, 아세토니트릴 및 메탄올의 혼합물의 이동상 및 212 nm에서 자외선 흡수를 이용하여 HPLC를 수행하는 단계;
- i) 시료 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 영역 및 보유시간(RT)을 결정하는 단계, 및
- j) 표준용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대하여 불순물의 정량을 수행하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 불순물은 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐아미노)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도벤조산(BH-3-HLAQ) 또는 N-에틸-4-히드록시-1-메틸-5-(2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실아미노)-2-옥소-N-페닐-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카르복스아미드(MEG-LAQ)인 결정방법.

청구항 94

라퀴니모드 및 그의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물중에 불순물의 농도를 결정하는 방법으로서,

- a) 상기 약학적 조성물로부터 시료 용액을 제조하는 단계;
- b) 상기 불순물을 포함하는 표준 용액을 제조하는 단계;
- c) 라퀴니모드 및 불순물을 포함하는 분해용액을 제조하는 단계;
- d) 물 중에 아세트산 암모늄을 용해시킨 다음 수성 암모니아 또는 빙초산을 사용하여 pH 7.0 ± 0.05로 조절함으로써 완충 용액을 제조하는 단계;
- e) 완충 용액 및 아세토니트릴을 포함하는 블랭크 용액을 제조하는 단계;
- f) 분해용액, 블랭크 용액, 표준 용액 및 시료 용액을 HPLC내로 주입하는 단계,
- g) 이동상으로서 블랭크 용액 및 242 nm에서 자외선 흡수를 이용하여 HPLC를 수행하는 단계;
- h) 시료 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 영역 및 보유시간(RT)을 결정하는 단계, 및
- i) 표준용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대하여 불순물의 정량을 수행하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 불순물은 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), 또는 N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카르복실레이트(5-HLAQ)인 결정방법.

청구항 95

라퀴니모드 및 그의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물중에 불순물의 농도를 결정하는 방법으로서,

- a) 상기 약학적 조성물로부터 시료 용액을 제조하는 단계;
- b) 상기 불순물을 포함하는 표준 용액을 제조하는 단계;
- c) 라퀴니모드 및 불순물을 포함하는 분해용액을 제조하는 단계;
- d) 메탄올 및 아세토니트릴을 포함하는 블랭크 용액을 제조하는 단계;
- e) 물 중에 아세트산 암모늄을 용해시킨 다음 수성 암모니아 또는 빙초산을 사용하여 pH 7.0 ± 0.05로 조절함

으로써 완충 용액을 제조하는 단계;

f) 분해용액, 블랭크 용액 및 시료 용액을 HPLC내로 주입하는 단계;

g) 아세토니트릴 및 완충용액을 포함하는 이동상으로서 블랭크 용액 및 240 nm에서 자외선 흡수를 이용하여 HPLC를 수행하는 단계;

h) 시료 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 영역 및 보유시간(RT)을 결정하는 단계, 및

i) 표준용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대하여 불순물의 정량을 수행하는 단계를 포함하며,

여기서 상기 불순물은 N-에틸아닐린(NEA), 5-클로로-N-에틸-3-히드록시-1-메틸-2,4-디옥소-N-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-카르복스아미드(3-HLAQ) 또는 1H,3H-스페로[5-클로로-1-메틸퀴놀린-2,4-디온-3,3'-[1]에틸인돌린-[2]-온](SPIRO-LQA)인 결정방법.

발명의 설명

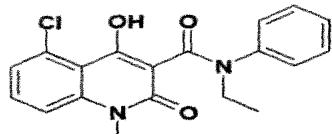
기술 분야

[0001] 본 출원은 그 전문이 본 명세서에서 참조로 포함되는, 2013년 3월 14일자로 제출된 미국 가출원 제 61/785,575호의 우선권을 주장한다. 본 출원 전반에 걸쳐 다양한 간행물이 출판년도에 첫번째 저자와 반포일자로 인용된다. 이들 문헌들의 전체 인용은 특히 청구범위 바로 앞에 참고문헌 부분에 나타낸다. 참고문헌 부분에 인용된 간행물의 개시 내용은 이들 전체가 본 명세서에 기술된 발명일자의 최첨단의 기술 상황을 더욱 완전하게 설명하기 위하여 본원에서 포함된다.

배경 기술

[0002] 라퀴니모드는 급성 실험적 면역성 뇌척수염(aEAE) 모델 (미국특허 제6,077,851호)에서 유효한 것으로 밝혀진 화합물이다. 그의 화학명은 N-에틸-N-페닐-1,2-디하이드로-4-히드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드이며, 그의 화학 등록 번호는 248281-84-7이다.

[0003] 라퀴니모드는 다음의 화학구조를 갖는 작은 분자이다.



[0004]

[0005] 라퀴니모드

[0006] 라퀴니모드 나트륨은 높은 경구 생체 이용률을 가지며, 다발성 경화증(MS)의 치료를 위한 경구 제제로 제안되었다(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). 연구는 또한 라퀴니모드가 재발성 MS에서 활성 MRI 병변의 발생을 저감 할 수 있다는 것을 보여주었다. (Polman, C. et al., (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", Neurology. 64:987-991).

[0007] 의약 제제로서 라퀴니모드를 제조하기 위하여, 제조방법은 생성물에 존재하는 본 명세서에 개시된 불순물의 가능성을 고려할 필요가 있다. 라퀴니모드의 초기 합성은 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카르복실레이트 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카르복실레이트 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린 등의 불순물로 오염된 생성물을 생산하였다. (K. Jansson et al., (2006) "Synthesis and Reactivity of Laquinimod, a Quinoline-3-carboxamide: Intramolecular Transfer of the Enol Proton to a Nitrogen Atom as a Plausible Mechanism for etene Formation", J. Org. Chem., 71, 1658-1667). 여러 가지 다른 불순물이 또한 기술되었다(미국특허 제6,077,851호; 미국특허 제6,875,869호; 및 미국특허 제7,884,208호). 본 출원에서 참고로 포함되는 미국특허출원공개 제2012/0010239호는 불순물 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카르복스아미드를 기술한다. 본 출원

에서 참고로 포함되는 미국특허출원공개 제2013/0217724호는 불순물 N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드를 기술한다. 본 출원에서 참고로 포함되는 미국특허출원 공개 제2013/00345256호는 불순물 N-에틸-4-히드록시-1-메틸-5-(메틸(2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드를 기술한다. 본 출원에서 참고로 포함되는 미국특허 제8,178,127호는 불순물 2-클로로-6-(1-에틸-N-메틸-2-옥소인돌린-3-카르복스아미도)벤조산, 1H,3H-스피로[5-클로로-1-메틸퀴놀린-2,4-디온-3,3'-[1]에틸인돌린-[2]-온 및 5-클로로-N-에틸-3-히드록시-1-메틸-2,4-디옥소-N-페닐, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카르복스아미드를 기술한다.

[0008] 라퀴니모드의 합성 방법 및 그의 나트륨의 제조방법은 미국특허 제 6,077,851호에 기술되어 있다. 낮은 수준의 특정 불순물을 갖는, 라퀴니모드 나트륨을 제외한, 라퀴니모드산을 합성하는 추가적인 방법은 미국특허 제 6,875,869호에 기술되어 있다. 미국특허 제7,884,208호는 염 형성 단계 후에 존재하는 특정의 불순물을 제거하여 더 높은 순도의 결정성 혼합물 뿐만아니라 큰 입자 및 개선된 태평 및 벌크 밀도를 갖는 결정성 혼합물을 초래하는 라퀴니모드 나트륨의 제조방법을 교시한다. 라퀴니모드 나트륨을 포함하는 약학적 조성물은 PCT국제출원 공개 WO 2005/074899에 기술되어 있다.

[0009] 미국특허 제6,077,851호에 기술된 라퀴니모드 나트륨의 제조에 있어서, 라퀴니모드산은 에탄올 중에 혼탁되고, 5M 수산화 나트륨 용액을 첨가하였다. 교반 후에, 수득된 침전물을 여과하고, 에탄올로 세척하고, 건조시켰다. 미국특허 제6,077,851호에서 라퀴니모드 나트륨을 만드는데 사용된 방법은 통상 슬러리-슬러리 염 형성으로 인용된다.

[0010] 미국특허 제6,077,851호의 슬러리-슬러리 염 형성에서, 라퀴니모드 나트륨은 용액중에 용해되지 않는다. 따라서 라퀴니모드 나트륨중에, 존재한다면, 임의의 고체 불순물은 여과에 의해 제거되지 않는다.

[0011] 미국특허 제6,875,869호는 염기 화합물 라퀴니모드를 높은 수율로 및 낮은 수준의 불순물로 제조하는 방법을 기술한다. 그러나 미국특허 제6,875,869호의 방법은 단지 염이 아닌 염기 화합물 (라퀴니모드산)의 합성에 대한 것이다. 따라서 슬러리-슬러리 염 형성공정은 나트륨염을 형성하는데 필요할 것이다.

[0012] 미국특허 제7,884,208호는 더 높은 순도의 결정 뿐만 아니라 개선된 결정 특성을 갖는, 예를 들면 2ppm 이하의 중금속을 함유하고 더 높은 태평 밀도를 갖는 결정을 생기게 하는 라퀴니모드 나트륨을 제조하는 개선된 방법을 교시하고 있다. 미국특허 제7,884,208호의 실시예 13-17에 기술된 방법에서, 라퀴니모드 나트륨은 물 중에 용해되어 수용액을 형성하며; 이 수용액은 농축된 다음, 수증화성 항-용매를 농축 용액에 첨가하여 라퀴니모드 나트륨 결정을 형성한다. 미국특허 제7,884,208호의 방법은 염 형성후에 불순물을 제거하며, 따라서 미국특허 제6,077,851호의 "슬러리-슬러리" 방법으로부터 직접 생산된 라퀴니모드 나트륨보다 더 높은 순도의 라퀴니모드 나트륨을 생성한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물이며, 여기서 (i) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상은 40 마이크론 이하의 크기를 가지거나 또는 (ii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상은 15 마이크론 이하의 크기를 가지며, 또한 여기서:

[0014] a) 상기 혼합물은 0.2 g/mL 내지 0.4 g/mL의 벌크 밀도를 가지며;

[0015] b) 상기 혼합물은 0.40 g/mL 내지 0.7 g/mL의 텁 밀도(tapped density)를 가지며;

[0016] c) 상기 혼합물중에 존재하는 중금속의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20 ppm 이하이며;

[0017] d) 상기 혼합물중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;

[0018] e) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;

[0019] f) 상기 혼합물중에 존재하는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.12% 이하이고;

[0020] g) 상기 혼합물중에 존재하는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트

(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;

[0021] h) 상기 혼합물중에 존재하는 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고; 또는

[0022] i) 상기 혼합물중에 존재하는 N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(5-HLAQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하인,

[0023] 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0024] 본 발명은 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물이며, 여기서 (i) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상은 40 마이크론 미만의 크기를 가지며, (ii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상은 15 마이크론 미만의 크기를 가지며, (iii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 10% 이상은 5 마이크론 미만의 크기를 가지며, 또한 여기서:

[0025] a) 상기 혼합물은 0.2 g/mL 내지 0.4 g/mL의 벌크 밀도를 가지며;

[0026] b) 상기 혼합물은 0.40 g/mL 내지 0.7 g/mL의 템 밀도를 가지며;

[0027] c) 상기 혼합물중에 존재하는 중금속의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 중금속의 20 ppm 이하이며;

[0028] d) 상기 혼합물중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온 (MCQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;

[0029] e) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;

[0030] f) 상기 혼합물중에 존재하는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.12% 이하이고;

[0031] g) 상기 혼합물중에 존재하는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;

[0032] h) 상기 혼합물중에 존재하는 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;

[0033] i) 상기 혼합물중에 존재하는 N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(5-HLAQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하인,

[0034] 혼합물을 제공한다.

[0035] 본 발명은 본 명세서에 기술된 방법에 의해 제조된 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물 및 상기 혼합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0036] 본 발명은 라퀴니모드 나트륨의 재결정화 방법으로서,

[0037] a) 물 중의 라퀴니모드 나트륨을 용해하여 수용액을 형성시키는 단계;

[0038] b) 상기 수용액을 농축하여 라퀴니모드 나트륨의 그램당 대략 1.7 내지 1.8 mL의 물을 포함하는 농축용액을 형성시키는 단계;

[0039] c) 단계 b)의 농축용액에 아세톤을 첨가하는 단계; 및

[0040] d) 재결정화된 라퀴니모드 나트륨을 분리하는 단계,

[0041] 를 포함하는 라퀴니모드 나트륨의 재결정화 방법을 제공한다:

[0042] 본 발명은 또한 본 명세서에 기술된 방법에 의해 제조된 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물 및 상기 혼합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0043] 본 발명은 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물이며, 여기서 (i) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상은 40 마이크론 이하의 크기를 가지거나 또는 (ii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량

의 50% 이상은 15 마이크론 이하의 크기를 가지며, 또한 여기서:

a) 상기 혼합물중에 알루미늄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5 ppm미만이며;

b) 상기 혼합물중에 칼슘의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 60 ppm미만이며;

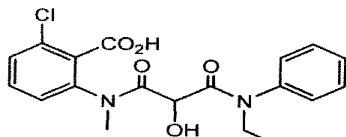
c) 상기 혼합물중에 구리의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 1 ppm미만이며; 또는

d) 상기 혼합물중에 아연의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 7 ppm미만인,

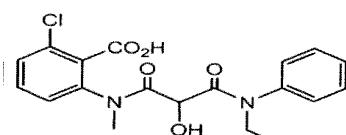
혼합물을 제공한다.

본 발명은 또한 본 명세서에 기술된 바와 같은 혼합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 하기 구조식을 갖는 분리된 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



본 발명은 또한 하기 구조식을 갖는 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 상기 조성물은 라퀴니모드 또는 그의 염을 불합유한다.



본 발명은 또한 일정량의 라퀴니모드와, 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)중의 적어도 하나와를 포함하는 약학적 조성물을 제공하며, 여기서 a) 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)은 HPLC 방법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10%이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10%이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 c) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10%이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 d) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10%이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 e) N-에틸아닐린(NEA)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 f) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQMEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

본 발명은 또한 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)의 제조방법으로서, a) 물 중의 5-클로로-N-에틸-3-히드록시-1-메틸-2,4-디옥소-N-페닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카르복스아미드의 혼탁액에 수산화나트륨 용액을 첨가하는 단계; b) 단계 a)의 혼합물을 교반한 다음 염산 용액을 첨가하는 단계; c) 상기 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하는 단계; d) 상기 유기상을 염수로 세척하는 단계; e) 상기 유기상을 황산나트륨으로 건조시키는 단계; f) 상기 혼탁액을 여과하는 단계; g) 상기 여과물을 증발시키는 단계, h) 이소프로필 알코올로부터 결정화에 의해 상기 잔기를 정제하는 단계; i) 상기 혼탁액을 냉각한 다음 이소프로필로 여과 및 세척하는 단계; 및 j) 수득된 백색 고체를 얻은 다음 건조시키는 단계를 포함하는, 제조방법을 제공한다:

본 발명은 또한 상술한 방법에 의해 제조된 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)을 제공한다.

[0057] 본 발명은 또한 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)을 제조하는 방법으로서, a) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA) 및 디메틸설폐사이드의 혼합물을 가열시키는 단계; b) 단계 a)의 혼합물을 냉각하는 단계; 및 c) 단계 b)의 혼합물을 여과한 다음 수득된 여과물을 수집하는 단계를 포함하는, 제조방법을 제공한다.

[0058] 본 발명은 또한 상술한 방법에 의해 제조된 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)을 제공한다.

[0059] 본 발명은 또한 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)을 제조하는 방법으로서, a) 아세트산 중 염산 용액 중 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)의 혼합물을 가열시키는 단계; b) 단계 a)의 혼합물을 냉각시키는 단계; c) 단계 b)의 혼합물을 2-프로판올로 희석시킨 다음 희석된 혼합물을 추가로 냉각시키는 단계; 및 d) 단계 c)로부터 얻어지는 결정을 여과 제거하는 단계를 포함하는, 제조방법을 제공한다.

[0060] 본 발명은 또한 상술한 방법에 의해 제조된 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)을 제공한다.

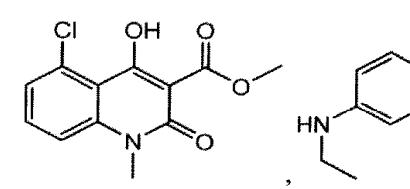
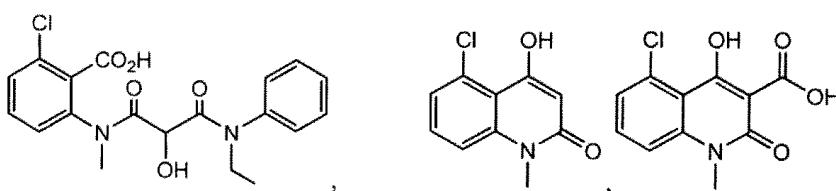
[0061] 본 발명은 또한 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 제조하는 방법으로서, a) 디메틸포름아미드 중 디메틸말로네이트를 소듐 메톡사이드 용액과 반응시켜 나트륨 디메틸말로네이트를 형성시키는 단계; b) 중간체 5-클로로-1-메틸-1h-벤조[D][1,3]옥사진-2,4-디온을 소듐 디메틸말로네이트와 반응시켜 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME) 나트륨염을 형성시키는 단계; 및 c) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)나트륨염을 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)로 산성화시키는 단계를 포함하는, 제조방법을 제공한다.

[0062] 본 발명은 또한 상술한 방법에 의해 제조된 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 제공한다.

[0063] 본 발명은 또한 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)를 제조하는 방법으로서, a) 디메틸포름아미드 중 5-클로로-1-메틸-1h-벤조[D][1,3]옥사진-2,4-디온 및 디에틸말로네이트의 용액에 수소화 나트륨을 첨가하는 단계; b) 단계 a)의 혼합물을 교반하면서 가열하는 단계; c) 단계 b)의 용액을 냉각하는 단계; d) 단계 c)의 반응 혼합물을 원청하는 단계; e) 단계 d)의 혼합물을 산성화하는 단계; f) 단계 e)의 혼합물을 여과한 다음 건조시키는 단계; 및 g) 단계 f)의 조생성물을 에탄올 중에 용해한 다음 서서히 냉각시켜 결정화하는 단계를 포함하는, 제조방법을 제공한다.

[0064] 본 발명은 또한 상술한 방법에 의해 제조된 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)를 제공한다.

[0065] 본 발명은 또한 라퀴니모드의 시료가 바람직하지 않은 불순물을 함유하는지 여부를 검사하는 방법으로서, 상기 시료가 하기 구조식을 갖는 화합물을 함유하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다:



, 또는 .

[0068] 본 발명은 또한 라퀴니모드를 포함하는 확인된 약학적 조성물을 제조하는 방법으로서, a) 라퀴니모드의 배치를 얻는 단계; b) HPLC 방법을 사용하여 상기 배치 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-

2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)중의 적어도 하나의 함량을 결정하는 단계; 및 c) 다음 i) 내지 v)의 경우에만 상기 배치로부터 약학적 조성물을 제조하는 단계를 포함하는, 제조방법을 제공한다:

[0069] i) 상기 배치는 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.15% 이하의 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)를 갖도록 결정되거나, 또는

[0070] ii) 상기 배치는 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.15% 이하의 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)를 갖도록 결정되거나, 또는

[0071] iii) 상기 배치는 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.15%, 0.12% 또는 0.1% 이하의 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 갖도록 결정되거나, 또는

[0072] iv) 상기 배치는 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 N-에틸아닐린(NEA)을 갖도록 결정되거나, 또는

[0073] v) 상기 배치는 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)를 갖도록 결정된다.

[0074] 본 발명은 또한 라퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물의 제조방법 또는 라퀴니모드를 포함하는 확인된 약학적 조성물의 분배 방법으로서, a) 라퀴니모드 또는 약학적 조성물의 배치를 얻는 단계; b) 상기 배치의 시료로 안전성 시험을 수행하는 단계; c) HPLC법에 의한 안정성 시험 후에 상기 배치의 시료 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)중의 적어도 하나의 총량을 결정하는 단계; 및 d) 안전성 시험 후에 상기 배치의 시료가 하기 i) 내지 v)를 함유하는 경우에만 상기 배치로부터 상기 약학적 조성물을 분배 또는 제조하기 위한 배치를 확인하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다:

[0075] i) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.15% 이하의 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 또는

[0076] ii) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.15% 이하의 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 또는

[0077] iii) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.15%, 0.12% 또는 0.1% 이하의 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), 또는

[0078] iv) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.1% 이하의 N-에틸아닐린(NEA), 또는

[0079] v) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.1% 이하의 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE).

[0080] 본 발명은 또한 라퀴니모드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 분배용 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 생성물의 배치를 확인하는 방법으로서, a) 상기 배치의 시료로 안정성 시험을 수행하는 단계; b) HPLC법에 의한 안정성 시험 후에 상기 배치의 시료 중에 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)중의 적어도 하나의 양을 결정하는 단계; 및 c) 안전성 시험 후에 상기 배치의 시료가 하기 i) 내지 iii)를 함유하는 경우에만 분배용 배치를 확인하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다:

[0081] i) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 1.0% 이하의 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ), 또는

[0082] ii) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.5% 또는 0.1% 이하의 N-에틸아닐린(NEA), 또는

[0083] iii) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.5% 이하의 조합된 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA).

[0084] 본 발명은 또한 라퀴니모드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 팩키지화된 약학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다: a) 라퀴니모드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물의 배치

를 얻는 단계; b) 상기 배치로부터 시료를 사용하여 안정성 시험을 수행하는 단계; c) 안정성 시험 후에 HPLC법에 의한 시료 중에 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)중의 적어도 하나의 양을 결정하는 단계; 및 d) 하기 i) 내지 iii)의 경우에만 약학적 조성물을 팩키지화하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다:

[0085] i) 시료 중에 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)의 함량이 라퀴니모드의 농도에 대하여 1.0% 이하인 것으로 결정되거나, 또는

[0086] ii) 시료 중에 N-에틸아닐린(NEA)의 함량이 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.5% 또는 0.1% 이하인 것으로 결정되거나, 또는

[0087] iii) 시료 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)의 조합 함량이 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.5% 이하인 것으로 결정된다.

[0088] 본 발명은 또한 라퀴니모드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물중에 미량의 불순물을 검출하기 위한 참조 표준으로서 사용하기 위한 불순물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서 상기 불순물은 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0089] 본 발명은 라퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물중에 불순물의 농도를 결정하는 방법으로서, a) 상기 약학적 조성물로부터 시료 용액을 제조하고; b) 상기 불순물을 포함하는 표준 용액을 제조하고; c) 라퀴니모드 및 불순물을 포함하는 분해용액을 제조하고; d) 물 중에 아세트산 암모늄을 용해시킨 다음 수성 암모니아 또는 빙초산을 사용하여 pH를 7.0 ± 0.05로 조절함으로써 완충 용액을 제조하고; e) 완충 용액 및 아세토니트릴을 포함하는 희석제 용액을 제조하고; f) 희석제 용액 및 수성 아세토니트릴을 포함하는 블랭크 용액을 제조하고; g) 분해용액, 블랭크 용액, 표준 용액 및 시료 용액을 HPLC내로 주입하고, h) 이동상으로서 희석제 용액 및 240nm에서 자외선 흡수를 이용하여 HPLC를 수행하고; i) 시료 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 영역 및 보유시간(RT)을 결정하고, 또한 j) 표준용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대하여 불순물의 정량을 수행하며,

[0090] 여기서 상기 불순물은 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(5-HLAQ) 또는 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)인 방법을 제공한다.

[0091] 본 발명은 또한 라퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물중에 불순물의 농도를 결정하는 방법으로서, a) 상기 약학적 조성물로부터 시료 용액을 제조하고; b) 상기 불순물을 포함하는 표준 용액을 제조하고; c) 라퀴니모드 및 불순물을 포함하는 분해용액을 제조하고; d) 물 중에 아세트산 암모늄을 용해시킨 다음 수성 암모니아 또는 빙초산을 사용하여 pH를 7.0 ± 0.05로 조절함으로써 완충 용액을 제조하고; e) 완충 용액 및 아세토니트릴을 포함하는 블랭크 용액을 제조하고; f) 분해용액, 블랭크 용액, 표준 용액 및 시료 용액을 HPLC내로 주입하고, g) 완충 용액 및 아세토니트릴의 혼합물의 이동상 및 240nm에서 자외선 흡수를 이용하여 HPLC를 수행하고; h) 시료 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 영역 및 보유시간(RT)을 결정하고, 또한 i) 표준용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대하여 불순물의 정량을 수행하며,

[0092] 여기서 상기 불순물은 N-에틸아닐린(NEA), 1H,3H-스피로[5-클로로-1-메틸퀴놀린-2,4-디온-3,3'-[1]에틸인돌린-[2]-온](SPIRO-LAQ), 또는 5-클로로-N-에틸-3-히드록시-1-메틸-2,4-디옥소-N-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-카르복스아미드(3-HLAQ)인 방법을 제공한다.

[0093] 본 발명은 또한 라퀴니모드 및 그의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물중에 불순물의 농도를 결정하는 방법으로서, a) 상기 약학적 조성물로부터 시료 용액을 제조하고; b) 상기 불순물을 포함하는 표준

용액을 제조하고; c) 불순물을 포함하는 정량한계(QL) 용액을 제조하고; d) 라퀴니모드 및 불순물을 포함하는 분해용액을 제조하고; e) 물 중에 인산이수소 암모늄을 용해시킨 다음 수성 암모니아 또는 인산을 사용하여 pH 7.0 ± 0.10으로 조절함으로써 완충 용액을 제조하고; f) 완충 용액 및 아세토니트릴을 포함하는 블랭크 용액을 제조하고; g) 분해용액, QL 용액, 표준 용액 및 시료 용액을 HPLC내로 주입하고, h) 완충 용액, 아세토니트릴 및 메탄올의 혼합물의 이동상 및 212nm에서 자외선 흡수를 이용하여 HPLC를 수행하고; i) 시료 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 영역 및 보유시간(RT)을 결정하고, 또한 j) 표준용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대하여 불순물의 정량을 수행하며,

[0094] 여기서 상기 불순물은 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ) 또는 N-에틸-4-히드록시-1-메틸-5-(2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실아미노)-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(MEG-LAQ)인 방법을 제공한다.

[0095] 본 발명은 또한 라퀴니모드 및 그의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물중에 불순물의 농도를 결정하는 방법으로서, a) 상기 약학적 조성물로부터 시료 용액을 제조하고; b) 상기 불순물을 포함하는 표준 용액을 제조하고; c) 라퀴니모드 및 불순물을 포함하는 분해용액을 제조하고; d) 물 중에 아세트산 암모늄을 용해시킨 다음 수성 암모니아 또는 빙초산을 사용하여 pH 7.0 ± 0.05로 조절함으로써 완충 용액을 제조하고; e) 완충 용액 및 아세토니트릴을 포함하는 블랭크 용액을 제조하고; f) 분해용액, 블랭크 용액, 표준 용액 및 시료 용액을 HPLC내로 주입하고, g) 이동상으로서 블랭크 용액 및 242nm에서 자외선 흡수를 이용하여 HPLC를 수행하고; h) 시료 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 영역 및 보유시간(RT)을 결정하고, 또한 i) 표준용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대하여 불순물의 정량을 수행하며,

[0096] 여기서 상기 불순물은 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), 또는 N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(5-HLAQ)인 방법을 제공한다.

[0097] 본 발명은 또한 라퀴니모드 및 그의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물중에 불순물의 농도를 결정하는 방법으로서, a) 상기 약학적 조성물로부터 시료 용액을 제조하고; b) 상기 불순물을 포함하는 표준 용액을 제조하고; c) 라퀴니모드 및 불순물을 포함하는 분해용액을 제조하고; d) 메탄올 및 아세토니트릴을 포함하는 블랭크 용액을 제조하고; e) 물 중에 아세트산 암모늄을 용해시킨 다음 수성 암모니아 또는 빙초산을 사용하여 pH 7.0 ± 0.05로 조절함으로써 완충 용액을 제조하고; f) 분해용액, 블랭크 용액 및 시료 용액을 HPLC 내로 주입하고, g) 아세토니트릴 및 완충용액을 포함하는 이동상으로서 블랭크 용액 및 240nm에서 자외선 흡수를 이용하여 HPLC를 수행하고; h) 시료 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 영역 및 보유시간(RT)을 결정하고, 또한 i) 표준용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대하여 불순물의 정량을 수행하며,

[0098] 여기서 상기 불순물은 N-에틸아닐린(NEA), 5-클로로-N-에틸-3-히드록시-1-메틸-2,4-디옥소-N-페닐-1,2,3,4-테트라하يد로퀴놀린-3-카르복스아미드(3-HLAQ) 또는 1H,3H-스페로[5-클로로-1-메틸퀴놀린-2,4-디온-3,3'-[1]에틸인돌린-[2]-온](SPIRO-LAQ)인 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0099] 도 1: 미국특허 제7,884,208호로부터 도 1.

도 2: 미국특허 제7,884,208호로부터 도 2.

도 3: HPLC 데이터 - 라퀴니모드 나트륨의 예시적인 크로마토그램.

도 4: HPLC 데이터 - 라퀴니모드 나트륨의 순수한 크로마토그램.

도 5: 제1 확대 수준에서 미정제 라퀴니모드 나트륨의 전형적인 배치의 현미경 사진.

도 6: 제2 확대 수준에서 미정제 라퀴니모드 나트륨의 전형적인 배치의 현미경 사진.

도 7: 제1 확대 수준에서 배치 C의 현미경 사진.

도 8: 제2 확대 수준에서 배치 C의 현미경 사진.

도 9: DMSO중 MCQ의 1H-NMR 스펙트럼.

- 도 10: DMSO중 MCQ의 ^{13}C -NMR 스펙트럼.
- 도 11: MCQ (ES+ 모드)의 질량 스펙트럼.
- 도 12: KBr중 MCQ의 푸리에 변환 적외선 스펙트럼.
- 도 13: $\text{D}_2\text{O} + \text{KOH}$ 중 MCQCA의 ^1H -NMR 스펙트럼.
- 도 14: $\text{D}_2\text{O} + \text{KOH}$ 중 MCQCA의 ^{13}C -NMR 스펙트럼.
- 도 15: MCQCA (ES+ 모드)의 질량 스펙트럼.
- 도 16: MCQCA의 푸리에 변환 적외선 스펙트럼.
- 도 17: CDCl_3 중 MCQEE의 ^1H -NMR 스펙트럼.
- 도 18: CDCl_3 중 MCQEE의 ^{13}C -NMR 스펙트럼.
- 도 19: MCQEE (ES+ 모드)의 질량 스펙트럼.
- 도 20: MCQEE의 푸리에 변환 적외선 스펙트럼.
- 도 21: DMSO중 5-HLAQ의 ^1H -NMR 스펙트럼.
- 도 22: DMSO중 5-HLAQ의 ^{13}C -NMR 스펙트럼.
- 도 23: 5-HLAQ (ES+ 모드)의 질량 스펙트럼.
- 도 24: 5-HLAQ의 푸리에 변환 적외선 스펙트럼.
- 도 25: CDCl_3 중 DELAQ의 ^1H -NMR 스펙트럼.
- 도 26: CDCl_3 중 DELAQ의 ^{13}C -NMR 스펙트럼.
- 도 27: DELAQ (ES+ 모드)의 질량 스펙트럼.
- 도 28: KBr중 DELAQ의 푸리에 변환 적외선 스펙트럼.
- 도 29: CDCl_3 중 3-HLAQ의 ^1H -NMR 스펙트럼.
- 도 30: CDCl_3 중 3-HLAQ의 ^{13}C -NMR 스펙트럼.
- 도 31: 3-HLAQ (ES+ 모드)의 질량 스펙트럼.
- 도 32: 3-HLAQ의 푸리에 변환 적외선 스펙트럼.
- 도 33: DMSO중 SPIRO-LAQ의 ^1H -NMR 스펙트럼.
- 도 34: DMSO중 SPIRO-LAQ의 ^{13}C -NMR 스펙트럼.
- 도 35: SPIRO-LAQ(ES+ 모드)의 질량 스펙트럼.
- 도 36: SPIRO-LAQ의 푸리에 변환 적외선 스펙트럼.
- 도 37: DMSO중 BH-3-HLAQ의 ^1H -NMR.
- 도 38: DMSO중 BH-3-HLAQ의 ^{13}C -NMR.
- 도 39: BH-3-HLAQ (ES+ 모드)의 질량 스펙트럼.
- 도 40: BH-3-HLAQ의 FT-IR 스펙트럼.
- 도 41: 분해시험 크로마토그램 (분쇄 전 라퀴니모드 나트륨(Cryst) 및 의약물질) - 보유시간에 의한 확인 및 분석의 결정 및 극성 불순물/HPLC에 의한 분해 생성물 (극성 IDD).
- 도 42: 회석제 크로마토그램(분쇄 전 라퀴니모드 나트륨(Cryst) 및 의약물질) - 보유시간에 의한 확인 및 분석의 결정 및 극성 불순물/HPLC에 의한 분해 생성물(극성 IDD).

도 43: 전형적인 분석용 크로마토그램(분쇄 전 라퀴니모드 나트륨(Cryst) 및 의약물질) - 보유시간에 의한 확인 및 분석의 결정 및 극성 불순물/HPLC에 의한 분해 생성물(극성 IDD).

도 44: 전형적인 불순물 시험용 크로마토그램(분쇄 전 라퀴니모드 나트륨 (Cryst) 및 의약물질) - 보유시간에 의한 확인 및 분석의 결정 및 극성 불순물/HPLC에 의한 분해 생성물(극성 IDD).

도 45: 분해시험 크로마토그램(분쇄 전 라퀴니모드 나트륨(Cryst) 및 의약물질) - HPLC에 의한 N-에틸아닐린 및 비극성 불순물(비극성 IDD)의 결정

도 46: 희석제 크로마토그램 (분쇄 전 라퀴니모드 나트륨(Cryst) 및 의약물질) - HPLC에 의한 N-에틸아닐린 및 비극성 불순물(비극성 IDD)의 결정.

도 47: 전형적인 시료 크로마토그램(분쇄 전 라퀴니모드 나트륨(Cryst) 및 의약물질) - HPLC에 의한 N-에틸아닐린 및 비극성 불순물(비극성 IDD)의 결정.

도 48: 분해 용액 1(분해 시험) 크로마토그램(라퀴니모드 캡슐) 불순물의 분석 확인 및 결정/HPLC에 의한 분해 생성물.

도 49: 분해 용액 2 크로마토그램(라퀴니모드 캡슐) 불순물의 분석 확인 및 결정/HPLC에 의한 분해 생성물.

도 50: 희석제(블랭크) 크로마토그램(라퀴니모드 캡슐) 극성 불순물의 분석 확인 및 결정/HPLC에 의한 분해 생성물.

도 51: 분석용 시료 크로마토그램(라퀴니모드 캡슐) 극성 불순물의 분석 확인 및 결정/HPLC에 의한 분해 생성물.

도 52: 불순물 결정용 시료 크로마토그램/분해 생성물 - (라퀴니모드 캡슐) 극성 불순물의 분석 확인 및 결정 /HPLC에 의한 분해 생성물.

도 53: 분해시험 크로마토그램(라퀴니모드 캡슐) 비극성 불순물의 결정/분해 생성물.

도 54: 블랭크(희석제) 크로마토그램(라퀴니모드 캡슐) 비극성 불순물의 결정/분해 생성물.

도 55: 시료 크로마토그램(라퀴니모드 캡슐) 비극성 불순물의 결정/분해 생성물.

도 56: 분해용액의 전형적인 크로마토그램(라퀴니모드 캡슐) - HPLC에 의한 MEG-LAQ 및 BH-3-HLAQ의 결정.

도 57: 블랭크(희석제 2) 크로마토그램(라퀴니모드 캡슐) - HPLC에 의한 MEG-LAQ 및 BH-3-HLAQ의 결정.

도 58: QL 용액의 크로마토그램(라퀴니모드 캡슐) - HPLC에 의한 MEG-LAQ 및 BH-3-HLAQ의 결정.

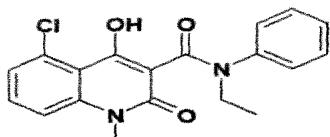
도 59: 표준용액의 크로마토그램(라퀴니모드 캡슐) - HPLC에 의한 MEG-LAQ 및 BH-3-HLAQ의 결정.

도 60: 전형적인 시료 크로마토그램(라퀴니모드 캡슐) - HPLC에 의한 MEG-LAQ 및 BH-3-HLAQ의 결정.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0100] 발명의 상세한 설명

[0101] 라퀴니모드(laquiniimid)는 다음의 화학구조를 갖는 작은 분자이다.



[0102]

[0103] 라퀴니모드

[0104] 경구 면역조절제는 다양한 실험적 염증성/자가면역 동물모델, 예컨대 심험적 자가 면역성 뇌척수염(EAE), 다발 성경화증 (MS), 염증성 장 질환에 대한 텍스트란 나트륨 솔레이트(DSS) 유발 대장염의 동물 모델, I형 당뇨병 (IDDM)에 대한 비비만 당뇨병(NOD) 마우스, 길랭-바레 증후군, 전신성 홍반 루푸스(SLE), 루푸스 신장염, 루프스 관절염, 크론병 및 류마티스 관절염에 대한 자가면역 신경염 (EAN)에서 치료효과를 입증하였다. 이들 모델에서 라퀴니모드의 치료활성은 케모카인 매개 T 세포 접착의 조절, 사이토카인 밸런스의 조절, 항원 제시의 변화

를 조래하는 MHC 클래스 II의 감소 조절에 의한 백혈구의 목표 조직으로의 침윤의 감소를 포함하는 다양한 메카니즘 효과, 및 수지상 세포 압입단에 대한 효과로부터 기인한다 (PCT 국제출원공개 WO2013/169746).

[0105] 라퀴니모드의 약학적으로 허용가능한 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 망간, 구리, 아연, 알루미늄 및 철을 포함한다. 라퀴니모드의 염 제형 및 그의 제조방법은 예를 들면 미국특허출원 공개 제2005/0192315호 및 PCT 국제출원 공개 WO 2005/074899에 기술되어 있으며, 이들은 본원에서 참고로 포함된다.

[0106] 본 발명은 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물이며, 여기서 (i) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피의 90% 이상은 40 마이크론 이하의 크기를 가지거나 또는 (ii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상은 15 마이크론 이하의 크기를 가지며, 또한 여기서:

[0107] a) 상기 혼합물은 0.2 g/mL 내지 0.4 g/mL의 벌크 밀도를 가지며;

[0108] b) 상기 혼합물은 0.40 g/mL 내지 0.7 g/mL의 텁 밀도를 가지며;

[0109] c) 상기 혼합물중에 존재하는 중금속의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20 ppm이하이며;

[0110] d) 상기 혼합물중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온 (MCQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15%이하이고;

[0111] e) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;

[0112] f) 상기 혼합물중에 존재하는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양하여 0.12% 이하이고;

[0113] g) 상기 혼합물중에 존재하는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트 (MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양하여 0.10% 이하이고;

[0114] h) 상기 혼합물중에 존재하는 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고; 또는

[0115] i) 상기 혼합물중에 존재하는 N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(5-HLAQ))의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하인,

[0116] 혼합물을 제공한다.

[0117] 상기 혼합물의 일 실시형태에서, (i) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 용적의 90% 이상은 40 마이크론 이하의 크기를 갖거나 또는 (ii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 용적의 50% 이상은 15 마이크론 이하의 크기를 갖는다.

[0118] 상기 혼합물의 일 실시형태에서, 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 용적의 10% 이상은 5 마이크론 이하의 크기를 가지며, 또한 여기서:

[0119] a) 상기 혼합물은 0.40 g/mL 내지 0.7 g/mL의 텁밀도를 갖거나; 또는

[0120] b) 상기 혼합물중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온 (MCQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15%이하이다.

[0121] 본 발명은 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물이며, 여기서 (i) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상은 40 마이크론 이하의 크기를 가지며, (ii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상은 15 마이크론 이하의 크기를 가지며, (iii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 10% 이상은 5 마이크론 이하의 크기를 가지며, 또한 여기서:

[0122] a) 상기 혼합물은 0.2 g/mL 내지 0.4 g/mL의 벌크 밀도를 가지며;

[0123] b) 상기 혼합물은 0.40 g/mL 내지 0.7 g/mL의 텁밀도를 가지며;

[0124] c) 상기 혼합물중에 존재하는 중금속의 량은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 중금속의 20 ppm이하이며;

[0125] d) 상기 혼합물중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온 (MCQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15%이하이고;

[0126] e) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)의 양은 HPLC

로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15%이하이고;

[0127] f) 상기 혼합물중에 존재하는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.12%이하이고;

[0128] g) 상기 혼합물중에 존재하는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10%이하이고;

[0129] h) 상기 혼합물중에 존재하는 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10%이하이고;

[0130] i) 상기 혼합물중에 존재하는 N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(5-HLAQ))의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10%이하인,

[0131] 혼합물을 제공한다.

[0132] 상기 혼합물의 실시형태에서, 상기 혼합물은 2.5kg 이상의 라퀴니모드 나트륨을 포함하는 단일 배치에서 제조된다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 라퀴니모드 나트륨 입자는 혼합물의 미분쇄 시료를 기반으로 결정된다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 라퀴니모드 나트륨 입자의 용적당 크기 및 량은 혼합물의 분쇄 시료를 기반으로 결정된다.

[0133] 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물은 0.2 g/mL 내지 0.4 g/mL의 벌크밀도를 갖는다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물은 0.40 g/mL 내지 0.7 g/mL의 벌크 밀도를 갖는다.

[0134] 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중의 알루미늄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5 ppm 미만이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중의 알루미늄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 2 ppm 미만이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중의 칼슘의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 60 ppm 미만이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중의 칼슘의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 25 ppm 미만이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중의 구리의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 1 ppm 미만이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중의 구리의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 0.6 ppm 미만이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중의 아연의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 7 ppm 미만이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중의 아연의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 4 ppm 미만이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중의 중금속의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20 ppm 미만이다.

[0135] 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중의 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이다.

[0136] 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15%이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15%이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물중에 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.12%이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물중에 MCQME의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10%이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물중에 비극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50%이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물중에 N-에틸아닐린(NEA)의 량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10%이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물중에 N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(5-HLAQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10%이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(DELAQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10%이하이다.

[0137] 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중에 라퀴니모드 나트륨의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중에 디메틸말로네이트의 양은 HPLC

로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중에 디에틸말로네이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중에 디메틸설페이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1ppm 이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중에 물의 양은 K.F. 전량적정으로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.5% 이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 나트륨의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5.8% 내지 6.4%이다.

[0138] 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중에 에탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중에 n-헵탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 2000ppm 이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 200ppm 이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20ppm 이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중에 메탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 3000ppm 이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중에 아세톤의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중에 디옥산의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 혼합물 중에 디메틸포름아미드의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하이다.

[0139] 상기 혼합물의 실시형태에서, 인용된 화합물은 혼합물 중에 존재한다. 상기 혼합물의 실시형태에서, 인용된 화합물은 적어도 미량으로 존재한다.

[0140] 본 발명은 본 발명의 혼합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0141] 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온 (MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이다. 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 2.00% 이하이다. 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 N-에틸아닐린(NEA)의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이다. 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 5-클로로-N-에틸-3-히드록시-1-메틸-5-2,4-디옥소-N-페닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(3-HLAQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이다. 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 비극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이다. 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 N-에틸-4-히드록시-1-메틸-5-(메틸(2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(MEG-LAQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이다.

[0142] 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 물의 양은 K.F. 전량적정으로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.50% 이하이다. 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 물의 양은 K.F. 전량적정으로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.80% 이하이다. 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 나트륨의 양은 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 5.8% 내지 6.4%이다.

[0143] 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 에탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 5000ppm 이하이다. 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 n-헵탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 5000ppm 이하이다. 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 2000ppm 이하이다. 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 200ppm 이하이다. 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 20ppm 이하이다. 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 메탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 380ppm 이하이다. 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 아세톤의 양은 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 880ppm 이하이다. 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 디옥산의 양은 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 380ppm 이하이다. 약학적 조성물의 실시형태에서, 약학적 조성물 중에 디메틸포름아미드의 양은 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 880ppm 이하이다.

[0144] 약학적 조성물의 실시형태에서, 상기 인용된 화합물은 약학적 조성물 중에 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 인용된 화합물은 적어도 미량으로 존재한다.

[0145]

본 발명은 다발성 경화증, 루푸스 신장염, 루푸스 관절염, 류마티스 관절염, BDNF-관련 질환, 크론병, GABA-관련 장애, 카나비노이드 수용체 1형 (CB1) 매개성 질환 또는 눈의 염증성 질환의 형태로 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 본 발명의 혼합물 또는 본 발명의 약학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하여 상기 대상체를 치료하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0146]

본 발명은 다발성 경화증을 앓고 있는 대상체에서 다발성 경화증, 루푸스 신장염, 루푸스 관절염, 류마티스 관절염, BDNF-관련 질환, 크론병, GABA-관련 장애, 카나비노이드 수용체 1형 (CB1) 매개성 질환 또는 눈의 염증성 질환의 증상을 완화시키는 방법으로서, 본 발명의 혼합물 또는 본 발명의 약학적 조성물 중의 어느 하나를 상기 대상체에게 투여하여 상기 대상체에서 다발성 경화증을 치료하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0147]

일 실시형태에서, 본 발명은 다발성 경화증, 루푸스 신장염, 루푸스 관절염, 류마티스 관절염, BDNF-관련 질환, 크론병, GABA-관련 장애, 카나비노이드 수용체 1형(CB1) 매개성 질환 또는 눈의 염증성 질환의 증상 또는 형태를 치료하거나 또는 완화시키는데 사용하기 위한 혼합물 또는 약학적 조성물을 제공한다.

[0148]

본 발명은 또한 다발성 경화증, 루푸스 신장염, 루푸스 관절염, 류마티스 관절염, BDNF-관련 질환, 크론병, GABA-관련 장애, 카나비노이드 수용체 1형(CB1) 매개성 질환 또는 눈의 염증성 질환의 증상 또는 형태를 치료하거나 또는 완화시키기 위한 약물의 제조에서 상기 혼합물 또는 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0149]

본 발명은 라퀴니모드 나트륨의 재결정화 방법으로서, a) 물 중에 일정량의 라퀴니모드 나트륨을 용해시켜 수용액을 형성시키는 단계; b) 상기 수용액을 농축시켜 라퀴니모드 나트륨의 그램당 대략 1.7 내지 1.8 mL의 물을 포함하는 농축용액을 형성시키는 단계; c) 단계 b)의 농축 용액에 아세톤을 첨가하는 단계; 및 d) 재결정화된 라퀴니모드 나트륨을 분리하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0150]

본 방법의 실시형태에서, 단계 a)에서 라퀴니모드 나트륨의 양은 2.5 kg 또는 그 이상이다. 본 방법의 실시형태에서, 단계 a)는 라퀴니모드 나트륨의 그램당 대략 10 내지 12 mL의 물을 사용하여 수행한다. 본 방법의 실시형태에서, 단계 a)는 라퀴니모드 나트륨의 그램당 대략 11 mL의 물을 사용하여 수행한다. 본 방법명의 실시형태에서, 단계 a)는 상기 수용액을 58 내지 75°C의 온도로 가열시킴으로써 수행한다. 본 방법명의 실시형태에서, 단계 a)는 상기 수용액을 60 내지 73°C의 온도로 가열시킴으로써 수행한다.

[0151]

본 방법의 실시형태에서, 결정화는 단계 a) 후에 및 단계 c) 전에 일어난다.

[0152]

본 방법의 실시형태에서, 결정화는 농축 단계 b) 중에 또는 후에 빠르게 교반시킴으로써 유발된다. 본 방법의 실시형태에서, 결정화는 농축 단계 b) 중에 또는 후에 종자 결정의 첨가에 의해 유발된다. 본 방법의 실시형태에서, 결정화는 종자 결정의 첨가 없이 일어난다.

[0153]

본 방법의 실시형태에서, 단계 b)는 라퀴니모드 나트륨의 그램당 대략 1.7 내지 1.8 mL의 농도에서 결정화를 유발하는데 적절한 조건하에 수행된다. 본 방법의 실시형태에서, 단계 b)는 28 내지 45°C에서 수행된다. 본 방법의 실시형태에서, 단계 b)는 30 내지 40°C에서 수행된다. 본 방법의 실시형태에서, 단계 c)는 40 내지 55°C에서 농축용액을 사용하여 수행된다. 본 방법의 실시형태에서, 단계 c)는 45 내지 50°C에서 농축용액을 사용하여 수행된다. 본 방법의 실시형태에서, 단계 c)는 라퀴니모드 나트륨의 그램당 대략 6 내지 12 mL의 아세톤을 사용하여 수행된다. 본 방법의 실시형태에서, 단계 c)는 라퀴니모드 나트륨의 그램당 대략 10 mL의 아세톤을 사용하여 수행된다. 본 방법의 실시형태에서, 단계 c)는 1 내지 4시간에 걸쳐 수행된다. 본 방법의 실시형태에서, 단계 c)는 1.2 내지 2.5시간에 걸쳐 수행된다. 본 방법의 실시형태에서, 단계 c)는 상기 용액을 -14°C 이상 및 6°C 이하의 온도로 냉각하는 것을 수반한다. 본 방법의 실시형태에서, 단계 c)는 상기 용액을 -4°C 이상 및 4°C 이하의 온도로 냉각하는 것을 수반한다.

[0154]

본 방법의 실시형태에서, 용액은 3 내지 5시간에 걸쳐 냉각된다. 본 방법의 실시형태에서, 용액은 3.5 내지 4.5 시간에 걸쳐 냉각된다.

[0155]

본 방법의 실시형태에서, 단계 d)는 단계 a)에서 사용된 미정제 라퀴니모드 나트륨의 그램당 1 내지 4mL의 아세톤으로 상기 재결정화된 라퀴니모드 나트륨을 세척하는 것을 추가로 포함한다. 본 방법의 실시형태에서, 단계 d)는 단계 a)에서 사용된 미정제 라퀴니모드 나트륨의 그램당 대략 3mL의 아세톤으로 상기 재결정화된 라퀴니모드 나트륨을 세척하는 것을 추가로 포함한다. 본 방법의 실시형태에서, 단계 d)는 50 mmHg 이하의 진공하에 30 내지 40°C에서 1시간 이상 동안 상기 재결정화된 라퀴니모드 나트륨을 건조시키는 것을 추가로 포함한다.

[0156]

본 방법의 실시형태에서, 단계 d)에서 상기 재결정화된 라퀴니모드 나트륨은 (i) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상이 40 마이크론 이하의 크기를 가지며, (ii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부

부피량의 50% 이상이 15 마이크론 이하의 크기를 가지며, (iii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 10% 이상이 5 마이크론 이하의 크기를 가지도록 입자크기 분포를 갖는 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물이다.

[0157] 본 발명은 본 발명의 방법에 의해 제조된 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물을 제공한다.

[0158] 본 발명의 방법에 의해 제조된 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물의 실시형태에서, (i) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상은 40 마이크론 이하의 크기를 가지며, (ii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상은 15 마이크론 이하의 크기를 가지며, (iii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 10% 이상은 5 마이크론 이하의 크기를 갖는다.

[0159] 본 혼합물의 실시형태에 있어서,

[0160] a) 상기 혼합물은 0.2 g/mL 내지 0.4 g/mL의 벌크 밀도를 가지며;

[0161] b) 상기 혼합물은 0.40 g/mL 내지 0.7 g/mL의 텁밀도를 가지며;

[0162] c) 상기 혼합물중에 알루미늄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5 ppm 미만이며;

[0163] d) 상기 혼합물중에 칼슘의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 60 ppm 미만이며;

[0164] e) 상기 혼합물중에 구리의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 1 ppm 미만이며;

[0165] f) 상기 혼합물중에 아연의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 7 ppm 미만이며;

[0166] g) 상기 혼합물중에 중금속의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20 ppm 이하이며;

[0167] h) 상기 혼합물중에 극성 불순물의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이고;

[0168] i) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;

[0169] j) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;

[0170] k) 상기 혼합물중에 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.12% 이하이고;

[0171] l) 상기 혼합물중에 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;

[0172] m) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;

[0173] n) 상기 혼합물중에 비극성 불순물의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이고;

[0174] o) 상기 혼합물중에 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;

[0175] p) 상기 혼합물중에 라퀴니모드산의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이고;

[0176] q) 상기 혼합물중에 디메틸말로네이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;

[0177] r) 상기 혼합물중에 디에틸말로네이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;

[0178] s) 상기 혼합물중에 디메틸설페이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1ppm 이하이고;

[0179] t) 상기 혼합물중에 물의 양은 K.F. 전량적정으로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.5%

이하이고;

[0180] u) 상기 혼합물은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5.8% 내지 6.4%의 나트륨 양을 포함하고;

[0181] v) 상기 혼합물중에 에탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;

[0182] w) 상기 혼합물중에 n-헵탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;

[0183] x) 상기 혼합물중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 2000ppm 이하이고;

[0184] y) 상기 혼합물중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 200ppm 이하이고;

[0185] z) 상기 혼합물중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20ppm 이하이고;

[0186] aa) 상기 혼합물중에 메탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 3000ppm 이하이고;

[0187] bb) 상기 혼합물중에 아세톤의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;

[0188] cc) 상기 혼합물중에 디옥산의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이고; 또는

[0189] dd) 상기 혼합물중에 디메틸포름아미드의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하이다.

[0190] 본 혼합물의 실시형태에 있어서,

[0191] a) 상기 혼합물은 0.2 g/mL 내지 0.4 g/mL의 벌크 밀도를 가지며;

[0192] b) 상기 혼합물은 0.40 g/mL 내지 0.7 g/mL의 템 밀도를 가지며;

[0193] c) 상기 혼합물중에 알루미늄의 량은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5 ppm 미만이며;

[0194] d) 상기 혼합물중에 칼슘의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 60 ppm 미만이며;

[0195] e) 상기 혼합물중에 구리의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 1 ppm 미만이며;

[0196] f) 상기 혼합물중에 아연의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 7 ppm 미만이며;

[0197] g) 상기 혼합물중에 중금속의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 0.002% 이하이며;

[0198] h) 상기 혼합물중에 극성 불순물의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이고;

[0199] i) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15%이하이고;

[0200] j) 상기 혼합물중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.15% 이하이고;

[0201] k) 상기 혼합물중에 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.12% 이하이고;

[0202] l) 상기 혼합물중에 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;

[0203] m) 상기 혼합물중에 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;

[0204] n) 상기 혼합물중에 비극성 불순물의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이고;

[0205] o) 상기 혼합물중에 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;

[0206] p) 상기 혼합물중에 라퀴니모드산의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이고;

[0207] q) 상기 혼합물중에 디메틸말로네이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;

- [0208] r) 상기 혼합물중에 디에틸말로네이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.10% 이하이고;
- [0209] s) 상기 혼합물중에 디메틸설페이트의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1ppm 이하이고;
- [0210] t) 상기 혼합물중에 물의 양은 K.F. 전량적정으로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.5% 이하이고;
- [0211] u) 상기 혼합물은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5.8% 내지 6.4%의 나트륨 양을 포함하고;
- [0212] v) 상기 혼합물중에 에탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- [0213] w) 상기 혼합물중에 n-헵탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- [0214] x) 상기 혼합물중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 2000ppm 이하이고;
- [0215] y) 상기 혼합물중에 메탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 3000ppm 이하이고;
- [0216] z) 상기 혼합물중에 아세톤의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- [0217] aa) 상기 혼합물중에 디옥산의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이고; 또는
- [0218] bb) 상기 혼합물중에 디메틸포름아미드의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하이다.
- [0219] 일 실시형태에서, 상기 혼합물중에 n-옥탄의 양은 200ppm 이하이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 혼합물중에 n-옥탄의 양은 20ppm 이하이다.
- [0220] 본 혼합물의 실시형태에서, 상기 인용된 화합물은 혼합물 중에 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 인용된 화합물은 적어도 미량으로 존재한다.
- [0221] 본 발명은 본 발명의 방법에 의해 제조된 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0222] 약학적 조성물의 실시형태에 있어서,
- [0223] a) 약학적 조성물 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이고;
- [0224] b) 약학적 조성물 중에 극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 량에 대하여 2.00% 이하이고;
- [0225] c) 약학적 조성물 중에 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이고;
- [0226] d) 약학적 조성물 중에 비극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이고;
- [0227] e) 약학적 조성물 중에 물의 양은 K.F. 전량적정으로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.80% 이하이고;
- [0228] f) 약학적 조성물은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5.8% 내지 6.4%의 나트륨 양을 포함하고;
- [0229] g) 약학적 조성물 중에 에탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- [0230] h) 약학적 조성물 중에 n-헵탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- [0231] i) 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 2000ppm 이하이고;
- [0232] j) 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 200ppm 이하이고;
- [0233] k) 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20ppm 이하이고;
- [0234] l) 약학적 조성물 중에 메탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이고;

- [0235] m) 약학적 조성물 중에 아세톤의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하이고;
- [0236] n) 약학적 조성물 중에 디옥산의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이고; 또는
- [0237] o) 약학적 조성물 중에 디메틸포름아미드의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하이다.
- [0238] 약학적 조성물의 실시형태에 있어서,
- [0239] a) 약학적 조성물 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이고;
- [0240] b) 약학적 조성물 중에 극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 2.00% 이하이고;
- [0241] c) 약학적 조성물 중에 N-에틸아닐린(NEA)의 양은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.50% 이하이고;
- [0242] d) 약학적 조성물 중에 비극성 불순물의 총량은 HPLC로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 1.00% 이하이고;
- [0243] e) 약학적 조성물 중에 물의 양은 K.F. 전량적정으로 측정되는 바와 같이 라퀴니모드 나트륨의 양에 대하여 0.80% 이하이고;
- [0244] f) 약학적 조성물은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5.8% 내지 6.4%의 나트륨 양을 포함하고;
- [0245] g) 약학적 조성물 중에 에탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- [0246] h) 약학적 조성물 중에 n-헵탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5000ppm 이하이고;
- [0247] i) 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 2000ppm 이하이고;
- [0248] j) 약학적 조성물 중에 메탄올의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이고;
- [0249] k) 약학적 조성물 중에 아세톤의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하이고;
- [0250] l) 약학적 조성물 중에 디옥산의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 380ppm 이하이고; 및
- [0251] m) 약학적 조성물 중에 디메틸포름아미드의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 880ppm 이하이다.
- [0252] 일 실시형태에 있어서, 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 200ppm 이하이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 약학적 조성물 중에 n-옥탄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 20ppm 이하이다.
- [0253] 본 발명은 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물이며, 여기서 (i) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상은 40 마이크론 이하의 크기를 가지거나 또는 (ii) 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상은 15 마이크론 이하의 크기를 가지며, 또한 여기서: a) 상기 혼합물중에 알루미늄의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5 ppm미만이며; b) 상기 혼합물중에 칼슘의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 60 ppm미만이며; c) 상기 혼합물중에 구리의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 1 ppm미만이며; 또는 d) 상기 혼합물중에 아연의 양은 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 7 ppm미만인, 혼합물을 제공한다.
- [0254] 약학적 조성물의 실시형태에 있어서, 상기 인용된 화합물은 약학적 조성물 중에 존재한다. 또 다른 실시형태에 서, 상기 인용된 화합물은 적어도 미량으로 존재한다.
- [0255] 본 발명은 또한 본 발명의 혼합물 및 약학적으로 허용가능한 단체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0256] 본 혼합물의 실시형태에서, 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상은 1 마이크론 또는 그 이상, 2 마이크론 또는 그 이상, 3 마이크론 또는 그 이상 또는 4 마이크론 또는 그 이상의 크기를 갖는다. 본 혼합물의 실시형태에서, 상기 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상은 1 마이크론 이상, 2 마이크론 이상, 3 마이크론 이상, 4 마이크론 이상 또는 5 마이크론 이상의 크기를 갖는다.
- [0257] 본 혼합물의 또 다른 실시형태에서, 상기 혼합물은 0.4 g/mL 내지 0.7 g/mL, 0.44 g/mL 내지 0.7 g/mL, 0.45 g/mL 내지 0.7 g/mL, 0.46 g/mL 내지 0.7 g/mL 또는 0.5 g/mL 내지 0.7 g/mL의 텁 밀도를 갖는다. 본 혼합물의

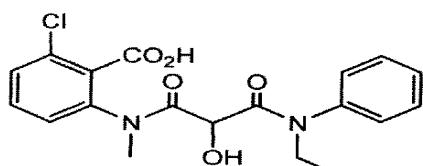
추가의 실시형태에서, 상기 혼합물은 0.2 g/mL 내지 0.4 g/mL, 0.2 g/mL 내지 0.33 g/mL, 0.2 g/mL 내지 0.31 g/mL의 별크밀도를 갖는다.

[0258] 약학적 조성물의 추가 실시형태에 있어서, 약학적 조성물은 만니톨을 포함한다. 약학적 조성물의 추가 실시형태에 있어서, 약학적 조성물은 메글루민을 포함한다. 약학적 조성물의 추가 실시형태에 있어서, 약학적 조성물은 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.

[0259] 약학적 조성물의 추가 실시형태에 있어서, 라퀴니모드의 표지량의 70% 이상이 30분 이내에 용해된다. 약학적 조성물의 추가 실시형태에서, 약학적 조성물의 캡슐은 라퀴니모드의 표지량의 90 내지 110%를 함유한다. 약학적 조성물의 추가 실시형태에서, 약학적 조성물의 캡슐은 라퀴니모드의 표지량의 95 내지 105%를 함유한다. 약학적 조성물의 추가 실시형태에서, 약학적 조성물의 캡슐은 라퀴니모드의 표지량의 98.0 내지 102.0%를 함유한다.

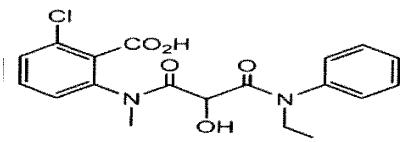
[0260] 약학적 조성물의 추가 실시형태에서, 약학적 조성물은 미국 약전에 부합하는 함량 균일성을 갖는다. 약학적 조성물의 추가 실시형태에서, 약학적 조성물은 유럽 약전에 부합하는 함량 균일성을 갖는다.

[0261] 본 발명은 또한 하기 구조식을 갖는 분리된 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



[0262]

[0263] 본 발명은 또한 하기 구조식을 갖는 화합물 또는 그의 염을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서 상기 조성물은 라퀴니모드 또는 그의 염을 불함유한다.



[0264]

[0265] 본 발명은 또한 일정량의 라퀴니모드와, 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)중의 적어도 하나를 포함하는 약학적 조성물을 제공하며, 여기서 a) 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10%이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 c) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 d) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10%이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 e) N-에틸아닐린(NEA)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 f) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 10% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0266] 본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 실시형태에서, a) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)은 HPLC 방법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.15% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.15% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 c) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.15% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 d) N-에틸아닐린(NEA)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

존재하고; 또는 e) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0267] 일 실시형태에서, 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.12% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0268] 본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 실시형태에서, a) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 c) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 d) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.06% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 e) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0269] 일 실시형태에서, 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0270] 본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 실시형태에서, a) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 c) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 d) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 e) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0271] 일 실시형태에서, 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0272] 본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 실시형태에서, a) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.15% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQC A)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.15% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 c) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.15% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 d) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 e) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0273] 일 실시형태에서, 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.12% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다. 더욱 다른 실시형태에서, 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 이상의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0274]

본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 실시형태에서, a) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 이상의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 이상, 또는 0.1% 이상 및 0.15% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 c) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 이상 및 0.15% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 d) N-에틸아닐린(NEA)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.06% 이상 및 0.10% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 e) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 이상 및 0.10% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0275]

일 실시형태에서, 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.12% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0276]

본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 실시형태에서, a) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQC A)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상, 또는 0.03% 이상 및 0.1% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 c) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 d) N-에틸아닐린(NEA)은 HPLC 방법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.06% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 e) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0277]

일 실시형태에서, 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0278]

본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 실시형태에서, 상기 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함한다.

[0279]

본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 실시형태에서, a) 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 1.0% 이하의 량으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 b) N-에틸아닐린(NEA)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.5% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 c) 약학적 조성물중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 조합량은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.5% 이하이다.

[0280]

일 실시형태에서, N-에틸아닐린(NEA)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0281]

본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 실시형태에서, a) 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 c) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.5% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 d) N-에틸아닐린(NEA)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 e) 약학적 조성물 중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 조합량은 HPLC법에 의한 측정을

기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 미만이다.

[0282] 일 실시형태에서, 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0283] 본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 실시형태에서, a) 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 c) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 d) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 e) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 f) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고, 또는 g) 약학적 조성물 중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 조합량은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 미만이다.

[0284] 일 실시형태에서, 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0285] 본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 실시형태에서, a) 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 1.0% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 b) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 이상 및 0.5% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 c) 약학적 조성물 중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 조합량은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 이상 및 0.5% 이하이다.

[0286] 일 실시형태에서, N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0287] 본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 실시형태에서, a) 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.05% 이상 및 1.0% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 b) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이상 및 0.5% 이하의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 c) 약학적 조성물 중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 조합량은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이상 및 0.5% 이하이다.

[0288] 본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물의 실시형태에서, a) 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 b) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 c) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 d) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 e) N-에틸아닐린(NEA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 이상 및 0.1% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고; 또는 f) 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.02% 이상 및 0.05% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재하고, 또는 g) 약학적 조성물 중에 존재하는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-

2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)의 조합량은 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 이상 및 0.1% 미만이다.

[0289] 일 실시형태에서, 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.03% 이상의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)는 HPLC법에 의한 측정을 기본으로, 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 미만의 양으로 약학적 조성물중에 존재한다.

[0290] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 약학적 조성물은 라퀴니모드 나트륨 염을 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 약학적 조성물은 경구단위 투약 제형이다. 또 다른 실시형태에서, 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 또는 액상 혼탁액 형태이다. 또 다른 실시형태에서, 경구 단위 투약제형은 0.3mg 이상의 라퀴니모드를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 경구 단위 투약제형은 0.5mg 이상의 라퀴니모드를 포함한다. 더욱 다른 실시 형태에서, 경구 단위 투약제형은 0.6mg 이상의 라퀴니모드를 포함한다.

[0291] 본 발명은 또한 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)의 제조방법으로서, a) 물 중의 5-클로로-N-에틸-3-히드록시-1-메틸-2,4-디옥소-N-페닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카르복스아미드의 혼탁액에 수산화나트륨 용액을 첨가하는 단계; b) 단계 a)의 혼합물을 교반한 다음 염산 용액을 첨가하는 단계; c) 상기 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하는 단계; d) 상기 유기상을 염수로 세척하는 단계; e) 상기 유기상을 황산나트륨으로 건조시키는 단계; f) 상기 혼탁액을 여과하는 단계; g) 상기 여과물을 증발시키는 단계, h) 이소프로필 알코올로부터 결정화에 의해 상기 잔사를 정제하는 단계; i) 상기 혼탁액을 냉각한 다음 이소프로필로 여과 및 세척하는 단계; 및 j) 수득된 백색 고체를 얻은 다음 건조시키는 단계를 포함하는, 제조방법을 제공한다.

[0292] 본 발명은 또한 상술한 방법에 의해 제조된 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)를 제공한다.

[0293] 본 발명은 또한 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)을 제조하는 방법으로서, a) 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA) 및 디메틸설록사이드의 혼합물을 가열시키는 단계; b) 단계 a)의 혼합물을 냉각하는 단계; 및 c) 단계 b)의 혼합물을 여과한 다음 수득된 여과물을 수집하는 단계를 포함하는, 제조방법을 제공한다.

[0294] 본 발명은 또한 상술한 방법에 의해 제조된 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)을 제공한다.

[0295] 본 발명은 또한 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)를 제조하는 방법으로서, a) 아세트산 중 염산 용액 중 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQE)의 혼합물을 가열시키는 단계; b) 단계 a)의 혼합물을 냉각시키는 단계; c) 단계 b)의 혼합물을 2-프로판올로 회석시킨 다음 회석된 혼합물을 추가로 냉각시키는 단계; 및 단계 c)로부터 얻어지는 결정을 여과 제거하는 단계를 포함하는, 제조방법을 제공한다.

[0296] 본 발명은 또한 상술한 방법에 의해 제조된 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)를 제공한다.

[0297] 본 발명은 또한 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 제조하는 방법으로서, a) 디메틸포름아미드 중 디메틸말로네이트를 소듐 메톡사이드 용액과 반응시켜 나트륨 디메틸 말로네이트를 형성시키는 단계; b) 중간체 5-클로로-1-메틸-1h-벤조[D][1,3]옥사진-2,4-디온을 소듐 디메틸말로네이트와 반응시켜 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME) 나트륨염을 형성시키는 단계; 및 c) 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)나트륨염을 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)로 산성화시키는 단계를 포함하는 제조방법을 제공한다.

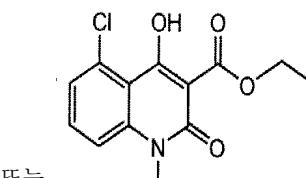
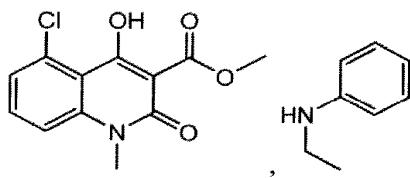
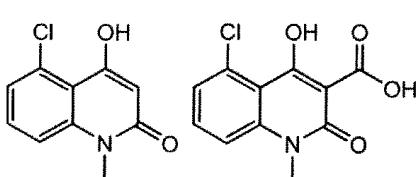
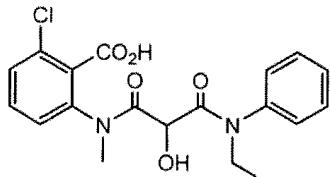
[0298] 본 발명은 또한 상술한 방법에 의해 제조된 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 제공한다.

[0299] 본 발명은 또한 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)를 제조하는 방법으로서, a) 디메틸포름아미드 중 5-클로로-1-메틸-1h-벤조[D][1,3]옥사진-2,4-디온 및 디에틸말로네이트의 용액에 수소화 나트륨을 첨가하는 단계; b) 단계 a)의 혼합물을 교반하면서 가열하는 단계; c) 단계 b)의 용액을 냉각하는 단계; d) 단계 c)의 반응 혼합물을 퀸칭하는 단계; e) 단계 d)의 혼합물을 산성화하는 단계;

f) 단계 e)의 혼합물을 여과한 다음 건조시키는 단계; 및 g) 단계 f)의 미정제 생성물을 에탄올 중에 용해한 다음 서서히 냉각시켜 결정화하는 단계를 포함하는 제조방법을 제공한다.

[0300] 본 발명은 또한 상술한 방법에 의해 제조된 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)를 제공한다.

[0301] 본 발명은 또한 라퀴니모드의 시료가 바람직하지 않은 불순물을 함유하는지 여부를 검사하는 방법으로서, 상기 시료가 하기 구조식을 갖는 화합물을 함유하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다:



[0302]

[0303]

[0304] 본 발명은 또한 라퀴니모드를 포함하는 확인된 약학적 조성물을 제조하는 방법으로서, a) 라퀴니모드의 배치를 얻는 단계; b) HPLC법을 사용하여 상기 배치 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)중의 적어도 하나의 함량을 결정하는 단계; 및 c) 다음 i) 내지 v)의 경우에만 상기 배치로부터 약학적 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 제조방법을 제공한다:

[0305] i) 상기 배치는 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.15% 이하의 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ)를 갖도록 결정되거나, 또는

[0306] ii) 상기 배치는 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.15% 이하의 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA)를 갖도록 결정되거나, 또는

[0307] iii) 상기 배치는 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.15%, 0.12% 또는 0.1% 이하의 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 갖도록 결정되거나, 또는

[0308] iv) 상기 배치는 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 N-에틸아닐린(NEA)을 갖도록 결정되거나, 또는

[0309] v) 상기 배치는 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)를 갖도록 결정된다.

[0310] 일 실시형태에 있어서, 단계 c)에서 상기 약학적 조성물은 상기 배치가 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.12% 이하의 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 갖도록 결정되는 경우에만 상기 배치로부터 제조된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 단계 c)에서 상기 약학적 조성물은 상기 배치가 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 갖도록 결정되는 경우에만 상기 배치로부터 제조된다.

[0311] 본 발명은 또한 라퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물의 제조방법 또는 라퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물의 확인된 배치의 분배 방법으로서, a) 라퀴니모드 또는 약학적 조성물의 배치를 얻는 단계; b) 상기 배치의 시료로 안전성 시험을 수행하는 단계; c) HPLC법에 의한 안정성 시험 후에 상기 배치의 시료 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)중의 적어도 하나의 총량을 결정하는 단계; 및 d) 안전성 시험 후에 상기 배치의 시료가 하기 i) 내지 v)를 함유하는 경우에만 상기 배치로부터 상기 약학적 조성물을 분배 또는 제조하기 위한 배치를 확인하는 단계를 포함하는 방법을

제공한다:

[0312] i) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.15% 이하의 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 또는

[0313] ii) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.15% 이하의 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 또는

[0314] iii) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.15%, 0.12% 또는 0.1% 이하의 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), 또는

[0315] iv) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.1% 이하의 N-에틸아닐린(NEA), 또는

[0316] v) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.1% 이하의 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE).

[0317] 일 실시형태에 있어서, 상기 방법은 단계 d)에서 상기 배치가 분배를 위해 확인되는 경우에만 상기 배치를 분배하는 단계 e)를 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에 있어서, 단계 d)에서 상기 배치는 분배를 위해 확인되거나 또는 상기 약학적 조성물은 안정성 시험 후 상기 배치의 시료가 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.12% 이하의 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 함유하는 경우에만 상기 배치로부터 제조된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 단계 d)에서 상기 배치는 분배를 위해 확인되거나 또는 상기 약학적 조성물은 안정성 시험 후 상기 배치의 시료가 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하의 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME)를 함유하는 경우에만 상기 배치로부터 제조된다.

[0318] 본 발명은 또한 라퀴니모드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 분배용 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 생성물의 배치를 확인하는 방법으로서, a) 상기 배치의 시료로 안정성 시험을 수행하는 단계; b) HPLC법에 의한 안정성 시험 후에 상기 배치의 시료 중에 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)중의 적어도 하나의 양을 결정하는 단계; 및 c) 안전성 시험 후에 상기 배치의 시료가 하기 i) 내지 iii)를 함유하는 경우에만 분배용 배치를 확인하는 단계를 포함하는 확인방법을 제공한다:

[0319] i) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 1.0% 이하의 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ), 또는

[0320] ii) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.5% 또는 0.1% 이하의 N-에틸아닐린(NEA), 또는

[0321] iii) 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.5% 이하의 조합된 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA).

[0322] 일 실시형태에서, 단계 c)에서 상기 배치는 안전성 시험 후 상기 배치의 시료가 안전성 시험 후 상기 배치의 시료가 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.1% 이하의 N-에틸아닐린(NEA)를 함유하는 경우에는 분배를 위해 확인된다.

[0323] 본 발명은 또한 라퀴니모드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 팩키지화된 약학적 조성물을 제조하는 방법으로서, a) 라퀴니모드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물의 배치를 얻는 단계; b) 상기 배치로부터 시료를 사용하여 안정성 시험을 수행하는 단계; c) 안정성 시험 후에 HPLC법에 의한 시료 중에 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)중의 적어도 하나의 양을 결정하는 단계; 및 d) 하기 i) 내지 iii)의 경우에만 약학적 조성물을 팩키지화하는 단계를 포함하며:

[0324] i) 시료 중에 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ)의 함량이 라퀴니모드의 농도에 대하여 1.0% 이하인 것으로 결정되거나, 또는

- [0325] ii) 시료 중에 N-에틸아닐린(NEA)의 함량이 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.5% 또는 0.1% 이하인 것으로 결정되거나, 또는
- [0326] iii) 시료 중에 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ) 및 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)의 조합 함량이 라퀴니모드의 농도에 대하여 총 0.5% 이하인 것으로 결정되는 것인, 제조방법을 제공한다.
- [0327] 일 실시형태에 있어서, 단계 d)에서 상기 약학적 조성물은 시료 중에 N-에틸아닐린(NEA)의 함량이 라퀴니모드의 농도에 대하여 0.1% 이하인 것으로 결정되는 경우에만 팩키지화된다.
- [0328] 일 실시형태에서, 라퀴니모드는 라퀴니모드 나트륨 염이다.
- [0329] 본 발명은 또한 라퀴니모드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물중에 미량의 불순물을 검출하기 위한 참조 표준으로서 사용하기 위한 불순물 또는 그의 염으로서, 상기 불순물이 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산(BH-3-HLAQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸아닐린(NEA), 및 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)로 이루어진 군으로부터 선택되는 불순물 또는 그의 염을 제공한다.
- [0330] 본 발명은 라퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물중에 불순물의 농도를 결정하는 방법으로서, a) 상기 약학적 조성물로부터 시료 용액을 제조하고; b) 상기 불순물을 포함하는 표준 용액을 제조하고; c) 라퀴니모드 및 불순물을 포함하는 분해용액을 제조하고; d) 물 중에 아세트산 암모늄을 용해시킨 다음 수성 암모니아 또는 빙초산을 사용하여 pH를 7.0 ± 0.05로 조절함으로써 완충 용액을 제조하고; e) 완충 용액 및 아세토니트릴을 포함하는 희석제 용액을 제조하고; f) 희석제 용액 및 수성 아세토니트릴을 포함하는 블랭크 용액을 제조하고; g) 분해용액, 블랭크 용액, 표준 용액 및 시료 용액을 HPLC내로 주입하고, h) 이동상으로서 희석제 용액 및 240 nm에서 자외선 흡수를 이용하여 HPLC를 수행하고; i) 시료 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 영역 및 보유시간 (RT)을 결정하고, 또한 j) 표준용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대하여 불순물의 정량을 수행하며,
- [0331] 여기서 상기 불순물은 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(5-HLAQ) 또는 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE)인 방법을 제공한다.
- [0332] 본 발명은 또한 라퀴니모드를 포함하는 약학적 조성물중에 불순물의 농도를 결정하는 방법으로서, a) 상기 약학적 조성물로부터 시료 용액을 제조하고; b) 상기 불순물을 포함하는 표준 용액을 제조하고; c) 라퀴니모드 및 불순물을 포함하는 분해용액을 제조하고; d) 물 중에 아세트산 암모늄을 용해시킨 다음 수성 암모니아 또는 빙초산을 사용하여 pH를 7.0 ± 0.05로 조절함으로써 완충 용액을 제조하고; e) 완충 용액 및 아세토니트릴을 포함하는 블랭크 용액을 제조하고; f) 분해용액, 블랭크 용액, 표준 용액 및 시료 용액을 HPLC내로 주입하고, g) 완충 용액 및 아세토니트릴의 혼합물의 이동상 및 240nm에서 자외선 흡수를 이용하여 HPLC를 수행하고; h) 시료 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 영역 및 보유시간(RT)을 결정하고, 또한 i) 표준용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대하여 불순물의 정량을 수행하며,
- [0333] 여기서 상기 불순물은 N-에틸아닐린(NEA), 1H,3H-스피로[5-클로로-1-메틸퀴놀린-2,4-디온-3,3'-[1]에틸인돌린-[2]-온](SPIRO-LQA), 또는 5-클로로-N-에틸-3-히드록시-1-메틸-2,4-디옥소-N-페닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(3-HLAQ)인 방법을 제공한다.
- [0334] 본 발명은 또한 라퀴니모드 및 그의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물중에 불순물의 농도를 결정하는 방법으로서, a) 상기 약학적 조성물로부터 시료 용액을 제조하고; b) 상기 불순물을 포함하는 표준 용액을 제조하고; c) 불순물을 포함하는 정량한계(QL) 용액을 제조하고; d) 라퀴니모드 및 불순물을 포함하는 분해용액을 제조하고; e) 물 중에 인산이수소 암모늄을 용해시킨 다음 수성 암모니아 또는 인산을 사용하여 pH 7.0 ± 0.10으로 조절함으로써 완충 용액을 제조하고; f) 완충 용액 및 아세토니트릴을 포함하는 블랭크 용액을 제조하고; g) 분해용액, QL 용액, 표준 용액 및 시료 용액을 HPLC내로 주입하고, h) 완충 용액, 아세토니트릴 및 메탄올의 혼합물의 이동상 및 212nm에서 자외선 흡수를 이용하여 HPLC를 수행하고; i) 시료 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 영역 및 보유시간(RT)을 결정하고, 또한 j) 표준용액의 크로마토그램에서 상응하는 피

크에 대하여 불순물의 정량을 수행하며,

[0335] 여기서 상기 불순물은 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐아미노)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도벤조산(BH-3-HLAQ) 또는 N-에틸-4-히드록시-1-메틸-5-(2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실아미노)-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(MEG-LAQ)인 방법을 제공한다.

[0336] 본 발명은 또한 라퀴니모드 및 그의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물중에 불순물의 농도를 결정하는 방법으로서, a) 상기 약학적 조성물로부터 시료 용액을 제조하고; b) 상기 불순물을 포함하는 표준 용액을 제조하고; c) 라퀴니모드 및 불순물을 포함하는 분해용액을 제조하고; d) 물 중에 아세트산 암모늄을 용해시킨 다음 수성 암모니아 또는 빙초산을 사용하여 pH 7.0 ± 0.05로 조절함으로써 완충 용액을 제조하고; d) 완충 용액 및 아세토니트릴을 포함하는 블랭크 용액을 제조하고; f) 분해용액, 블랭크 용액, 표준 용액 및 시료 용액을 HPLC내로 주입하고, g) 이동상으로서 블랭크 용액 및 242nm에서 자외선 흡수를 이용하여 HPLC를 수행하고; h) 시료 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 영역 및 보유시간(RT)을 결정하고, 또한 i) 표준용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대하여 불순물의 정량을 수행하며,

[0337] 여기서 상기 불순물은 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온(MCQ), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산(MCQCA), 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), 또는 N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(5-HLAQ)인 방법을 제공한다.

[0338] 본 발명은 또한 라퀴니모드 및 그의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물중에 불순물의 농도를 결정하는 방법으로서, a) 상기 약학적 조성물로부터 시료 용액을 제조하고; b) 상기 불순물을 포함하는 표준 용액을 제조하고; c) 라퀴니모드 및 불순물을 포함하는 분해용액을 제조하고; d) 메탄올 및 아세토니트릴을 포함하는 블랭크 용액을 제조하고; e) 물 중에 아세트산 암모늄을 용해시킨 다음 수성 암모니아 또는 빙초산을 사용하여 pH 7.0 ± 0.05로 조절함으로써 완충 용액을 제조하고; f) 분해용액, 블랭크 용액 및 시료 용액을 HPLC 내로 주입하고, g) 아세토니트릴 및 완충용액을 포함하는 이동상으로서 블랭크 용액 및 240nm에서 자외선 흡수를 이용하여 HPLC를 수행하고; h) 시료 용액의 크로마토그램에서 불순물의 피크 영역 및 보유시간(RT)을 결정하고, 또한 i) 표준용액의 크로마토그램에서 상응하는 피크에 대하여 불순물의 정량을 수행하며,

[0339] 여기서 상기 불순물은 N-에틸아닐린(NEA), 5-클로로-N-에틸-3-히드록시-1-메틸-2,4-디옥소-N-페닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카르복스아미드(3-HLAQ) 또는 1H,3H-스피로[5-클로로-1-메틸퀴놀린-2,4-디온-3,3'-[1]에틸인돌린-[2]-온](SPIRO-LAQ)인 방법을 제공한다.

[0340] 본 명세서에 기술된 각각의 실시형태는 다른 기술된 실시형태의 각각에 적용 가능한 것으로 고려된다. 따라서 본 명세서에 기술된 다양한 구성요소들의 모든 조합은 본 발명의 범위내에 있다. 예를 들면, 혼합물의 구성요소에 대한 임의의 실시형태는 약학적 조성물에 적용가능한 것으로 고려된다. 또 다른 예로서, 0.46 g/mL 내지 0.7 g/mL의 텁 밀도는 라퀴니모드 나트륨의 중량에 대하여 5ppm 미만의 혼합물 중 알루미늄의 량을 갖는 혼합물에 적용가능한 것으로 고려된다.

선행기술의 비교

[0342] 출원인들은 예기치 않게 선행기술의 라퀴니모드 나트륨 혼합물보다 개선된 결정성 라퀴니모드 나트륨의 혼합물을 달성하였다.

[0343] 미국특허 제7,884,208호는 그 당시에 알려진 라퀴니모드 나트륨 결정에 비하여 더 큰 결정, 저하된 불순물 수준 및 특정의 개선된 결정 특성들을 갖는 결정성 라퀴니모드 나트륨의 혼합물을 제조하는 라퀴니모드 나트륨을 재결정화하는 방법을 교시하고 있다.

[0344] 구체적으로, 미국특허 제7,884,208호의 방법은 (i) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 10% 이상이 40 마이크론 이상의 크기를 가지며, 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 이상의 크기를 갖는 혼합물; (ii) 높은 밀도 (텝 및 벌크), (iii) 낮은 중금속 함량, 및 (iv) 특정 극성 불순물의 낮은 함량을 갖는 결정성 라퀴니모드 나트륨을 달성하고 있다.

[0345] 그러나, 미국특허 제7,884,208호의 재결정화 방법 (실시예 13-17, 표 1-4)은 라퀴니모드 나트륨의 총 부피량의 90% 이상이 40 마이크론 이하의 크기를 갖거나 또는 라퀴니모드 나트륨의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 이하의 크기를 갖는 재결정화된 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물을 제조하지 않고 있다.

[0346] 마찬가지로, 미국특허 제7,884,208호의 재결정화 방법은 라퀴니모드 나트륨 총 부피량의 90% 이상이 40 마이크

론 미만의 크기를 가지며, 라퀴니모드 나트륨의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 미만의 크기를 가지며 또한 라퀴니모드 나트륨의 총 부피량의 10% 이상이 5 마이크론 미만의 크기를 갖는 재결정화된 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물을 제조하지 않고 있다.

[0347] 미국특허 제7,884,208호의 실시예 14는 라퀴니모드 나트륨의 총 부피량의 10% 이상이 5 마이크론 미만의 크기를 갖는 재결정화된 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물을 제조하였다. 그러나 이 실시예는 또한 감소된 품질의 결정특성, 구체적으로 텁 밀도를 보여주고 있다. 실시예 14에 의해 제조된 혼합물은 허용가능한 D(0.1)를 갖지만 원하지 않는 텁 밀도를 갖는다.

[0348] 반대로, 미국특허 제7,884,208호의 실시예 13은 높은 텁 밀도를 갖는 혼합물을 제조하였지만, 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 용적의 90% 이상이 40 마이크론 이하의 크기를 갖거나 또는 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 용적의 50% 이상이 15 마이크론 이하의 크기를 갖는 결정을 제조하지는 않았다.

[0349] 중요하게는, 미국특허 제7,884,208호는 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상이 40 마이크론 이하의 크기를 갖거나 또는 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 이하의 크기를 갖는 라퀴니모드 나트륨 결정을 제조하면서, 재결정화의 이점들, 즉 양호한 밀도 및 불순물 프로파일을 달성할 수 없다.

[0350] 또한 미국특허 제7,884,208호는 실시예 1 (배치 A, B 및 C) 및 표 1-3을 통하여 미국특허 제6,077,851호에 기술된 방법이 (i) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 용적의 90% 이상이 40 마이크론 이하의 크기를 갖거나 또는 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 이하의 크기를 가짐; (ii) 낮은 밀도 (텅 및 벌크), (iii) 높은 중금속 함량, 및 (iv) 높은 불순물 함량 등 4가지 모두를 갖는 결정성 라퀴니모드 나트륨의 혼합물을 생산했다는 것을 가르치고 있다. 중요하게는, 미국특허 제6,077,851호는 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상이 40 마이크론 이하의 크기를 갖거나 또는 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 이하의 크기를 갖는 혼합물을 달성하고 있지만, 허용가능한 밀도 또는 낮은 수준의 불순물을 달성하지 못하고 있다.

[0351] 선행기술은 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상이 40 마이크론 이하의 크기를 갖거나 또는 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 이하의 크기를 가지며 또한 바람직한 밀도 및 순도 프로파일을 갖는 라퀴니모드 나트륨을 제조하는 방법에 대한 가르침을 포함하지 않고 있다.

[0352] 본 발명은 (i) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상이 40 마이크론 이하의 크기를 갖거나 또는 (ii) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 이하의 크기를 가지며; 또한 바람직한 밀도 및 순도 프로파일, 구체적으로 (i) 높은 밀도 (텅 및 벌크), (ii) 낮은 중금속 함량, 또는 (iii) 높은 불순물 함량을 갖는 결정화된 라퀴니모드 나트륨 결정의 혼합물을 제조할 수 있는 방법을 제공한다.

[0353] 본 발명에 의해 제공되는 라퀴니모드 나트륨의 혼합물은 개선된 재결정화 방법에 의해 달성된다.

개선된 재결정화 방법

[0355] 본 발명의 재결정화 방법에 의해 제조된 라퀴니모드 나트륨은 미국특허 제6,077,851호에 기술된 라퀴니모드 나트륨보다 개선된 순도 및 밀도 프로파일을 가지며 또한 미국특허 제7,884,208호보다 개선된 결정 특성, 특히 더 작은 입자를 갖는다.

[0356] 본 발명의 개질된 재결정화 방법은 예기치 않게 미국특허 제7,884,208호에 기술된 방법에 의해 달성된 것과 상이한 재결정화 조건에서 달성되었으며, 이렇게 하여 상이한 생성물을 얻었다. 구체적으로, 수용액을 1.7 내지 1.8로 농축하면 예기치 않게 감소된 수준의 불순물 및 개선된 결정특성을 가지며 또한 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상이 40 마이크론 이하의 크기를 가지며, 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 이하의 크기를 가지며, 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 10% 이상이 5 마이크론 이하의 크기를 갖는 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자가 얻어졌다.

[0357] 임의의 한 가지 특정한 이론으로 제한되지 않지만, 결정화에 영향을 미치는 중요한 인자는 결정화 용액의 초기 농도이다. 용액의 농도의 조심스런 조절은 농축 단계 전에 자발적 결정화의 개시를 촉진할 수 있다. 본 발명의 방법은 아세톤의 첨가전에 자발적 결정화를 개시할 수 있다.

[0358] 상기 수용액을 농축시켜 라퀴니모드 나트륨의 그램당 대략 1.7 내지 1.8 mL의 물을 포함하는 농축용액을 형성시키는 것은 본 발명의 중요한 측면이다.

[0359] 결정성 라퀴니모드 나트륨의 개선된 혼합물

[0360] 미국특허 제7,884,208호는 큰 입자와 관련된 이점들을 가르치고 있다. 구체적으로, 미국특허 제7,884,208호는 라퀴니모드 나트륨의 큰 입자들이 약학적 조성물을 제조할 때 더욱 "처리가능"하고 또한 작은 입자들이 제조를 방해할 수 있는 유동성 문제와 때때로 관련되어 있다고 교시하고 있다. 또한 미국특허 제7,884,208호는 화학적 안정성이 더 작은 입자크기로부터 기인하는 표면적의 증가에 의해 감소되는 것으로 나타났다고 교시하고 있다 (Felmeister, A. Chpt 88, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition, Mack Publishing Company, Eastern, PA (1975)).

[0361] 그러나, 본 발명은 예기치 않게 (i) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 용적의 90% 이상이 40 마이크론 이하의 크기를 가지며, (ii) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 용적의 50% 이상이 15 마이크론 이하의 크기를 가지며, (iii) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 용적의 10% 이상이 5 마이크론 이하의 크기를 갖는 라퀴니모드 나트륨의 개선된 혼합물을 달성하였다.

[0362] 라퀴니모드는 특별한 주의를 요하며 작업자와 환경과 물질 접촉을 회피하는 매우 강력한 API로 분류되었다. 라퀴니모드는 8시간 TWA로서 0.01 mg/일 미만 또는 <1 µg/m³의 조작 및 제조 중에 일일 허용 섭취량 (ADI)에 상응하는 최고 강력한 비율을 갖는 것으로 분류되었다. 고강력 화합물은 원하는 수준의 작업자 보호를 제공하는, 조작, 투여 또는 절차 관련 여부든지간에, 조절과 관련되어 있다. 예를 들면 고강력 화합물은 인간 간접 또는 수동 조작을 요구하지 않을 수 있다 (Bruce D. Naumann, Control Banding In The Pharmaceutical Industry, <http://www.aioh.org.au/downloads/documents/ControlBandingBNaumann.pdf>).

[0363] 중요하게도, 비론 본 발명의 혼합물은 분쇄되거나 분쇄되지 않을 수 있지만, 본 발명은 분쇄작업 없이 달성된다.

[0364] 본 발명의 라퀴니모드 나트륨의 혼합물은 큰 입자를 갖는 혼합물과 관련된 잠재적 문제점들을 해결한다. 처리 및 제조에 관하여, 본 발명의 라퀴니모드 나트륨 입자의 작은 크기는 밀링 및 분쇄 단계에 대한 필요성을 제거 할 수 있다. 미국특허 제7,884,208호는 약학적 조성물에서 작은 입자와 관련된 문제가 있지만, 본 발명의 라퀴니모드 나트륨은 안정성, 처리 또는 제조와 관련된 문제가 없다는 이해를 반영하였다.

[0365] 분쇄는 추가적인 약물처리 단계를 도입하는 단점을 초월하여 의약물질에 그 자신의 문제 세트를 도입하고 있다. 예를 들면, 밀링은 API의 결정 구조 중의 불순물, 새로운 다형체, 비정질 부분, 입자 형태의 다른 변화, 응집의 차이, 용해도 증가, 수분 레벨의 변화 및 압축성 변화를 포함할 수 있다 (Hausner, "The Role of Particle Size in the Development of Generic Products" 2003). 그 결과, 분쇄는 의약물질의 효능 및 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 분쇄의 단점 중의 일부는 마크로 결정성 니트로푸란토인에 비하여 마크로 결정성 니트로푸란토인으로부터 기인하는 부작용에 의해 예시된다.(Brumfitt, W. and J. M. T. Hamilton-Miller, J. Antimicrobial Chemotherapy 42:363:371 (1998)).

[0366] 따라서 밀링 또는 체질(sieving)등의 추가적인 공정 단계의 비효율성을 피하기 위하여 큰 입자를 함유하지 않는 의약물질을 생산하는 것이 유리하다. 본 발명의 라퀴니모드 나트륨은 안정성 문제 및 밀링과 관련된 추가적인 문제들을 피하는 작은 입자크기를 갖는 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물을 제공한다.

[0367] 제형화 공정중에 또 다른 우려는 의약제품의 함량의 불균일성을 유지하는 것이다. 라퀴니모드의 경우에, 라퀴니모드의 단위 투약량은 의약제품, 예를 들면 정제 또는 캡슐의 총중량에 비해 아주 낮다. 전형적은 제형은 예를 들면 200 mg 이상의 총중량을 갖는 캡슐중에 소량, 예를 들면 0.3, 0.6 또는 1.2 mg의 라퀴니모드를 포함할 수 있다. 그리하여, 유동성, 균일성, 또는 불량한 균질 분포의 문제로 인하여 라퀴니모드의 양에서 작은 변동은 원하는 량, 예를 들면 0.3, 0.6 또는 1.2 mg과 큰 퍼센트 편차를 생기게 할 수 있었다. 본 발명의 라퀴니모드 나트륨은 캡슐 중에 함량의 불균일성 및 라퀴니모드의 양에서 최소 변동을 제공한다.

표 1

라퀴니모드 혼합물의 균일성 (UoB) 및 충진된 캡슐의 함량의 균일성 (UoC)

배치	UoB AVG	UoBRSD	UoC	UoC AV
a	100.6	0.61	98.7	2.7
b	102.6	1.1	99.9	2.2
c	92.3	1.98	99.4	4.7
d	101.3	1.02	100.5	2.4
e	101.3	1.07	100.8	2.6
f	97.4	0.83	96.4	5.9
g	101.6	1.08	98.6	2.8
h	98.5	0.71	94.2	8.6
j (0.3mg)	101.2	0.66	96.9	3.7
k (0.3mg)	101.2	0.66	94.6	7.1
l	97.1	1.35	96.8	5
m	97.2	0.88	98.6	3.5
n	98.6	0.91	101.4	5.2
o	97.1	0.83	98.6	5.7
p	98.8	0.58	98.4	3.3
q	98.2	0.54	98.5	4.3
r	97.2	0.96	100.7	3.4
s	102.2	1.29	100.2	4.0
t	102.0	1.82	98.4	3.3
u	103.6	1.01	99.7	4.4
v	97.9	0.8	98.5	4
w	98.7	0.5	99.2	1.6
xA	95.3	0.7	94.2	12.1
xB	99.1	1.2	98	2.1
z1 (0.6mg)	99.8	1.8	97.4	2.7
z2 (0.6mg)	94.8	1.8	97.4	2.7

[0368]

[0369] UoB: 혼합물의 균일성; RSD는 캡슐내에 충진하기 전에 균일성을 기술하기 위한 매개변수임; UoC: 충진된 캡슐의 함량의 균일성; AV는 균일성에 대한 RSD와 관련된 허용값임.

[0370] 라퀴니모드 입자들의 형상의 균일성은 또한 형상의 균일성 부족이 의약물질의 밀도에서 변동을 초래하고 또한 의약제품 형성, 예를 들면 캡슐 또는 정제 형성 중에 문제를 초래할 수 있기 때문에 제형화 중에 중요한 관심사이다. 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들은 봉 형상의 입자들이다. 밀링 조작은 입자 형상의 변화를 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다.

[0371] 입자크기 감소는 더 빠른 용해 프로파일을 초래하는 것으로 알려져 있다. 작은 입자들의 용해 속도는 의약물질의 더 큰 표면적이 액체 매질과 접촉하기 때문에 통상 큰 입자의 속도보다 더 빠르다. 의약을 낮은 용해속도로 제형화하는 경우, 용해를 증가시켜 빠른 위장 또는 경구 흡수를 촉진시키기 위하여 입자 크기를 줄이는 것이 바람직하다.

[0372] 의약 물질이 용해속도와 관련된 문제를 인식하지 못한 경우에, 입자 크기 감소는 바람직하지 않고 심지어 해로울 수 있다. 표면적이 증가하면 의약물질의 분해 속도를 증가시킬 수 있다. 예를 들면 미국특허 제8,178,127호 및 제7,989,473호에서 논의된 바와 같이 라퀴니모드 나트륨은 분해에 민감하다.

[0373] 예기치 않게, 작은 입자 크기와 관련된 공지된 단점들에도 불구하고, 개선된 의약물질 및 의약제품은 (i) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상이 40 마이크론 이하의 크기를 가지며, (ii) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 이하의 크기를 가지며, (iii) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 10% 이상이 5 마이크론 이하의 크기를 갖는 결정성 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물로부터 초래하는 것으로 밝혀졌다.

[0374] 따라서 본 발명의 재결정화 방법의 이점은 수득된 라퀴니모드 나트륨 혼합물이 캡슐, 정제 및 다른 의약 제품 내에 API의 분배에 관하여 높은 균일성 및 균질성과 연관된 작은 입자 크기를 갖는 입자들을 갖는다는 것이다. 작은 입자 크기를 갖는 라퀴니모드 나트륨 결정은 추가적인 밀링 단계에 대한 필요성을 제거하거나 또는 감소시킬 수 있다. 본 발명의 라퀴니모드 나트륨의 작은 입자 크기는 바람직한 순도 또는 밀도 프로파일을 회생하지 않고 또한 사전 밀링 조작을 필요로 하지 않고 달성된다.

[0375]

본 발명의 또 다른 이점은 라퀴니모드 나트륨 결정이 미국특허 제6,077,851호의 슬러리-슬러리 법에 의해 생산된 라퀴니모드 나트륨 결정보다 더 높은 밀도를 갖는다는 것이다. 낮은 텁 밀도는 압축성, 압력하에 부피량을 감소시키는 분말의 능력, 및 성형성, 특정한 강도 또는 경도의 경제로 압축되는 분말의 능력 등, 의약물질 또는 의약 제품에서 특정의 소중한 품질과 상반적이다. 낮은 텁 밀도를 갖는 결정은 또한 불량한 유동성을 가지며 따라서 가공된 투약제형에서, 특히 정제에서 함량의 균일성의 결여를 초래하는 것으로 알려져 있다(Rudnic et al. Chpt. 45, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.(2000)). 함량의 균일성은 강력한 의약물질, 예를 들면 라퀴니모드 나트륨을 포함하는 약학적 조성물에 특히 중요하다.

[0376]

미국특허 제6,077,851호의 슬러리-슬러리 법에 비하여, 본 발명은 또한 입자의 낮은 응집을 나타내며 또한 추가적으로 허용가능한 밀도 및 낮은 수준의 불순물을 갖는 입자들을 제공한다. 도 5 내지 8에 도시된 바와 같이, 미국특허 제6,077,851호에 기술된 방법으로부터 기인하는 미정제 라퀴니모드(도 5 및 6)는 본 발명의 낮은 비율의 응집물(도 7 및 8)에 비하여 높은 비율의 응집물을 갖는다.

[0377]

본 발명의 또 다른 이점은 본 발명의 방법이 바람직한 결정 특성을 희생하지 않고 환경친화적이다는 것이다. 구체적으로, 일차 용매로서 물을 사용함으로써, 본 발명은 미국특허 제7,884,208호보다 구체적으로 특정 입자 분포에 대하여 환경 친화성 및 개선된 결정 특성을 달성한다.

[0378]

용어

[0379]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 하기 용어들의 각각은 달리 언급이 없는 한, 하기에 기술된 정의를 갖는다.

[0380]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "라퀴니모드"는 라퀴니모드 나트륨을 비롯하여 라퀴니모드산 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다.

[0381]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "라퀴니모드산"은 N-에틸-N-페닐-1,2-디히드로-4-히드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드이며, 그의 화학 등록 번호는 248281-84-7이다. "라퀴니모드 나트륨"은 라퀴니모드산의 나트륨염이다.

[0382]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, D(0.1)은 집단의 체적 분포 10%가 발견되는 마이크론 이하의 입자 크기이다.

[0383]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, D(0.5)은 집단의 체적 분포 50%가 발견되는 마이크론 이하의 입자 크기이다.

[0384]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, D(0.9)은 집단의 체적 분포 90%가 발견되는 마이크론 이하의 입자 크기이다.

[0385]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "결정 특성"은 입자크기 분포, 별크 밀도 및 텁 밀도를 포함한다.

[0386]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "의약물질"은 의약품 중에 또는 의약제품에서 사용하기 위한 활성성분으로서, 약리학적 활성 또는 질환의 진단, 치치, 완화, 치료 또는 예방의 다른 직접 효과를 제공하고, 인간 또는 동물의 신체의 구조 또는 임의 기능에 영향을 미치기 위한 활성성분을 의미한다.

[0387]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "의약제품"은 의약물질 뿐만 아니라 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 제형화 또는 가공된 투약 제형을 의미한다.

[0388]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 화학 성분을 "함유하지 않는" 조성물은, 적어도 화학성분을 함유한다면, 조성물로부터 화학성분을 분리시켜 조성물을 정제하려고 하는 적극적 수행 후에 꾀할 수 없는 일정량의 화학성분을 함유한다는 것을 의미한다.

[0389]

예를 들면, 알칼리제를 "함유하지 않는" 조성물은, 존재한다고 해도, 중량당 조성물의 소수 성분이다는 것을 의미한다. 바람직하게, 조성물이 성분을 "함유하지 않는" 경우, 상기 조성물은 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.02 중량% 또는 0.01 중량% 미만의 성분을 함유한다.

[0390]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "분리된" 화합물은 분리의 적극적인 수행 후에 조반응 혼합물로부터 분리된 화합물이다. 분리의 수행은 일부 불순물, 미지의 부생성물과 조반응 혼합물의 다른 공지 성분들, 및 잔류하는 것으로 허용된 조 반응혼합물의 다른 공지 성분들의 잔류량으로부터 화합물을 분리하는 것을 포함한다. 정제는 분리의 확인 작업의 일 예이다.

- [0391] 본 명세서에서 사용되는 용어 "안정성 시험"은 약물 생성물이 그의 지정된 수명에 걸쳐 분해되는지 여부 및 어느 정도 분해되는지를 알기 위해 특정의 시간 간격 및 다양한 환경 조건 (예를 들면, 온도 및 습도)에서 수행된 시험을 일컫는다. 시험의 구체적 조건 및 시간은 의약 제품이 그 수명 동안 발생할 것으로 예상되는 조건을 용이하게 하도록 한다. 예를 들면, 가공된 의약품의 안정성 시험의 세부적인 요구사항은 21 C.F.R § 211.166에 체계화되어 있으며, 그의 전문은 본 명세서에서 참고로 포함된다.
- [0392] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "용해속도"는 미국약전 <711>에서 지시된 바와 같이 30분 이내에 용해되는 의약물질의 량을 기준으로 결정된다.
- [0393] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "대기압"은 약 1 기압의 압력을 의미한다.
- [0394] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "주위온도"는 약 20°C 내지 약 30°C의 온도를 의미한다.
- [0395] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 수치값 또는 범위와 관련하여 "약"은 인용되거나 청구된 수치값 또는 범위의 ±10%를 의미한다.
- [0396] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 수치값 또는 범위와 관련하여 "대략"은 인용되거나 청구된 수치값 또는 범위의 ±5%를 의미한다.
- [0397] 본 발명에 따른 조성물과 관련하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "안정한 약학적 조성물"은 저장 중에 약학적 활성성분의 물리적 안정성/완전성 및/또는 화학적 안정성/완전성을 보지하는 조성물을 일컫는다. 더욱이, "안정한 약학적 조성물"은 0 시간의 수준과 비교하여, 6 개월후 40°C/75%RH에서 5% 또는 2주 후에 55°C/75% RH에서 3%를 초과하지 않는 수준의 분해 생성물을 특징으로 한다.
- [0398] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치료하는" 또는 "치료"는 예를 들면 질환, 장애 또는 증상의 억제, 회귀, 또는 정체를 포함하거나, 또는 질환, 장애 또는 상태의 증상을 새긴 또는 경감하는 것을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 증상 또는 상태를 "개선" 또는 "경감"하는 것은 증상 또는 상태의 증상을 완화하거나 줄이는 것을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 대상체에서 질환 진행 및/또는 질환의 합병증의 "억제"는 대상체에서 질환 진행 및/또는 질환 합병증을 예방하거나 감소시키는 것을 의미한다.
- [0399] "대상체에게 투여하는"은 상태, 예를 들면 병리학적 상태와 관련된 증상들을 경감, 치유 또는 감소시키기 위해 대상체에게 약물, 의약 또는 치료법을 주거나, 제공하거나 적용하는 것을 의미한다.
- [0400] 본 발명의 의약물질, 예를 들면 라퀴니모드 나트륨은 원하는 투여 형태와 관련하여 적절하게 선택된 적절한 약학적 희석제, 증량제, 부형제 또는 담체(통칭하여 약학적으로 허용가능한 담체로 언급됨)와 혼합하여 또는 통상적인 약학적 실무와 부합하게 투여될 수 있다. 상기 화합물은 단독으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여 투여할 수 있다.
- [0401] 담체는 고체 또는 액체일 수 있으며, 또한 담체의 형태는 일반적으로 사용되는 투여 유형을 기초로 하여 선택된다. 활성제는 응집 분말로서 또는 액체 제형에서 정제 또는 캡슐 형태로 동시 투여될 수 있다. 적절한 고체 담체의 예는 락토오스, 수크로오스, 젤라틴 및 한천을 포함한다. 캡슐 또는 정제는 용이하게 제형화될 수 있으며 또한 삼키거나 또는 씹는데 용이하게 만들 수 있다.
- [0402] 캡슐 또는 정제는 적합한 결합제, 윤활제, 봉해제, 희석제, 착색제, 향미 제, 유동-유도제 및 용융제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태의 투약량 단위 제형에서 경구투여를 위해, 활성 약물 성분은 경구, 비독성, 허용가능한, 불활성 담체, 예컨대 락토오스, 젤라틴, 한천, 전분, 수크로오스, 글루코오스, 메틸 셀룰로오스, 마그네슘 스테아레이트, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소르비톨 등일 수 있다.
- [0403] 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연당, 예컨대 글루코오스 또는 베타-락토오스, 옥수수 감미료, 천연 및 합성 검 예컨대 아카시아, 트라가칸스, 또는 나트륨 알지네이트, 포비돈, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜, 왁스 등을 포함한다.
- [0404] 이들 투약 제형에서 사용되는 윤활제는 올레산 나트륨, 스테아르산 나트륨, 스테아린산 마그네슘, 벤조산 나트륨, 아세트산 나트륨, 염화나트륨, 스테아린산, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 탈크 등을 포함한다.
- [0405] 봉피제로는, 제한되지 않지만, 전분, 메틸 셀룰로오스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 검, 크로스카멜로오스 나트륨, 전분 글리콜산 나트륨 등을 포함한다.
- [0406] 본 발명의 경구 제형을 제형화하는데 사용할 수 있는 기술, 약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제의 구체 예는

예를 들면 미국특허출원 공개 제2005/0192315호, PCT국제출원 공개 WO2005/074899, WO2007/047863 및 WO2007/146248, 및 미국 특허 제7589208호에 기술되어 있다. 예를 들어, 본 발명의 경우 투약 제형은 알칼리성 반응성분을 포함 할 수 있으며, 상기 성분은 바람직하게는 8 이상의 pH를 유지하기 위해 제형의 약 1 내지 20 중량%에 상당한다.

[0407] 본 발명에서 유용한 투약 제형을 제조하기 위한 기술 및 조성물은 다음 문헌들에 기술되어 있다: 7 현대 조제학, 제9장 및 제10장 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); 약학적 투약 제형: 정제(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 20 the Pharmaceutical Sciences, Vol 6! (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.); Modem Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T, Rhodes, Eds.). 전술한 간행물의 모두는 본 명세서에서 참고로 인용된다. 적절한 액체 투약 제형의 예는 수중에 용액 또는 혼탁액, 약학적으로 허용가능한 지방 및 오일, 알코올 또는 다른 유기 용매 뿐만 아니라, 에스테르, 에멀젼, 시럽 또는 엘릭시르, 혼탁액, 용액 및/또는 비발포성 과립으로부터 재구성된 혼탁액, 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제를 포함한다. 이러한 액체 투약 제형은 예를 들면 적절한 용매, 보존제, 유화제, 혼탁제, 희석제, 감미제, 농화제 및 용융조제를 함유할 수 있다.

[0408] 경구 투여 제형은 선택적으로 향료 및 착색제를 함유한다. 비경구 및 정맥내 제형은 이들을 선택된 주사 유형 또는 전달 시스템에 적합하게 하기 위해 미네랄 및 다른 물질을 포함할 수 있다.

[0409] 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 또한 소형 단층막 소포, 대형 단층막 소포 및 다층막 소포 등의 리포좀 전달 시스템의 형태로 투여될 수 있다. 리포좀은 콜레스테롤, 스테아릴 아민 또는 포스파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성 할 수 있다. 화합물은 조직 대상 에멀젼의 성분으로서 투여할 수 있다.

[0410] 본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 또한 표적가능한 약물 담체로서 또는 프로드럭으로서 수용성 고분자에 결합할 수 있다. 이러한 고분자는 폴리비닐피롤리 돈, 피란 코폴리머, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드-페놀, 폴리히드록시에틸아스파타미드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥사이드-폴리리신을 포함한다. 또한 상기 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는데 유용한 생분해성 고분자의 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리하이드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아실레이트, 및 하이드로겔의 가교결합 또는 양친매성 블록공중합체에 결합될 수 있다.

[0411] 액체 투약 제형의 경우 투여에 있어서, 경구 약물 성분은 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 임의의 경우, 무독성, 약학적으로 허용가능한 불활성 담체와 결합된다. 적절한 액체 투여 제형의 예는 물 중의 용액 또는 혼탁액, 약학적으로 허용가능한 지방 및 오일, 알코올 또는 다른 유기 용매 뿐만 아니라, 에스테르, 에멀젼, 시럽 또는 엘릭시르, 혼탁액, 용액 및/또는 비발포성 과립으로부터 재구성된 혼탁액, 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제를 포함한다. 이러한 액체 투여제형은 예를 들면 적절한 용매, 방부제, 유화제, 혼탁화제, 희석제, 감미제, 증점제 및 용융조제를 포함한다.

[0412] 경구 투여를 위한 액체 투여제형은 환자 허용성(patient acceptance)을 증가시키기 위하여 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다. 일반적으로, 물, 적절한 오일, 식염수, 수성 텍스트로오스(글루코오스) 및 관련 당용액 및 글리세롤 예컨대 폴리프로필렌글리콜 또는 폴리에틸렌글리콜이 비경구 용액을 위한 적절한 담체이다. 비경구 투여를 위한 용액은 바람직하게는 활성성분의 수용성 염, 적절한 안정화제, 및 필요에 따라 완충 물질을 함유한다. 아황산수소 나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산 등의 항산화제는 단독으로 또는 조합하여 적절한 안정화제이다. 그 외에, 비경구 용액은 방부제, 예컨대 벤잘코늄 클로라이드, 메틸 또는 프로필 파라벤, 및 클로로부탄을 함유할 수 있다. 적절한 약학적 담체는 이 분야의 표준 참고 텍스트인 레밍턴 약학 사이언스(맥 퍼블리싱 컴퍼니)에 기술되어 있다.

[0413] 본 발명의 의약물질, 예를 들어, 라퀴니모드 나트륨은 본 명세서에 기술한 것을 포함하는 다양한 형태로 투여 할 수 있다. 이 화합물에 의한 치료는 조합요법 또는 보조요법의 구성요소일 수 있다. 즉 약물을 필요로 하는

대상 또는 환자는 본 발명의 화합물의 하나 이상과 함께 치료되거나 또는 질환의 또 다른 약물을 제공할 수 있다. 이 조합요법은 환자가 먼저 하나의 약물로 치료하고 다음에 다른 약물 또는 두 개의 약물이 동시에 공급되는 순차적 치료법일 수 있다. 이들은 동일 경로에 의하여, 또는 사용되는 투여 제형에 따라 2 이상의 서로 다른 투여 경로에 의해 독립적으로 투여될 수 있다.

[0414] 젤라틴 캡슐은 유효 성분 화합물 및 분말형 담체 예컨대 락토오스, 전분, 셀룰로오스 유도체, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 등을 함유할 수 있다. 유사한 희석제는 압축 정제를 만드는데 사용할 수 있다. 정제 및 캡슐 모두는 즉시 방출 제품으로 또는 일정 시간 동안 약물의 연속 방출을 제공하는 서방 제품으로 제조 할 수 있다. 압축 정제는 임의의 불쾌한 맛을 마스크하고 대기로부터 정제를 보호하기 위한 코팅된 당 또는 코팅된 막, 또는 위장관에서 선택적인 붕괴를 위한 장용성 코팅일 수 있다.

[0415] 본 발명의 방법에서 사용된 화합물은 또한 해당 분야의 기술자들에게 잘 알려진 경피 피부 패치 형태를 사용하여 적절한 비강 내 비히클의 사용을 통해 또는 경피 경로를 통해 비강 형태로 투여할 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여하기 위해, 복용량의 투여는 일반적으로 투약 처방에 걸쳐 간헐적 아니라 연속적일 것이다.

[0416] 비경구 및 정맥내 형태는 선택된 주사 또는 전달 시스템의 유형과 그들을 적합하게 만들도록 미네랄 및 다른 물질을 포함할 수 있다.

[0417] 본 발명의 방법에서 사용하는 화합물의 투여량 단위는 단일 화합물 또는 추가 항균제와 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 이 화합물은 정제, 캡슐제, 환제, 분말제, 과립제, 엘릭시르제, 텅크제, 혼탁제, 시럽 및 유제 등의 경구 투여 제형으로 투여될 수 있다. 이들 화합물은 또한 예를 들어, 또한 정맥내 (볼 또는 주입), 복강내, 피하 또는 근육내 형태로 투여될 수 있거나 또는 예를 들면 주사, 국소 적용 또는 다른 방법으로, 감염 부위내에 또는 그 위에 직접 주사할 수 있으며, 이들 모두는 약학적 분야에서 통상의 기술자들에게 잘 알려진 투여 제형을 사용한다.

[0418] 밀리그램 단위로 측정되는 라퀴니모드의 "투여량 단위"은 제제의 형태에 관계없이 제제 중에 존재하는 라퀴니모드산의 밀리그램을 의미한다. 투여량 단위는 단일 화합물 또는 그의 화합물의 혼합물을 포함할 수 있다. 투여량 단위는 정제, 캡슐제, 환제, 분말제 및 과립제 등의 경구 투여 제형을 위해 제조할 수 있다. 예를 들어, 라퀴니모드의 "투여량" 또는 "투약량 단위"는 0.3, 0.6 또는 1.2 mg일 수 있다.

[0419] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용가능한" 성분은 합리적인 이익/위험 비율에 부합하는 과도한 부작용 (예를 들어, 독성, 자극 및 알레르기 반응) 없이 인간 및/또는 동물에서 사용하기에 적합하다.

[0420] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 담체"는 타당한 이익/위험 비에 부합하는 과도한 부작용 (예를 들어, 독성, 자극 및 알레르기 반응) 없이 인간 및/또는 동물에 사용하기에 적합한 담체 또는 부형제를 일컫는다. 이것은 대상에게 본 화합물들을 전달하기 위한 약학적으로 허용가능한 용매, 혼탁제 또는 비히클일 수 있다. 상기 담체는 액체 또는 고체일 수 있고 또한 설계된 투여방식으로 선택할 수 있다. "약학적으로 허용가능한 담체"는 정제 또는 캡슐의 크기를 입력하는 "충진제"를 포함하며, 이것은 실제 생성하는 것으로, 소비자가 사용하기에 편리하다. 벌크 용적을 증가시킴으로써, 충진제는 최종 생성물이 환자의 처리를 위한 적절한 용적을 가지게 할 수 있다. 또한 "약학적으로 허용가능한 담체"는 성분들이 함께 클럼핑되는 것을 방지하고 또한 정제 편치 또는 캡슐 충전기계에 부착하는 것을 방지하는 "윤활제"를 포함한다. 윤활제는 또한 정제 형성 및 토출이 고체와 다이 벽 사이에 낮은 마찰과 함께 발생할 수 있다는 것을 보장한다. "약학적으로 허용가능한 담체"는 또한 락토오스, 젤라틴, 한천, 전분, 수크로오스, 글루코오스, 메틸 셀룰로오스, 인산 이칼슘, 횡산 칼슘, 만니톨, 소르비톨, 미세결정성 셀룰로오스 등의 불활성 담체를 포함한다. 리포좀은 또한 약학적으로 허용가능한 담체이다.

[0421] 매개 변수 범위가 제공되는 경우, 그 범위 내의 모든 정수 및 십의 일 및 백의 일이 본 발명에 의해 제공되는 것으로 이해된다. 예를 들어, "0.15 내지 0.35 %"은 0.15%, 0.16%, 0.17% 등, 0.35 %까지를 포함한다.

[0422] 본 발명은 또한 불순물을 포함하는 본 명세서에 개시된 화합물에 존재하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자들을 포함한다. 일반적인 예로서, 한정되는 하는 것은 아니지만, 수소의 동위원소는 트리튬 및 중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 C-13과 C-14을 포함한다.

[0423] 본 명세서에서 사용되는 바와같이, 시료 중의 화합물의 존재에 대한 검사 또는 시험에 사용되는 분석방법에 대한 "검출한계"(detection limit)는 임계값으로서, 그 이하에서는 시료중의 화합물이 사용되는 분석 방법에 의해 검출될 수 없다. 라퀴니모드를 함유하는 시료 중에 불순물을 검출하기 위한 소정의 HPLC법의 검출한계는 상기

방법 및 검출되는 불순물 또는 불순물들에 기초하여 변화할 수 있다. 예를 들면, 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산 (MCQCA)를 검출하기 위한 전형적인 HPLC법의 검출한계는 0.03%이며, 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQME), 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린(MCQ), 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트(MCQEE) 및 미지의 불순물을 검출하기 위한 소정 방법의 검출한계는 0.02%이다.

[0424] 본 명세서에서 사용되는 바와같이, "정량한계"(quantitation limit)는 시료중에 화합물의 존재를 검사 또는 시험에 사용되는 분석방법에 대한 "정량한계"는 임계값으로서, 그 이하에서는 시료 중의 화합물이 사용되는 분석방법에 의해 정량화될 수 없다. 라퀴니모드를 함유하는 시료 중에 불순물을 검출하기 위한 소정의 HPLC법의 정량한계는 검출되는 불순물 또는 불순물들에 기초하여 변화할 수 있다.

[0425] 본 명세서에서 사용되는 바와같이, "밀도"는 단위 부피당 물질의 질량으로서 정의되는 측정치이다.

[0426] 본 명세서에서 사용되는 바와같이, "밸크밀도" 또는 "BD"는 느슨한 압축되지 않은 물질의 밀도 측정치를 의미한다.

[0427] 본 명세서에서 사용되는 바와같이, "탭 밀도" 또는 "TD"는 포획되거나 진동되어, 입자들 사이에 포획된 공기를 제거하거나 최소화하는 물질의 밀도 측정치를 의미한다.

[0428] 본 명세서에서 사용되는 바와같이, "빠른 교반"은 혈관의 벽위에 용매를 비산하는 교반을 의미한다.

[0429] 본 명세서에서 사용되는 바와같이, "혼합물 균일성"은 최종 혼합물의 형성을 초월하여 의약 제품을 캡슐화, 정제화 또는 그렇지 않으면 완성하기 전에 라퀴니모드 나트륨 입자들을 포함하는 혼합물 또는 과립의 균질성을 의미하며 또한 하나의 시료 또는 하나 이상의 시료의 평균을 나타낼 수 있다.

[0430] 혼합물 균일성은 예를 들면 최종 혼합물의 각 배치의 상, 중 또는 하층을 나타내는 10개 시료를 취하고, HPLC 분석을 수행하여 시료 중의 유효성분의 량을 측정하고, 각 시료중의 유효성분의 량을 유효성분의 표기 량과 비교하여 측정할 수 있다. 표준 편차 및 상대 표준편차는 각 시료 중에 의약물질의 표기 량의 백분율로서 표현되는 시험 시료의 개개 량을 기준으로 결정할 수 있다.

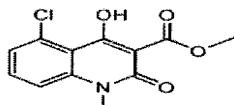
[0431] 본 명세서에서 사용되는 바와같이, "함량 균일성"은 제형화 후 투여 제형, 예를 들면 캡슐 또는 정제 중에서 라퀴니모드 나트륨 함량의 균질성을 의미한다. 본 명세서에 기술된 약학적 조성물의 함량 균일성에 의한 투여 단위의 균일성은 미국 약전 <905> 허용값 및 범위: L1 = 15.0 및 L2 = 25.0을 부합한다. 함량 균일성은 예를 들면 1) 유효 함량의 상대 표준편차(RSD)가 6.0% 또는 그 미만이고 값이 85 내지 115%를 벗어나지 않는다는 것을 보장하기 위해 10개의 정제 (또는 다른 투여형태의 의약 제품)을 분석하고, 2) 모두 30개에 대한 RSD가 7.8% 또는 그 미만이고 하나 이상의 값이 85 내지 115%를 벗어나지 않으며 값이 언급된 함량의 75 내지 125%를 벗어나지 않는다는 것을 보장하기 위해 20개 이상의 정제 (또는 다른 형태의 의약제품)을 분석하는 것을 포함한다.

[0432] 본 명세서에서 사용되는 바와같이, "잔류 용매"는 에탄올, n-헵탄, n-옥탄, 메탄올, 아세톤, 디옥산 및 디메틸포름아미드를 포함한다. 잔류 용매는 활성성분/부형제중에 잔류 용매 수준의 제조업자의 설명서에 기초하여 결정할 수 있으며, 따미국 약전 <467> 옵션 2 제품에 따른 계산은 USP <467> 잔류 용매 한계 기준을 충족한다. 시험은 반드시 필요하지 않다.

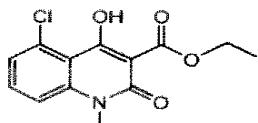
[0433] 본 명세서에서 사용되는 바와같이, "NMT"는 이하를 의미한다.

[0434] 본 명세서에서 사용되는 바와같이, "LT"는 미만을 의미한다.

[0435] 본 명세서에서 사용되는 바와같이, "MCQME"는 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트를 의미한다. MCQME는 미국특허 제7,560,557호 및 문헌 [J. Org. Chem., 2006, 71, 1658-1667]에 기술되어 있으며, 이를 내용은 본 출원에서 참고로 포함된다. MCQME는 하기 구조식을 갖는다:

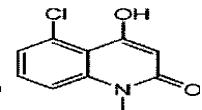


[0436] 본 명세서에서 사용되는 바와같이, "MCQEE"는 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트를 의미한다. MCQEE는 미국특허 제7,560,557호에 기술되어 있으며, 이의 내용은 본 출원에서 참고로 포함된다. MCQEE는 다음 구조식을 갖는다:



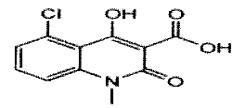
[0438]

본 명세서에서 사용되는 바와같이, "MCQ"는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온을 의미한다. MCQ는 미국특허 제7,560,557호 및 문헌[J. Org. Chem., 2006, 71, 1658-1667]에 기술되어 있으며, 이의 내용은 본 출원에서 참고로 포함된다. MCQ는 다음 구조식을 갖는다:



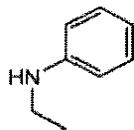
[0440]

본 명세서에서 사용되는 바와같이, MCQCA는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산을 의미한다. MCQCA는 미국특허 제 7,560,557호 및 문헌[J. Org. Chem., 2006, 71, 1658-1667]에 기술되어 있으며, 이들의 내용은 본 출원에서 참고로 포함된다. MCQCA는 다음 구조식을 갖는다:



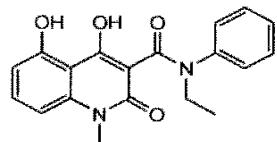
[0442]

본 명세서에서 사용되는 바와같이, "NEA"는 N-에틸아닐린을 의미한다. NEA는 미국특허 제 7,560,557호에 기술되어 있으며, 이의 내용은 본 출원에서 참고로 포함된다. NEA는 다음 구조식을 갖는다:



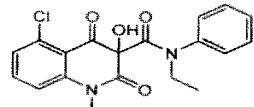
[0444]

본 명세서에서 사용되는 바와같이, "5-HLAQ"는 N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드를 의미한다. 5-HLAQ은 PCT 국제출원 PCT/US13/26476 및 미국출원 공개 제2013/0217724호에 기술되어 있으며, 이들의 내용은 본 출원에서 참고로 포함된다. 5-HLAQ는 다음 구조식을 갖는다:



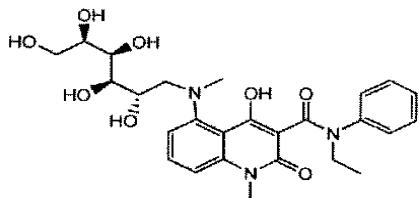
[0446]

본 명세서에서 사용되는 바와같이, "3-HLAQ"는 5-클로로-N-에틸-3-히드록시-1-메틸-2,4-디옥소-N-페닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-3-카르복스아미드를 의미한다. 3-HLAQ은 PCT 국제출원 PCT/US2008/013890 및 미국특허 제 8,178,127B2호에 기술되어 있으며, 이들의 내용은 본 출원에서 참고로 포함된다. 3-HLAQ는 다음 구조식을 갖는다:



[0448]

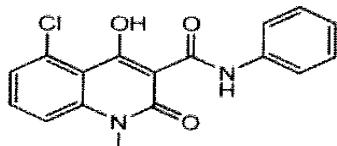
본 명세서에서 사용되는 바와같이, "MEG-LAQ"는 N-에틸-4-히드록시-1-메틸-5-(메틸(2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드를 의미한다. MEG-LAQ는 미국특허출원 공개 제2013/0345256 A1호에 기술되어 있으며, 이의 내용은 본 출원에서 참고로 포함된다. MEG-LAQ는 다음 구조식을 갖는다:



[0450]

[0451]

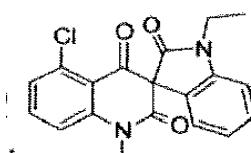
명세서에서 사용되는 바와같이, "DELAQ"는 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히트리퀴놀린-3-카르복스아미드를 의미한다. DELAQ는 PCT 국제출원 PCT/US2011/043391 및 미국출원 공개 제2012/0010239 A1호에 기술되어 있으며, 이의 내용은 본 출원에서 참고로 포함된다. DELAQ는 다음 구조식을 갖는다:



[0452]

[0453]

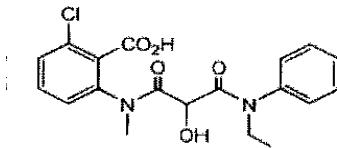
본 명세서에서 사용되는 바와같이, "SPIRO-LAQ"는 1H,3H-스피로[5-클로로-1-메틸퀴놀린-2,4-디온-3,3'-[1]에틸인돌린-[2]-온]을 의미한다. SPIRO-LAQ는 PCT 국제출원 PCT/US2008/013890 및 미국특허 제8,178,127 B2호에 기술되어 있으며, 이들의 내용은 본 출원에서 참고로 포함된다. SPIRO-LAQ는 다음 구조식을 갖는다:



[0454]

[0455]

본 명세서에서 사용되는 바와같이, "BH-3-HLAQ"는 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산을 의미한다. BH-3-HLAQ는 다음 구조식을 갖는다:



[0456]

[0457]

본 명세서에서 사용되는 바와같이, "DMM"은 디메틸말로네이트를 의미한다. DMM은 합성단위이며, 또한 다음 구조식을 갖는다:



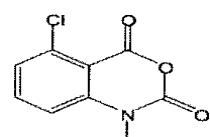
[0458]

[0459]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "DMS"는 디메틸설페이트를 의미한다. DMS는 환성 시약이다.

[04601]

본 명세서에서 사용되는 바와같이, "MCIA"은 5-클로로-1-메틸-1H-벤조 [d][1,3]옥사진-2,4-디온을 의미한다.
MCIA는 다음 구조식을 갖는다:



[0461]

[0462]

본 명세서에서 사용되는 바와같이, "DMF"는 N,N-디메틸포름아미드를 의미한다.

[0463]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이 "LOD"는 건조 강량을 의미한다.

[0464]

적절한 품질의 다음 산업적으로 시판되는 용매가 또한 의약품질의 시험을 위한 분석 품질으로서 사용된다: 에탄

올, n-헵탄, n-옥탄, 메탄올, 아세톤, 1,4-디옥산 및 N,N-디메틸포름아미드(DMF). 디메틸말로네이트에 대한 분석표준의 ID 번호와 공급원은 S4695599(마크)이며, 나트륨 메틸설페이트는 A0294777(아르코스)이고, 13C2-디메틸설페이트는 P-5052(네덜란드 모란)이다.

[0465] 본 명세서에 개시된 모든 범위는 상기 범위 내의 모든 100 분의 1, 10 분의 1 및 정수 단위 양이 본 발명의 일부로 구체적으로 기술된다는 것을 의미한다. 따라서 예를 들면 0.01 mg 내지 50 mg은 0.02, 0.03 ... 0.09, 0.1, 0.2 ... 0.9; 및 1, 2 ... 49 mg 단위량이 본 발명의 실시형태에서 포함된다는 것을 의미한다.

[0466] 불순물은 별도의 언급이 없는 한 통상의 약국방 방법에 의해 측정된다.

[0467] 본 명세서에서 사용되는 바와같이, "항-용매"는 라퀴니모드 나트륨이 상온 (20~25°C)에서 약간 가용성, 매우 약간 가용성, 실질적으로 불용성, 또는 불용성인 용매이다. 용해성이란 용어는 미국 약전 XXV에 따라 하기에 정의된다.

용어	1부 용질에 필요한 용매의 부
약간 가용성	100 내지 1000
매우 약간 가용성	1000 내지 10,000
실질적으로 불용성	10,000 및 그 이상
불용성	10,000 및 그 이상

[0468] 불순한 결정성 화합물의 정제는 통상 적절한 용매 또는 용매의 혼합물로부터 재결정화에 의해 달성된다(Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edition. Longman Scientific & Technical, 1989). 재결정화 공정은 일반적으로 다음 단계들을 포함한다: a) 비등점 부근에서 적절한 용매 중에 불순한 결정성 물질을 용해하는 단계; b) 불용성 물질 및 먼지의 입자들로부터 뜨거운 용액을 여과하는 단계; c) 뜨거운 용액을 냉각시켜 용해된 물질을 결정화시키는 단계; 및 d) 상등 용액으로부터 결정을 분리하는 단계. (Id.) 그러나 표준 재결정화 기술은 미국특허 제7,884,208호에 교시된 바와 같이 라퀴니모드 나트륨에 적용하였을 때 낮거나 전혀 없는 수율을 동반하였다. 미국특허 제7,884,208호에의 실시예 2 내지7에 나타낸 바와 같이, 표준 재결정화 기술을 사용하여 라퀴니모드 나트륨을 재결정화하기 위한 시도들은 존재한다고 해도 낮은 수율을 초래하였다. 미국특허 제7,884,208호의 방법은 라퀴니모드 나트륨이 실질적으로 불용성인 안티-솔벤트를 사용하여 라퀴니모드 나트륨을 재결정화하는 것과 관련된 어려움들을 극복하고 있다. 그 외에, 미국특허 제7,884,208호의 방법은 안티-솔벤트의 첨가 전에 라퀴니모드 나트륨 수용액을 농축한다. 본 발명의 방법은 미국특허 제7,884,208호보다 개량된 것이다.

[0469] 본 발명은 이후의 실험 상세 및 실시예를 참조하여 더 잘 이해될 것이지만, 당업자들은 구체적 실험 상세는 이후의 청구범위에 더욱 충분하게 기술되는 바와 같은 발명을 단지 예시하는 것으로 용이하게 이해할 것이다.

실험 상세

[0470] 분말 밀도의 측정

[0471] 1. 분말을 혼합한다.

[0472] 2. 0.01 g 감도 밸런스상에 50ml 빈 실린더를 테어(tare)한다.

[0473] 3. 실린더를 약 45도로 유지한 채로 압축 없이 분말을 옮겨넣어서 40 내지 50ml의 비탭 결보기 부피를 달성한다.

[0474] 4. 판독을 위해 부피를 균형화하기 위하여 예리한 이동에 의해 수직위치에 시료를 함유하는 실린더를 준비한다.

[0475] 5. 결보기 부피 (Va)를 가장 근사한 눈금 단위로 판독한다.

[0476] 6. 실린더를 시료로 계량한다 (밸런스는 시료 중량 M을 제공한다).

[0477] 7. 다음 식 $BD = M/Va$ 에 따라 별크 밀도를 g/ml로 계산한다.

[0478] 8. 다시 단계 1-7을 수행하고 중복의 평균 데이터를 보고한다.

탭 밀도

[0479] 1. 사용된 실린더에 넣고 퀸타 듀얼 Autotap 장치로 별크 밀도를 계산한다.

[0480] 2. 1250 탭을 수행한다.

- [0484] 3. 가장 가까운 눈금 단위로 텁 볼륨(V_f)을 관독한다.
- [0485] 4. 다음 식 $TD = M/V_f$ 에 따라 텁 밀도를 g/ml 로 계산한다.
- [0486] 5. 다시 단계 1-4를 수행하고 중복의 평균 데이터를 보고한다.
- [0487] 입자크기의 측정
- [0488] 입자 크기 분포는 마스터사이저 S 모델을 이용하여 Malvern 레이저 회절에 의해 측정하였으며, 이는 빛의 회절 각이 입자 크기에 반비례한다는 사실에 의존한다. 입자의 특성을 측정하고 구(sphere)의 측정치로 해석하였다 (구는 하나의 독특한 숫자로 기술될 수 있는 유일한 모양이다). 그 외에, 레이저 회절은 볼륨 텁(volume term) 기본 입자크기 분포를 계산하고, 그리하여 입자크기의 측정으로부터 입자 수를 제거한다. 마스터사이저 S 모델은 단일기술 및 단일 범위 설정을 이용하여 입자들을 측정한다.
- [0489] $D(0.1)$ 은 집단의 부피 분포 10%가 검출되는 마이크론의 입자 크기이다. $D(0.5)$ 는 집단의 부피 분포 50%가 검출되는 미크론의 입자 크기이다. $D(0.9)$ 는 집단의 부피 분포 90 %가 검출되는 미크론의 입자 크기이다.
- [0490] 중금속의 측정
- [0491] 금속함량은 Spectro (Kleve, 독일)에서 제조한 유도결합 플라스마 원자 발광 분석장치("ICP-AES")를 사용하는 유도결합 플라스마 원자 발광 분석장치로 측정하였다. 시료의 분해는 65% 질산에서 수행되었고 사용된 내부 표준은 스칸듐이었다.
- [0492] 주의: 다음 실시예에서 사용된 용매의 부피는 라퀴니모드 나트륨의 출발 중량에 대하여 계산하였다. 수율은 중량 퍼센트로 계산하다.
- [0493] 순도의 측정 - 라퀴니모드 캡슐에서 극성 불순물 및 분해 생성물의 분석의 확인 및 결정을 위한 예시적인 HPLC 절차
- [0494] 라퀴니모드 나트륨 및 극성 불순물/분해 생성물은 pH 7.0에서 암모늄 아세테이트 완충액(80%) 및 아세토니트릴(20%)의 혼합물로 이루어진 이동상 및 ODS-3V 칼럼을 사용하여 균일농도 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC)로 측정하였다. 검출기술은 240nm에서 자외선 흡수이었다.
- [0495] 구체적 HPLC 조건:
- 칼럼 및 패킹: Inertsil ODS-3V, 5 μm , 4.6 x 250mm, GL Sciences Inc.
 - 가드 칼럼: Opti-Guard C 18, 1x10mm
 - 이동상: 아세토니트릴: 완충액 pH 7.0 - 20:80 (v/v). 혼합및 가스제거
 - 완충액 pH 7.0 제조: 2000 mL의 물 중에 7.7g 아세트산 암모늄을 용해하고 수성 암모니아 또는 빙초산을 사용하여 pH 7.0 ± 0.05로 조절한다. 0.45 μm 막 여과기를 통해 여과한다.
 - 흐름 속도: 1.5 mL/min
 - 검출 : 240nm에서 UV
 - 주입 부피: 50 μL
 - 희석제 A : 아세토니트릴/물-50:50 (v/v)
 - 희석제 B (및 블랭크): 이동상
 - 칼럼 온도 40°C
 - Autosampler 온도: 5°C
 - 수행시간: 40분
- [0508] 대표적인 HPLC 조건:
- [0509] 1. 표준용액 제조
- [0510] 1.1. 라퀴니모드 나트륨 표준 저장용액 (용액 S)

- [0511] 50 mL 부피 플라스크에 약 15mg의 라퀴니모드 나트륨 표준을 두번 정확하게 평량한다. 부피의 2/3까지 희석제 A로 희석 후 콜드 초음파 처리 조에서 2 분간 초음파 처리하고 희석제 A로 부피에 맞춰 희석한다.
- [0512] 표준 저장용액의 농도는 약 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 라퀴니모드 나트륨이다. 표준 저장용액은 2°C 내지 8°C에서 냉장고에 저장한 경우 1개월 동안 사용할 수 있다.
- [0513] 1.2. 분석용 라퀴니모드 표준 (용액 A)
- [0514] 희석제 B (희석 팩터 3.33)을 사용하여 3mL의 표준 저장용액을 10mL로 희석한다.
- [0515] 라퀴니모드 나트륨의 농도는 약 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 라퀴니모드(산)로 표현되는 농도는 약 85 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다.
- [0516] 표준 작업 용액 A은 냉장고(2°C 내지 8°C)에서 저장한 경우 7일 동안 사용할 수 있다.
- [0517] 1.3. MCQCA 표준 저장용액
- [0518] 100 mL 부피 플라스크에 약 18mg의 MCQCA 표준을 정확하게 평량한다. 아세토나트릴로 부피를 희석하고, 물질이 완전하게 용해될 때까지 (콜드 초음파 처리조에서) -MCQCA용액을 저장한다.
- [0519] MCQCA의 농도는 약 180 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다.
- [0520] MCQCA 표준 저장용액은 새로 준비해야 한다.
- [0521] 1.4. 불순물의 측정을 위한 표준용액 (용액 I)
- [0522] 표준 용액 A 중 라퀴니모드의 작업온도에 대하여 0.2% 농도의 라퀴니모드 및 0.1% 농도의 MCQCA를 함유하는, 희석제 B중 용액을 제조한다. 예로써, 다음 절차를 적용한다:
- [0523] 4.0mL의 분석용 라퀴니모드 나트륨 표준용액(용액 A) 및 1.0mL의 MCQCA 저장 표준 용액을 100mL 부피 플라스크에 옮기고 희석제 B(중간 희석)으로 부피를 희석한다.
- [0524] 2.5mL의 상기 중간 희석액을 50 mL 부피 플라스크에 놓고 희석제 B를 사용하여 부피까지 만든다.
- [0525] 라퀴니모드 표준에 대한 총 희석 팩터는 MCQCA 2000에 대해 1666.67이다.
- [0526] 라퀴니모드 나트륨의 농도는 약 0.18 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.2%)이다.
- [0527] MCQCA의 농도는 약 0.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.1%. QL 수준)이다.
- [0528] 표준용액 I는 냉장고에 저장한 경우 24 시간 동안 사용할 수 있다.
- [0529] 2. 분해용액 제조
- [0530] 2.1. 혼합용액
- [0531] 용매로서 희석제 A를 사용하여 다음의 강력한 불순물을 함유하는 용액을 제조한다.
- [0532] 혼합용액:
- [0533] MCQ: 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온
- [0534] MCQCA: 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산
- [0535] MCQMA: 메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트
- [0536] 5-HLAQ: N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드
- [0537] 혼합용액은 다음과 같이 제조할 수 있다:
- [0538] 100mL 부피 플라스크 내에 약 3mg의 각 불순물 표준/마커를 평량하고, 용해하고 (초음파 처리가 허용가능하다) 희석제 A를 사용하여 부피로 희석한다.
- [0539] 혼합용액중 각 불순물의 농도는 약 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 혼합 용액은 -20°C에서 냉동 저장한 경우 4개월까지 사용할 수 있다. 이 목적을 위해, 새로 제조된 혼합용액은 분취량으로 분할한 다음, -20°C에서 즉시 냉동 및 저장하여야 한다. 해동 후, 분취량은 잘 혼합해야 하며 다시 냉동하지 않아야 한다.
- [0540] 2.2. 추가적인 불순물의 저장용액

[0541] 약 3mg의 MCQEE (에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트)를 100mL 부피 플라스크 내에서 평량하고, 용해하고 (초음파 처리가 허용가능하다) 희석제 A를 사용하여 부피로 희석한다. 이것은 MCQEE 저장용액이다.

[0542] 이 용액은 약 -20°C에서 냉동 저장한 경우 4개월까지 사용할 수 있다.

[0543] 이 목적을 위해, 새로 제조된 MCQEE 저장용액은 분취량으로 분할한 다음, -20°C에서 즉시 냉동 및 저장하여야 한다. 해동 후, 분취량은 잘 혼합해야 하며 다시 냉동하지 않아야 한다.

[0544] 약 3mg의 MEG-LAQ(라퀴니모드의 메글루민 부가물)을 100mL 부피 플라스크 내에서 평량하고, 용해하고(초음파 처리가 허용가능하다) 희석제 A를 사용하여 부피로 희석한다. 이것은 MEG-LAQ 저장용액이다.

[0545] 이 용액은 냉장고(2°C 내지 8°C)에 저장한 경우 1주일 동안 사용할 수 있다.

2.3. 분해용액

[0547] 혼합용액을 사용하여 다음과 같이 분해용액을 별도로 제조한다.

2.3.1. 분해용액 1

[0549] 약 3mL의 라퀴니모드 표준 저장 용액(용액 S), 0.3 mL의 혼합용액 및 0.3 mL의 MCQEE 저장용액을 10mL 부피 플라스크에 옮기고, 희석제 B를 사용하여 부피로 희석한다. 이것은 분해용액 1이다.

[0550] 그 안에 라퀴니모드 나트륨의 농도는 약 90 $\mu\text{g/mL}$ 이다. 각 분순물의 농도는 약 0.9 $\mu\text{g/mL}$ (라퀴니모드의 작업 농도에 대하여 약 1%)이다.

[0551] 분해용액 1은 분해시험 (시스템 적합성용)을 위해 사용되고 5개 불순물: MCQ, MCQCA, MCQME, MCQEE, 및 5-HLAQ의 보유시간(RT)/상대 보유시간(RRT)의 측정을 위해 사용된다.

[0552] 분해용액 1은 냉장고(2°C-8°C)에서 저장한 경우 9일 동안 사용할 수 있다.

2.3.2. 분해용액 2

[0554] 약 3mL의 라퀴니모드 표준 저장 용액(용액 S), 0.3 mL의 혼합용액 및 0.3 mL의 MEG-LAQ 저장용액을 10mL 부피 플라스크에 옮기고, 희석제 B를 사용하여 부피로 희석한다. 이것은 분해용액 2이다.

[0555] 그 안에 라퀴니모드 나트륨의 농도는 약 90 $\mu\text{g/mL}$ 이다. 각 분순물의 농도는 약 0.9 $\mu\text{g/mL}$ (라퀴니모드의 작업 농도에 대하여 약 1%)이다.

[0556] 분해용액 2는 MEG-LAQ의 보유시간의 측정을 위해 사용된다.

[0557] 분해용액 2는 냉장고(2°C-8°C)에서 저장한 경우 9일 동안 사용할 수 있다.

3. 시료용액 제조

[0559] 2개의 캡슐을 정확하게 평량하고 모르타르 내 이들 내용물을 완전히 비운다. 필요에 따라 스파츌라를 사용하여 모르타르 내 캡슐 내용물을 완전히 비우는 것을 주의한다. 빙 캡슐을 평량한다. 캡슐 내용물의 평균 중량을 계산한다. 모르타르 내의 캡슐 내용물을 혼합하고 연마하고, 빛으로부터 보호된 견고하게 폐쇄된 용액에 분말을 유지시킨다.

[0560] 7개의 캡슐에 상응하는 분말의 양을 50 mL 부피 플라스크 내에 두번 정확하게 평량한다.

[0561] 부피의 2/3까지 희석제 B를 첨가하고, 200 mot/분에서 30분동안 진탕한다. 희석제 B를 사용하여 부피로 희석한다. 잘 혼합한다. 첫번째 0.5-1mL를 버리면서, 0.45 μm GHP ACRODISC GF 여과기 또는 균등물로 사용하기 전에 여과한다.

[0562] 라퀴니모드(산)의 작업 농도는 약 84 $\mu\text{g/mL}$ 이다. 제조 직후에 시료 용액을 냉장고에 또는 냉각 5°C 오토샘플러 (autosampler)에 넣는다. 시료 용액은 2°C-8°C의 온도에서 유지시켰을 경우 24시간 동안 사용할 수 있다.

4. 절차

[0564] 표준 조작 절차에 따라 분해용액, 희석제 B (블랭크), 분석용 표준 용액 및 IDD 및 시료용액을 주입한다.

[0565] 확인 및 분석을 위해 시료 및 표준 용액의 크로마토그램에서 라퀴니모드의 보유시간(RT) 및 영역을 결정한다.

- [0566] 불순물/분해 생성물의 함량을 계산하기 위해 시료 용액의 크로마토그램에서 모든 공지의 불순물 및 임의의 다른 불순물의 RT, 상대 보유시간(RRT) 및 피크영역을 결정한다.
- [0567] 부형제의 초기 용출 피크 및 시스템 피크를 무시한다(불순물/분해생성물의 결정을 위한 크로마토그램을 참조한다). 예를 들면, 0 내지 RRT 0.15 (약 2.5 분)사이의 적분 억제를 사용한다.
- [0568] (불순물/분해 생성물의 결정을 위해) 표준용액 I의 주입에서 라퀴니모드 피크의 평균반응의 10% 미만의 영역으로 피크를 거절하는 적분 매개변수를 조절한다.
- [0569] (분해용액 2 이후에 확인된) 시료 주입에서 MEG-LAQ의 피크를 무시한다. MEG-LAQ의 함량은 실시예 23에 의해 시험한다.
- [0570] 5. 시스템 적합성 시험
- [0571] 5.1. 분해 시험
- [0572] 라퀴니모드 피크의 대표적인 보유시간은 15.5 ± 2.0 분이다.
- [0573] 라퀴니모드 피크를 위한 테일링 팩터(USP)는 2.0 이하이다.
- [0574] 피크의 모든 쌍에 대한 분해 팩터는 2 이하(NLT)이어야 한다.
- [0575] 공지된 불순물/분해 생성물의 피크의 RRT는 다음과 같아야 한다.
- [0576] MCQME: 0.33~0.38
- [0577] MCQ: 0.49~0.58
- [0578] MCQEE: 0.56~0.65
- [0579] MCQCA: 0.71~0.85
- [0580] 5-HLAQ: 1.2~1.4 (23분 이상이어서는 안된다)
- [0581] MEG-LAQ 피크는 인접 피크와 비교하여 실질적으로 광범위하다. MEG-LAQ의 보유시간은 가변적이며, 크로마토그래프 조건(pH, %아세토니트릴, 온도 등)의 가장 미약한 변화에도 매우 민감하며, 따라서 분해용액 2의 크로마토그램에서 그의 피크를 사용하여 정의해야 한다. 전형적으로, 그의 RRT는 약 0.66이다.
- [0582] 5.2. 시스템 적합성 시험
- [0583] 표준 조작 절차에 따라 시스템 적합성을 시험하기 위하여 IDD 및 분석용 라퀴니모드 표준을 평가한다.
- [0584] 용액 I중 MCQCA는 시스템의 민감성을 시험하기 위해 사용된다. 6개의 Std 1 주사의 영역 뿐만 아니라 Std 1과 Std 2 사이의 차이의 RSD는 20% 이하(NMT)이어야 한다.
- [0585] 5.3. 블랭크
- [0586] 시스템 피크를 검출하기 위한 주입용 희석제 B.
- [0587] 6. 보유 시간 (RT)에 의한 확인
- [0588] 시료 크로마토그램에서 얻어진 주요 피크의 RT는 표준용액에서 라퀴니모드 피크에 대해 얻어진 것과 상응하여야 한다.
- [0589] 7. 계산 및 보고
- [0590] 7.1. 분석 계산
- [0591]
$$\frac{Area_{Smp} \times Conc_{Std} \times 0.94 \times V_{Smp} \times AvgWt_{CapsContent}}{Area_{Std} \times W_{Smp} \times Label\ Claim}$$

 %분석 (to Lavel Claim) = .
- [0592] 여기서 0.94는 라퀴니모드 나트륨 염의 라퀴니모드(산)으로의 전환 팩터이다.
- [0593] 7.2. 분순물/분해 생성물의 계산 및 평가
- [0594] 7.2.1. 상대 보유시간(RRT)의 계산

$$\text{RRT 불순물} = \frac{\text{RT Impurity}}{\text{RT Laquinimod}}$$

[0596] 7.2.2. 불순물/분해 생성물의 함량의 계산

$$\% \text{ 불순물} = \frac{\frac{\text{Area}_{\text{Impurity}} \times \text{Conc}_{\text{Std}} \times V_{\text{Smp}} \times \text{AvgWt}_{\text{CapsContent}} \times 0.94 \times \text{RRF}}{\text{Area}_{\text{Std}} \times W_{\text{Smp}} \times \text{Label Claim}}}{}$$

[0597] $\text{Area}_{\text{Impurity}}$ 는 시료용액에서 불순물/분해 생성물 (공지 또는 미지)의 영역이다.

[0598] Area_{Std} 는 표준용액 I의 크로마토그램에서 라퀴니모드 피크이다.

[0599] 0.94는 라퀴니모드 나트륨염의 라퀴니모드(산)으로의 전환 팩터이다.

[0600] RRF는 다음의 비: 라퀴니모드 회귀선의 경사/불순물 회귀선의 경사로서 계산되는 불순물/분해 생성물의 상대 전환팩터이다.

[0601] 라퀴니모드에 대한 상대 전환팩터의 값은 MCQME: 0.74; MCQ: 0.65; MCQEE: 0.85; MCQCA: 0.62; 및 5-HLAQ: 1.0이다.

[0602] 미지 불순물/분해 생성물에 대한 RRF는 1.0으로 취한다.

[0603] 7.2.3. 불순물/분해 생성물의 평가 및 보고

[0604] MCQME, MCQ, MCQEE, 5-HLAQ 및 미지의 불순물의 정량 수준(QL)은 0.05%이다.

[0605] MCQME, MCQ, MCQEE, 5-HLAQ 및 미지의 불순물의 검출 수준(DL)은 0.02%이다. MCQCA의 QL은 0.1%이다. MCQCA의 검출수준 DL은 0.03%이다.

[0606] 실제 상응하는 보유시간의 ±5%로, 시스템 적합성 크로마토그램에서 피크들과 시료 크로마토그램에서 모든 피크들을 비교한다. 보고 테이터는 표 2에 나타낸다.

표 2

HPLC 테이터에 대한 가이드라인 보고

		결과	보고
특정 불순물			
5-HLAQ	≥ 0.05% < 0.05% < 0.02% (또는 ND)	계산결과 < 0.05% < 0.02%	
MCQ and MCQCA sum	≥ 0.01% < 0.01% < 0.03% (또는 ND)	계산결과 < 0.01% < 0.03%	
다른 불순물			
MCQMF, MCQEE	≥ 0.05% < 0.05% < 0.02% (또는 ND)	계산결과 < 0.05% < 0.02%	
미지의 피크 (라퀴니모드와 RRT에 의함)	≥ 0.05% < 0.05% < 0.02% (또는 ND)	계산결과 < 0.05% 피고되지 않음*	
총계	≥ 0.05% < 0.05% (또는 < 0.02% or ND)	계산결과의 합계 < 0.05%	

* 불순물이 검출되지 않았다면, 보고 항의 기준 < 0.2%.

[0607]

표 3

실시예 시스템 적합성 결과 1

	명칭	RT	RT 비	영역	USP 분해	USP 테일링	Int 유형
1	MCQME	5.460	0.36	35801		1.07	BB
2	MCQ	8.260	0.54	60687	8.2	1.16	BV
3	MCQEE	9.249	0.6	24029	2.6	1.05	VB
4	MCQCA	12.031	0.78	18609	5.7	1.34	BB
5	라퀴니모드	15.332		12332469	5.2	1.84	BB
6	S-HLAQ	20.451	1.33	89463	7.3	1.04	BB

[0609]

[0610]

[0611] 실시예 1 - 라퀴니모드 나트륨의 변형 재결정화 -파일럿 생산, 100배 스케일 업-(파일럿 규모 배치 A와 B)

[0612] 라퀴니모드 나트륨의 재결정화는 다음과 같이 파일럿 규모 (배치 A 및 B)로 수행하였다.

[0613] 파일럿 규모에서 라퀴니모드 Na의 재결정화는 유리 라이닝 반응기(반응기 A, 30리터의 부피 및 반응기B 60리터)에서 수행하였다. 고체 생성물을 여과하고 20 마이크론 메쉬를 갖는 하스텔로이 C 교반 필터 건조기로 건조시켰다.

[0614] 배치 크기는 2.5 kg의 출발 조 라퀴니모드이다.

[0615] 미정제 라퀴니모드 (2.5 kg)의 배치는 10 부피의 처리수로 반응기A에 도입한다. 배치는 고체가 완전히 용해될 때까지 교반하면서 60 내지 73°C로 가열한다.

[0616] 반응기 A에서 가열 용액을 0.2μm 여과 시스템을 통해 반응기 B에 옮긴다. 반응기 A와 여과기는 1.2부피의 처리수로 세척하고 세척액은 반응기 B로 옮긴다.

[0617] 진공이 형성되고 반응기 B의 용액은 잔류물의 부피가 5.4 리터 (2.16 부피)에 도달할 때까지 P<45 mmHg 및 재킷 온도 T <65°C에서 증발시킨다. 이어서 대기압이 형성되고 재킷 온도 40 내지 50°C로 조절한다. 배치를 10분 이상 교반한 다음, 라퀴니모드 Na으로 파종하여 결정화를 개시한다.

[0618] 배치는 45°C에서 추가 90분 동안 교반하고 7.9 부피의 아세톤을 1.5 내지 2.5 시간 내에 반응기에 첨가한다. 첨가 중에 반응기 온도는 40 내지 50°C로 유지시킨다.

[0619] 수득된 슬리리는 0 ± 4°C에서 3.5 내지 4.5 시간 동안 냉각하고 이 온도에서 10 내지 15시간 동안 교반한다. 이어서 슬리리는 여과 건조기에 옮기고 고체를 질소 압력하에 여과한다.

[0620] 케이크는 아세톤으로 두번(2.2kg) 세척하고, 질소로 펴징하고 교반하면서 진공(P< 50 mmHg) 및 승온(T=40°C)하에 건조시킨다.

[0621] 실시예 1의 논의:

[0622] 실시예 1 라퀴니모드 나트륨의 파일럿 규모 방법은 미국특허 제7,884,208호의 실시예 15를 기본으로 하였다. 출발물질은 낮은 25 입자크기(d(0.1) = 1-2 μ d(0.5) = 6-11 μ ; d(0.9) = 20-35 μ)를 갖는 미정제 라퀴니모드 나트륨이었으며 또한 응집된 고체로 보인다. 미국특허 제7,884,208호의 실시예 15는 미국특허 제6,875,869호에 기술된 방법에 따라 제조된 25.0g의 라퀴니모드 나트륨 (실험실 규모)를 포함한다. 실시예 15에서, 25.0g의 라퀴니모드 나트륨은 라퀴니모드 나트륨의 수용액 중에 용해한 다음, 2.14 v/w의 부피비를 갖는 농축용액으로 교반하면서 진공하에 증발시킨다. 수득된 잔사는 파종하여 결정화를 유도한 다음 항-용매(아세톤)으로 처리한다.

[0623] 변형된 파일럿 규모 방법은 실시예 15로부터 100배 규모 이상인 2.5 kg의 라퀴니모드 나트륨으로 수행하였다. 추가로, 변형된 파일럿 방법은 미국특허 제7,884,208호의 실시예 15의 실험실 규모 방법과 현저한 차이를 가졌다. 구체적으로, 실험실 규모의 증발은 교반 없이 회전식 증발기 내의 등근 바닥 플라스크 속에서

수행하였으며, 한편 파일럿 규모의 증발은 교반하면서 반응기에서 수행하였다. 파일럿 규모로, 증발 잔사는 격렬하게 교반하고, 액체는 반응기 벽에 스플래시하고 고체 침착이 형성되고 결정화는 자발적이었다. 실험실 규모로, 준안정성 용액은 2.1 내지 2.2 v/w의 부피 비로 농축할 수 있었으며, 이 지점에서 결정화는 발생하지 않았고 핵형성은 파종(seeding)에 의해 조절하였다. 파일럿 규모로, 조건 및 농도는 자발 결정화가 발생하도록 하는 것이었으며, 즉 결정화는 파종 없이 유발되었다.

[0624] 놀랍게도, 파일럿 배치는 미국특허 제7,884,208호의 실시예 15에 기초하여 예상된 특정 크기 분포를 갖는 라퀴니모드 나트륨 입자에서 생기지 않았다. 대신에, 출원인들은 예기치 않게도 파일럿 배치가 (i) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상이 40 마이크론 미만의 크기를 가지며, (ii) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 미만하의 크기를 가지며, (iii) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 10% 이상이 5 마이크론 미만의 크기를 갖는 재결정화된 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물에서 생성되었다는 것을 밝혀냈다. 2개이 상이한 방법으로부터 기인하는 특정 크기 분포의 비교는 표 4에 나타낸다.

표 4

Malvern에 의한 PSD	실험실 규모		변형된 파일럿 규모	
	25 g 배치	2.5 kg 배치	파일럿 규모 배치 A	파일럿 규모 배치 B
미국특허 제 7,884,208 호의 실시예 15				
d(0.1) um	6.1	3.3	4.1	
d(0.5) um	21.2	12.9	13.5	
D(0.9) um	51.8	33.8	33.9	
외관	백색 자유 유동성 분말	백색 자유 유동성 분말	백색 자유 유동성 분말	

[0625]

[0626] 미국특허 제7,884,208호의 방법 및 상기 실시예 1의 방법은 각각 상이한 생성물을 생산하며 또한 동일한 방법이 아니다. 미국특허 제7,884,208호의 방법에 대한 출원인들의 파일럿 규모 형식은 선행기술과 실질적으로 상이한 조건을 초래하였으며 또한 표 4에 나타낸 바와 같은 더 작은 입자 크기를 갖는 실질적으로 상이한 생성물을 초래하였다.

[0627] 라퀴니모드 Na는 강력한 의약물질이기 때문에, 작은 입자크기는 API에 대해 유리하다. 감소된 입자크기를 갖는 비응집된 라퀴니모드 나트륨 결정의 형성은 의약 제품의 더 양호한 균일성을 제공하고 밀링 또는 비-럼핑(non-lumping) 조작을 피할 수 있었다. 수득된 물질, 즉 미정제 라퀴니모드 나트륨은 응집된 고체로 보인다. 재결정화된 생성물은 자유 유동성 분말이다. 작은 입자들을 갖는 분말은 더 강력한 응집 경향을 가진다. 슬러리-슬러리 재결정화에 의해 생산된 미정제 라퀴니모드(즉, 미국특허 제6,077,851호의 방법)은 작은 입자를 갖는 분말을 생산하며 또한 매우 응집된다. 변형된 방법은 낮은 입자크기를 갖는 입자들을 생산하며 또한 자유 유동성이다.

[0628] 목적은 작은 실험실, 파일럿 및 상업적 규모로 결정 크기, PSD 및 낮은 응집을 제공하는 대규모 실현가능한 결정화 절차이었다. 바람직한 PSD 프로파일은 다음과 같았다: $d(0.1) < 5\mu\text{m}$, $d(0.5) < 15\mu\text{m}$ 및 $d(0.9) < 40\mu\text{m}$. 이 방법은 아세톤 첨가 전에 수성상에서 개시되는 자발 결정화를 기본으로 한다. 결정화에 영향을 미치는 중요한 인자는 결정화 용액의 초기 농도이다. 새로운 결정화 절차에서, 증발의 종료에서 물 부피비를 2.14 v/w에서 1.7-1.8 v/w로 감소시켰다. 용액의 더 높은 15 농도는 증발 조작의 종료에서 자발 결정화의 개시를 보장하며 또한 초 포화수준 및 작은 결정 크기를 제공한다.

실시예 2. 라퀴니모드 나트륨의 재결정화 -실험실 규모(실험실 규모 배치 A)

[0630] 라퀴니모드 나트륨의 재결정화는 다음과 같이 실험실 규모(배치 A)로 수행하였다.

[0631] 증발을 포함하는 라퀴니모드 Na 재결정화 단계의 모든 조작은 가열 및 냉각을 위한 교반기, 온도계 및 순환 욕이 장착된 투명 교반 유리 반응기에서 실험실 규모로 수행하였다.

[0632] 25g의 미정제 Na 라퀴니모드 및 275 ml의 탈이온수는 250ml 교반 자켓 유리 반응기내에 넣었다. 혼합물을 교반

하고 70°C까지 가열하고, 고체의 완전한 용해 후에 용액을 종이 여과기를 통해 여과한다. 수득된 투명한 여과물을 순환성 교반조, 교반기, 온도계 및 진공 증류 시스템이 장착된 250ml 자켓 유리 반응기에 넣었다.

[0633] 진공을 적용하고 물을 교반하면서 증류하고, 증발 중의 압력은 38 내지 40 mbar이고 자켓 온도는 55°C이다.

[0634] ca. 2/3 부피의 증류 후 상기 액체 수준 이상의 자발 결정화가 관찰된다.

[0635] 증류는 잔류 부피가 45 ml에 도달할 때까지 계속하고, 그 후 대기압력이 형성되고 배치가 50°C에서 1시간 동안 교반한다. 이 단계에서, 강렬한 결정화가 일어난다.

[0636] 200ml 아세톤을 수득된 슬러리에 1시간 이내로 첨가하고 배치를 50°C에서 1시간 더 교반한다.

[0637] 배치를 1시간 동안 0 내지 5°C로 냉각하고 브흐너 여과기로 여과한다. 고체 케이크를 75ml의 아세톤으로 세척한다.

[0638] 수집된 습윤 생성물 (28.0g)을 50°C에서 진공하에 오븐속에서 일정 중량으로 건조시킨다.

[0639] 건조 생성물 - 23.8g; 결정 수율 - 95.2%

분석

[0641] 현미경 관찰 - 봉 형상의 입자

[0642] Malvern에 의한 입자크기 분포:

[0643] $D(0.1) = 2.3\mu\text{m}$; $D(0.5) = 10.8\mu\text{m}$; $D(0.9) = 32.7\mu\text{m}$

실시예 3 - 라퀴니모드 나트륨의 재결정화 - 실험실 규모(실험실 규모 배치 B)

[0645] 라퀴니모드 나트륨의 재결정화는 다음과 같이 실험실 규모(배치 B)로 수행하였다.

[0646] 증발을 포함하는 라퀴니모드 Na 재결정화 단계의 모든 조작은 가열 및 냉각을 위한 교반기, 온도계 및 순환 조가 장착된 투명 교반 유리 반응기에서 실험실 규모로 수행하였다.

[0647] 25g의 Na 라퀴니모드 조물질 및 275 ml의 탈이온수는 250ml 교반 자켓 유리 반응기내에 넣었다. 혼합물을 교반하고 70°C까지 가열하고, 고체의 완전한 용해 후에 용액을 종이 여과기를 통해 여과한다. 수득된 투명한 여과물을 순환성 교반조, 교반기, 온도계 및 진공 증류 시스템이 장착된 250ml 자켓 유리 반응기에 넣었다. 진공을 적용하고 물을 교반하면서 증류하고, 증발 중의 압력은 38 내지 40 mbar이고 자켓 온도는 55°C이다. 증발 중에 반응벽에 대한 자발 결정화는 잔사 부피가 ca.120ml에 도달하였을 때 관찰된다. 증류는 잔사 부치가 45 ml에 도달하였을 때까지 계속하고, 그 후 대기압력이 형성되고 배치는 50°C에서 1시간 동안 교반한다. 이 단계에서 강렬한 결정화가 일어난다.

[0648] 200ml 아세톤을 수득된 슬러리에 1시간 이내로 첨가하고 배치를 50°C에서 1시간 더 교반한다.

[0649] 배치를 1시간 동안 0 내지 5°C로 냉각하고 브흐너 여과기로 여과한다. 고체 케이크를 75ml의 아세톤으로 세척한다.

[0650] 수집된 습윤 생성물 (27.5g)을 50°C에서 진공하에 오븐속에서 일정 중량으로 건조시킨다.

[0651] 건조 생성물 - 23.65g; 결정 수율 - 94.6%

분석

[0653] 현미경 관찰 - 봉 형상의 입자

[0654] Malvern에 의한 입자크기 분포:

[0655] $D(0.1) = 2.6\mu\text{m}$; $D(0.5) = 12.4\mu\text{m}$; $D(0.9) = 34.3\mu\text{m}$

표 5

실험실 규모 라퀴니모드 Na 결정화 결과

실험실 규모 배치 번호	실험실 규모 배치 A	실험실 규모 배치 B
출발 물질, 조 라퀴니모드 g	25 g	25 g
건조 생성물, g	23.8 g	23.65 g
결정 수율, %	95.2%	94.6%
PSD	D(0.1)μm	2.3
	D(0.5)μm	10.8
		12.4

[0656]

실시예 2 및 실시예 3의 논의:

실시예 2 및 실시예 3의 결과는 표 5에 요약된다. 표 5는 상기 방법이 라퀴니모드 나트륨 결정의 혼합물, 즉 (i) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 90% 이상이 40 마이크론 미만의 크기를 가지며, (ii) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 50% 이상이 15 마이크론 미만의 크기를 가지며, (iii) 라퀴니모드 나트륨 입자들의 총 부피량의 10% 이상이 5 마이크론 미만의 크기를 갖는 재결정화된 라퀴니모드 나트륨 입자들의 혼합물을 확실하게 생산하였다는 것을 보여준다.

실시예 4- 라퀴니모드 나트륨의 재결정화 -생산규모(배치 C, D 및 E)

라퀴니모드 나트륨의 재결정화는 다음과 같이 파일럿 규모(배치 C, D 및 E)로 수행하였다.

생산 규모에서 라퀴니모드 Na의 재결정화는 두개의 250 리터 유리 라이닝 반응기(반응기 I 및 반응기 II)에서 수행하였다. 고체 생성물을 여과하고 20 마이크론 메쉬를 갖는 하스텔로이 C 교반 필터 건조기로 건조시켰다.

배치 크기는 6.5 내지 7.5 kg의 건조 API이다.

미정제 라퀴니모드 Na의 배치는 11 부피의 처리수로 반응기 I에 도입한다. 배치는 고체가 완전히 용해될 때까지 교반하면서 60 내지 73°C로 가열한다.

반응기 I에서 가열 용액을 15 내지 20분 동안 가열 및 교반하면서 0.2μm 여과 시스템을 통해 순환시킨다. 완전한 순환 후 여과용액을 0.2μm 여과기를 통해 반응기 II에 옮긴다. 반응기 I과 여과기는 1.75부피의 처리수로 세척하고 세척액은 반응기 II로 옮긴다.

진공이 형성되고 반응기 II의 용액은 잔류물의 부피가 14 내지 16 리터 (ca. 1.7-1.8 v/w 물/중량 미정제 라퀴니모드 Na 출발물질)에 도달할 때까지 P<45 mmHg 및 재킷 온도 T <65°C에서 증발시킨다. 이 단계에서 자발 결정화가 반응벽에서 개시된다. 그 후 대기압이 형성되고 재킷 온도 40 내지 50°C로 조절한다. 배치를 10분 이상 교반한다.

배치는 45°C에서 추가로 90분 동안 교반하고 7.9 부피의 아세톤을 1.5 내지 2.5 시간 내에 반응기에 첨가한다. 첨가 중에 반응기 온도는 40 내지 50°C로 유지시켰다.

수득된 슬리리를 2 내지 5 시간 동안 0±4°C로 냉각시키고 이 온도에서 10 내지 15시간 동안 교반한다. 이어서 슬리리는 여과 건조기에 옮기고 고체를 질소로 페징하고 교반하면서 진공(P< 50 mmHg) 및 승온(T=35

케이크는 아세톤으로 두번(2 x 10 리터) 세척하고, 질소로 페징하고 교반하면서 진공(P< 50 mmHg) 및 승온(T=35

$\pm 5^{\circ}\text{C}$)하에 건조시킨다.

[0669] 건조 생성물은 방출하고, 분석을 위해 샘플링하고, 포장하였다.

[0670] 대표적인 생산 GMP 배치에 대한 데이터는 표 6에 요약된다. 표 6에 나타낸 PSD 값은 실시예 2 및 실시예 3에 나타낸 실험실 규모 실험의 결과에 잘 따른 것이다.

표 6

생산 규모 라퀴니모드 Na 결정 결과

생산규모 배치 번호	배치 C	배치 D	배치 E
출발물질, 조 라퀴니모드 Na, kg	8.50	8.55	9.45
건조 생성물, kg	7.40	7.30	6.80
결정수율, %	87	82	72
생성물 외관	백색 자유 유동성 분말	백색 자유 유동성 분말	백색 자유 유동성 분말
밸크 밀도, g/ml	0.308	0.288	0.245
탭 밀도, g/ml	0.609	0.609	0.460
PSD	D(0.1)pm	4.1	4.1
	D(0.5)pm	14.0	14.7
	D(0.9)pm	32.0	33.6

[0671]

[0672] 배치 C 및 D는 불순물의 낮은 수준 (표 7) 및 양호한 벌크 및 탭 밀도(표 6)를 가졌다.

[0673] 생산규모 (22 결정화 배치)로 생산된 라퀴니모드 나트륨의 분말 밀도의 분석은 벌크 밀도가 0.237 내지 0.364 g/ml 범위로 변한다는 것을 보여준다. 탭 밀도는 0.432 내지 0.609 g/ml이었다.

[0674] 배치 C 및 D를 분석하는 결과는 표 7 및 표 8에 나타낸다.

표 7

분석 결과

시험	영세		매지 C	매지 D
분석 (HPLC)	98.0-102.0%		99.3%	99.9%
관련 국법	MCQ	NMT 0.15%	LT 0.02%	LT 0.02%
물질 (PLC)	MCQCA	NMT 0.15%	LT 0.03%	LT 0.03%
	MCQEE	NMT 0.10%	LT 0.02%	LT 0.02%
	MCQME	NMT 0.12%	LT 0.02%	LT 0.02%
	5-HIAAQ	NMT 0.10%	LT 0.02%	LT 0.02%
임의의 다른 물질	NMT 0.10%	LT 0.02%	LT 0.02%	LT 0.02%
총 불순물	NMT 1.00%	LT 0.05%	LT 0.05%	LT 0.05%
관련 비극성 물질 (HPLC)	N-에틸아닐린	NMT 0.10%	LT 0.02%	LT 0.02%
	임의의 다른 물질	NMT 0.10%	LT 0.02%	LT 0.02%
	총 불순물	NMT 0.50%	LT 0.02%	LT 0.02%
Des-에틸 라퀴니모드 (D-Et AQ) 함량 (HPLC)	NMT 0.10%	LT 0.1%	LT 0.1%	LT 0.1%
LAQ 함량 (HPLC)	NMT 1.00%	LT 0.2%	LT 0.2%	LT 0.2%
D-에틸말로네이트 함량 (HPLC)	NMT 0.10%	LT 0.05%	LT 0.05%	LT 0.05%
D-에틸슬레이트 함량 (LC-MS)	NMT 1 ppm	LT 1 ppm	LT 1 ppm	LT 1 ppm
포 (K.F. 전량)	NMT 1.5% (w/w)	0.3% (w/w)	0.2% (w/w)	0.2% (w/w)
증금속 (GPC-AES)	NMT 20 ppm	LT 20 ppm	LT 20 ppm	LT 20 ppm
나트륨 함량	5.8-6.4%	6.1%	6.1%	6.1%
진류 용매	에탄올	NMT 5000 ppm	LT 5 ppm	LT 5 ppm
	p-헵탄	NMT 5000 ppm	LT 10 ppm	LT 10 ppm
	n-옥탄	NMT 2000 ppm	LT 10 ppm	LT 10 ppm
	에탄올	NMT 3000 ppm	LT 30 ppm	LT 30 ppm
	아세톤	NMT 5000 ppm	LT 250 ppm	LT 250 ppm
	디옥신	NMT 380 ppm	LT 10 ppm	LT 10 ppm
	DMF	NMT 880 ppm	LT 40 ppm	LT 40 ppm
미생물 시험	총 성존 증기성균수	NMT 1000 CFU/g	LT 10CFU/g	LT 10CFU/g
	균류/효모 및 곰팡이	NMT 100 CFU/g	LT 10CFU/g	LT 10CFU/g
	이 콜라이	이 콜라이의 부존재	부존재	부존재

[0675]

표 8

라퀴니모드 나트륨의 PPM중 금속 불순물

불순물	미국특허 7,884,208 호의 실시예 1 (배치 D)	미국특허 7,884,208 호의 실시예 17	실시예 4 신규 배치 C	실시예 4 신규배치 D
Al	14.0	5.6	1.63	1.13
Ca	165	65	6.3	22
Cr	2.6	<0.5	0.55	<0.26
Cu	2.8	1.3	0.325	<0.26
Fe	31.5	5.8	3.44	3.55
Ni	5.5	<0.5	0.79	0.61
S	466	<1	6.7	3.9
Zn	20.5	7.5	<1	3.15

[0676]

표 9

MCQME으로부터 라퀴니모드의 경제

	증발률질 미정제	재결정화된 생성물
배치번호	미정제	C
외관	응집된 백색 고체	자유 유동성 백색 분말
MCQME, HPLC, %	0.10	N.D.*

*N.D. - 미검출 (<0.02%)

[0677]

[0678] 상이한 확대로 미정제 및 재결정화된 라퀴니모드 Na의 대표적 배치의 현미경 사진은 도 5 내지 8에 나타낸다.

[0679] 실시예 4의 논의:

[0680] 변형된 결정화 절차는 생산규모로 입자크기 분포의 양호한 재생산성을 입증하였다. 증발 잔사 용적의 1.7-1.8 v/w로의 감소 및 자발 결정화의 개시는 바람직한 결정 크기를 제공하였다. 개선된 결정화 절차는 $d(0.9) < 40\mu\text{m}$ 의 수준으로 결정 크기의 감소 및 생산 규모로 입자크기 분포의 양호한 재생산성을 나타낸다.

[0681] 감소된 결정 크기를 갖는 생성물은 응집 경향이 없으며 균질화를 위해 밀링(milling) 또는 디-럼핑(de-lumping)을 필요로 하지 않는다. 슬러리-슬러리 절차에 의해 제조된 유사한 PSD를 갖는 생성물은 응집되며 따라서 제형화에 문제가 있다.

[0682] 변형된 결정화 절차는 또한 바람직한 밀도 및 순도 프로파일을 갖는 라퀴니모드 나트륨을 생기게 한다.

[0683] 개선된 결정화 절차는 또한 유기 불순물 예를 들면 MCQME로부터 효과적인 정제를 제공한다. 표 9에 나타낸 데이터는 라퀴니모드 나트륨의 상업적 규모 배치의 재결정화에 의해 MCQME 불순물의 완전한 제거를 입증한다. 이러한 중간물질은 유전독성능을 가지고 있기 때문에, 검출 불가능한 수준으로 정제되어야 한다. 재결정화 방법은 또한 검출한계 이하의 수준으로 모든 다른 공지된 유기 불순물의 정제를 제공한다.

[0684] 상이한 확대로 미정제 및 재결정화된 라퀴니모드 나트륨의 대표적인 배치의 현미경 사진은 도 5 내지 8에 나타내며 또한 두 생성물의 봉 형태의 형태를 나타낸다. 동시에, 도 5 및 6에 나타낸 미정제물은 도 7 및 8의 재결정화된 "Cryst" 생성물보다 훨씬 더 응집된다.

[0685] 실시예 5 - 라퀴니모드 나트륨의 약학적 조성물의 라퀴니모드 캡슐

[0686] 라퀴니모드 캡슐은 국제출원 공개 WO2007/146248의 실시예 2에 기술된 바와 같은 방법에 따라 제조되며, 이의

전문은 본원에서 참고로 포함된다. WO2007/146248의 실시예 2의 단계들이 수행된다. 각각의 캡슐은 0.6ml의 라퀴니모드와 동등한 0.64 mg의 라퀴니모드 나트륨을 함유한다.

[0687] 캡슐은 라퀴니모드의 량에 대하여 HPLC에 근거하는 명세서 내에 불순물의 정량을 가졌다.

[0688] 캡슐은 1.5% 이하의 수분 함량을 가진다.

[0689] 캡슐화된 약학적 조성물의 용해 프로파일, 함량 균일성 및 잔류용매는 미국 약전 <711> (용해), 미국약적 <905> (균일성), 및 미국 약전 <467>에 부합한다.

[0690] 각각의 캡슐은 90.0 내지 110.0%의 표지량을 함유한다.

[0691] 캡슐은 NMT 10^3 cfu/g의 총 호기성 미생물수(TAMC), NMT 10^2 cfu/g의 총 조합 효모/곰팡이 수(TYMC) 및 1g 중 대장균(Escherichia Coli)의 부존재를 포함한다.

실시예 5의 논의

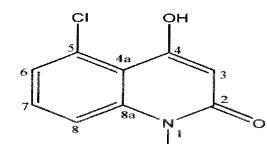
[0693] 실시예 5는 상업적 규모 생산에서 라퀴니모드의 약학적 조성물이 검출불가능한 수준 또는 낮은 수준의 극성 불순물 및 비극성 불순물을 제조할 수 있다는 것을 보여준다.

실시예 6 - 라퀴니모드 나트륨 참조 표준의 제조

[0695] 라퀴니모드 나트륨 일차 참조표준 배치는 라퀴니모드 나트륨 배치의 결정화 후에 물/아세톤 혼합물(1:4.5 w/w)로부터 결정화에 의해 제조되었다. 결정화는 가열하면서 물중에 의약물질 배치를 용해시켜 수행하였다. 투명한 용액은 여과하고 감압하에 공지의 잔사 부피로 농축시켰다. 아세톤을 첨가하고 용액을 냉각하였다. 얻어진 결정을 여과하고, 세척하고 건조시켰다. 이 배치의 크로마토그래피 순도는 100.0%인 것으로 나타냈다. 극성 및 비극성 불순물의 총합은 LT 0.05%이었으며, DELAQ의 함량은 LT 0.1%이었으며, 또한 라퀴니모드산 함량은 LT 0.2%이었다.

실시예 7- MCQ의 제조

[0697] MCQ는 백색 고체이다. MCQ의 분자구조, 화학식 및 분자량은 하기에 제공된다.



[0698] [0699] 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온

[0700] 화학식: C₁₀H₈ClNO₂

[0701] 분자량: 209.629

[0702] MCQ는 다음과 같은 방법으로 제조하였다: MCQCA 및 DMSO는 75°C에서 2시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 물을 첨가하고 침전물을 여과 수집하고, 물로 세척하고, 50°C에서 진공 오븐 속에서 건조시켰다. 참조표준으로 사용하기에 적합한 충분한 순도의 물질을 얻었다.

[0703] MCQ는 이후에 상술되는 바와 같이 NMR, MS, 원소분석 및 FT-IR을 특징으로 한다.

[0704] 핵자기 공명 (NMR) 분광법

[0705] MCQ의 ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 특성화는 브루커 300MHz 기구로 DMSO중에서 수행하였다. 피크 어사인먼트(peak assignments)는 표 10에 요약된다. ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 스펙트럼은 도 9 및 도 10에 각각 나타낸다.

표 10

MCQ의 ^{13}C 및 $^1\text{H-NMR}$ 피크 어사인먼트

	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)	다중도 (Hz) *
N-CH ₃	29.30	3H 3.55	brs
C # 2	161.53	--	--
C # 3	99.57	1H 5.94	brs
C # 4	161.53	--	--
C # 4a	ca. 113.2	--	--
C # 5	ca. 130.5	--	--
C # 6	124.78	1H 7.47	d (8.0)
C # 7	130.93	1H 7.53	t (8.0)
C # 8	114.22	1H 7.29	d (8.0)
C # 8a	142.41	--	--

*brs=넓은 단중선, d=이중선, t=삼중선

[0706]

[0707]

질량분석(MS)

[0708]

MCQ의 질량 스펙트럼은 양이온 모드 (ES^+)에서 일렉트로스프레이 이온화를 이용하여 Q-TOF Micro-TM-MICROMASS (TOF) 질량 분광계로 얻었다. ^{35}Cl 및 ^{37}Cl 를 함유하는 MS 신호 사이의 비는 이들 동위체의 천연 존재도 (약 3:1)에 상응한다. 도 11에 도시된 스펙트럼은 MCQ의 문자량과 일치한다. MCQ의 ES^+ 질량 스펙트럼의 속성은 표 11에 나타낸다.

표 11

MCQ의 ES^+ 질량 스펙트럼이 주요 피크의 속성

m/z	속성
210	[M(^{35}Cl)]+H ⁺
212	[M(^{37}Cl)]-H] ⁻
232	[M(^{35}Cl)]+Na ⁺
234	[M(^{37}Cl)]-Na] ⁻

[0709]

원소분석

[0710]

원소 분석 시험은 Perkin-Elmer 2400 Series II C H N 분석기로 수행하였다. MCQ에 대한 결과는 표 12에 나타낸다. C, H 및 N 중량 퍼센트는 정확하고 $\pm 0.3\%$ 내에서 재현가능하다. 할로겐에 대한 정확도는 $\pm 0.5\%$ 이다.

표 12

MCQ에 대한 원소분석 결과

원소	%C	%H	%N	%Cl
이론치	57.30	3.85	6.68	16.91
실험치	57.31	3.64	6.54	17.41

[0712]

[0713] 적외선 분광법

[0714] MCQ의 FT-IR 스펙트럼은 Nicolet 6700 "Thermo Scientific" FT-IR 장치로 측정하였다. 대표적인 스펙트럼은 도 12에 나타낸다. 벤드 어사인먼트의 요약은 표 13에 제공된다.

표 13

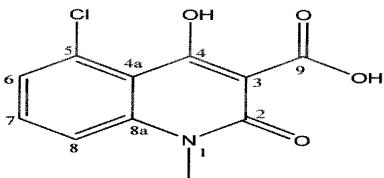
KBr 중 MCQ의 IR 벤트 어사인먼트의 요약

전이에너지 (cm^{-1})	벤드 어사인먼트
702-1280	방향족 C-H 변형진동
1093 및 1135	방향족 C-CI 스트레칭
1164-1280	방향족 C-OH 스트레칭
1164-1413	C-N 스트레칭
1554-1613	방향족 C-C 스트레칭
1449-1613	방향족 C-C 스트레칭
1637	C=O 스트레칭
2890	N-CH ₃ 스트레칭
3450	OH 스트레칭

[0715]

[0716] 실시예 8 - MCQCA의 제조

[0717] MCQCA는 백색 고체이다. MCQCA의 분자 구조, 화학식 및 분자량은 하기에 제공된다.



[0718]

[0719] 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산

[0720] 화학식: C₁₁H₈ClNO₄

[0721] 분자량: 253.639

[0722] MCQCA는 다음과 같은 방법으로 제조하였다:

[0723] 아세트산 중 HCl의 2.8M 용액 중에 MCQEE의 혼합물을 환류 응축기 하에 65°C에서 6 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 2-프로판올로 희석하고 8°C에서 더 냉각하였다. 결정을 여과제거하고 2-프로판올로 세척하고 50°C에서 진공하에 건조시켰다.

[0724] 참조표준으로 사용하기에 적합한 충분한 순도의 물질을 얻었다.

[0725] MCQCA는 하기 상세하는 바와 같이 NMR, MS, 원소분석 및 FT-IR을 특징으로 하였다.

[0726] 헥자기 공명(NMR) 분광법

[0727] MCQCA의 ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 특성화는 Bruker 300 MHz 장치로 D2O+KOH에서 수행하였다. 피크 어사인먼트는 표 14에 요약된다. ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 스펙트럼은 도 13 및 도 14에 각각 나타낸다.

표 14

MCQCA의 ^{13}C 및 $^1\text{H-NMR}$ 피크 어사인먼트

	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)	다중도(Hz) *
N-Cl i.	29.78	3H 3.43	s
C # 2	162.31	-	-
C # 3	113.46	-	-
C#4	176.93	-	-
C # 4 a	119.28	-	-
C # 5	131.56	-	-
C # 6	124.88	1H 7.05	d (8.0)
C#7	129.38	1H 7.21	t (8.0)
C # 8	114.03	1H 7.14	d (8.0)
C # 8 a	141.32	-	-
C#9	169.62	-	-

*d = 이중선, t = 삼중선, s = 일중선

[0728]

질량 분석 (MS)

[0730]

MCQCA의 질량 스펙트럼은 양이온 모드 (ES^+)에서 일렉트로스프레이 이온화를 이용하여 Q-TOF Micro-TM-MICROMASS (TOF) 질량 분광계상에서 얻었다. ^{35}Cl 및 ^{37}Cl 를 함유하는 MS 신호 사이의 비는 이를 동위체의 천연 존재도 (약 3:1)에 상응한다. 도 15에 도시된 스펙트럼은 MCQCA의 분자량과 일치한다. MCQCA의 ES^+ 질량 스펙트럼의 속성은 표 15에 나타낸다.

표 15

MCQCA의 ES^+ 질량 스펙트럼의 주요 피크의 속성

m/z	속성
236	$[\text{M}(^{35}\text{Cl}) \cdot \text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$
238	$[\text{M}(^{37}\text{Cl}) \cdot \text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$
284	$[\text{M}(^{35}\text{Cl}) \cdot \text{H}]^+$
246	$[\text{M}(^{37}\text{Cl}) \cdot \text{H}]^+$
276	$[\text{M}(^{35}\text{Cl}) + \text{Na}]^+$
278	$[\text{M}(^{37}\text{Cl}) + \text{Na}]^+$

[0731]

원소분석

[0732]

원소분석 시험은 Perkin-Elmer 2400 Series II C H N 분석기로 수행하였다. C, H 및 N 중량 퍼센트는 정확하고 $\pm 0.3\%$ 범위내에서 재현가능하다. 할로겐의 정확도는 $\pm 0.5\%$ 이다.

[0733]

MCQCA의 결과는 표 16에 나타낸다.

표 16

MCQCA의 원소분석 결과

원소	%C	%H	%N	%Cl
이론치	52.09	3.18	5.52	13.98
실험치	52.11	3.16	5.56	13.68

[0734]

[0736] 적외선 분광법

[0737] MCQCA의 감쇄 전 반사(ATR) FT-IR 스펙트럼은 Nicolet 6700 "Thermo Scientific" FT-IR 장치로 측정하였다. 대표적인 스펙트럼은 도 16에 나타낸다. 밴드 어사인먼트의 요약은 표 17에 제공된다.

표 17

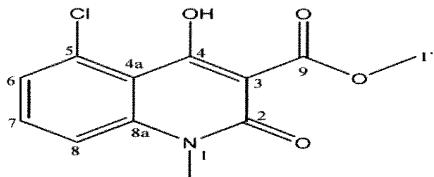
MCQCA의 IR 밴드 어사인먼트의 요약

전이 에너지 (cm^{-1})	밴드 어사인먼트
206-1206	방향족 C-H 면형 진동
1008-1102	방향족 C-Cl 스트레칭
1148-1284	방향족 C-OH 스트레칭
1008-1434	C-N 스트레칭
1571-1678	방향족 C-C 스트레칭
1571-1678	방향족 C-C 스트레칭
1678	C=O 스트레칭
2520	COO-H 스트레칭
3090	방향족 C-H 스트레칭

[0738]

[0739] 실시예 9 - MCQME의 제조

[0740] MCQME는 황색을 띠는 고체이다. MCQME의 분자구조, 화학식 및 분자량은 하기에 제공된다.



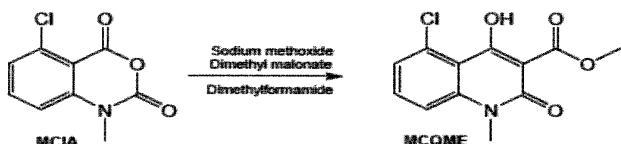
[0741]

[0742] 메틸-5-클로로-4-하드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디하드로퀴놀린-3-카르복실레이트

[0743] 화학식 : $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNO}_4$

[0744] 분자량: 267.665

[0745] MCQME의 제조는 DMF 중 디메틸말로네이트를 소듐 메톡사이드 용액과 반응시켜 소듐 디메틸말로네이트의 형성과 함께 시작하였다. 이어서 중간체 MCIA는 소듐 디메틸말로네이트와 반응시켜 MCQME 나트륨염을 형성시켰다. 마지막으로, MCQME 나트륨염은 MCQME로 산성화시키고, 물로 세척하고 건조시켰다. 다음은 MCQME의 제조에 대한 상세한 설명이다.



[0746]

[0747] DMF (66.5 kg [70.4 리터]), 디메틸말로네이트(9.6 kg [72.7 몰, 8.3 리터]) 및 소듐 메톡사이드(11.5 kg [63.9 몰])의 30% 메탄올 용액을 반응기에 채웠다. 반응 혼합물을 여과하고 82°C 내지 88°C로 가열하고 소듐 디메틸 말로네이트를 형성하기 위하여 이 온도에서 1 1/2 내지 2 1/2 시간 동안 유지시켰다. 이어서 혼합물을 30°C 내지 40°C로 냉각하였다. 진공을 적용하고 반응기 자켓 온도를 메탄올을 증발 제거하기 위하여 점차적으로 가열하였다. 메탄올(12 kg [14.5 리터] 미만 증류물)의 증류 후 진공을 질소로 파괴하고 반응 혼합물을 82°C 내지 88°C로 가열하였다. 이어서 MCIA (8.5kg [40.1 몰])를 반응 혼합물에 점차적으로 첨가하고 DMF (10 kg [10.6리터])로 세척하였다. 반응기 내용물은 75°C 미만으로 냉각하고, 진공을 적용시키고, 반응기 자켓 온도를 점차적으로 올리고 메탄올을 증발시켰다(12 kg [15 리터] 증류물). 진공을 질소로 파괴하고 반응 혼합물을 12°C

내지 35°C로 냉각하였다. 처리수(119Kg)는 반응 온도를 12°C 내지 35°C로 유지시키면서 점차적으로 첨가하고, 이어서 반응 혼합물을 42°C 내지 48°C로 가열하였다. 32% 수성 HCl 용액 (11.1 kg [97.3몰])를 2 내지 3 시간 동안 첨가하고 공급 라인에서 염산용액의 잔류물을 DMF로 세척 제거하였다. 형성된 슬러리는 20°C 내지 30°C로 냉각하고 이 온도에서 30분 이내 유지시켰다.

[0748] 슬러리는 여과기-건조기에 점차적으로 읊겼다. 모액은 슬러리를 압축하여 제거하였다. 처리수 (각 사이클 당 29.8kg)를 여과-건조기에 첨가하여 압축제거하였다. 여과-건조기 내용물을 물로 세척하는 것은 유출 세척액의 pH가 NLT4일 때까지 수행하였다. 생성물을 40°C 내지 50°C (여과 건조기의 자켓 온도)에서 진공하에 건조시켰다.

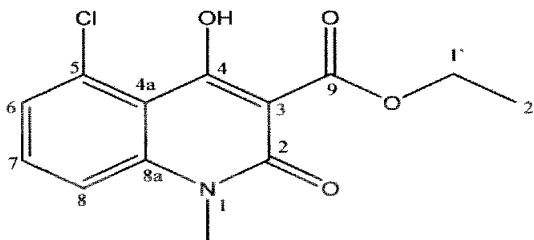
[0749] 진공 건조는 진공-건조기로부터 시료의 LOD가 2.0% 미만이고 수분 함량 (Karl-Fiseher)이 0.5% 이하일 때까지 수행하였다. 그 후 자켓을 20°C 내지 30°C로 냉각하고 건조 MCQME를 버렸다.

[0750] 수율은 62% 내지 87%이다.

[0751] 건조 MCQME는 디리핑하고, 분석하고 방출시켰다.

[0752] 실시예 10 - MCQEE의 제조

[0753] MCQEE은 연한 황색 고체이다. MCQEE의 분자구조, 화학식 및 분자량은 하기에 타낸다.



[0754]

[0755] 에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트

[0756] 화학식 :C₁₃H₁₂C1NO₄

[0757] 분자량: 281.692

[0758] 수소화 나트륨을 DMF 중 MCIA 및 디에틸 말로네이트의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 95°C까지 점차로 가열하고 3.5 시간 동안 교반한 다음, 35°C로 냉각하였다. 반응 혼합물을 물로 퀸칭한 다음 37% HCl로 산성화시켰다. 8°C에서 1 시간 후, 혼합물을 여과하고 물로 세척하고 (모액의 pH가 4.5일 때까지) 40°C에서 진공 오븐으로 건조시켰다. 미정제 생성물을 85°C에서 에탄올 중에 용해한 다음 (빙수 육중에) 서서히 냉각하여 결정화시켰다. 얻어진 결정을 여과하고 에탄올로 세척하고 50°C에서 진공 오븐속에 건조시켰다.

[0759] 참조표준으로 사용하기에 적합한 충분한 순도의 물질을 얻었다.

[0760] MCQEE는 이후에 상술되는 바와 같이 NMR, MS, 원소분석 및 FT-IR을 특징으로 한다.

[0761] 핵자기 공명 (NMR) 분광법

[0762] MCQEE의 ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 특성화는 브루커 300MHz 기구로 CDCl₃중에서 수행하였다. 피크 어사인먼트는 표 18에 요약된다. ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 스펙트럼은 도 17 및 도 18에 각각 나타낸다.

표 18MCQEE의 ^{13}C 및 $^1\text{H-NMR}$ 피크 어사인먼트

	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)	다중도 (Hz) *
N-CH ₃	30.08	3H 3.63	s
C#2	158.76		
C#3	98.18		
C#4	172.99		
C#4a	112.48		
C#5	134.56		
C#6	125.96	1H 7.23	d(8.0)
C#7	133.28	1H 7.48	t(8.0)
C#8	113.29	1H 7.24	d (8.0)
C#8a	143.53		
C#9	172.67		
c# r	62.56	2H 4.51	q (7.0)
C#2'	14.20	3H 1.48	t(7.0)

* d = 이중선, t = 삼중선, s = 일중선, q = 시중선

[0763]

[0764]

질량 분석 (MS)

MCQEE의 질량 스펙트럼은 양이온 모드 (ES^+)에서 일렉트로스프레이 이온화를 이용하여 Q-TOF Micro-TM-MICROMASS (TOF) 질량 분광계상에서 얻었다. ^{35}Cl 및 ^{37}Cl 를 함유하는 MS 신호 사이의 비는 이들 동위체의 천연 존재도 (약 3:1)에 상응한다. 도 19에 도시된 스펙트럼은 MCQEE의 분자량과 일치한다. MCQEE의 ES^+ 질량 스펙트럼의 속성은 표 19에 나타낸다.

표 19MCQEE의 ES^+ 질량 스펙트럼의 주요 피크의 속성

m/z	속성
236	$[\text{M}({}^{35}\text{Cl})-\text{H}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH})]^+$
238	$[\text{M}({}^{37}\text{Cl})-\text{H}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH})]^+$
282	$[\text{M}({}^{35}\text{Cl})-\text{H}]^+$
284	$[\text{M}({}^{37}\text{Cl})-\text{H}]^+$
304	$[\text{M}({}^{35}\text{Cl})-\text{Na}]^+$
306	$[\text{M}({}^{37}\text{Cl})-\text{Na}]^+$

[0766]

원소분석

원소분석 시험은 Perkin-Elmer 2400 Series II C H N 분석기로 수행하였다. C, H 및 N 중량 퍼센트는 정확하고 $\pm 0.3\%$ 범위내에서 재현가능하다. 할로겐의 정확도는 $\pm 0.5\%$ 이다. MCQEE의 결과는 표 20에 나타낸다.

표 20

MCQEE의 원소분석 결과

원소	%C	%AH	%AN	%CI
이론치	55.43	4.29	4.97	12.89
실험치	55.44	4.25	4.87	12.57

[0769]

적외선 분광법

MCQEE의 감쇄 전 반사(ATR) FT-IR 스펙트럼은 Nicolet 6700 "Thermo Scientific" FT-IR 장치로 측정하였다. 대표적인 스펙트럼은 도 20에 나타낸다. 벤드 어사인먼트의 요약은 표 21에 제공된다.

표 21

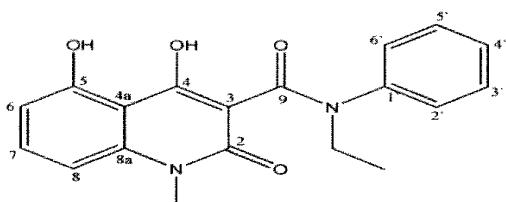
MCQEE의 IR 벤드 어사인먼트의 요약

전이에너지 (cm ⁻¹)	벤드 어사인먼트
676-1213	방향족 C=C 변형진동
1019-1092	C-Cl 스트레칭
1145-1438	X-N 스트레칭
1145-1270	방향족 C-OH 스트레칭
1438-1603	방향족 C=C 스트레칭, 방향족 O=C 스트레칭
1656	C=O 스트레칭

[0772]

실시예 11 - 5-HLAQ의 제조

5-HLAQ는 황백색 고체이다. 5-HLAQ의 문자구조, 화학식 및 분자량은 하기에 타낸다.



[0775]

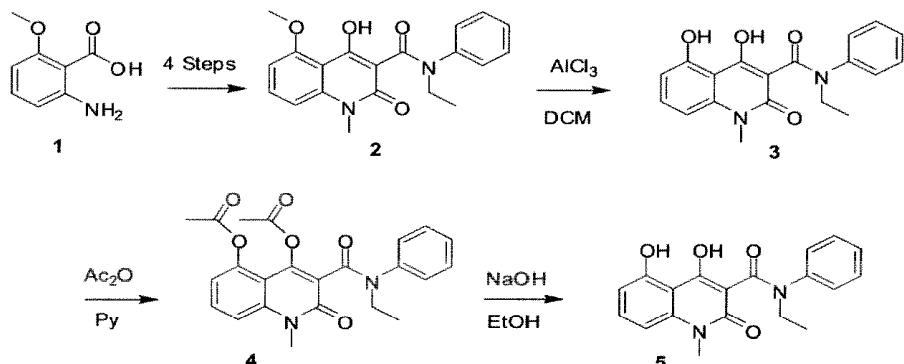
N-에틸-4,5-디하드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디하드록시퀴놀린-3-카르복스아미드

화학식 : C₁₉H₁₈N₂O₄

분자량: 338.357

5-HLAQ는 대부분의 유기 용매 뿐만 아니라 수성 산성 매체 중에서 불안정하다. 따라서 통상 사용되는 방법에 의한 정제는 극히 어렵다. 따라서 물질의 정제는 디-아세테이트 유도체의 형성 후 염기 가수분해, 산 침전 및 신속한 여과에 의해 수행하였다.

[0780] 5-HLAQ는 하기의 나타낸 다단계 절차에 의해 제조하였다.



[0781]

[0782]

합성은 2-아미노-6-메톡시벤조산(화합물 1)로부터 5-MeO-라퀴니모드(화합물 2)의 제조; 2) 5-HLAQ 미정제물(화합물 3)의 제조; 3) 디-아세테이트 라퀴니모드 유도체(화합물 4)를 생산하기 위해서 폐놀기의 아세틸화; 4) 정제된 5-HLAQ (화합물 5)를 생산하기 위해 디-아세테이트의 가수분해를 포함하였다.

[0783]

5-HLAQ의 제조 절차는 다음 단락에서 단계적으로 더욱 기술된다.

[0784] 5-MeO-라퀴니모드(화합물 2)

[0785]

5-MeO-라퀴니모드는 2-아미노-6-메톡시벤조산(화합물 1)로부터 출발하여 4단계 합성 절차에 의해 수득하였다. 이들 4단계는 ACBA로부터 출발하여 라퀴니모드의 제조방법과 동일하다.

[0786] 5-HLAQ 미정제물(화합물 3)

[0787]

5-MeO-라퀴니모드는 디클로로메탄 중에 용해하고 용액을 0 내지 5°C로 냉각하였다. AlCl₃를 첨가하고 반응 혼합물을 0 내지 5°C에서 0.5 시간 동안 교반한 다음 주위 온도에서 7시간 동안 교반하였다. 용액을(수조 중에) 30 °C에서 증발 건조시키고 물을 첨가하였다. 수득된 회색 고체를 여과하고 1N HCl로 세척하고 진공 오븐속에서 30 °C에서 건조시켰다.

[0788] 디-아세테이트-라퀴니모드(화합물 4)

[0789]

아세트산 무수물을 페리딘 중 5-HLAQ 미정제물의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 페리딘을 증발 건조시키고, 오일상 잔사를 디클로로메탄 중에 용해하였다. 유기 용액을 1N HCl로 세척한 다음 수성 세척하였다. 미정제물 2를 실리카 겔(이동상: 디클로로메탄중 1% 메탄올)상에 플래시 크로마토그래피로 정제하였다.

[0790] 5-HLAQ(화합물 5)

[0791]

1N NaOH 용액을 에탄올 중 4의 혼탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40분 동안 교반하고 에탄올을 증발시켰다. 잔사를 5N HCl을 사용하여 pH 1-2로 산성화시켰다. 백색 고체를 여과하고, 물로 세척하고 건조시켰다. 5-HLAQ는 HPLC에 의해 >99% 의 순도를 갖는 백색 고체로서 수득하였다.

[0792]

참조표준으로 사용하기에 적합한 충분한 순도의 물질을 얻었다.

[0793]

5-HLAQ는 이후에 상술되는 바와 같이 NMR, MS, 원소분석 및 FT-IR을 특징으로 한다.

[0794] 핵자기 공명(NMR) 분광법

[0795]

5-HLAQ의 ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 특성화는 브루커 300MHz 기구로 DMSO중에서 수행하였다. 피크 어사인먼트는 표 22에 요약된다. ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 스펙트럼은 도 21 및 도 22에 각각 나타낸다.

표 22

5-HLAQ의 ^{13}C 및 $^1\text{H-NMR}$ 피크 어사인먼트

	^{13}C (ppm)	H (ppm)	다중도 (Hz) *
N-CH ₃	29.09	3H 3.39	brs
C#2	157.95		
C#3	192.85		
C#4	159.65		
C#4a			
C#5	155.20		
C#6	107.79	1H 6.84	d(8.0)
C#7	131.91	1H 7.36	t(8.0)
C#8	106.35	1H 6.61	d(8.0)
C#9	140.47		
C#9	158.79		
N-CH ₂ -CH ₃	42.81	2H 3.76	dq(7)
N-CH ₂ -CH ₃	12.91	3H 1.08	t(7)
C#1	141.59		--
C#276*	126.84	1H 7.3	m
C#375*	128.46	1H 7.3	m
C#4*	127.31	1H 7.18	m

* brs = 넓은 단중선, d = 이중선, t = 삼중선, s = 단중선, m = 다중선, dq = 이중시중선 et

[0796]

질량 분석 (MS)

[0798] 5-HLAQ의 질량 스펙트럼은 양이온 모드 (ES^+)에서 일렉트로스프레이 이온화를 이용하여 Q-TOF Micro-TM-MICROMASS (TOF) 질량 분광계상에서 얻었다.

[0799] 도 23에 도시된 스펙트럼은 5-HLAQ의 분자량과 일치한다. 5-HLAQ의 ES^+ 질량 스펙트럼의 속성은 하기 표 23에 나타낸다.

표 23

5-HLAQ의 ES^+ 질량 스펙트럼의 주요 피크의 속성

m/z	속성
339	$[\text{M} \cdot \text{H}]^+$
361	$[\text{M} \cdot \text{Na}]^+$

[0800]

원소분석

[0801] 원소분석 시험은 Perkin-Elmer 2400 Series II C H N 분석기로 수행하였다. C, H 및 N 중량 퍼센트는 정확하고 $\pm 0.3\%$ 범위내에서 재현가능하다. 할로겐의 정확도는 $\pm 0.5\%$ 이다. 5-HLAQ의 결과는 표 24에 나타낸다.

표 24

5-HLAQ의 원소분석 결과

원소	%C	%H	%N
O 총치	67.44	5.36	3.28
실험치	67.05	5.06	3.07

[0803]

[0804] 적외선 분광법

[0805]

5-HLAQ의 감쇄 전 반사(ATR) FT-IR 스펙트럼은 Nicolet 6700 "Thermo Scientific" FT-IR 장치로 측정하였다. 대표적인 스펙트럼은 도 24에 나타낸다. 밴드 어사인먼트의 요약은 표 25에 제공된다.

표 25

5-HLAQ의 IR 밴드 어사인먼트의 요약

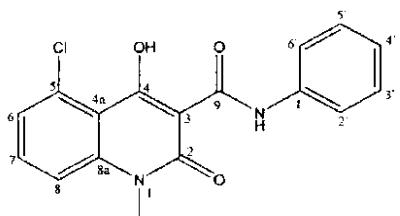
전이 에너지	밴드 어사인먼트
686-1257	방향족 C=O 변형진동
1019-1416	C-N 스트레칭
1157-1249	방향족 C-OH 스트리칭
1586-1631	방향족 C-C 스트레칭, 방향족 C=C 스트리칭
1659	C=O 스트레칭

[0806]

[0807] 실시예 12- DELAQ의 제조

[0808]

DELAQ는 담황색 고체이다. DELAQ의 문자구조, 화학식 및 분자량은 하기에 나타낸다:



[0809]

5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드

화학식 :C₁₇H₁₃ClN₂O₃

분자량: 328.750

DELAQ는 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

[0814]

MCQME, n-헵탄, n-옥산 및 아닐린의 혼합물을 자켓 반응기에서 T_j =135°C로 가열하고 휘발물을 3시간 동안 중류시켰다. 중류를 정지하고 추가 10 부분의 n-헵탄과 아닐린을 혼합물에 첨가하였다. 중류는 T_j =135°C에서 추가 2 시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 n-헵탄을 첨가하였다. 형성된 결정성 고체를 여과수집하고 n-헵탄으로 세척하였다. 습윤 물질을 50°C에서 진공하에 건조시켰다.

[0815]

참조표준으로 사용하기에 적합한 충분한 순도의 물질을 얻었다.

- [0816] DELAQ는 이후에 상술되는 바와 같이 NMR, MS, 원소분석 및 FT-IR을 특징으로 한다.
- [0817] 핵자기 공명 (NMR) 분광법
- [0818] DELAQ의 ^1H -NMR 및 ^{13}C -NMR 특성화는 브루커 300MHz 기구로 CDCl_3 중에서 수행하였다. 피크 어사인먼트는 표 26에 요약된다. ^1H -NMR 및 ^{13}C -NMR 스펙트럼은 도 25 및 도 26에 각각 나타낸다.

표 26

DELAQ의 ^{13}C 및 ^1H -NMR 피크 어사인먼트

	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)	다중도(Hz) *
N-CH ₃	30.23	3H 3.68	s
NH		12.57	brs
C#2	162.09		
C#3	96.84		
C#4	173.81		
C#4a	113.50		
C#5	134.51		
C#6	126.61	1H 7.27	m
C#7	132.89	1H 7.47	m
C#8	113.81	1H 7.27	m
G#8a	142.08		
C#9	169.61		
C#1'	137.01		
C#276	121.29	1H 7.65	m
C#375	129.02	1H 7.36	m
C#4'	124.95	1H 7.17	m

*brs = 넓은 단중선, s = 단중선, m = 다중선

[0819]

질량 분석 (MS)

- [0820] 질량 분석 (MS)
- [0821] DELAQ의 질량 스펙트럼은 양이온 모드 (ES^+)에서 일렉트로스프레이 이온화를 이용하여 Q-TOF Micro-TM-MICROMASS (TOF) 질량 분광계상에서 얻었다. ^{35}Cl 및 ^{37}Cl 를 함유하는 MS 신호 사이의 비는 이들 동위체의 천연 존재도 (약 3:1)에 상응한다. 도 27에 도시된 스펙트럼은 DELAQ의 분자량과 일치한다. DELAQ의 ES^+ 질량 스펙트럼의 속성은 표 27에 나타낸다.

표 27

DELAQ의 ES^+ 질량 스펙트럼의 주요 피크의 속성

m/z	속성
236	$[\text{M}(\text{Cl}) \cdot \text{H}-(\text{CH}_3\text{MPb})]^+$
238	$[\text{M}(\text{Cl}) \cdot \text{H}-(\text{CH}_3)-\text{Ph}]^+$
329	$[\text{M}(\text{Cl}) \cdot \text{H}]^+$
331	$[\text{M}(\text{Cl}) \cdot \text{H}]^+$

[0822]

[0823] 원소분석

[0824] 원소분석 시험은 Perkin-Elmer 2400 Series II C H N 분석기로 수행하였다. C, H 및 N 중량 퍼센트는 정확하고 ±0.3% 범위내에서 재현가능하다. 할로겐의 정확도는 ± 0.5%이다. DELAQ의 결과는 표 28에 나타낸다.

표 28

DELAQ의 원소분석 결과

원소	%C	%H	%N	%Cl
이론치	62.11	3.09	8.52	10.78
실현치	61.90	3.38	8.35	10.98

[0825]

적외선 분광법

[0827] DELAQ의 감쇄 전 반사(ATR) FT-IR 스펙트럼은 Nicolet 6700 "Thermo Scientific" FT-IR 장치로 측정하였다. 대표적인 스펙트럼은 도 28에 나타낸다. 밴드 어시인먼트의 요약은 표 29에 제공된다.

표 29

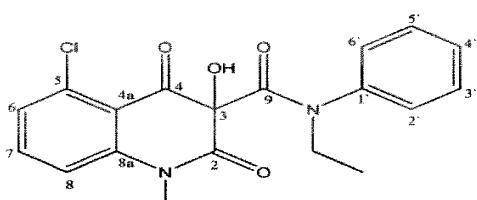
KBr 중 DELAQ의 IR 밴드 어시인먼트의 요약

전이 에너지	밴드 어시인먼트
686-1293	방향족 C-H 변형 진동
735-833	N-H 범형 진동
1077-1089	C-Cl 스트레칭
1203-1449	C-N 스트레칭
1203	방향족 C-OH 스트레칭
1489-1620	방향족 C-C 스트레칭, 방향족 C=C 스트레칭
1659	C=O 스트레칭
2951	COOH 스트레칭

[0828]

실시 예 13- 3-HLAQ의 제조

[0830] 3-HLAQ는 황색 고체이다. 3-HLAQ의 화학구조, 화학식 및 분자량은 하기에 나타낸다.



[0831]

[0832] 5-클로로-N-에틸-3-하이드록시-1-메틸-2,4-디옥소-N-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-카르복스아미드

[0833] 화학식 : C₁₉H₁₇C₁N₂O₄

[0834] 분자량: 372.802

[0835] 3-HLAQ는 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

[0836] 물 중에 라퀴니모드 나트륨의 용액을 물 중의 디소듐 하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트 및 옥손 (2KHSO₅KHSO₄K₂SO₄)의 용액에 적가하였다. 10% NaOH는 pH가 8.0일 때까지 첨가하였다. 용액은 실온에서 30분 동안 혼합하였다. 얻어진 고체는 여과하고, 물로 세척하고 50°C에서 진공 오븐속에 건조시켰다. 미정제 생성물을

에틸 아세테이트 및 n-헵타 혼합물로부터 2번 재결정화시켰다. 각 회마다 생성물은 혼합물을 10°C로 냉각한 다음 1시간 교반함으로써 분리하였다. 얻어진 결정은 여과 제거하고, n-헵탄으로 세척하고 50°C에서 진공 오븐속에 건조시켰다.

[0837] 참조표준으로 사용하기에 적합한 충분한 순도의 물질을 얻었다.

[0838] 3-HLAQ는 이후에 상술되는 바와 같이 NMR, MS, 원소분석 및 FT-IR을 특징으로 한다.

[0839] 핵자기 공명 (NMR) 분광법

[0840] 3-HLAQ의 ^1H -NMR 및 ^{13}C -NMR 특성화는 브루커 300MHz 기구로 CDCl_3 중에서 수행하였다. 피크 어사인먼트는 표 30에 요약된다. ^1H -NMR 및 ^{13}C -NMR 스펙트럼은 도 29 및 도 30에 각각 나타낸다.

표 30

3-HLAQ의 ^{13}C 및 ^1H -NMR 피크 어사인먼트

	^{13}C (ppm)	^1H (ppm)	다중도 (Hz)*
N-CH ₃	30.56	3H 3.21	s
C # 2	165.45	--	--
C # 3	77.92	--	br
C # 4	183.90	--	br
C # 4a	136.16	--	br
C # 5	ca. 131.6	--	--
C # 6	126.75	1H 7.14	d (8.0)
C # 7	134.90	1H 7.35	t (8.0)
C # 8	113.78	1H 6.84	d (8.0)
C # 8a	144.51	--	--
C # 9	167.87	--	--
N-CH ₂ -CH ₃	46.96	2H 3.79	q (6.0)
N-CH ₂ -CH ₃	12.55	3H 1.16	br (6.0)
C # 1	{37.19	--	br
C # 2/6'	131.62	1H 7.07-7.15	m
C # 3/5'	128.91	1H 7.07-7.15	m
C # 4'	129.11	1H 7.07-7.15	m

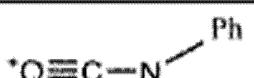
*d=이중선, t=삼중선, s=단중선, m=다중선, q=사중선, br=넓은 삼중선

[0841] 질량 분석 (MS)

[0842] 3-HLAQ의 질량 스펙트럼은 양이온 모드(ES^+)에서 일렉트로스프레이 이온화를 이용하여 Q-TOF Micro-TM-MICROMASS (TOF) 질량 분광계상에서 얻었다. ^{35}Cl 및 ^{37}Cl 를 함유하는 MS 신호 사이의 비는 이들 동위체의 천연 존재비 (약 3:1)에 상응한다. 도 31에 도시된 스펙트럼은 3-HLAQ의 분자량과 일치한다. 3-HLAQ의 ES^+ 질량 스펙트럼의 속성은 표 31에 나타낸다.

표 31

3-HLAQ의 ES⁺ 질량 스펙트럼의 주요 피크의 속성

m/z	속성
120	
148	
373	$[M(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$
376	$[M(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$
395	$[M(^{36}\text{Cl})+\text{Na}]^+$
397	$[M(^{37}\text{Cl})+\text{Na}]^+$

[0844]

원소분석

원소분석 시험은 Perkin-Elmer 2400 Series II C H N 분석기로 수행하였다. C, H 및 N 중량 퍼센트는 정확하고 $\pm 0.3\%$ 범위내에서 재현가능하다. 할로겐의 정확도는 $\pm 0.5\%$ 이다. 3-HLAQ의 결과는 표 32에 나타낸다.

표 32

3-HLAQ의 원소분석 결과

원소	%C	%H	%N	%Cl
이론치	61.21	4.60	7.51	9.51
실험치	61.09	4.68	7.38	9.30

[0847]

적외선 분광법

3-HLAQ의 감쇄 전 반사(ATR) FT-IR 스펙트럼은 Nicolet 6700 "Thermo Scientific" FT-IR 장치로 측정하였다. 대표적인 스펙트럼은 도 32에 나타낸다. 밴드 어사인먼트의 요약은 표 33에 제공된다.

표 33

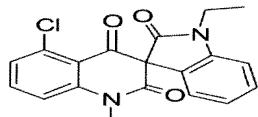
3-HLAQ의 IR 밴드 어사인먼트의 요약

진이 에너지 (cm ⁻¹)	밴드 어사인먼트
794-1244	방향족 C-H 변형 진동
1035-1116	C-CI 스트레칭,
1061-1417	C-N 스트레칭
1458-1480	CH ₂ 평행 진동
1583	방향족 C=C 스트레칭, 방향족 C=C 스트레칭
1663-1693	O=O 스트레칭
2970	N-CH ₂ 중 C-H 스트레칭

[0850]

[0851] 실시예 14- SPIRO-LAQ의 제조

[0852] SPIRO-LAQ는 백색 분말이다. SPIRO-LAQ의 분자구조, 화학식 및 분자량은 하기에 나타낸다.



[0853] [0854] 1H,3H-스페로[5-클로로-1-메틸퀴놀린-2,4-디온-3,3'-[1]에틸인돌린-[2]-온]

[0855] 화학식 : C₁₉H₁₅C₁N₂O₃

[0856] 분자량: 354.787

[0857] SPIRO-LAQ는 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

[0858] 물 중에 라퀴니모드 나트륨(자유산), 암모늄 세륨(IV)나트레이트, 에탄올 및 아세트산의 용액을 1시간 동안 혼합하였다. 이어서 침전물을 세척하고 물로 여과한 다음 에탄올로 여과하고 50°C에서 진공 오븐속에 건조시켰다.

[0859] 참조표준으로 사용하기에 적합한 충분한 순도의 물질을 얻었다.

[0860] SPIRO-LAQ는 이후에 상술되는 바와 같이 NMR, MS, 원소분석 및 FT-IR을 특징으로 한다.

[0861] 핵자기 공명 (NMR) 분광법

[0862] SPIRO-LAQ의 ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 특성화는 브루커 300MHz 기구로 DMSO중에서 수행하였다. 피크 어사인먼트는 표 34에 요약된다. ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 스펙트럼은 도 33 및 도 34에 각각 나타낸다.

표 34

SPIRO-LAQ의 ¹³C 및 ¹H-NMR 피크 어사인먼트

	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	다중도(Hz) *
N-CH ₃	30.95	3H 3.44	brs
C # 2	164.10	--	--
C # 3	71.76	--	--
C # 4	185.60	--	--
C # 4a	124.66	--	--
C # 5	133.49	--	--
C # 6	126.13	1H 7.54	d (8.0)
C # 7	136.03	1H 7.74	t (8.0)
C # 8	115.77	1H 7.20	d (8.0)
C # 8a	145.62	--	--
N-CH ₂ -CH ₃	34.90	2H 3.75	q (8.0)
N-CH ₂ -CH ₃	12.40	3H 1.16	t (8.0)
C # 2'	167.40	--	--
C # 3'a	117.83	--	--
C # 4'	124.87	1H 7.20	d (8.0)
C # 5'	122.84	1H 7.38	ddd (8.0,6.5,2.5)
C # 6'	129.84	1H 7.0-7.1	m

*brs=넓은 단중선, d = 이중선, t = 삼중선, s = 단중선, m = 다중선, dd = 이중이중선, ddd=이중이중이중선, q=사중선

[0863]

[0864] 질량 분석 (MS)

[0865] SPIRO-LAQ의 질량 스펙트럼은 양이온 모드(ES^+)에서 일렉트로스프레이 이온화를 이용하여 Q-TOF Micro-TM-MICROMASS (TOF) 질량 분광계상에서 얻었다. ^{35}Cl 및 ^{37}Cl 를 함유하는 MS 신호 사이의 비는 이들 동위체의 천연 존재도 (약 3:1)에 상응한다. 도 35에 도시된 스펙트럼은 SPIRO-LAQ의 분자량과 일치한다. SPIRO-LAQ3-HLAQ의 ES^+ 질량 스펙트럼의 속성은 표 35에 나타낸다.

표 35

SPIRO-LAQ의 ES^+ 질량 스펙트럼의 주요 피크의 속성

m/z	속성
311	$[M(^{35}Cl)+H-(CH_2CH_3)-(CH_3)]^+$
313	$[M(^{37}Cl)+H-(CH_2CH_3)-(CH_3)]^+$
355	$[M(^{35}Cl)+H]^+$
357	$[M(^{37}Cl)+H]^+$

[0866]

원소분석

[0867] 원소분석 시험은 Perkin-Elmer 2400 Series II C H N 분석기로 수행하였다. C, H 및 N 중량 퍼센트는 정확하고 ± 0.3% 범위내에서 재현가능하다. 할로겐의 정확도는 ± 0.5%이다. SPIRO-LAQ의 결과는 표 36에 나타낸다.

표 36

SPIRO-LAQ의 원소분석 결과

원 소	%C	%H	%N	%Cl
이론치	64.32	4.26	7.90	9.99
실험치	64.08	4.22	7.75	10.12

[0869]

적외선 분광법

[0870] SPIRO-LAQ의 감쇄 전 반사(ATR) FT-IR 스펙트럼은 Nicolet 6700 "Thermo Scientific" FT-IR 장치로 측정하였다. 대표적인 스펙트럼은 도 36에 나타낸다. 밴드 어사인먼트의 요약은 표 37에 제공된다.

표 37

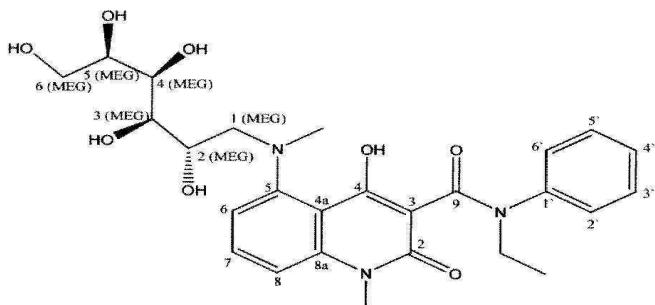
SPIRO-LAQ의 IR 밴드 어사인먼트의 요약

결이 에너지(cm^{-1})	밴드 어사인먼트
687-1244	방향족 C-H 변형 진동
1020-1091	C-Cl 스트레칭
1020-1454	C-N 스트레칭
1153-1278	방향족 C-OH 스트레칭
1582	방향족 C-C 스트레칭, 방향족 C=C 스트레칭
1667-1738	C=O 스트레칭

[0872]

실시예 15 - MEG-LAQ의 제조

MEG-LAQ의 분자 구조, 화학식 및 분자량은 하기에서 제시된다.



[0875]

N-에틸-4-히드록시-1-메틸-5-(2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실아미노)-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드

화학식: $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_8$

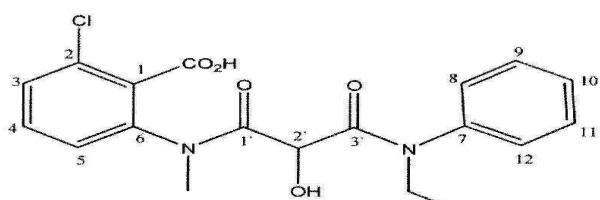
분자량: 515.556

라퀴니모드 냉각 및 메글루민 수용액을 환류시키고, 약 1 달 동안 공기로 버블링 하였다. 수득된 용액을 물로 2 회 희석하고, 농축된 염산을 이용하여, pH를 1~2로 산성화시켰다. 상기 수용액을 여과하고, 클로로포름으로 추출하였다. 그 후, 농축된 수산화 암모늄 용액을 중화될 때까지, 상기 수용액에 첨가 하였다. 상기 용액을 증발시키고, 수득된 갈색 시럽을 메탄올로 세척하였다. 메글루민을 고화시키고, 여과한 후, 메탄올 용액에 실리카겔을 첨가하였다. 상기 용매를 증발시키고, 얻어진 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (이동상 : 디클로로메탄 중 20 % 메탄올)에 의해 정제하였다.

이러한 합성 및 정제는 표준으로 사용하기에 적합한 것으로서, 충분한 순도의 물질을 제공한다.

실시예 16 - BH-3-HLAQ의 제조

BH-3-HLAQ의 분자 구조, 화학식 및 분자량은 하기에서 제시된다.



[0883]

- [0884] 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산
- [0885] 화학식: C₁₉H₁₉CIN₂O₅
- [0886] 분자량: 390.818
- [0887] 1N NaOH 용액을 물 중의 3-HLAQ의 혼탁액에 첨가하였다. 상기 황색 용액을 0.5 시간 동안 교반한 후, 1N HCl 용액을 첨가하였다. 백색 고체를 함유하는 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 상기 혼탁액을 여과하고, 건조 증발시키고, 고체 잔류물을 EPA:물 혼합물 (1:3 75 v/v)의 결정화에 의해 정제하였다. 상기 혼탁액을 0~5°C로 냉각시키고, 1 시간 동안 유지하고, 여과한 후, IPA:물 혼합물 (1:10 v/v)로 세척하였다. 얻어진 백색 고체를 50°C의 진공 오븐에서 건조시켰다.
- [0888] 초기 정량화시, BH-3-HLAQ 표준은 IR, 원소 분석, MS 및 NMR에 의해 상기 분자 구조에 부합하는 것으로 입증되었다. 추가 시험은 건조시 크로마토그래피 순도와 순실을 포함한다.
- [0889] 이러한 합성 및 정제가 표준으로 사용하기에 적합한 충분한 순도의 물질을 제공한다.
- [0890] 구조의 해명을 목적으로, 하기에 도시된 바와 같이, BH-3-HLAQ의 시료를 NMR, MS, 원소 분석 및 FT-IR에 의해 특성화하였다.
- [0891] NMR 분광법
- [0892] BH-3-HLAQ의 ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 특성화를 브루커 300MHz 기구에서, DMSO에서 수행하였다. 피크 할당은 표 38에 요약되어 있다. ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 스펙트럼은 각각 도 37과 도 38에 제시되어 있다.

표 38

BH-3-HLAQ의 ¹³C 및 ¹H-NMR 피크 역사인먼트

	¹³ C (ppm)	¹ H (ppm)	다중도 (Hz) *
CO ₂ H	165.62	--	--
C # 1	130.08	--	--
C # 2	135.13	--	--
C # 3	130.20	1H 7.77	d (3.0)
C # 4	131.66	1H 7.66	t (8.0)
C # 5	129.38	1H 7.19	d (8.0)
C # 6	140.13	--	--
N-CH ₃	37.43	3H 3.09	--
C # 1'	167.55	--	--
C # 2'	68.67	1H 4.25	s
C # 3'	168.93	--	--
NCH ₂ CH ₃	43.43	2H 3.43, 3.38	ABq of q (14.0, 7.0, 2.0)
NCH ₂ CH ₃	12.24	3H 0.86	t (7.0)
C # 7	137.34	--	--
C # 8/12	127.86	2H 6.46	br
C # 9/11	128.93	2H 7.27	m
C # 10	127.80	1H 7.27	m

* s = 일중선, br = 광범위, m = 다중선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선

- [0893]

- [0894] 질량 분광법

- [0895] BH-3-HLAQ의 질량 스펙트럼을 양성 이온 모드 (ES⁺)에서 일렉트로스프레이 이온화를 이용하여, Q-TOF 마이크로-TM-MICROMASS (TOF) 질량 분광계에서 얻었다. 도 39에 제시된 스펙트럼은 BH-3-HLAQ의 분자량과 일치한다. BH-

3-HLAQ의 ES⁺ 질량 스펙트럼의 주요 신호의 속성은 표 39에 제시되어 있다.

표 39

BH-3-HLAQ의 ES⁺ 질량 스펙트럼의 주요 피크의 속성

m/z	속성
391	[M+H] ⁺
413	[M+Na] ⁺

[0896]

FT-IR

BH-3-HLAQ의 감쇠된 총 반사율 (ATR) FT-IR의 스펙트럼을 니콜 6700 "Thermo Scientific" FT-IR 장치로 측정하였다. 도 40은 전형적인 스펙트럼을 보여준다. 밴드 어사인먼트의 요약은 표 40에 제시된다.

표 40

BH-3-HLAQ의 IR 밴드 어사인먼트의 요약

진이 에너지 (cm ⁻¹)	밴드 어사인먼트
703, 732, 769	장향족 C-H 펄펄 진동
1090	방향족 C-CI 스트레칭
1492	방향족 C=C 스트레칭
1536	C-N 스트레칭
1652, 1728	C-O 스트레칭
3081	장향족 C-H 스트레칭
3442	O-H 스트레칭

[0899]

원소 분석

원소 분석을 위한 시험을 Perkin-Elmer 2400 시리즈 II C H N 분석기에서 수행하였다. C, H 및 N 중량 백분율은 정확하고, ± 0.3% 이내까지 재현가능하다. 할로겐에 대한 정확도는 ± 0.5 %이다. BH-3-HLAQ에 대한 결과는 표 41에 제시되어 있다.

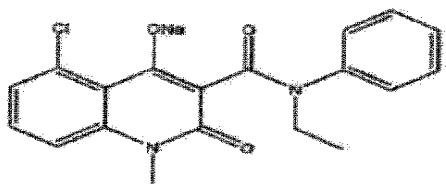
표 41

BH-3-HLAQ의 원소 분석 결과

원 소	%C	%H	%N	%Cl
이론치	58.39	4.90	7.17	9.07
실험치	58.31	4.79	7.15	9.56

[0902]

[0903] 실시예 17 - 라퀴니모드 나트륨 의약제품 물질의 규격



[0904]

[0905]

화학식: $C_{19}H_{16}ClN_2NaO_3$

[0906]

Exact Mass: 378.07

[0907]

분자량: 378.78

[0908]

m/z 378.07 (100.0%), 380.07 (32.0%), 379.08(20.8%), 381.08 (6.9%), 380.08 (2.8%)

[0909]

원소분석: C, 60.25; H, 4.26; Cl, 9.36; N, 7.40; Na, 6.07; O, 12.67

[0910]

라퀴니모드 나트륨은 실온에서, 양질의 밀폐 용기에 저장되어, 빛으로부터 보호되어야 하는 것으로서, 물에 자 유롭게 용해되는 백색 내지 회백색 분말이다.

[0911]

라퀴니모드 나트륨에 대한 규격은 하기와 같다:

표 42

시험	명세
설명	액색 대비 화백색 분말
확인	시료 크로마토그램의 주요 피크의 보유시간은 표준의 것에 해당한다 (실시예 19 참조)
a) HPLC (실시예 19 참조)	
b) 자외선 스펙트럼	투과 스펙트럼은 참조 표준으로서 동일한 파수에서 최소를 나타낸다
c) 자외선 스펙트럼	흡수 스펙트럼은 참조 표준과 동일한 파장에서 최대를 나타낸다
d) 나트륨 확인	부합
LAO-Na의 부식 (HPLC 실시예 19 참조)	95.0~102.0%
관련 물질	MCQ-NMT 0.15%
a) 극성 불순물 (표 43 참조)	MCQCA-NMT 0.15% MCQME-NMT 0.12% 6-HAQ-NMT 0.10% MCQEE-NMT 0.10% 임의의 다른 불순물 - NMT 0.10% 총-NMT 1.00%
b) N-에틸아닐린 및 비극성 불순물(표 43 참조)	N-에틸아닐린 NMT 0.10% 임의의 다른 불순물 - NMT 0.10% 총-NMT 0.50%
c) DELAQ 함량(HPLC)	DELAQ - NMT 0.1%
LAO 함량(HPLC)	NMT 1.0%
디에틸 말로네이트 함량(LC-N3)	NMT 0.1%
디에틸 캘레이트 함량(HPLC)	NMT 1ppm
물 함량 (KF 전량)	NMT 1.5% (w/w)
중금속	NMT 20 ppm
나트륨 함량	5.0~6.4%
용액의 색상	참조용액 BY 보더 더 강력하게 차색되지 않음
자유 염화물	NMT 0.1%
잔류 용매 (GC에 의함)	에탄올 - NMT 5000 ppm n-헵坦 - NMT 5000 ppm n-옥坦 - NMT 2000 ppm 메탄올 - NMT 5000 ppm 아세톤 - NMT 5000 ppm 디옥산 - NMT 300 ppm
자유용액 - DMF (H3 GC에 의함)	NMT 500 ppm
미생물 순도 시험	총 생존 초기성균수 - NMT 10^3 cfu/g 진균/효모 및 품광이 - NMT 10^5 cfu/g 대장균 - 부존균/g

[0912]

MCQME에 있어서, 대안적 규격은 NMT 10% 및 LT 10%이다.

표 43은 방출시 및 안정성 시험 동안, 의약제품 물질의 불순물 수준의 측정을 위해 현재 이용되는 비-약전 분석 방법을 제시한다. 방법 번호와 각 불순물에 대한 검색 및 정량 한계가 또한 나열된다.

표 43**불순물 측정을 위한 분석적 방법**

제거번호	방법	방법 유형	정량화 한계	검출 한계
MCQ	실시예 19	RP-HPLC	0.05%	0.02%
MCQCA	실시예 19	RP-HPLC	0.05%	0.02%
MCQME	실시예 19	RP-HPLC	0.05%	0.02%
S-HLAQ	실시예 19	RP-HPLC	0.05%	0.02%
MCQEE	실시예 19	RP-HPLC	0.05%	0.02%
LAQ	실시예 19	RP-HPLC	0.2%	0.03%
NEA	실시예 20	RP-HPLC	0.06%	0.02%

[0915]

실시예 18 - 라퀴니모드 나트륨 의약제품 생성물의 규격사양

라퀴니모드 의약제품 생성물을 라퀴니모드 나트륨 0.6 mg 캡슐로서 제조하였다. 라퀴니모드 나트륨 (0.6 mg) 캡슐의 규격사양은 하기와 같다:

표 44

방출 및 저장 수명에 대한 설명

시험	사용 ¹	허용기준
설명	R	황백색 불투명 캡 및 바디, 백색 내지 황백색 파립으로 충전된 경질 젤라틴 캡슐 신체에 "0.6mg" 및 캡에 "LAQ" 자인
외관	S	황백색 불투명 캡 및 바디, 백색 내지 회색 파립으로 충전된 경질 젤라틴 캡슐 신체에 "0.6mg" 및 캡에 "LAQ" 자인 균열, 탈색 및 기타 외형적 결점은 관찰되지 않는다
확인	R	HPLC (실시예21): 시료 제조의 크로마토그램에서 주요 피크의 보유 시간은 표준 제조의 크로마토그램의 것에 상응한다
	R	UV스펙트럼: 시료 스펙트럼은 표준의 것과 동일한 최대치를 나타낸다
용해	R+3	표지량의 70%(Q) 이상이 30분내에 용해된다 최근 Ph.Eur. (2.9.3)에 부합
함량 균일성에 의한 투여량 단위의 균일성	R	최근 Ph.Eur. (2.9.40)에 부합
분석	R+3	표지량의 95.0~105.0% (HPLC, 실시예21)
불순물/분해 생성물 측정	R+3	MCQ ² 및 MCQCA ³ 의 합계: NMT 0.5% 5-HLAQ ⁴ : NMT 0.5% 인의의 기타: NMT 0.5% MEG-LAQ ⁵ : NMT 1.0% BH-3-HLAQ ⁶ : NMT 1.0%
물 함량	R	NMT 0.5%
	S	NMT 1.5%
생산 확인 ⁷	R	정확한 색상에 대해 양성
비별균 생성물의 미생물 실험 ⁸	R+3	전체 호기성 미생물 수(TAMC): NMT 10^3 cfu/g 전체 조합된 효모/곰팡이수(TMFC): NMT 10^2 cfu/g 대장균의 부가 g

[0918]

[0919] ¹R = 방출; S = 안정성[0920] ²MCQ: 5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온[0921] ³MCQCA: 5-클로로-4-히드록시-1메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산[0922] ⁴5-HLAQ: N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드[0923] ⁵MEG-LAQ: N-에틸-4-히드록시-1 메틸-5-(메틸(2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)-2-옥소-N-페닐 1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아미드.[0924] ⁶BH-3-HLAQ: 2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산[0925] ⁷주파수 : 파일럿 배치, 최초 3 개의 생성 배치 및 그후 요청에 따라 비정기 검사[0926] ⁸주파수 : 방출의 경우 : 파일럿 배치, 처음 3 개의 생성 배치 및 그 후 매 다섯 번째 배치, 또는 일년에 5 개 미만의 배치가 제조되는 경우, 일년에 적어도 하나의 배치. 안정성의 경우: a) 장기간 시험의 경우, 0 시간 및 매년 및/또는 만료 일자, b) 중간 시험의 경우, 0 시간 및 12 개월, c) 가속 시험의 경우, 0 시간 및 6 개월.

[0927] 완제품의 안정성 프로토콜 패키지 크기는 각 마케팅 용기/폐쇄 및/또는 유니도스 (unidose) 구성 중 가장 큰 것

과 가장 작은 것이었다.

표 45

저장 조건	시험 간격	안전성 배치 회수
장기간 시험 $25 \pm 2^\circ\text{C} / 60 \pm 5\%RH$	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 및 36개 월 및 / 또는 필요일 ⁹	파일럿 배치, 첫번째 3개의 생산 배치, 그후 일년회의 배치 및 필요시 변동
가속 시험 $40 \pm 2^\circ\text{C} / 75 \pm 5\%RH$	0, 1, 2, 3, 및 6개월	파일럿 배치 및 필요시 변동
가속 시험 $40 \pm 2^\circ\text{C} / 75 \pm 5\%RH$	0, 3 및 6개월	첫번째 3개의 생산 배치
중간 시험 ¹⁰ $30 \pm 2^\circ\text{C} / 65 \pm 5\%RH$	0, 3, 6 및 9 개월	파일럿 배치, 첫번째 3개의 생산 배치, 및 필요시 변동

⁹ 검증 배치 및 상업 배치 전용.

¹⁰ 단지 가속 시험 실패의 경우.

[0928]

[0929] 하기 실시예는 방출시 및 안정성 시험 동안, 의약제품 생성물의 불순물 수준의 측정을 위한 비약전 분석 방법을 개시한다. 방법 번호와 각 불순물에 대한 검색 및 정량 한계뿐만 아니라, 해당 검증 번호가 또한 나열된다.

표 46

의약제품 생성물 내의 불순물의 측정을 위한 분석적 방법

메개변수	실시예 번호	방법 유형	정량 한계	검증 한계
MCQ & MCQCA	실시예 21	RP-HPLC	0.1%	0.03%
5-HLAQ	실시예 21	RP-HPLC	0.05%	0.02%
NFAI	실시예 22	RP-HPLC	0.1%	0.03%
3-HLAQ ¹	실시예 22	RP-HPLC	0.1%	0.03%
MEG-LAQ	실시예 23	RP-HPLC	0.2%	0.1%
BH-3-HLAQ	실시예 23	RP-HPLC	0.05%	0.02%

[0930]

[0931] ¹NEA 및 3-HLAQ는, 관찰되지 않으므로, 상업적 규격에서 생략하였다. 초기 안정성 배치에서, 이러한 불순물의 모니터링은 나열된 방법을 사용하여, 안정성 프로그램이 완료 될 때까지 계속 될 것이다.

[0932] 실시예 19 - 라퀴니모드 의약제품 물질 시료에서, MCQ, MCQCA, 5-HLAQ, MCQME 및 MCQEE의 양의 측정 방법.

[0933] 라퀴니모드 나트륨 의약제품 물질을 HPLC로 분석 하였다. MCQ, MCQCA, MCQME, MCQEE 및 5-HLAQ의 양을 하기 HPLC 방법을 사용하여 측정 하였다.

[0934] 1. HPLC 조건

칼럼 및 패킹	Inertsil ODS-3V, 5μm, 4.6x250mm, GL Sciences
가드 칼럼	Opti-Guard C 18, 1mm
검출	240nm 과장의 UV
유동속도	1.5mL/min
주입부피	50 μL
칼럼 온도	40°C
자동 시료기 온도	5°C
수행시간	30분 (표준의 수행시간은 적어도 25 분으로 단축될 수 있다)
이동상	800mL의 암모늄 아세테이트 완충제 1용액, pH7.0; 및 200mL 아세토니트릴, 잘 혼합하고, 탈가스시킨다.
완충액 pH7.0	2000mL 물 중 7.7g의 암모늄 아세테이트를 용해하고 수성 암모니아 및 빙초산으로 pH 7.0 ± 0.05로 조정한다. 0.45μm 막여과기를 사용하여 여과한다
회석제 A	아세토니트릴/물(1:1)
회석제 B	이동상
블랭크 용액	회석제 A/회석제 B(3:7)

[0935] 주석: 필요한 시스템 안정성 파라미터를 달성하기 위해, 유동속도 및 이동상 조성을 조정한다.

[0936] 모든 제조는 불투명 캡이 있는 황색 플라스크에서 수행된다. 제조 즉시, 상기 용액을 냉장고 또는 5 °C로 냉각된 자동 시료 주입기 랙에 배치한다.

[0937] 2. 표준 용액 제조

[0938] 2.1 표준 저장용액 (용액 S)

[0939] 50mL의 부피 플라스크에 라퀴니모드 나트륨 표준 약 15 mg을 정밀하게 평량한다. 회석제 A를 사용하여 부피의 2/3로 회석하고, 냉각된 초음파 욕조에서, 약 2 분 동안 초음파처리한 후, 회석제 A를 사용하여 부피로 회석한다. 표준 저장용액의 농도는 약 300 μg/mL이다. 표준 저장용액은 냉장고에서 한 달 동안 저장 될 수 있다.

[0940] 2.2 분석을 위한 표준 용액 (용액 A)

[0941] 회석제 B (회석 팩터 3.33)를 이용하여, 표준 저장용액 3mL을 10mL로 회석한다. 라퀴니모드 나트륨의 농도는 약 90 μg/mL이다. 냉장고에 보관시, 표준 용액 A는 7 일 동안 사용될 수 있다.

[0942] 2.3 MCQCA 표준 저장용액

[0943] 100mL 부피 플라스크로 약 18mg의 MCQCA 표준을 정밀하게 평량한다. 아세토니트릴을 사용하여 부피로 회석하고, 상기 물질이 완전히 용해될 때까지 초음파 처리한다 - MCQCA 저장용액.

[0944] MCQCA의 농도는 약 180 μg/mL이다.

[0945] MCQCA 표준 저장용액을 새로 제조해야 한다.

[0946] 2.4 불순도 측정을 위한 표준 용액 (용액 I)

[0947] 표준 용액 A 중의 작업 농도의 라퀴니모드에 대하여, 0.1%의 농도의 MCQCA 및 0.2% 농도의 라퀴니모드를 포함하는 회석제 B 용액을 제조한다. 예로서, 하기 절차를 적용한다.

[0948] 100mL 부피 플라스크에, 1.0mL의 MCQCA 표준 저장용액 및 분석을 위한 4.0mL의 라퀴니모드 나트륨 표준 용액 (용액 A)을 옮기고, 회석제 B (중간 회석 용액)를 사용하여 부피로 회석한다.

[0949] 2.5mL의 이 중간 회석액을 50 mL 부피 플라스크에 배치하고, 회석제 B를 사용하여 부피로 채운다.

[0950] 라퀴니모드 표준을 위한 전체 회석 팩터는 MCQCA 2000에 있어서, 1666.67이다.

[0951] 라퀴니모드 나트륨의 농도는 약 0.18 μg/mL (0.2%)이다.

[0952] MCQCA의 농도는 약 $0.09 \mu\text{g/mL}$ (0.1%, QL 수준)이다.

[0953] 표준 용액 I는 냉장고 보관시, 24 시간 동안 사용될 수 있다.

3. 분해 용액 제조

3.1 혼합 용액

[0956] 희석제 A에서 하기 불순물의 용액을 제조한다:

약어	전체 명칭
MCQ	5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(1H)-온
MCQCA	5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산
MCQME	메틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트
S-HAQ	N-에틸-4,5-디히드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복스아이드
MCQFE	에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트)

[0957]

[0958] 혼합 용액은 하기와 같이 제조할 수 있다:

[0959] 약 3mg의 각각의 불순물을 100mL 부피 플라스크에 평량하고, 용해시킨 후, 희석제 A - 혼합 용액을 사용하여 부피로 희석한다. 상기 혼합 용액의 각 불순물의 농도는 약 $30 \mu\text{g/mL}$ 이다. 상기 혼합 용액은 공지의 불순물의 정확한 보유시간의 결정을 위해서만 사용되고, 약 -20°C 에서 저장시, 최장 4 개월까지 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 새로 제조된 혼합 용액을 분취량으로 분할하여, 약 -20°C 에 즉시 저장한다. 해동 후, 분취량은 다시 냉동하지 않아야 한다.

3.2 분해 용액

[0961] 10mL 부피 플라스크에, 3mL의 표준 저장용액 (용액 S) 및 0.3mL의 상기 혼합 용액을 옮기고, 희석제 B를 사용하여 부피로 희석한다. 라퀴니모드 나트륨 형태의 농도는 약 $90 \mu\text{g/mL}$ 이다. 각 불순물의 농도는 약 $0.9 \mu\text{g/mL}$ (라퀴니모드 나트륨에 대해 1%)이다. 분해 용액은 냉장고에 저장시, 9일 동안 사용할 수 있다.

4. 시료 제조

[0963] 약 15mg의 라퀴니모드 나트륨 Cryst 또는 DS를 50mL 부피 플라스크로 정확하게 평량한다. 희석제 A를 사용하여 최대 2/3의 부피로 희석하고, 냉각 초음파 욕조에서, 약 2 분 동안 초음파 처리한 후, 희석제 A - 시료 저장용액을 사용하여 부피로 희석한다.

[0964] 3mL의 상기 시료 저장용액을 희석제 B - 작업 시료 용액 (희석 팩터 3.33)을 사용하여 10mL로 희석한다.

[0965] 라퀴니모드 나트륨의 농도는 약 $90 \mu\text{g/mL}$ 이다.

[0966] 상기 시료는 제조 후 최장 24 시간 이내에 분석해야 한다.

5. 절차

[0968] 관련 SOP에 따라, 분해 용액, 블랭크, 분석용 표준 용액 및 IDD, 라퀴니모드 시료 용액을 주입한다.

6. 시스템 안정성 시험

6.1 분해 시험

[0971] 1. 라퀴니모드 피크의 대표적인 보유시간은 15.5 ± 2.0 분이다.

[0972] 2. 라퀴니모드 피크를 위한 테일링 팩터는 2.0 이하이다.

[0973] 3. 피크 사이의 NLT 2의 분해 팩터가 성취되어야 한다.

[0974] 4. 명시된 불순물 피크의 대표적인 RRT는 하기와 같아야 한다:

불순물	대표적 RRT
MCQME	0.33 - 0.38
MCQ	0.49 - 0.58
MCQFE	0.56 - 0.65
MCQCA	0.72 - 0.88
S-HAQ	1.2 - 1.4*

[0975]

- [0976] * 5-HLAQ의 보유시간은 23 분 이하이어야 한다.
- [0977] 6.2 시스템 적합성 시험
- [0978] 관련 SOP에 따라, 시스템 적합성을 시험하기 위하여 IDD 및 분석용 라퀴니모드 표준을 평가한다.
- [0979] 용액 I중 MCQCA는 시스템의 민감성을 시험하기 위해 사용된다. 6개의 Std 1 주사의 영역 뿐만 아니라 Std 1과 Std 2 사이의 차이의 RSD는 NMT 20%이어야 한다.
- [0980] 7. 보유시간 (RT)에 의한 확인
- [0981] 시료 크로마토그램에서 얻어진 주요 (라퀴니모드) 피크의 RT는 표준용액에서 얻어진 것과 상응하여야 한다.
- [0982] 8. 계산 및 보고
- [0983] 8.1 라퀴니모드 나트륨의 분석 계산

$$\frac{\text{Area of smp} \times \text{Conc. of std} \times 100}{\text{Area of std (sol A)} \times \text{Conc. of smp}} = \text{라퀴니모드 나트륨의 분석\%}$$

- [0984] 라퀴니모드 산 함량을 제외한 후, 건조 기준에서, 계산된 분석 결과를 보고한다.
- [0985] 8.2 불순물의 평가 및 계산
- [0987] 회석된 라퀴니모드 나트륨 표준 (용액 I)에 대한 계산을 수행한다. MCQME, MCQ, MCQEE, 5-HLAQ 및 공지의 불순물의 정량화 수준은 0.05%이다. MCQME, MCQ, MCQEE, 5-HLAQ 및 공지의 불순물의 검출 수준은 0.02%이다. MCQCA의 보고 수준은 0.10%이다.
- [0988] MCQCA의 검출 수준은 0.03%이다.
- [0989] 라퀴니모드 나트륨 표준 (용액 I) 평균 영역의 10% 미만 영역의 피크를 제거하기 위해, 통합 파라미터를 조정한다.
- [0990] 상응하는 실질 보유시간의 ± 5%에서, 시스템 안정성 크로마토그램의 것을 사용하여, 시료 크로마토그램의 공지의 불순물 피크를 계산한다.
- [0991] 라퀴니모드 나트륨 내의 불순물의 계산:

$$\frac{\text{Area of imp} \times \text{RRF} \times \text{Conc. of std} \times 100}{\text{Area of Laq Na std (Sol I)} \times \text{Conc. of smp}} = \text{라퀴니모드 나트륨의 불순물\%}$$

- [0993] RRF - 하기 비율과 같이 계산된 불순물의 상대 비교 팩터:
- [0994] 라퀴니모드 나트륨 회귀선의 경사 / 불순물 회귀선의 경사
- [0995] 라퀴니모드 나트륨에 대한 상대 반응 팩터 (RRF) 값은 다음과 같다:

불순물	MCQME	MCQ	MCQEE	MCQCA	미지의 불순물/ 분해 생설물
RRF	0.70	0.60	0.80	0.58	1.0

- [0996]
- [0997] 9. 불순물의 보고

[0998] 하기와 같이 불순물을 보고한다:

	결과	보고
MCQME, MCQ, MCQEE, 5-HLAQ	≥ 0.05%	계산 결과
	< 0.05%	< 0.05%
	< 0.02% (or ND)	< 0.02%
MCQCA	≥ 0.10%	계산 결과
	< 0.10%	< 0.10%
	< 0.03% (or ND)	< 0.03%
미지의 불순물	≥ 0.05%	계산 결과
	< 0.05%	< 0.05%
	< 0.02% (or ND)	보고되지 않음
총계	변이체 1	계산 결과의 합계
	변이체 2	< 0.10%
	변이체 3	< 0.05%
	변이체 4	< 0.03%

[0999]

[1000] *공지의 불순물은 검출되지 않은 경우: 임의의 다른 것 < 0.02%.

[1001] 변이체 1 : 적어도 하나의 불순물 ≥ 0.05% 또는 MCQCA ≥ 0.10%

[1002] 변이체 2: 모든 불순물 < 0.05% 및 MCQCA < 0.10%

[1003] 변이체 3: 모든 불순물 < 0.05% 및 MCQCA < 0.03%

[1004] 변이체 4: 모든 불순물 < 0.02% 및 MCQCA < 0.03%

[1005] 도 41은 상기 방법에 따른 분해 시험 크로마토그램을 제시한다.

[1006] 도 41의 시스템 안정성 결과

	명칭	RT	RRT	Area	USP 분해	USP 테일링	Int Type
1	MCQME	5.682	0.37	167799		1.1	BB
2	MCQ	8.863	0.57	199156	8.8	1.1	BB
3	MCQEE	9.710	0.63	158206	2.1	1.1	BB
4	MCQCA	11.572	0.73	228929	3.8	1.6	BB
5	Laq	15.481		11270800	6.1	1.6	BB
6	5-HLAQ	20.482	1.32	129109	6.6	1.0	BB

[1007]

[1008] 도 42는 상기 방법에 따른 희석제 크로마토그램을 제시한다.

[1009] 도 43은 상기 방법에 따른 대표적 분석용 크로마토그램을 제시한다.

[1010] 도 43의 피크 결과

	명칭	RT	영역	%영역	Int Type
1	Laq	15.598	1278741.7	100.00	BB

[1011]

[1012] 도 44는 상기 방법에 따라 시험된 대표적 불순물용 크로마토그램 시험을 제시한다.

[1013] 도 44의 피크 결과

	명칭	RT	영역	%영역	Int Type
1	Laq	15.598	12790657	100.00	BB

[1014]

[1015] 실시예 20 - 라퀴니모드 의약제품 물질의 시료에서, NEA, 3-HLAQ 및 SPIRO-LAQ의 양의 측정 방법.

[1016] 라퀴니모드 나트륨 의약제품 물질을 HPLC에 의해 분석하였다. 하기 HPLC 방법을 사용하여, NEA, 3-HLAQ 및 SPIRO-LAQ의 양을 측정하였다.

[1017] 1. HPLC 조건

칼럼 및 패킹	Inertsil ODS-3V, 5μm, 4.6x250mm, GL Sciences
가드 칼럼	Opti-Guard C 18, 1mm (추천됨)
검출	240nm 파장의 UV
유동속도	1.5mL/min
주입부피	50 μL
칼럼온도	40 °C
자동 시료기 온도	5 °C
구동 시간	30분 (표준에 대한 구동시간은 적어도 18분으로 단축될 수 있음)
이동상	50% 용액A - 50% 용액 B
용액A	800mL의 암모니아 아세테이트 완충제 용액, pH 7.0; 및 200mL 아세토니트릴, 탑가스
용액B	350mL의 암모니아 아세테이트 완충제 용액, pH 7.0; 및 650mL 아세토니트릴. 자석 교반기로 약 0.5 시간 용액 B를 혼합한 다음 탈가스한다.
완충제 pH7.0	2000mL 물 중 7.7g의 암모늄 아세테이트를 용해하고 수성 암모니아 및 빙초산으로 pH 7.0 ± 0.05로 조정한다. 0.45μm 막여과기를 사용하여 여과한다.
회석제 A	아세토니트릴/물(1:1)
회석제 B	용액 B
주석:	필요한 시스템 안정성 파라미터를 달성하기 위해, 유속, 이동상 조성 및 칼럼 온도를 변화시킬 수 있다

[1018]

[1019]

[1020]

모든 제조는 황색 플라스크에서 수행되어야 한다. 부피 플라스크를 세척한 후, 사용 전에 아세토니트릴로 퍼펫팅할 것이 권장된다. 플라스틱 파스테르 피펫의 사용은 배제되어야 한다.

[1021] 2. 표준 용액 제조

[1022] 2.1 NEA 표준 저장용액

[1023]

약 25 μL (약 25mg)의 N-에틸아닐린 (NEA) 표준을 50mL 부피 플라스크로 정확하게 평량한다. 회석제 A를 사용하여 부피로 회석한다.

[1024]

표준 저장용액의 농도는 약 500 μg/mL이다.

[1025]

NEA 표준 저장용액은 냉장고 저장시 3 주 동안 사용할 수 있다.

[1026] 2.2 NEA 표준 일차 회석 용액

[1027]

0.5 mL의 NEA 표준 저장용액을 회석제 B를 사용하여 50mL로 회석한다.

[1028]

N-에틸아닐린의 농도는 약 5 μg/mL이다.

[1029] 2.3 NEA 작업 표준 용액

[1030]

0.5 mL의 NEA 표준 일차 회석제 용액을 회석제 B (전체 회석 팩터 - 5000)를 사용하여 25mL로 회석한다.

[1031]

N-에틸아닐린의 농도는 약 0.1 (약 0.1%의 작업 농도) μg/mL이다.

[1032]

NEA 표준 저장용액은 냉장고 저장시 4일 동안 사용할 수 있다.

[1033] 3. 분해 용액 제조

[1034] 3.1 라퀴니모드 나트륨 저장용액

[1035]

약 15mg의 라퀴니모드 나트륨 표준을 50mL 부피 플라스크로 정확하게 평량한다. 회석제 A를 사용하여, 최대 부피의 2/3로 회석하고, 냉각 초음파 욕조에서 약 2 분 동안 초음파 처리한 후, 회석제 A를 사용하여 부피로 회석한다.

[1036]

라퀴니모드 저장용액은 냉장고 저장시 1 개월 동안 사용할 수 있다.

[1037] 3.2 SPIRO-LAQ 저장용액

- [1038] 약 2.5mg의 SPIRO-LAQ를 50mL 부피 플라스크로 평량한다. 용해시킨 후, 95% 아세토니트릴 - 5% 물의 혼합물을 사용하여 부피로 희석한다.
- [1039] 3.3 3-HLAQ 저장용액
- [1040] 약 2.5mg의 3-HLAQ를 50mL 부피 플라스크로 평량한다. 용해시킨 후, 95% 아세토니트릴 - 5% 물을 사용하여 부피로 희석한다.
- [1041] 3.4 분해 용액
- [1042] 하기 분취량을 50mL 부피 플라스크로 옮기고, 희석제 B를 사용하여 부피로 희석한다:
- [1043] 15mL의 라퀴니모드 나트륨 저장용액, 1.0mL의 SPIRO-LAQ 저장용액, 1.0mL의 3-HLAQ 저장용액 및 0.1mL의 NEA 표준 저장용액.
- [1044] 라퀴니모드 나트륨의 농도는 약 90 $\mu\text{g/mL}$ 이다.
- [1045] NEA, SPIRO-LAQ 및 3-HLAQ의 농도는 약 1 $\mu\text{g/mL}$ (1%)이다.
- [1046] 상기 분해 용액은 라퀴니모드, NEA, 3-HLAQ 및 SPIRO-LAQ의 보유시간의 측정에만 사용하고, -20°C에서 저장시, 38일 동안 사용할 수 있었다. 이러한 목적을 위해, 새로 제조한 분해 용액은 분취량으로 분할하여야 하고, 즉시 -20°C에 저장하여야 한다. 해동 후, 상기 용액 분취량은 다시 냉동해서는 안된다.
- [1047] 주입 전 해동 후 분해 용액을 활발하게 혼합한다.
- [1048] 해동 후, 상기 분해 용액은 냉장고 저장시 4일 동안 사용할 수 있다.
- [1049] 4. 시료 용액 제조
- [1050] 약 15mg의 라퀴니모드 나트륨 Cryst 또는 DS를 50mL 부피 플라스크로 정확하게 평량한다. 희석제 B를 사용하여 최대 부피의 2/3로 희석하고, 물질이 완전히 용해될 때까지, 초음파 처리한 후, 희석제 B - 시료 저장용액를 사용하여 부피로 희석한다.
- [1051] 3mL의 시료 저장용액을 희석제 B (희석 팩터 3.33)를 사용하여 10mL로 희석한다.
- [1052] 라퀴니모드 나트륨의 농도는 약 90 $\mu\text{g/mL}$ 이다.
- [1053] 주석: 제조 직후, 시료 용액을 냉장고 또는 5°C로 냉각된 자동 시료기에 배치한다. 시료는 제조 후 최장 12 시간 이내에 분석해야 한다.
- [1054] 5. 절차
- [1055] 관련 SOP에 따라, 분해 용액, 희석제 B (2 또는 3 회), 표준 및 시료 용액을 주입한다.
- [1056] 6. 시스템 안정성 시험
- [1057] 6.1 분해 시험
- [1058] 대표적 보유시간은 라퀴니모드 피크의 경우, 2.2 ± 0.5 분이다.
- [1059] 대표적 보유시간은 NEA 피크의 경우, 12.2 ± 1.5 분이다.
- [1060] 명시된 불순물 피크의 크로마토그래피 맵핑은 3-HLAQ, NEA 및 SPIRO-LAQ 순서이어야 한다.
- [1061] 피크 쌍 둘 모두에 있어서, NLT 2의 분해가 성취되어야 한다.
- [1062] 6.2 시스템 적합성 시험
- [1063] 관련 SOP에 따라, 시스템 적합성을 시험하기 위해, 표준을 평가한다.
- [1064] 6.3 블랭크
- [1065] 시스템 피크를 검출하기 위해, 희석제 B를 주입한다.
- [1066] 7. 평가 및 계산
- [1067] NEA 및 임의의 다른 불순물의 정량화 한계는 0.06%이다.

[1068] NEA 및 임의의 다른 불순물의 검출 한계는 0.02%이다.

[1069] 표준 영역의 15% 미만의 영역의 피크를 제거하기 위해, 통합 파라미터를 조정한다.

[1070] 0과 라퀴니모드의 RT + 1 분 사이에서 용리된 모든 불순물 피크는 무시한다.

[1071] 하기 방정식에 따라 비극성 불순물의 함량을 계산한다:

$$\frac{\text{Area of imp in smp} \times \text{Conc. of std} \times 100 \times \text{RRF}}{\text{Area of std} \times \text{Conc. of smp}} = \text{불순물 \%}$$

[1072] [1073] 상기 식에서, RRF는 표의 불순물에 대한 NEA의 상대 반응 팩터이다:

불순물 RRF	NEA	3-HLAQ	SPIRO-LAQ	미지의 불순물 1.23
	1.00	1.37	0.92	

[1074]

[1075] 8. 보고 모드

[1076] 결과 보고

결과		보고
NEA, 3-HLAQ or SPIRO-LAQ	≥ 0.06% < 0.06% < 0.02% (or ND)	계산된 결과 < 0.06% < 0.02%
미지의 불순물 (라퀴니모드에 대한 RRT에 의함)	≥ 0.06% < 0.06% < 0.02% (or ND)	계산된 결과 < 0.06% 보고되지 않음
총 합계	≥ 0.06% < 0.06% < 0.02% or ND	계산된 결과의 합계 < 0.06% < 0.02%

[1077]

[1078] *공지의 불순물이 검출되지 않는 경우, 보고: 임의의 다른 것 < 0.02%.

[1079] 도 45는 상기 방법에 따른 분해 시험 크로마토그램을 제시한다.

[1080] 도 45의 시스템 안정성 분리 결과

	명칭	Int Type	RT	높이 (μ V)	영역	USP 분해
1	Laq	bb	2.156	1098982	12220719	
2	시스템 피크	BB	3.442	173	1293	5.2
3	3-HLAQ	BB	10.067	7917	119088	21.9
4	NEA	BB	11.034	12544	165542	2.5
5	Spiro-LAQ	BB	12.496	8797	146324	3.6

[1081]

[1082] 도 46은 상기 방법에 따른 희석제 크로마토그램을 제시한다.

[1083] 도 46의 피크 결과,

	명칭	Int Type	RT	높이 (μ V)	영역	%영역
1	시스템 피크	BR	3.423	313	2191	100.00

[1084]

[1085] 도 47은 상기 방법에 따른 대표적 시료 크로마토그램을 제시한다.

[1086] 도 47의 피크 결과

	명칭	Int Type	RT	높이 (μ V)	영역	%영역
1	라퀴니모드	bb	2.145	96369	11564891	99.99
2	시스템 피크	BB	3.421	166	1216	0.01

[1087]

[1088] 실시예 21 - 라퀴니모드 의약제품 생성물의 시료에서 MCQ, MCQCA, 5-HLAQ, MCQME 및 MCQEE의 양의 측정 방법.

[1089] 0.6 mg 라퀴니모드를 포함하는 라퀴니모드 캡슐을 HPLC에 의해 분석하였다. MCQ, MCOCA, 5-HLAQ, MCQME 및 MCQEE의 양을 하기 HPLC 방법을 이용하여 측정하였다.

[1090] 1. HPLC 조건

칼럼 및 패킹	Inertsil ODS-3V, 5μm, 4.6x250mm, GL Sciences Inc.
가드 칼럼	Opti-Guard C 18, 1x10mm
이동상	아세토니트릴:완충제 pH 7.0-20:80(v/v), 혼합하고 털가스한다
완충제 pH7.0 제조	2000mL 물 중 7.7g의 암모늄 아세테이트를 용해하고 수성 암모니아 및 빙초산으로 pH 7.0 ± 0.05로 조정한다. 0.45μm 막여과기를 사용하여 여과한다
유동속도	1.5mL/min
검출	240nm 과장의 UV
주입 부피	50 μL
회석제 A	아세토니트릴/물 -50:50 (v/v)
회석제 B (및 블랭크)	이동상
칼럼 온도	40°C
자동시료기 온도	5°C
구동시간	40분
표준에 대한 구동시간	23분으로 단축될 수 있다
주석:	필요한 시스템 안정성 파라미터를 달성하기 위해, 유동속도, 이동상 조성 및 칼럼 온도를 변화시킬 수 있다

[1091]

[1092] 모든 제조는 빛으로부터 보호되어야 한다. 액체 제조의 경우, 불투명 캡이 있는 황색 플라스크를 사용한다. 유리 파스테르 피펫만을 사용한다. 표준 및 시료 용액은 제조 후, 2 - 8°C에서 냉장 유지되어야 한다.

[1093] 2. 표준 용액 제조

[1094] 2.1 라퀴니모드 표준 저장용액 (용액 S)

[1095] 약 15mg의 라퀴니모드 나트륨 표준을 50mL 부피 플라스크로 정확하게 평량한다. 회석제 A를 사용하여, 최대 부피의 2/3로 회석하고, 냉각 초음파 욕조에서 약 2 분 동안 초음파 처리한 후, 회석제 A를 사용하여 부피로 회석한다.

[1096] 표준 저장용액의 농도는 약 300 μg/mL 라퀴니모드 나트륨이다.

[1097] 표준 저장용액은 냉장고 (2°C-8°C) 저장시 1 개월 동안 사용할 수 있다.

[1098] 2.2 분석용 라퀴니모드 표준 작업 용액 (용액 A)

[1099] 3mL의 표준 저장용액을 회석제 B (회석 팩터 3.33)를 사용하여 10mL로 회석한다.

[1100] 라퀴니모드 나트륨의 농도는 약 90 μg/mL이다. 라퀴니모드 (산)로 표시된 농도는 약 85 μg/mL이다.

[1101] 표준 작업 용액 A는 냉장고 (2°C-8°C) 저장시 7 일 동안 사용할 수 있다.

[1102] 2.3 MCQCA 표준 저장용액

[1103] 약 18mg의 MCQCA 표준을 100mL 부피 플라스크로 정확하게 평량한다. 아세토니트릴을 사용하여 부피로 회석하고, 물질이 완전히 용해될 때까지, (냉각된 초음파 욕조에서) 초음파 처리한다 - MCQCA 저장용액.

[1104] MCQCA의 농도는 약 180 μg/mL이다.

[1105] MCQCA 표준 저장용액은 새로 제조해야 한다.

[1106] 2.4 불순물 측정용 표준 용액 (용액 I)

[1107] 표준 용액 A 중의 라퀴니모드의 작업 농도에 대해, 0.1%의 농도의 MCQCA 및 0.2%의 농도의 라퀴미모드를 포함하는 회석제 B 중의 용액을 제조한다. 예시된 바와 같이, 하기 절차를 적용한다.

[1108] 분석용의 4.0mL의 라퀴니모드 나트륨 표준 용액 (용액 A) 및 1.0mL의 MCQCA 표준 저장용액을 100mL 부피 플라스크로 옮기고, 회석제 B를 사용하여 부피로 회석한다 (중간 회석).

[1109] 2.5mL의 이 중간 회석액을 50 mL 부피 플라스크로 배치하고, 회석제 B를 사용하여 부피로 채운다.

[1110] 라퀴니모드 표준의 전체 희석 팩터는 MCQCA 2000의 경우 1666.67이다.

[1111] 라퀴니모드 나트륨의 농도는 약 $0.18 \mu\text{g/mL}$ (0.2%)이다.

[1112] MCQCA의 농도는 약 $0.09 \mu\text{g/mL}$ (0.1%, QL 수준)이다.

[1113] 표준 용액 I는 냉장고 저장시 24 시간 동안 사용할 수 있다.

3. 분해 용액 제조

3.1 혼합 용액

[1116] 용매로서 희석제 A를 사용하여, 하기 포텐셜 불순물 표준 (마커)를 포함하는 용액을 제조한다:

[1117] 혼합 용액:

불순물	
아이	전체 명칭
MCQ	5-클로로-4-히드록시-1-메틸퀴놀린-2(IH)-온
MCQCA	5-클로로-4-[8]드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실산
MCQME	페닐 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트
5-HLAQ	N-에틸-4,5-디히드록시-1-페닐-2-옥소-N-페닐-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복사미드

[1118]

[1119] 혼합 용액은 하기와 같이 제조할 수 있다:

[1120] 약 3mg의 각 불순물 표준 마커를 100mL 부피 플라스크로 평량하고, 용해 (초음파 처리가 가능함)시키고, 희석제 A를 사용하여 부피로 희석한다.

[1121] 상기 혼합 용액의 각 불순물의 농도는 약 $30 \mu\text{g/mL}$ 이다.

[1122] 혼합 용액은 약 -20°C 에서 동결 저장시, 최장 4 개월 동안 사용할 수 있다.

[1123] 이러한 목적을 위해, 새로 제조한 혼합 용액은 분취량으로 분할하여야 하고, 즉시 -20°C 에 동결 저장하여야 한다. 해동 후, 상기 분취량은 잘 혼합되어야 하며, 다시 냉동해서는 안된다.

3.2 추가적 불순물의 저장용액

[1125] 약 3mg의 MCQEE (에틸 5-클로로-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-3-카르복실레이트)를 100mL 부피 플라스크로 평량하고, 용해 (초음파 처리가 가능함)시키고, 희석제 A를 사용하여 부피로 희석한다. 이것은 MCQEE 저장용액이다.

[1126] 이 용액은 약 -20°C 에서 동결 저장시, 최장 4 개월 동안 사용할 수 있다.

[1127] 이러한 목적을 위해, 새로 제조한 MCQEE 저장용액은 분취량으로 분할하여야 하고, 즉시 -20°C 에 동결 저장하여야 한다. 해동 후, 상기 분취량은 잘 혼합되어야 하며, 다시 냉동해서는 안된다.

[1128] 약 3mg의 MEG-LAQ (라퀴니모드의 메글루민 부가물)를 100mL 부피 플라스크로 평량하고, 용해 (초음파 처리가 가능함)시키고, 희석제 A를 사용하여 부피로 희석한다. 이것은 MEG-LAQ 저장용액이다.

[1129] 이 용액은 냉장고 ($2^\circ\text{C} - 8^\circ\text{C}$) 저장시 1 주 동안 사용할 수 있다.

3.3 분해 용액

[1131] 상기 혼합 용액을 사용하여, 하기와 같이 개별적으로 2 개의 분해 용액을 제조한다.

3.3.1 분해 용액 1

[1133] 3mL의 라퀴니모드 표준 저장용액 (용액 S), 0.3mL의 상기 혼합 용액 및 0.3mL의 MCQEE 저장용액을 10mL 부피 플라스크로 옮기고, 희석제 B를 사용하여 부피로 희석한다. 이것은 분해 용액 1이다.

[1134] 이것의 라퀴니모드 나트륨의 농도는 약 $90 \mu\text{g/mL}$ 이다. 각 불순물의 농도는 약 $0.9 \mu\text{g/mL}$ (라퀴니모드의 작업 농도에 대해 약 1%)이다.

[1135] 분해 용액 1은 5 개의 공자의 불순물: MCQ, MCQCA, MCQME, MCQEE 및 5-HLAQ의 보유시간 (RT) 상대 보유시간

(RRT)의 측정 및 분해 시험 (시스템 안정성)을 위해 사용한다.

[1136] 분해 용액 1은 냉장고 (2°C - 8°C)에서 저장시, 9일 동안 사용할 수 있다.

[1137] 주석: 분해 용액 1 대신, 실시예 19의 방법에 따라 제조된 분해 용액이 사용될 수 있다.

3.3.2 분해 용액 2

[1139] 3mL의 라퀴니모드 표준 저장용액 (용액 S), 0.3mL의 상기 혼합 용액 및 0.3mL의 MEG-LAQ 저장용액을 10mL 부피 플라스크로 옮기고, 희석제 B를 사용하여 부피로 희석한다. 이것은 분해 용액 2이다.

[1140] 이것의 라퀴니모드의 농도는 약 $90 \mu\text{g/mL}$ 이다. 각 불순물의 농도는 약 $0.9 \mu\text{g/mL}$ (라퀴니모드의 작업 농도에 대해 약 1%)이다.

[1141] 분해 용액 2는 MEG-LAQ의 보유시간의 측정을 위해 사용될 수 있다.

[1142] 분해 용액 2는 냉장고 (2°C - 8°C)에서 저장시, 1 주 동안 사용할 수 있다.

4. 시료 용액 제조

[1144] 20 개의 캡슐을 정확하게 평량하고, 모르타르내 그 내용물을 완전히 비운다. 빈 캡슐을 평량한다. 캡슐 내용물의 평균 중량을 계산한다. 필요한 경우, 압설자를 사용하여, 모르타르내 캡슐 내용물을 완전히 비우는데 집중한다. 빈 캡슐을 평량한다. 캡슐 내용물의 평균 중량을 계산한다.

[1145] 모르타르내에서 캡슐을 혼합 및 그라인딩하고, 분말을 빛으로부터 보호된 단단히 밀봉된 용기에서 보관한다.

[1146] 7 개의 캡슐에 해당하는 분말의 양을 50mL 부피 플라스크로 2 회씩 정확하게 평량한다.

[1147] 희석제 B를 부피의 2/3으로 첨가하고, 200 mot/min에서 30 분 동안 흔들어 준다. 희석제 B를 사용하여 부피로 희석한다. 잘 혼합한다. 사용 전에, $0.45 \mu\text{m}$ GHP ACRODISC GF 필터 또는 균등물을 통해 여과하고, 처음 0.5-1mL는 버린다.

[1148] 라퀴니모드(산)의 작업 농도는 약 $84 \mu\text{g/mL}$ 이다.

[1149] 주석: 제조 직후, 시료 용액을 냉장고 또는 5°C 로 냉각된 자동 시료기에 배치한다. 시료 용액은 온도 2°C - 8°C 에서 보관시, 24 시간 동안 사용할 수 있다.

5. 절차

[1151] 관련 SOP에 따라, 분해 용액, 희석제 B (블랭크), 분석용 표준 용액 및 IDD 및 시료 용액을 주입한다.

[1152] 확인 및 분석을 위해, 시료 및 표준 용액의 크로마토그램의 라퀴니모드 피크 영역 및 보유시간 (RT)을 측정한다.

[1153] 불순물/분해 생성물의 함량의 계산을 위해, 시료 용액의 크로마토그램에서 모든 공지의 불순물 및 임의의 다른 불순물의 피크 영역 및 상대적 보유시간 (RRT), RT를 측정한다.

[1154] 시스템 피크 및 부형제 (excipient)의 초기 용리 피크는 무시한다 (불순물/분해 생성물의 측정을 위한 크로마토그램을 참조한다). 예를 들어, 0 내지 RRT 0.15 (약 2.5 분)의 통합 억제를 이용한다.

[1155] 표준 용액 I의 주입에서, 라퀴니모드 피크의 평균 반응의 10% 미만의 영역의 피크를 제거하기 위해, 통합 파라미터를 조정한다 (불순물/분해 생성물의 측정을 위해).

[1156] 시료 주입에서 MEG-LAQ의 피크는 무시한다 (분해 용액 2 후 확인됨). MEG-LAQ의 함량은 다른 방법에 의해 시험될 것이다.

6. 시스템 안정성 시험

6.1 분해 시험

[1159] 라퀴니모드 피크의 대표적인 보유시간은 15.5 ± 2.0 분이다.

[1160] 라퀴니모드 피크를 위한 테일링 팩터(USP)는 2.0 이하이다.

[1161] 피크의 모든 쌍에 대한 분해 팩터는 NLT 2이어야 한다.

[1162] 공지의 불순물/분해 생성물의 피크의 RRT는 하기와 같아야 한다:

불순물	RRT
MCQME	0.33 ~ 0.38
MCQ	0.49 ~ 0.58
MCQEE	0.56 ~ 0.65
MCQCA	0.71 ~ 0.85
5-HLAQ	1.2 ~ 1.4*

[1163]

[1164] *5-HLAQ의 보유시간은 23 분 이상이 아니여야 한다.

[1165] MEG-LAQ 피크는 이웃 피크와 비교하여, 실질적으로 넓다. MEG-LAQ의 보유시간은 변동될 수 있으며, 크로마토그래피 조건 (pH, % 아세토니트릴, 온도, 등)의 미세한 변화에 매우 민감하고, 따라서, 분해 용액 2의 크로마토그램에서 그 피크를 이용하여 정의되어야 한다. 대표적으로 그 RRT는 약 0.66이다.

[1166] 6.2 시스템 적합성 시험

[1167] 관련 SOP에 따라, 시스템 적합성을 시험하기 위하여 IDD 및 분석용 라퀴니모드 표준을 평가한다.

[1168] 용액 I중 MCQCA는 시스템의 민감성을 시험하기 위해 사용된다. 6개의 Std 1 주입의 영역 뿐만 아니라 Std 1과 Std 2 사이의 차이의 RSD는 NMT 20%이어야 한다.

[1169] 6.3 블랭크

[1170] 시스템 피크 검출을 위해, 희석제 B를 주입한다.

[1171] 7. 보유시간 (RT)에 의한 확인

[1172] 시료 크로마토그램에서 얻어진 주요 피크의 RT는 표준용액의 주사에서 라퀴니모드 피크에 대해 얻어진 것과 상응하여야 한다.

[1173] 8. 계산 및 보고

[1174] 8.1 분석 계산

$$\text{분석 \% (Label Claim)} = \frac{\text{Area}_{Smp} \times \text{Conc}_{Std} \times 0.94 \times V_{Smp} \times \text{AvgWt}_{CapsContent}}{\text{Area}_{Std} \times W_{Smp} \times \text{Label Claim}} \times 100$$

[1175]

[1176] 상기 식에서: 0.94 : 라퀴니모드 나트륨 염의 라퀴니모드 (산)으로의 전환 팩터

[1177] 8.2 불순물/분해 생성물의 계산 및 평가

[1178] 8.2.1 상대 보유시간 (RRT)의 계산

$$\text{RRT Impurity} = \frac{\text{RT Impurity}}{\text{RT Laquinimod}}$$

[1179]

[1180] 8.2.2 불순물/분해 생성물의 함량의 계산

$$\% \text{Impurity} = \frac{\text{Area}_{Impurity} \times \text{Conc}_{Std} \times V_{Smp} \times \text{AvgWt}_{CapsContent} \times 0.94 \times RRF}{\text{Area}_{Std 1} \times W_{Smp} \times \text{Label Claim}} \times 100$$

[1181]

[1182] Area_{impurity}: 시료 용액지에서 불순물/ 분해 생성물 (공지 또는 미지) 피크의 영역

[1183] Area_{std}: 표준 용액 I의 크로마토그램의 라퀴니모드 피크의 영역

[1184] 0.94 : 라퀴니모드 나트륨 염의 라퀴니모드 (산)으로의 전환 팩터.

[1185] RRF : 하기 비율로서 계산된 불순물/분해 생성물의 상대 반응 팩터: 라퀴니모드 회귀선의 경사/불순물 회귀선의 경사.

[1186] 라퀴니모드에 대한 상대 반응 팩터의 값:

불순물	MCQME	MCQ	MCQEE	MCQCA	5-HLAQ
RRF	0.74	0.65	0.83	0.62	1.0

[1187]

[1188] 공지의 불순물/분해 생성물의 RRF는 1.0으로서 취한다.

[1189] 8.2.3 불순물/분해 생성물의 평가 및 보고

[1190] MCQME, MCQ, MCQEE, 5-HLAQ 및 공지의 불순물의 정량화 수준 (QL)은 0.05%이다. MCQME, MCQ, MCQEE, 5-HLAQ 및 공지의 불순물의 검출 수준 (DL)은 0.02%이다.

[1191] MCQCA의 QL은 0.1%이다. MCQCA의 검출 수준 DL은 0.03%이다.

[1192] ±5%의 실질적 상응 보유시간 내에서, 시스템 안정성 크로마토그램의 것을 이용하여, 시료 크로마토그램의 모든 피크를 상관한다.

[1193] 보고는 하기와 같다:

특정한 불순물	결과		보고
	계산 결과	보고 결과	
5-HLAQ	≥ 0.03% ≤ 0.05% ≤ 0.02% (or ND)	계산 결과 ≤ 0.05% ≤ 0.02%	
MCQ and MCQCA sum	≥ 0.1% ≤ 0.1% ≤ 0.03% (or ND)	계산 결과 ≤ 0.1% ≤ 0.03%	
기타 불순물			
MCQME, MCQEE	≥ 0.03% ≤ 0.05% ≤ 0.02% (or ND)	계산 결과 ≤ 0.05% ≤ 0.02%	
비지의 피크 (라퀴니모드의 RRT)	≥ 0.05% ≤ 0.05% ≤ 0.02% (or ND)	계산 결과 ≤ 0.05% 보고되지 않음	
총계	≥ 0.05% ≤ 0.05% (or 0.02 or ND)	계산 결과의 합계 result ≤ 0.05%	

[1194]

[1195] *불순물이 검출되지 않는 경우, 보고: 임의의 다른 것 < 0.02%.

[1196] 도 48은 상기 방법에 따른 분해 시험 (분해 용액 1) 크로마토그램을 제시한다.

[1197] 도 48의 시스템 안정성 분리 결과.

	명칭	RT	RT 비	영역	USP 분해	USP 테일링	Int Type
1	MCQME	5.460	0.36	35801	8.2	1.17	BB
2	MCQ	8.260	0.54	60897	8.2	1.16	BV
3	MCQEE	9.249	0.60	24029	2.6	1.05	VB
4	MCQCA	12.031	0.78	18369	3.7	1.24	BB
5	Laq	15.332		12352469	5.2	1.84	BB
6	5-HLAQ	20.451	1.33	89463	7.3	1.04	BB

[1198]

[1199] 도 49는 상기 방법에 따른 분해 시험 (분해 용액 2) 크로마토그램을 제시한다.

[1200] 도 49의 시스템 안정성 분리 결과.

	명칭	RT	RT 비	영역	USP 분해	USP 테일링	Int Type
1	MCQME	5.457	0.36	151440	8.1	1.06	BB
2	MCQ	8.260	0.54	16608	8.1	1.17	BV
3	MCQEE	10.081	0.66	86529	1.7		VB
4	MCQCA	11.856	0.77	183439	1.5	1.9	BB
5	Laq	15.330		12314140	5.8	1.82	BB
6	5-HLAQ	20.446	1.33	120400	7.2	1.04	BB

[1201]

[1202] 도 50은 상기 방법에 따른 희석제 블랭크 크로마토그램을 제시한다.

[1203] 도 51은 상기 방법에 따른 시료 분석용 크로마토그램을 제시한다.

[1204] 도 52는 상기 방법에 따른 불순물/분해 생성물의 측정을 위한 시료 크로마토그램을 제시한다.

[1205] 실시예 22 - 라퀴니모드 의약제품 생성물의 A 시료에서 NEA, 3-HLAQ 및 SPIRO-LAQ의 양의 측정 방법.

[1206] 0.6 mg 라퀴니모드를 포함하는 라퀴니모드 캡슐을 HPLC에 의해 분석하였다. NEA, 3-HLAQ 및 SPIRO-LAQ의 양을 하기 HPLC 방법을 이용하여 측정하였다.

[1207] 1. 약어

약자	전체 명칭
NEA	N-에틸아닐린
3-HLAQ	5-클로로-N-에틸-3-히드록시-1-메틸-2,4-디옥소-N-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-3-카르복사미드
SPIRO-LAQ	1H,3H-스피로[5-클로로-1-메틸퀴놀린-2,4-디온-3,3'-[1]

[1208]

[1209] 2. HPLC 조건

칼럼 및 패킹	Inertsil ODS-3V, 5μm, 4.6x250mm, GL Sciences
가드 칼럼 (추천됨)	Opti-Guard C 18, 1x10mm
UV 검출	240nm
이동상	50% 용액 A - 50% 용액 B (v/v)
용액 A:	아세토니트릴:완충액 pH 7.0 ~ 20 : 80 (v/v)
용액 B:	아세토니트릴:완충액 pH 7.0 ~ 65 : 35 (v/v). 마그네슘으로 잘 혼합하고 약 0.5시간 교반한다.
완충용액 pH7.0	2000mL 물 중에 7.7g 아세트산 암모늄을 용해하고 수성 암모니아한 또는 빙초산을 사용하여 pH 7.0 ± 0.05으로 조절한다. 0.45μm 막 여과기를 통해 여과한다.
유동속도	1.5mL/분
주입 부피	20μl
회석제 A	메탄올/아세토니트릴 - 50:50(v/v)
블랭크(최종 회석제)	메탄올/아세토니트릴 - 10:90(v/v)
칼럼 온도	40°C
오토샘플러 온도	5°C
수행시간	20분
니들 및 밀봉 세척	아세토니트릴/물-50:50 (v/v)
주의:	유동속도, 이동상 조성물 및 칼럼 온도를 변화시켜 필요한 시스템 적합성 매개변수를 달성할 수 있다

[1210]

[1211] 모든 제조는 빛으로부터 보호되어야 한다. 액체 제조의 경우, 불투명 캡이 있는 황색 플라스크를 사용한다.

[1212] 유리 파스테르 피펫만을 사용한다.

[1213] 표준 및 시료 용액은 제조 후, 2 ~ 8°C에서 냉장 유지되어야 한다.

[1214] 3. 표준 용액 제조

[1215] 3.1 NEA 표준 저장용액

[1216] 약 18 μL (약 18mg)의 N-에틸아닐린 (NEA) 표준을 50mL 부피 플라스크로 정확하게 평량한다. 아세토니트릴을 사용하여 부피로 회석한다.

[1217] 표준 저장용액의 농도는 약 360 μg/mL이다.

[1218] NEA 표준 저장용액은 냉장고 (2°C ~ 8°C) 저장시 3 주 동안 사용할 수 있다.

[1219] 3.2 NEA 표준 일차 회석제 용액

[1220] 0.5mL NEA 표준 저장용액을 아세토니트릴을 사용하여 50mL로 회석한다.

[1221] 표준 일차 회석제 용액의 농도는 약 3.6 μg/mL이다.

[1222] 3.3 NEA 표준 작업 용액

[1223] 0.5mL NEA 표준 일차 회석 용액을 20mL 부피 플라스크로 옮긴다. 4mL 회석제 A를 첨가하고, 아세토니트릴을 사용하여 부피로 회석한다.

[1224] NEA의 농도는 약 0.09 μg/mL (라퀴니모드 작업 농도의 약 0.1%)이다.

- [1225] NEA 작업 표준 용액은 냉장고 (2°C - 8°C) 저장시 1 주 동안 사용할 수 있다.
- [1226] 4. 분해 용액 제조
- [1227] 실시예 20의 분해 용액이 사용될 수 있다.
- [1228] 4.1 라퀴니모드 저장용액 분해 시험을 위한
- [1229] 약 15mg의 라퀴니모드 나트륨 표준을 50mL 부피 플라스크로 정확하게 평량한다. 아세토니트릴: 물 [50:50 (v/v)]을 사용하여, 최대 부피의 2/3로 희석하고, 냉각 초음파 욕조에서 약 2 분 동안 초음파 처리한 후, 아세토니트릴: 물 [50:50 (v/v)]를 사용하여 부피로 희석한다.
- [1230] 라퀴니모드 저장용액의 농도는 약 $300 \mu\text{g/mL}$ 이다.
- [1231] 라퀴니모드 저장용액은 냉장고 (2°C - 8°C) 저장시 1 개월 동안 사용할 수 있다.
- [1232] 4.2 분해 시험을 위한 NEA 저장용액
- [1233] 약 $25 \mu\text{L}$ (약 25mg)의 N-에틸아닐린 (NEA) 표준을 50mL 부피 플라스크로 정확하게 평량한다. 아세토니트릴: 물 [50:50 (v/v)]를 사용하여 부피로 희석한다.
- [1234] NEA 저장용액의 농도는 약 $500 \mu\text{g/mL}$ 이다.
- [1235] NEA 저장용액은 냉장고 (2°C - 8°C)에서 저장시, 3 주 동안 사용할 수 있다.
- [1236] 4.3 분해 시험을 위한 SPIRO-LAQ 저장용액
- [1237] 약 2.5mg의 SPIRO-LAQ를 50mL 부피 플라스크로 평량한다. 용해시키고, 아세토니트릴: 물 [95:5 (v/v)]를 사용하여 부피로 희석한다.
- [1238] SPIRO-LAQ 저장용액의 농도는 약 $50 \mu\text{g/mL}$ 이다.
- [1239] 4.4 분해 시험을 위한 3-HLAQ 저장용액
- [1240] 약 2.5mg의 3-HLAQ를 50mL 부피 플라스크로 평량한다. 용해시키고, 아세토니트릴: 물 [95:5 (v/v)]를 사용하여 부피로 희석한다.
- [1241] 3-HLAQ 저장용액의 농도는 약 $50 \mu\text{g/mL}$ 이다.
- [1242] 4.5 분해 용액
- [1243] 하기 분취량을 50mL 부피 플라스크로 옮기고, 이동상 용액 B [아세토니트릴: 완충액 pH 7.0 (65: 35 v/v)]를 사용하여 부피로 희석한다:
- [1244] 분해 시험을 위한 15mL의 라퀴니모드 저장용액,
- [1245] 분해 시험을 위한 1.0mL의 SPIRO-LAQ 저장용액,
- [1246] 분해 시험을 위한 1.0mL의 3-HLAQ 저장용액,
- [1247] 분해 시험을 위한 0.1mL의 NEA 저장용액.
- [1248] 라퀴니모드 나트륨의 농도는 약 $90 \mu\text{g/mL}$ 이다.
- [1249] NEA, SPIRO-LAQ 및 3-HLAQ의 농도는 약 $1 \mu\text{g/mL}$ (라퀴니모드 작업 농도에 대해 1%)이다.
- [1250] 상기 분해 용액은 라퀴니모드 및 공지의 포텐셜 불순물 분해 생성물의 보유시간의 측정에만 사용하고, -20°C 에서 저장시, 38일 동안 사용할 수 있었다. 이러한 목적을 위해, 새로 제조한 분해 용액은 분취량으로 분할하여야 하고, 즉시 -20°C 에 저장하여야 한다. 해동 후, 상기 용액 분취량은 활발하게 혼합해야 하고, 다시 냉동해서는 안된다.
- [1251] 상기 분해 용액은 냉장고 (2°C - 8°C) 저장시 4일 동안 사용할 수 있다.
- [1252] 5. 시료 용액 제조
- [1253] 적어도 10 개의 캡슐을 정확하게 평량하고, 막자사발 내의 내용물을 비운다. 빈 캡슐을 평량한다. 캡슐 내용물의 평균 중량을 계산한다.

- [1254] 막자사발에서 시료를 연마하고, 빛으로부터 보호된 단단히 밀봉된 용기에서 분말을 보관한다.
- [1255] 3 개의 라퀴니모드 캡슐에 해당하는 분말의 양을 20mL 부피 플라스크로 2 회씩 정확하게 평량한다.
- [1256] 4 내지 10 mL의 희석제 A를 첨가하고, 200 mot/min에서 15 분 동안 흔들어서, 용해시킨다. 아세토니트릴을 사용하여 부피로 희석한다. 잘 혼합한다. 사용 전에, 0.45 µm GHP Acrodisc GF 필터 또는 균등물을 통해 여과하고, 처음 2mL를 버린다.
- [1257] 라퀴니모드의 농도는 약 90 µg/mL이다.
- [1258] 주석: 제조 직후, 시료 용액을 냉장고 또는 5°C로 냉각된 자동 시료기에 배치한다. 시료는 제조 후 최장 24 시간 이내에 분석되어야 한다.
- [1259] 6. 절차
- [1260] 불순물/ 분해 생성물 측정을 위해, 관련 SOP에 따라, 분해 용액, 블랭크, 표준 및 시료 용액을 주입한다.
- [1261] 표준 작업 용액에서, NEA의 피크 영역을 측정한다.
- [1262] 분해 및 시료 용액의 크로마토그램에서 라퀴니모드 피크의 보유시간 (RT)를 측정한다.
- [1263] 시료 용액의 크로마토그램에서, 모든 공지의 불순물 및 공지의 불순물의 라퀴니모드 피크 및 피크 영역에 대한 상대 보유시간 (RRT), RT를 측정한다.
- [1264] 0 내지 1.6 x 라퀴니모드 피크의 RT (시스템 피크의 RT) 사이의 통합 억제를 적용한다. NEA 표준 영역의 20% 미만의 영역의 피크를 제거하기 위해, 통합 파라미터를 조정한다.
- [1265] 7. 시스템 안정성 시험
- [1266] 7.1 분해 시험
- [1267] 라퀴니모드의 대표적 보유시간은 2.2 ± 0.5 분이다.
- [1268] NEA의 대표적 보유시간은 12.2 ± 1.5 분이다.
- [1269] NEA에 대한 명시된 불순물/분해 생성물 피크의 RRT는 하기와 같아야 한다:
- | 불순물 / 분해 생성물 | NEA의 RRT |
|--------------|-------------|
| 3-HLAQ | 0.85 ~ 0.95 |
| SPIRO-LAQ | 1.05 ~ 1.20 |
- [1270]
- [1271] NEA 피크의 공지의 불순물/ 분해 생성물 피크 둘 모두의 NLT 2의 분해 팩터가 달성되어야 한다.
- [1272] 7.2 시스템 적합성 시험
- [1273] 불순물/분해 생성물 측정을 위한 관련 SOP에 따라, 시스템 적합성을 시험하기 위하여 표준을 평가한다.
- [1274] 7.3 블랭크
- [1275] 시스템 피크를 검출하기 위해, 블랭크를 주입한다.
- [1276] 8 평가, 계산 및 보고
- [1277] 8.1 불순물/분해 생성물의 RRT
- $$RRT_{Imp} = \frac{RT_{Imp}}{RT_{Lag}}$$
- [1278]
- [1279] 8.2 불순물/분해 생성물의 함량의 계산

[1280] 라퀴니모드 캡슐의 % IDD를 하기와 같이 계산한다:

$$\% \text{Impurity} = \frac{\text{Area}_{\text{Impurity}} \times \text{Conc}_{\text{Std NEA}} \times V_{\text{Smp}} \times \text{AvgWt}_{\text{CapsContent}} \times \text{RRF}}{\text{Area}_{\text{Std NEA}} \times W_{\text{Smp}} \times \text{LabelClaim}} \times 100$$

[1281]

[1282] Area_{imp}: 상기 시료 용액에서 NEA, 3-HLAQ 또는 미지의 불순물/분해 생성물 피크의 영역

[1283] 8.3의 주석을 참조한다.

[1284] Area_{std NEA}: 표준 작업 용액에서 NEA의 영역.

[1285] RRF : 하기 비율로서 계산되는 불순물의 상대 반응 팩터:

[1286] NEA 회귀선의 경사/불순물 회귀선의 경사.

[1287] 주석: 공지의 불순물/ 분해 생성물에 있어서, 라퀴니모드 회귀선의 경사가 이용되었다.

[1288] NEA에 대한 상대 반응 팩터의 값:

불순물	NEA	3-HLAQ	알려지지 않은 것
RRF	1.0	1.39	1.15

[1289]

[1290] 8.4 평가 및 보고

[1291] NEA, 3-HLAQ 및 임의의 다른 미지의 불순물/분해 생성물 정량화 한계 (QL)는 라퀴니모드 작업 농도에 대해 0.1% 이다.

[1292] NEA, 3-HLAQ 및 임의의 다른 미지의 불순물/분해 생성물의 검출 한계 (DL)는 라퀴니모드 작업 농도에 대해 0.03%이다.

[1293] 불순물/분해 생성물의 보고 함량은 하기와 같다:

	결과	보고
NEA 또는 3-HLAQ	≥ 0.1% < 0.1% < 0.03% or ND	계산 결과 < 0.1% < 0.03%
임의의 다른 불순물 피크 (라퀴니 모드의 RRT)	≥ 0.1% < 0.1% < 0.03% or ND	계산 결과 < 0.1% 보고되지 않음
총계	피크가 ≥ 0.1% 인경우 모든 피크가 < 0.1% 또는 < 0.03% 경우	계산 결과의 합계 < 0.1%

[1294]

[1295] * ± 5%의 실질적 보유시간 내의 시스템 안정성 크로마토그램의 것을 이용하여, 상기 시료 크로마토그램의 NEA 및 3-HLAQ 피크를 연계한다.

[1296] ** 공지의 불순물이 나타나지 않는 경우, 보고: "임의의 다른 것 <0.03%"

[1297] 주석: SPIRO-LAQ의 RT (시스템 안정성 시험에서 ± 5%의 실질적 보유시간)에서 용리된 피크는 "임의의 다른 불순물" 피크로서 보고된다.

[1298] 도 53은 상기 방법에 따른 분해 시험 크로마토그램을 제시한다.

[1299]

도 53의 시스템 안정성 분리 결과

	명칭	RT	RRT	영역	높이 (μ V)	USP 테일링	USP 분해
1	LAQ	2.166		5587169	964422	1.22	
2	BH-3-HLAQ	11.228	0.92	81831	4436	1.35	28.23
1	NEA	12.226		63991	4744	1.06	2.34
4	Spiro LAQ	1.14	78255	78255	4725	1.02	4.26

[1300]

도 54는 상기 방법에 따른 블랭크 (희석제) 크로마토그램을 제시한다.

[1302]

도 54의 피크 결과

	명칭	Int Type	RT	높이 (μ V)	영역	%영역
1	시스템 피크	BB	3.508	116	858	52.53
2	시스템 피크	BB	5.740	41	775	47.47

[1303]

도 55는 상기 방법에 따른 시료 크로마토그램을 제시한다.

[1304]

도 55의 피크 결과

	명칭	Int Type	RT	높이 (μ V)	영역	%영역
1	라퀴니모드	BB	2.1459	923247	4717424	99.97
2	시스템 피크	BB	3.499	71	666	0.01
3	시스템 피크	BB	5.736	38	642	0.01

[1305]

실시예 23 - 라퀴니모드 의약제품 생성물의 A 시료에서 MEG-LAQ 및 BH-3-HLAQ의 양의 측정 방법.

매개변수	실시예 번호	방법 유형	정량 한계	검출 한계
MEG-LAQ	실시예 23	RP-HPLC	0.2%	0.1%
BH-3-HLAQ	실시예 23	RP-HPLC	0.05%	0.02%

[1306]

0.6 mg 라퀴니모드를 포함하는 라퀴니모드 캡슐을 HPLC에 의해 분석하였다. MEG-LAQ 및 BH-3-HLAQ의 양을 하기 HPLC 방법을 이용하여 측정하였다.

[1307]

[1308]

[1310] 1. 크로마토그래피 시스템

칼럼 및 패킹	Inertsil ODS-3V, 5μm, 3x150mm, GL Sciences Inc.
가드 칼럼 (권장됨)	Opti-Guard C 18, 1mm, Optimize Technologies
칼럼 온도	43°C ± 4°C
완충 용액 pH7.0 제조	300mL 물 중 5.75g의 암모늄 디하이드로젠포스페이트를 용해한다. 0.45μm 막여과기를 사용하여 여과한다. 물을 사용하여 2000mL로 희석하고 수성 암모니아 및 인산으로 pH 7.0 ± 0.10으로 조정한다. 상이한 부피의 제조를 위해 비례 조절을 적용한다.
용매 A	80%(v/v) 완충액 및 20%(v/v) 아세토니트릴의 혼합물. 탈가스한다.
용매 B	70%(v/v) 완충액 및 30%(v/v) 메탄올의 혼합물. 탈가스한다.
이동상	선택 1: 2 저장소에서 조작 : 60%(v/v) 용매A 및 40%(v/v) 용매B; 시스템 적합성 요건을 달성하기 위하여 조절한다 선택 2: 1 저장소에서 조작 : 용매 A 및 용매B를 60:40(v/v)의 비로 혼합한다. 혼합 후 탈가스한다.
유동속도	1.0mL/min
검출기	212nm 파장의 UV, 100nm 유동 셀 경로 길이
자동시료기 온도	5°C
주입 부피	35 μL
희석제 1/블랭크 용액	아세토니트릴/물 - 50:50(v/v)
희석제 2/블랭크 용액	용매 A
주입기 세척액	아세토니트릴/물 - 50:50(v/v)
구동시간	30분

[1311]

시스템 안정성 요구를 달성하기 위해, 이동상 파라미터, 유속 및 칼럼 온도를 변동시킬 수 있다. 이동상 파라미터는 하기 범위에서 변동될 수 있다: 55% 내지 62% (v/v) 용매 A 및 45%-38% (v/v) 용매 B. 모든 용매는 HPLC 등급 또는 균등물이어야 한다. 모든 제조는 2 - 8°C에서 냉장 유지되어야 하고, 빛으로부터 보호되어야 한다. 불투명 캡이 있는 황색 플라스크 (저 액티닉 글래스웨어 (low actinic glassware))를 사용한다. 초음파 욕조의 가열은 피한다.

[1313] 2. 약어 목록

약어	전체 화학명
MEG-LAQ	N-에틸-4-히드록시-1-메틸-5-(메틸(2,3,4,5,6-펜타히드록시헥실)아미노)-2-옥소-N-페닐-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카르복스아미드
BH-3-HLAQ	2-클로로-6-(3-(에틸(페닐)아미노)-2-히드록시-N-메틸-3-옥소프로판아미도)벤조산

[1314]

[1315] 3. 표준 용액의 제조

[1316] 3.1 BH-3-HLAQ의 저장용액

[1317] 이중으로 제조한다. 약 11.5 mg의 BH-3-HLAQ를 50mL 부피 플라스크로 정확하게 평량하고, 초음파 처리하여, 용해시키고, 희석제 1를 사용하여 부피로 희석한다.

[1318] BH-3-HLAQ 저장용액의 농도는 약 230 μg/mL이다.

[1319] BH-3-HLAQ 저장용액은 냉장고 (2°C - 8°C)에서 저장시, 1 주 동안 사용할 수 있다.

[1320] 3.2 MEG-LAQ의 저장용액

[1321] 이중으로 제조한다. 약 11.5 mg의 MEG-LAQ를 50mL 부피 플라스크로 정확하게 평량하고, 초음파 처리하여, 용해시키고, 희석제 1를 사용하여 부피로 희석한다. MEG-LAQ 저장용액의 농도는 약 230 μg/mL이다.

[1322] MEG-LAQ 저장용액은 냉장고 (2°C - 8°C)에서 저장시, 1 주 동안 사용할 수 있다.

[1323] 주석: MEG-LAQ의 고흡습성으로 인해, 공기 노출이 최소여야 한다: 평량 직후, 표준 바이알을 밀봉한다; 제어된 저 습도 조건 하에서, MEG-LAQ를 평량할 것이 권고된다.

[1324] 3.3 BH-3-HLAQ의 일차 희석된 용액

[1325] 2.0 mL의 BH-3-HLAQ 저장용액을 50mL 부피 플라스크로 옮기고, 희석제 2를 사용하여 부피로 희석한다. BH-3-

HLAQ의 농도는 약 9.2 $\mu\text{g/mL}$ 이다.

[1326] 3.4 MEG-LAQ의 일차 희석된 용액

[1327] 2.0 mL의 MEG-LAQ 저장용액을 50mL 부피 플라스크로 옮기고, 희석제 2를 사용하여 부피로 희석한다. MEG-LAQ의 농도는 약 9.2 $\mu\text{g/mL}$ 이다.

[1328] 3.5 표준 용액

[1329] 1.0 mL의 BH-3-HLAQ의 일차 희석된 용액 및 2.5 mL의 MEG LAQ의 일차 희석된 용액을 50mL 부피 플라스크로 옮기고, 희석제 2를 사용하여 부피로 희석한다.

[1330] 이 표준 용액의 전체 희석 팩터는 BH-3-HLAQ의 경우, 1250, MEG-LAQ의 경우, 500이다 (저장용액).

[1331] BH-3-HLAQ의 농도는 약 0.18 $\mu\text{g/mL}$ (0.2%의 라퀴니모드 작업 농도)이고, MEG-LAQ의 농도는 약 0.45 $\mu\text{g/mL}$ (0.5%의 라퀴니모드 작업 농도)이다.

[1332] 표준 용액은 냉장고 (2°C - 8°C)에서 저장시, 1 주 동안 사용할 수 있다.

[1333] 3.6 QL 용액

[1334] 한 번 제조한다. 0.5 mL의 BH-3-HLAQ의 일차 희석된 용액 및 2.0 mL의 MEG LAQ의 일차 희석된 용액 (각각 2 회의 것 중 하나)을 100mL 부피 플라스크로 옮기고, 희석제 2를 사용하여 부피로 희석한다.

[1335] BH-3-HLAQ의 농도는 약 0.045 $\mu\text{g/mL}$ (0.05%의 라퀴니모드 작업 농도)이고, MEG-LAQ의 농도는 약 0.18 $\mu\text{g/mL}$ (0.2%의 라퀴니모드 작업 농도)이다.

[1336] 4. 분해 용액의 제조

[1337] 4.1 라퀴니모드 저장용액

[1338] 한 번 제조한다. 약 15 mg의 라퀴니모드 나트륨 표준을 50 mL 부피 플라스크로 평량한다. 희석제 1을 사용하여 최대 2/3의 부피로 희석하고, 초음파 욕조에서, 2 분 동안 초음파 처리한 후, 희석제 1을 사용하여 부피로 희석한다. 라퀴니모드 저장용액의 농도는 약 300 $\mu\text{g/mL}$ 라퀴니모드 나트륨이다.

[1339] 라퀴니모드 저장용액은 냉장고 (2°C - 8°C)에서 저장시, 1 개월 동안 사용할 수 있다.

[1340] 4.2 분해 용액

[1341] 3mL의 라퀴니모드 저장용액 및 1 mL의 일차 희석된 용액 (각각 2 회의 것 중 하나)을 10mL 부피 플라스크로 옮긴다. 희석제 2를 사용하여 부피로 희석한다. 잘 혼합한다.

[1342] 상기 분해 용액의 라퀴니모드의 농도는 약 90 $\mu\text{g/mL}$ (라퀴니모드-유리 산으로서 표현되는 경우, 약 85 $\mu\text{g/mL}$)이다. 각 불순물의 농도는 약 0.9 $\mu\text{g/mL}$ (라퀴니모드의 작업 농도에 대해 약 1%)이다.

[1343] 분해 용액은 냉장고 (2°C - 8°C)에서 저장시, 1 주 동안 사용할 수 있다.

[1344] 5. 시료 용액의 제조

[1345] 적어도 20 개의 캡슐을 정확하게 평량하고, 필요한 경우, 스파틀라(spatula)를 사용하여, 모르타르내 캡슐 내용물을 완전히 비우는데 집중한다. 빈 캡슐을 평량한다. 캡슐 내용물의 평균 중량을 계산한다.

[1346] 혼합하고, 모르타르내 캡슐 내용물을 연마하고, 빛으로부터 보호된 단단히 밀봉된 용기에서 분말을 보관한다.

[1347] 7 개의 캡슐에 해당하는 분말의 양을 각각 개별 50mL 부피 플라스크로 2 회씩 정확하게 평량한다.

[1348] 희석제 2를 부피의 2/3으로 첨가하고, 200 mot/min에서 30 분 동안 흔들어 준다. 희석제 2를 사용하여 부피로 희석한다. 잘 혼합한다. 사용 전에, 0.45 μm ACRODISC GHP GF 필터 또는 균등물을 통해 여과하고, 처음 0.5-1mL는 버린다.

[1349] 제조 직후, 시료 용액을 냉장고 또는 5°C 로 냉각된 자동 시료기에 배치한다.

[1350] 라퀴니모드 (산)의 작업 농도는 약 84 $\mu\text{g/mL}$ 이다.

[1351] 시료 용액은 온도 2°C - 8°C 에서 보관시, 24 시간 동안 사용할 수 있다.

- [1352] 6. 시스템 안정성 시험
- [1353] 6.1 분해 시험
- [1354] 분해 용액을 1 회 주입한다.
- [1355] 라퀴니모드 피크*의 대표적 보유시간은 12 - 18 분 범위이다.
- [1356] 라퀴니모드 피크에 대해, 불순물
- [1357] 피크의 대표적 RRT 및 분해 용액의 주입에서 피크의 용리 순서는 하기와 같다:
- | 피크 | MEG-LAQ | BH-3-HLAQ | 라퀴니모드 |
|----------|-------------|-------------|-------|
| 대표적 RRT* | 0.55 - 0.75 | 0.80 - 0.95 | 1.0 |
- [1358]
- [1359] *정보는 단지, 실질적 이동상 조성 (용매 A/용매 B 비율) 및 pH의 변동 결과로서 다양한 많은 칼럼에 있어서, 다를 수 있다.
- [1360] 허용 기준:
- [1361] MEG-LAQ 및 BH-3-HLAQ 피크를 위한 테일링 팩터 (USP)는 0.8 - 1.5이어야 한다.
- [1362] 3 개의 피크 (MEG-LAQ, BH-3-HLAQ 및 라퀴니모드) 모두의 사이의 분해 팩터는 1.5 이하이어야 한다.
- [1363] 유동속도, 온도 및 이동상 조성 (용매 A 및 용매 B의 비율)은 필요한 시스템 안정성 파라미터를 성취하기 위해 조정될 수 있다.
- [1364] 6.2 블랭크 주입
- [1365] 시스템 피크를 검출하기 위해, 블랭크 (회석제 2)를 2 회 주입한다.
- [1366] 6.3 민감성 시험
- [1367] QL 용액의 6 회의 반복 주입에서, BH-3-HLAQ 및 MEG-LAQ 피크의 영역을 평가한다.
- [1368] 6 회 반복시, 각 피크의 RSD는 20% 이하이어야 한다.
- [1369] 6.4 시스템 적합성 시험
- [1370] 관련 SOP에 따라, 시스템 적합성을 시험하기 위하여, 표준 주입의 크로마토그램에서, BH-3-HLAQ 및 MEG-LAQ 피크 영역을 평가한다.
- [1371] 7. 절차
- [1372] 7.1 주입 시퀀스
- [1373] 관련 SOP에 따라, 분해 용액, 블랭크 - 2 회, QL 용액 (6 회 반복), 표준 용액 및 시료 용액을 주입한다.
- [1374] 7.2 크로마토그램의 처리
- [1375] 표준 및 시료 용액에서 MEG-LAQ 및 BH-3-HLAQ 외의 모든 피크는 무시한다.
- [1376] 확인 및 정량화를 위해, 시료 용액의 크로마토그램에서 MEG-LAQ 및 BH-3-HLAQ의 피크 영역 및 보유시간 (RT)를 측정한다.
- [1377] 표준 용액의 첫 번째 제조의 6 번의 연속 주입의 크로마토그램에서, BH-3-HLAQ 피크의 평균 반응의 10% 미만의 영역의 피크를 제거하기 위해, 통합 파라미터를 조정한다.
- [1378] 이것은 라퀴니모드의 작업 농도에 대해 0.02% (BH-3-HLAQ의 DL)에 상응한다.
- [1379] 8. 계산 및 보고
- [1380] 8.1 계산
- [1381] 각 불순물 (MEG-LAQ 및 BH-3-HLAQ)의 정량화를 표준 용액의 크로마토그램에서 해당 피크에 대해 수행한다.

[1382] MEG-LAQ 및 BH-3-HLAQ의 함량을 계산하기 위해, 하기 방정식을 이용한다:

$$\% \text{BH-3-HLAQ/MEG-LAQ} = \frac{\text{Area}_{\text{Smp}} \times \text{Conc}_{\text{Std}} \times V_{\text{Smp}} \times \text{Avg Wt}_{\text{CapContent}}}{\text{Area}_{\text{Std}} \times W_{\text{Smp}} \times \text{Label Claim}} \times 100$$

[1383]

[1384] AreaSmp : 상기 시료 용액의 크로마토그램에서 MEG-LAQ 또는 BH-3-HLAQ 피크의 영역

[1385] AreaStd : 표준 용액의 크로마토그램에서 각각 피크 MEG-LAQ (평균) 또는 BH-3-HLAQ 피크 (평균)의 영역

[1386] Label Claim : 0.6 mg

[1387] 8.2 평가 및 보고

[1388] BH-3-HLAQ의 QL (정량화 한계)은 0.05%이고; MEG-LAQ의 QL 0.2%이다.

[1389] BH-3-HLAQ의 DL (검출 한계)은 0.02%이고; MEG-LAQ의 DL 0.1%이다.

[1390] QL 이상의 값에 있어서, 계산된 결과를 보고한다.

[1391] QL 이하 그러나 DL 이상의 값에 있어서, BH-3-HLAQ의 경우, "0.05% 미만 (QL)", MEG-LAQ의 경우, "0.2% 미만 (QL)"을 보고한다.

[1392] DL 이하의 값에 있어서, BH-3-HLAQ의 경우, "0.02% 미만 (DL)", MEG-LAQ의 경우, "0.1% 미만 (DL)"을 보고한다.

[1393] 도 56은 상기 방법에 따른 분해 용액의 대표적 크로마토그램을 제시한다.

[1394] 도 56의 피크 결과.

	명칭	RT	RTT	영역	%영역	Int. Type	USP분해	Width (50%)	USP 테일링	높이 (μV)
1	MEG-LAQ	9.650	0.66	63177	0.66	BB		1.01	0.56	1322
2	BH-3HLAQ	13.203	0.88	145888	1.16	BB	2.61	0.49	0.98	4661
3	Laq	14.962		12369065	86.18	BB	1.76	0.64	2.44	306644

[1395]

[1396] 도 57은 상기 방법에 따른 블랭크 (회석제 2) 크로마토그램을 제시한다.

[1397] 도 57의 피크 결과.

	명칭	RT	영역	영역 %	Int. Type
1	시스템 피크	2.944	12.128	100.00	BB

[1398]

[1399] 도 58은 상기 방법에 따른 QL 용액의 크로마토그램을 제시한다.

[1400] 도 58의 피크 결과.

	명칭	RT	Int. Type	높이 (μV)	영역	영역 %
1	Meg-LAQ	10.080	BB	303	15402	75.11
2	BH-3HLAQ	15.313	BB	201	5777	23.89

[1401]

[1402] 도 59는 상기 방법에 따른 표준 용액의 크로마토그램을 제시한다.

[1403] 도 59의 피크 결과.

	명칭	RT	Int. Type	높이 (μV)	영역	영역 %
1	Meg-LAQ	10.177	BB	760	45319	54.89
2	BH-3HLAQ	15.293	BB	814	25059	35.11

[1404]

[1405] 도 60은 상기 방법에 따른 대표적 시료 크로마토그램을 제시한다.

[1406] 도 60의 피크 결과.

	명칭	RT	Int. Type	영역	영역 %
1	Meg-LAQ	10.503	BB	20741	68.17
2	BH-3HLAQ	13.952	BB	9683	31.83

[1407]

[1408] 실시예 24 - 라퀴니모드 나트륨 의약제품 물질 및 중간물에서, 포텐셜 유전자 독성 불순물의 컴퓨터에 의한 독성 평가

[1409]

DEREK 예측 소프트웨어 (DEREK Nexus, version 2.0.0, 2011i, LHASA Ltd, Leeds, UK)를 MCQ 및 MCQME의 포텐셜 유전자 독성을 평가하기 위해 사용하였다. 컴퓨터에 의한 독성 평가는 표 47에 정리되어 있다.

표 47

MCQ 및 MCQME의 컴퓨터에 의한 독성 평가

포텐셜 불순물	기원	독성물질	종로점	가능성 ¹
MCQ	부산물 및 포텐셜 분해 생성물	퀴놀린	돌연변이유발	개연성
		사전 인큐베이션 방법에서 음성인 AMES 테이터 (CRL study No. 962723)		
MCQME	DS에서 합성 및 처리 관련 불순물의 중간물	구조적 문제 없음		
		시험관 내 AMES 시험에서 약한 유전자 독성 활성 (CRL study No. 963892, but negative in the <i>in vivo</i> MN (Covance study No. 8246631))		

[1410]

[1411] 독성 구조의 가능성 수준의 DEREK 정의는 하기와 같다:

[1412] 개연성: 증거력은 상기 제안을 뒷받침한다.

[1413] 불분명: 가중치가 동일한, 상기 제안에 대한 증거 및 상기 제안에 반대되는 증거가 존재한다.

[1414] 실시예 25 - 라퀴니모드 나트륨 의약제품 물질의 배치 분석

[1415] 많은 라퀴니모드 나트륨 의약제품 물질의 배치를 여러 제조 시설에서 제조하고, 추후 분석하였다. 제조 및 분석 과정 동안, 시료 용액의 충분한 광 보호를 제공하였다.

[1416] 실시예 17에 제공된 바와 같이, 의약제품 물질의 모든 배치는 설명 내이었다.

[1417] 표 48 및 표 49는 라퀴니모드 나트륨 의약제품 물질 배치의 배치 분석을 제시한다. 표 50은 라퀴니모드 산의 배치 분석을 제시한다.

표 48

라퀴니모드 나트륨 의약제품 물질 배치 1-12의 분석

배치 번호	극성 불순물								NEA와 비극성 불순물			
	MCQ	MCQCA A	MCQ와 MCQCA의 합계	MCQM E	MCQEE	임의의 기타 불순물	총 불순물	NEA	임의의 기타 불순물	총 불순물		
분석 방법	실시례 19								실시례 20			
규격	NMT 0.15	NMT 0.15	NA	NMT 0.12	NMT 0.10	NMT 0.10	1.00	NMT 0.10	NMT 0.10	NMT 0.10	9.50	
배치 1	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT	LT 0.05	LT	LT	LT 0.05	
배치 2	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT	LT 0.05	LT	LT	LT 0.05	
배치 3	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT	LT 0.02	LT	LT	LT 0.05	
배치 4	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT	LT 0.02	LT	LT	LT 0.05	
배치 5	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.06	
배치 6	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.06	
배치 7	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.06	
배치 8	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.06	
배치 9	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	
배치 10	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	
배치 11	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	
배치 12	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	L1	L1 0.02	L1 0.02	L1 0.02	L1 0.02	

[1418]

표 48에 제시된 불순물의 QL 및 DL 값:

	정량화 한계	검출 한계
MCQ	0.05%	0.02%
MCQCA	0.05% ¹	0.02%
MCQME	0.05%	0.02%
5-HLAQ	0.05%	0.02%
MCQEE	0.05%	0.02%
LAQ	0.2%	0.03%
NEA	0.06%	0.02%
DELAQ	적용가능하지 않음 (한계 시험)	0.03%
DMM	적용가능하지 않음 (한계 시험)	0.03%
DMS	적용가능하지 않음 (한계 시험)	0.5 ppm
아세톤	250 ppm	25 ppm
디옥산	20 ppm	10 ppm
에탄올	25 ppm	5 ppm
n-헵탄	250 ppm	10 ppm
메탄올	150 ppm	30 ppm
n-옥탄	100 ppm	10 ppm
DMF	190 ppm	50 ppm

¹ 보고 한계 0.10%.

[1419]

표 49

추가적 라퀴니모드 나트륨 의약제품 물질 배치 13-18의 분석

배치번호	관련 물질 [%]				불순물의 합계
	≤ 1.0			≤ 2.0	
명세서	MCQ	MCQCA	MCQME		
13			임의의 단일 불순물 <0.05		
14	임의의 단일 불순물 <0.05			<0.05	
15	0.03	0.03	0.03	0.13	
16	-	-	0.04	0.17	
17	0.01	-	0.01	0.13	
18	-	-	0.05	0.14	

[1420]

표 50

라퀴니모드(산 형태) 의약제품 물질 배치(배치 19-22)의 분석

배치번호	NEA [%]	관련 물질 [%]					총계
		MCQ	MCQC A	MCQM E	임의의 미지의 것		
19	-	0.75	-	-	1.2	1.95	
20	-	-	-	0.24 ⁴	0.05 ⁴ 0.05 ⁴ 0.07 ⁴ 0.14 ⁴	0.55	
21	-	-	-	0.26 ⁴	0.05 ⁴ 0.05 ⁴ 0.07 ⁴ 0.13 ⁴	0.56	
22	<0.05	0.19				<0.5	

⁴ 방법 편차. 상이한 이동상 및 피장이 사용됨.

[1421]

[1422] 실시예 26 - 라퀴니모드 의약제품 물질의 방출시 및 장기간 가속 저장 (Accelerated Storage) 후 관찰된 불순물

[1423] 방출시 및 장기간 가속 저장 후, 라퀴니모드 나트륨 배치에서, 불순물이 관찰되었다.

[1424] 주요 안정성 및 유효성 배치를 포함하여, 라퀴니모드 나트륨 배치에서 관찰된 불순물 수준의 범위는 표 51에 요약 되어있다

표 51

방출시 및 장기간 가속 저장 후, 라퀴니모드 의약제품 물질 배치에서 관찰된 불순물 수준의 범위

매개변수	현재 내역	관찰된 불순물 수준의 범위
MCQ	NMT 0.15%	LT 0.02-LT 0.05%
MCQCA	NMT 0.15%	LT 0.03-LT 0.05%
MCOME	NMT 0.12%	LT 0.02-LT 0.05%
5-HLAQ	NMT 0.10%	LT 0.02-LT 0.05%
MCQEE	NMT 0.10%	LT 0.02-LT 0.05%
LAQ	NMT 1.0%	LT 0.025-LT 0.2%
NEA	NMT 0.10%	LT 0.02-LT 0.05%
DELAQ	NMT 0.1%	LT 0.05-LT 0.1%
DMM	NMT 0.1%	LT 0.05-LT 0.1%
DMS	NMT 1 ppm	LT 1 ppm
에탄올	NMT 5000 ppm	LT 5-LT 25 ppm
n-헵탄	NMT 5000 ppm	LT 10-LT 250 ppm
메탄올	NMT 3000 ppm	LT 30-LT 150 ppm
디옥신	NMT 380 ppm	LT 10 ppm
	NMT 880 ppm	LT 40-93 ppm
아세톤	NMT 5000 ppm	LT 250 ppm
n-옥탄	NMT 2000 ppm	LT 10-LT 20 ppm
증금속	NMT 20 ppm	NMT 20 ppm
우리 염화물	NMT 0.1%	LT 0.1%

[1425]

[1426] 실시예 27 - 라퀴니모드 나트륨 의약제품 생성물의 배치 분석

[1427] 많은 라퀴니모드 나트륨 의약제품 물질의 배치를 여러 제조 시설에서 제조하고, 추후 분석하였다. 제조 및 분석 과정 동안, 시료 용액의 충분한 광 보호를 제공하였다.

[1428] 의약제품 생성물의 모든 배치는 설명 내이었다.

[1429] 방출 데이터의 평가는, 모든 배치가 방출시 결과에 있어서, 본 설명 내이었다는 것을 보여준다. 더욱이, 상업화를 위해 제안된 상기 생성물의 모든 제조 배치, 예를 들어 라퀴니모드 0.6 mg 캡슐이 제안된 상업적 설명에 부합한다는 것을 알 수 있다. 시간이 지남에 따른 배치 간 일관성이 측정된 모든 파라미터에 대한 결과에서 발견되었다. 배치 분석 결과는, 모든 배치의 품질이 서로 크게 차이가 없고, 다른 제조 현장에서의 생성이 비슷한 품질의 물질을 제공한다는 것을 입증한다.

[1430] 표 52, 표 53, 표 54, 표 55, 표 56 및 표 57은 라퀴니모드 나트륨 의약제품 생성물 배치의 배치 분석에 관한 것이다.

표 52

라퀴니모드 0.6mg 캡슐 배치 23-31에 대한 배치 분석

배치 번호	극성 불순물/분해 생성물 [%]			비극성 불순물/분해 생성물 [%]			BH-3-HLAQ [%]
	MCQ와 MCQCA의 합계	임의 기타	총 불순물	NEA	임의 기타	총 불순물	
최근 방법	실시예 21			실시예 22			실시예 23
최근 규격사항	NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 2.0	NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 1.0	NMT 1.0
배치 23	<0.03	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 ⁴
배치 24	<0.03	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 ⁴
배치 25	<0.03	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 ⁴
배치 26	<0.03	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 ⁴
배치 27	<0.03	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 ⁵ 0.06 ^{4a}
배치 28	<0.03	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 ⁴
배치 29	<0.03	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 ⁴
배치 30	<0.03	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 ⁴
배치 31	<0.03	<0.15	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 ⁵

⁴ 분석은 MEG-LAQ를 결정하는 이전의 방법을 사용하여 수행하였다.⁵ BH-3-HLAQ에 대한 시험은 이들 배치의 방출 후에 도입하였다. BH-3-HLAQ에 대해 나열된 결과는, 한 가지를 제외하고는, 모든 패키징 구성에 대해 25°C/60%RH에서 최근 이용 가능한 안정성 시점(배치 23 및 배치 27-30의 경우 18개월, 배치 24-26의 경우 9개월, 및 배치 31의 경우 3개월)에서 얻었다(각주 6 참조).⁶ Alu/Alu 블리스터에서 배치 27의 경우 0.06%의 결과가 얻어졌다.

[1431]

표 52에 대한 최근 QL 및 DL 값

	정성한계	검출한계
MCQ와 MCQCA의 합계	0.1%	0.03%
5-HLAQ	0.05%	0.02%
NEA ¹	0.1%	0.03%
3-HLAQ ¹	0.1%	0.03%
MEG-LAQ	0.2%	0.1%
BH-3-HLAQ	0.05%	0.02%

¹ NEA 및 3-HLAQ는 이들이 모든 시험저장 조건에서 지금까지 완성된 배치 방출 및 안정성 시험에서 관찰되지 않았기 때문에 상업적 규격으로부터 제외되었다. 일차 안정성 배치에서 이들 불순물의 모니터링은 나열된 방법을 사용하여 안정성 프로그램의 종료 때까지 계속할 것이다.

[1432]

표 53

라퀴니모드 0.6mg 캡슐(배치 32-38)에 대한 배치 분석

배치 번호	극성 불순물/분해 생성물 [%]			비극성 분술물/분해 생성물 [%]			BH-3-HLAQ [%]
	MCQ와 MCQCA의 합계	임의 기타	총 불순물	NEA	임의 기타	총 불순물	
최근 규격사항	NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 2.0	NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 1.0	NMT 1.0
배치 32	<0.03	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	NA ^a
배치 33	<0.03	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	NA ^a
배치 34	<0.03	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	NA ^a
배치 35	<0.03	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	NA ^a
배치 36	<0.03	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	NA ^a
배치 37	<0.03	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02 RRT 0.2: 0.05	0.05	<0.03	<0.03	<0.1	NA ^a
배치 38	<0.03	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	NA ^a

^a BH-3-HLAQ 및 물 함량의 측정은 이 배치의 방출 후에 규격에 도입하였다.

[1433]

표 53에 대한 최근 QL 및 DL값

MCQ와 MCQCA의 합계	정량한계	검출한계
	0.1%	0.03%
5-HLAQ	0.05%	0.02%
NEA ¹	0.1%	0.03%
3-HLAQ ¹	0.1%	0.03%
MEG-HAQ	0.2%	0.1%
BH-3-HLAQ	0.05%	0.02%

¹ NEA 및 3-HLAQ은 이들이 모든 시험저장 조건에서 지금까지 완성된 배치 방출 및 안정성 시험에서 관찰되지 않았기 때문에 상업적 규격으로부터 제외되었다. 일차 안정성 배치에서 이들 불순물의 모니터링은 나열된 방법을 사용하여 안정성 프로그램의 종료 때까지 계속할 것이다.

[1434]

표 54

라퀴니모드 캡슐 0.3mg 캡슐 (배치 39-42)에 대한 배치 분석

배치 번호	극성 불순물/분해 생성물 [%]				비극성 분술물/분해 생성물 [%]		
	MCQ와 MCQCA의 합계	MCQEE	임의 기타	총 분술물	NEA	임의 기타	총 분술물
최근 규격사항	NMT 0.5	NA	NMT 0.5	NMT 2.0	NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 1.0
배치 39	MCQ: <0.02 MCQCA: <0.03	<0.02 RRT 0.35: <0.05	<0.05	<0.02	<0.02	<0.05	
배치 40	<0.03	NA	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1
배치 41	<0.03	NA	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1
배치 42	<0.03	NA	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1

[1435]

표 55

라퀴니모드 캡슐 0.3mg 캡슐 (배치 43)에 대한 배치 분석

배치 번호	강도(4)	극성 불순물/분해 생성물 [%]						비극성 분술물/분해 생성물[%]		
		MCQ	MCQEE	MCQCA	임의 기타	총 분술물	NEA	임의 기타	총 분술물	
규격사양		NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 2.0	NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 1.0	
배치 43	0.3 mg (III)	<0.02	<0.02	<0.03	RRT 0.35: <0.05 RRT 0.18: 0.09 RRT 0.24: 0.08	0.3	<0.02	RRT 2.30: 0.69 0.1		

[1436]

표 56

라퀴니모드 정제 0.05mg, 0.25mg 및 0.3mg(배치 44-49)에 대한 배치 분석

배치 번호	강도	관련 물질[%]				
		NEA	MCQ & MCQCA	MCQE E	임의의 미지	불순물의 합계
최후 유효 규격사양		NMT 0.1	NMT 0.5	NMT 0.1	NMT 0.2	NMT 1.5
배치 44	0.05 mg	<0.0080	각각 <1.0	각각 <1.0	각각 <1.0	<0.10
배치 45	0.25 mg	0.009	각각 <1.0	각각 <1.0	각각 <1.0	<0.10
배치 46	0.3 mg	0.031	0.22	<0.02	최대 <0.03	0.22 ⁴
배치 47	0.3 mg	0.04	0.05	<0.020	부합	0.05
배치 48	0.3 mg	0.03	0.05	<0.020	부합	0.05
배치 49	0.3 mg	0.016	0.17	<0.020	<0.030	0.20

⁴ 추가적으로 특정한 불순물이 보고되었음: 0.03%의 MCQME

[1437]

표 57

라퀴니모드 경구 용액 1mg/mL(배치 50)에 대한 배치 분석

배치 번호	강도	관련 물질[%]	N-에틸아닐린[%]
규격사양		NMT 4.0	NMT 0.1
배치 50	1 mg/mL	<4.0	<0.01

[1438]

[참고문헌]

1. 미국특허 6,077,851;

- [1441] 2. 미국특허 6,875,869;
- [1442] 3. 미국특허 7,560,557;
- [1443] 4. 미국특허 7,589,208;
- [1444] 5. 미국특허 7,884,208;
- [1445] 6. 미국특허 7,989,473;
- [1446] 7. 미국특허 8,178,127;
- [1447] 8. 미국특허출원 공개 2006/0188581 A1;
- [1448] 9. 미국특허출원 공개 2012/0010239 A1;
- [1449] 10. 미국특허출원 공개 2013/0217724 A1;
- [1450] 11. 미국특허출원 공개 2013/00345256;
- [1451] 12. PCT 국제출원 공개 WO 2005/074899;
- [1452] 13. PCT 국제출원 공개 WO 2003/106424 A1;
- [1453] 14. PCT 국제출원 공개 2007/047863 A22;
- [1454] 15. 21 C.F.R. § 211.166;
- [1455] 16. Felmeister, A. Chpt 88, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1975);
- [1456] 17. Hausner, "The Role of Particle Size in the Development of Generic Products" 2003;
- [1457] 18. Brumfitt, W. and J. M. T. Hamilton-Miller, J. Antimicrobial Chemotherapy 42:363:371 (1998);
- [1458] 19. Rudnic et al. Chpt. 45, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD. (2000);
- [1459] 20. 미국 약전 XXV (2000);
- [1460] 21. United States Pharmacopeia 34 National Formulary 29, (2011);
- [1461] 22. 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979);
- [1462] 23. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981);
- [1463] 24. Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976);
- [1464] 25. Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985);
- [1465] 26. Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992);
- [1466] 27. Advances in Pharmaceutical Sciences Vol. 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995);
- [1467] 28. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989);
- [1468] 29. Pharmaceutical Particulate Carriers; Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993);
- [1469] 30. 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.) (1989);
- [1470] 31. Modem Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.)(1996);
- [1471] 32. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th edition. Longman Scientific & Technical,

1989;

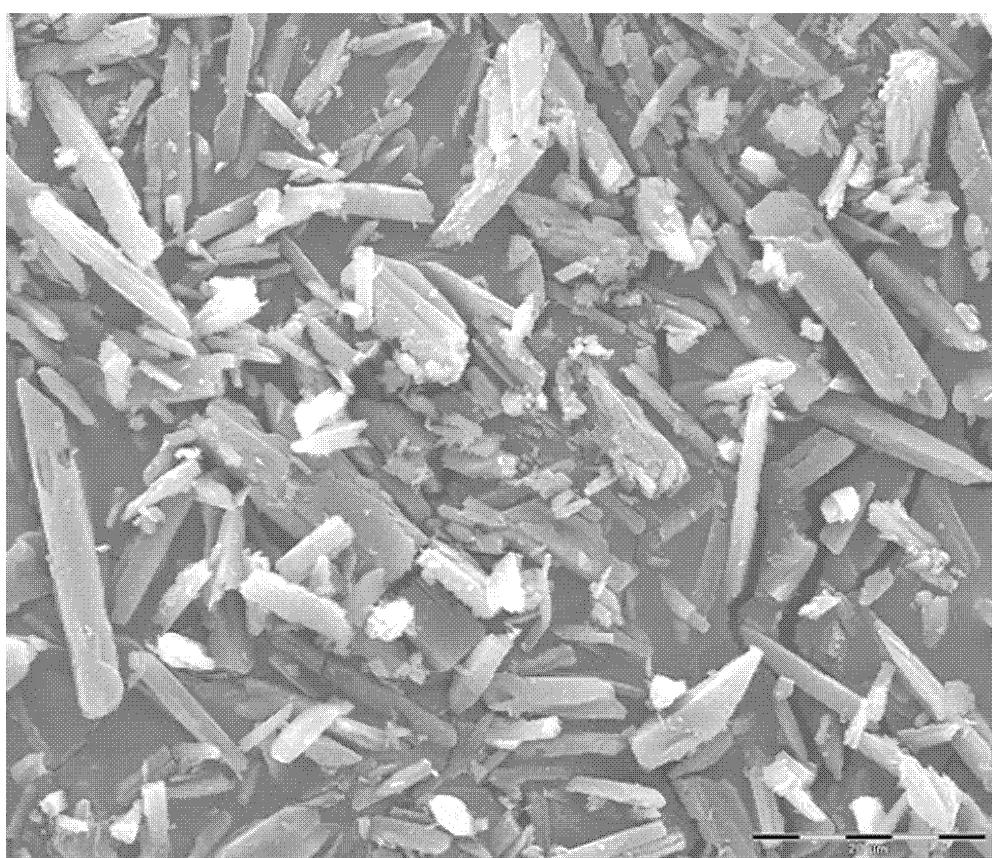
[1472] 33. Polman, C. et al., (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", *Neurology*. 64:987-991;

[1473] 34. Sandberg-Wollheim M, et al. (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients". *Mult Scler.* 11:S154); 및

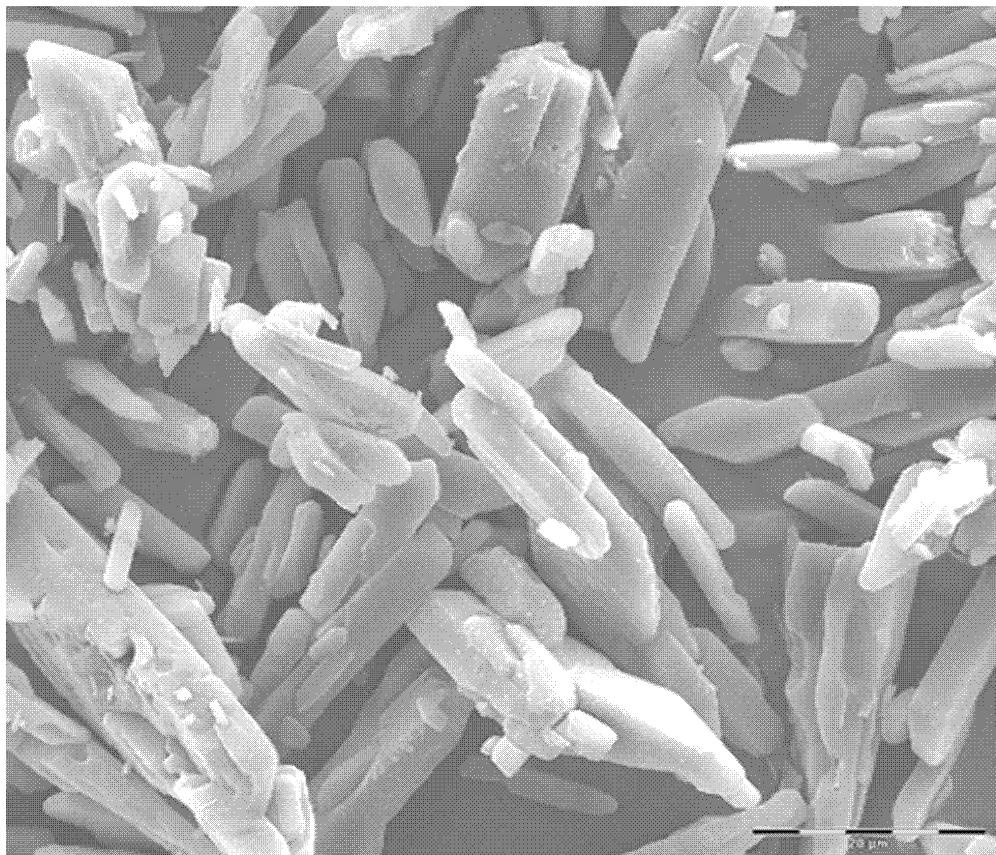
[1474] 35. K. Jansson et al., "Synthesis and Reactivity of Laquinimod, a Quinoline-3-carboxamide: Intramolecular Transfer of the Enol Proton to a Nitrogen Atom as a Plausible Mechanism for Ketene Formation (2006) *J. Org. Chem.*, 71, 1658-1667.

도면

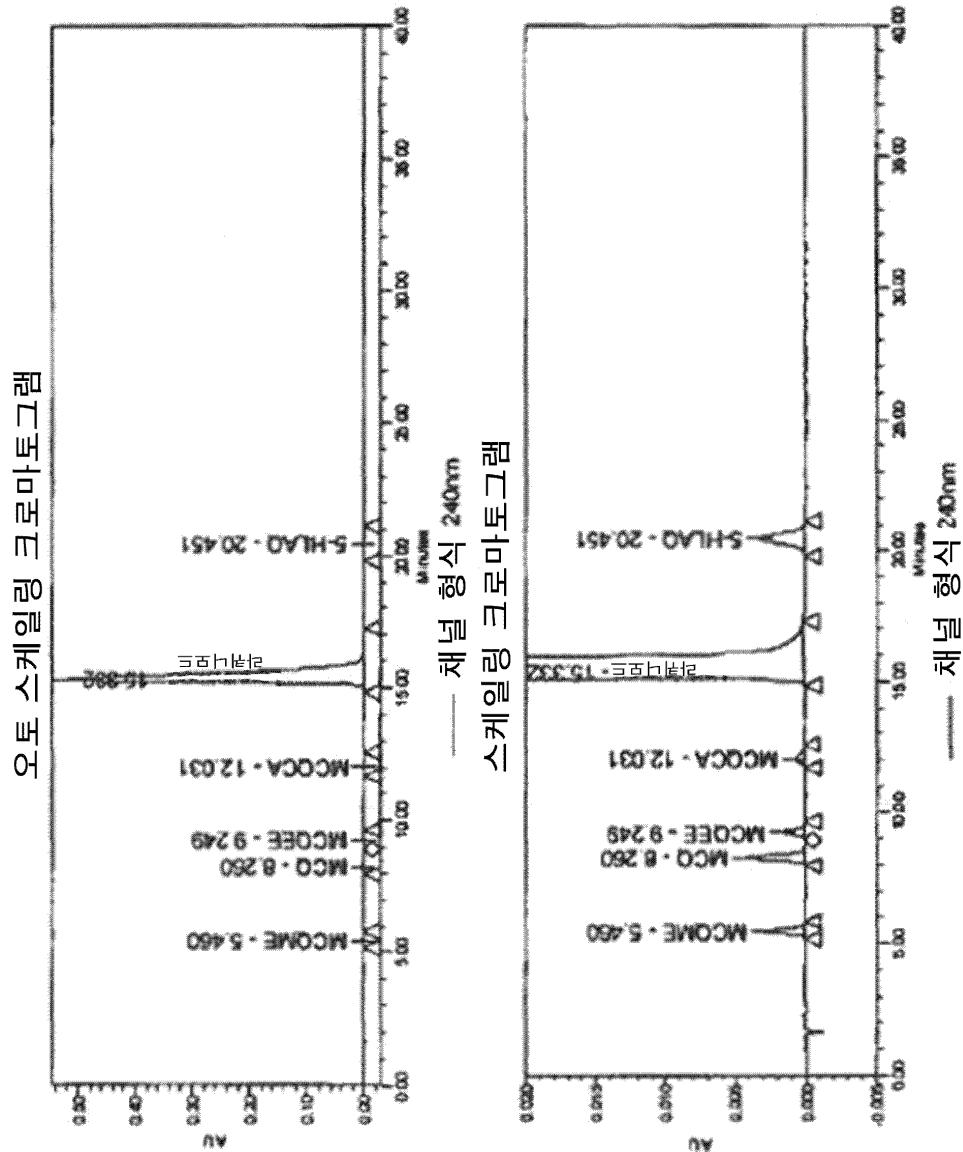
도면1



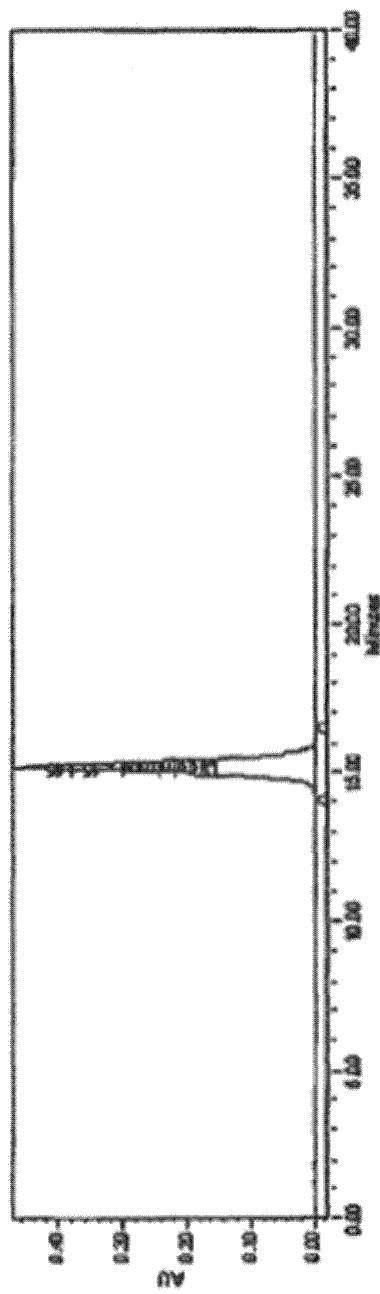
도면2



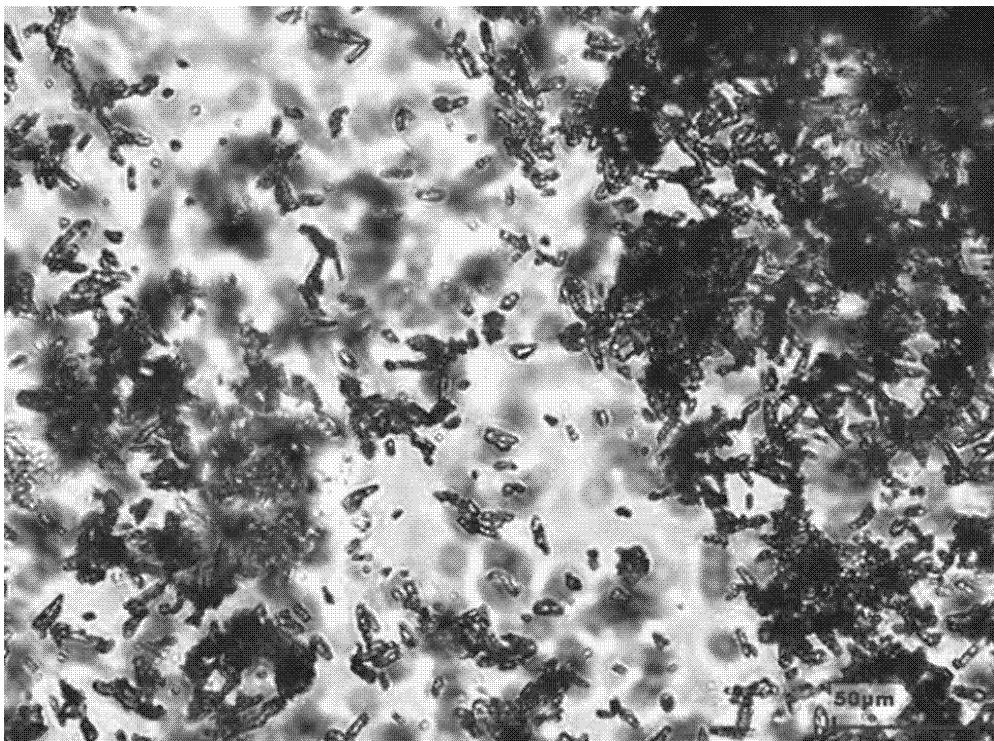
도면3



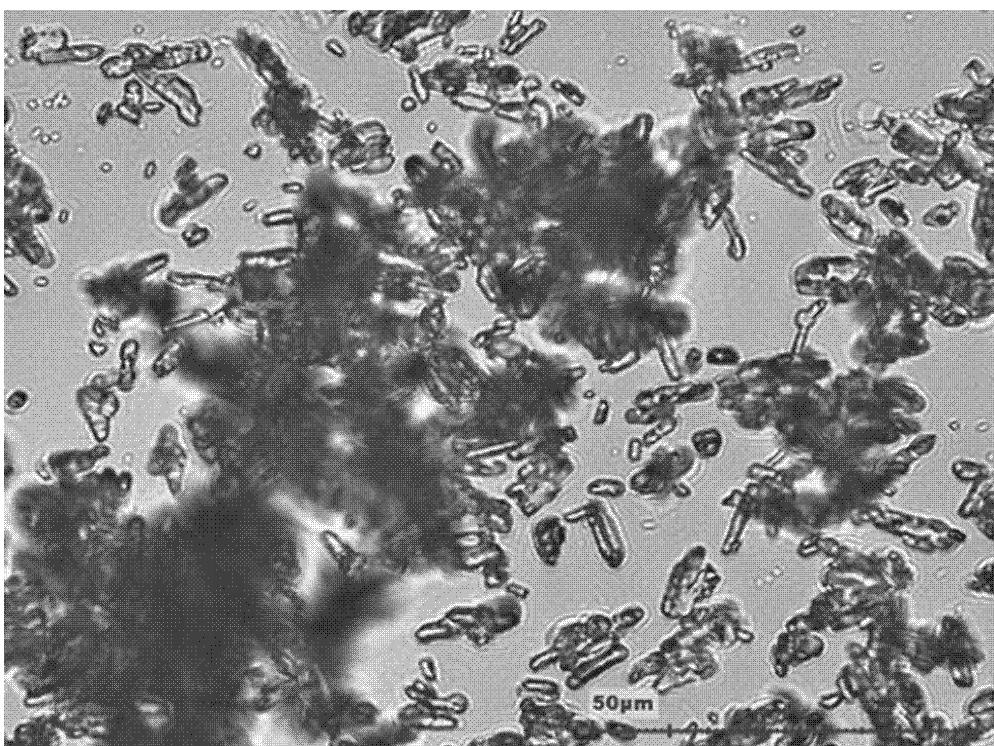
도면4



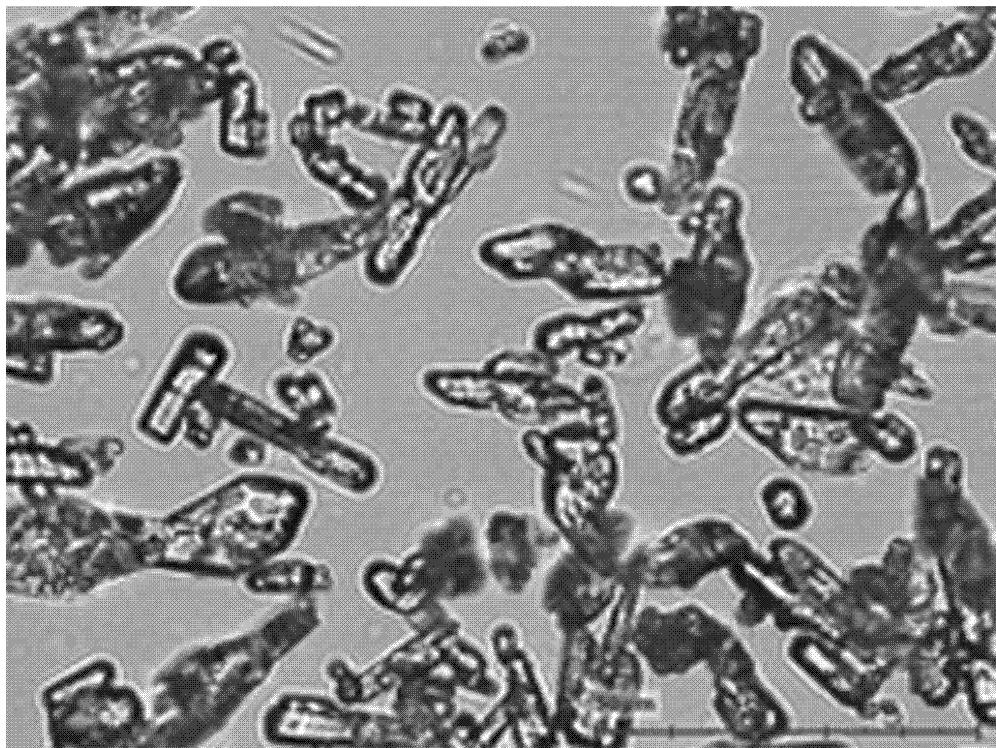
도면5



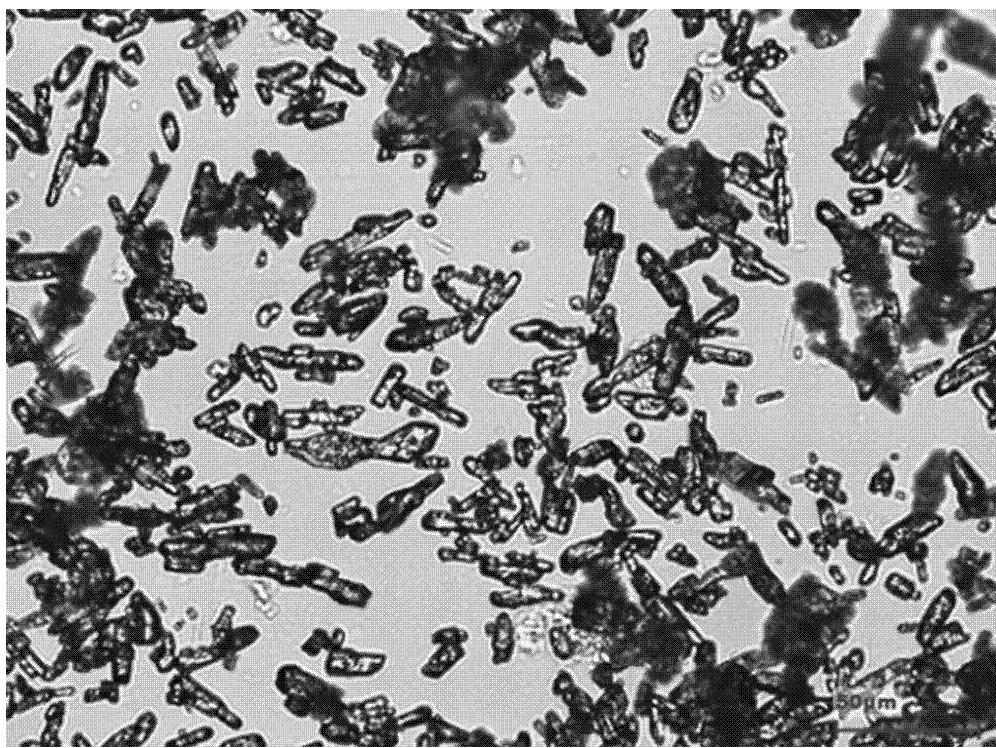
도면6



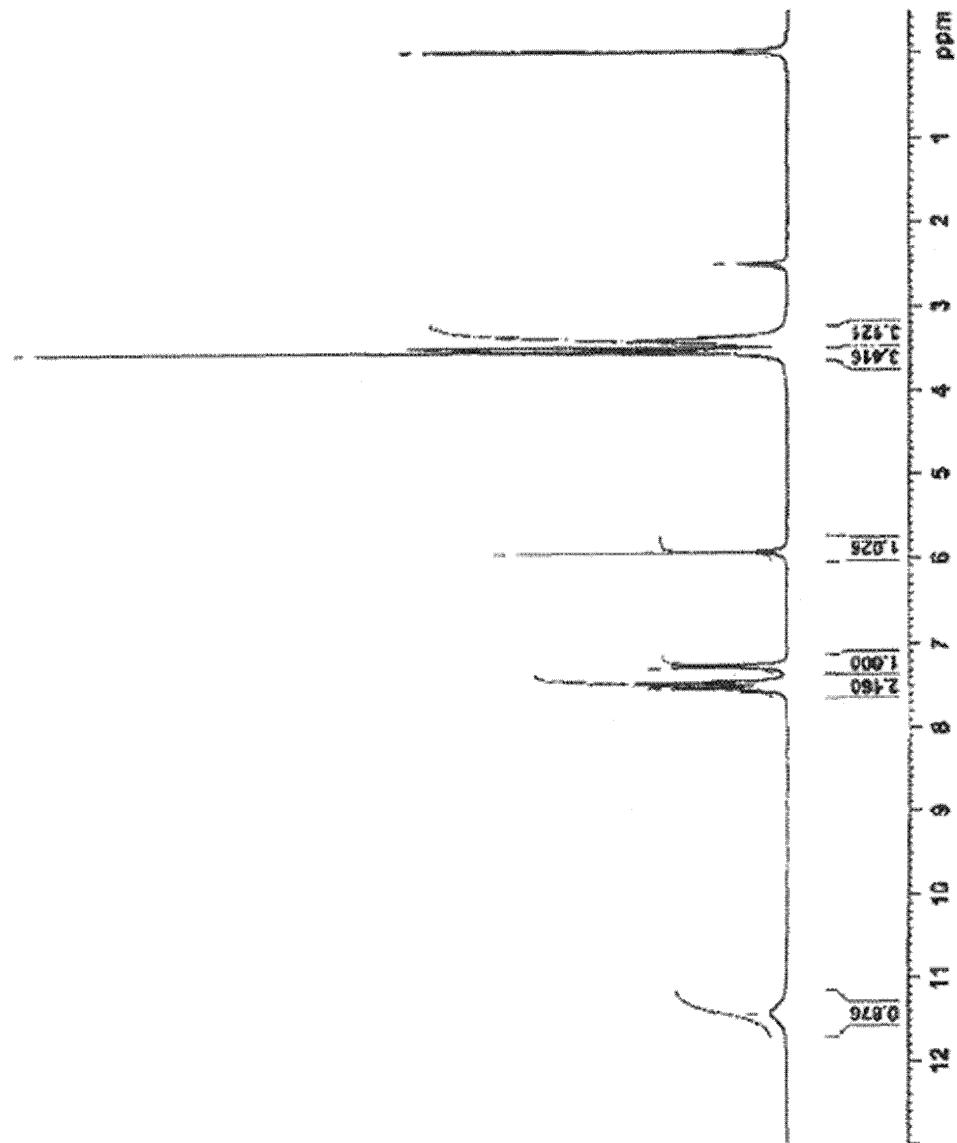
도면7



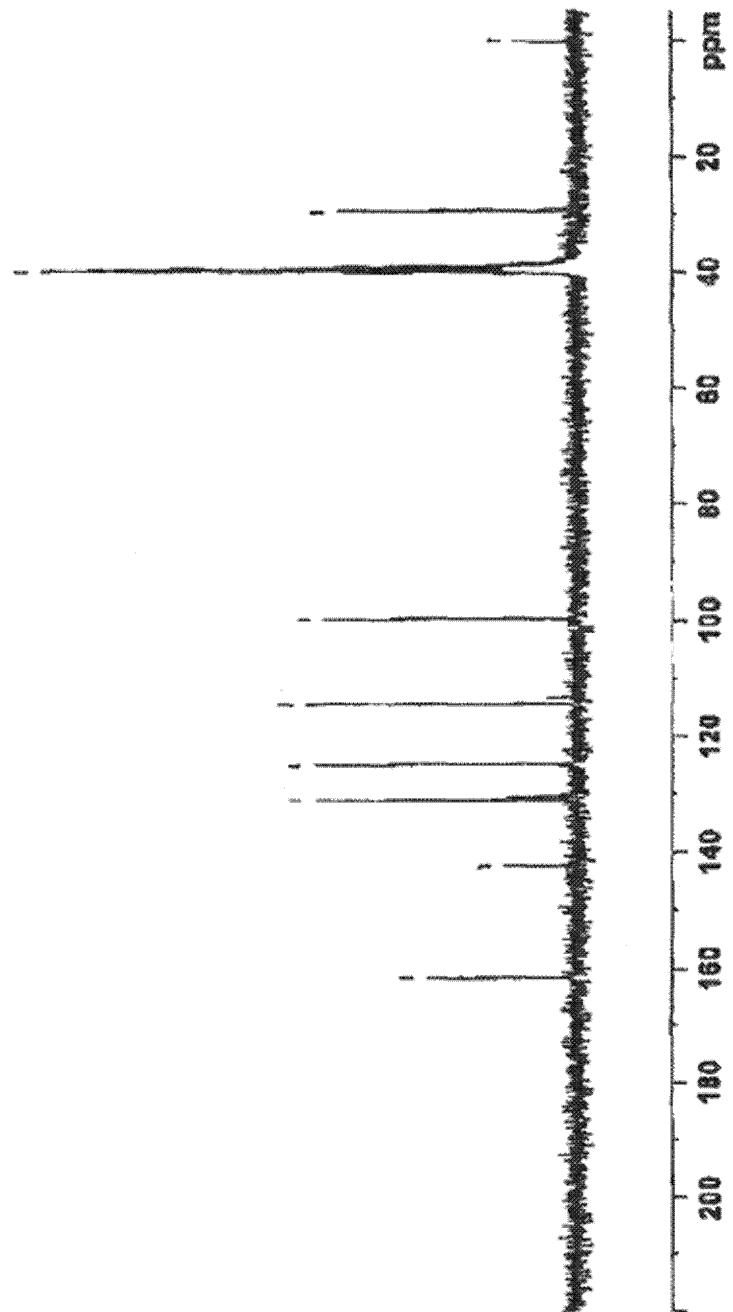
도면8



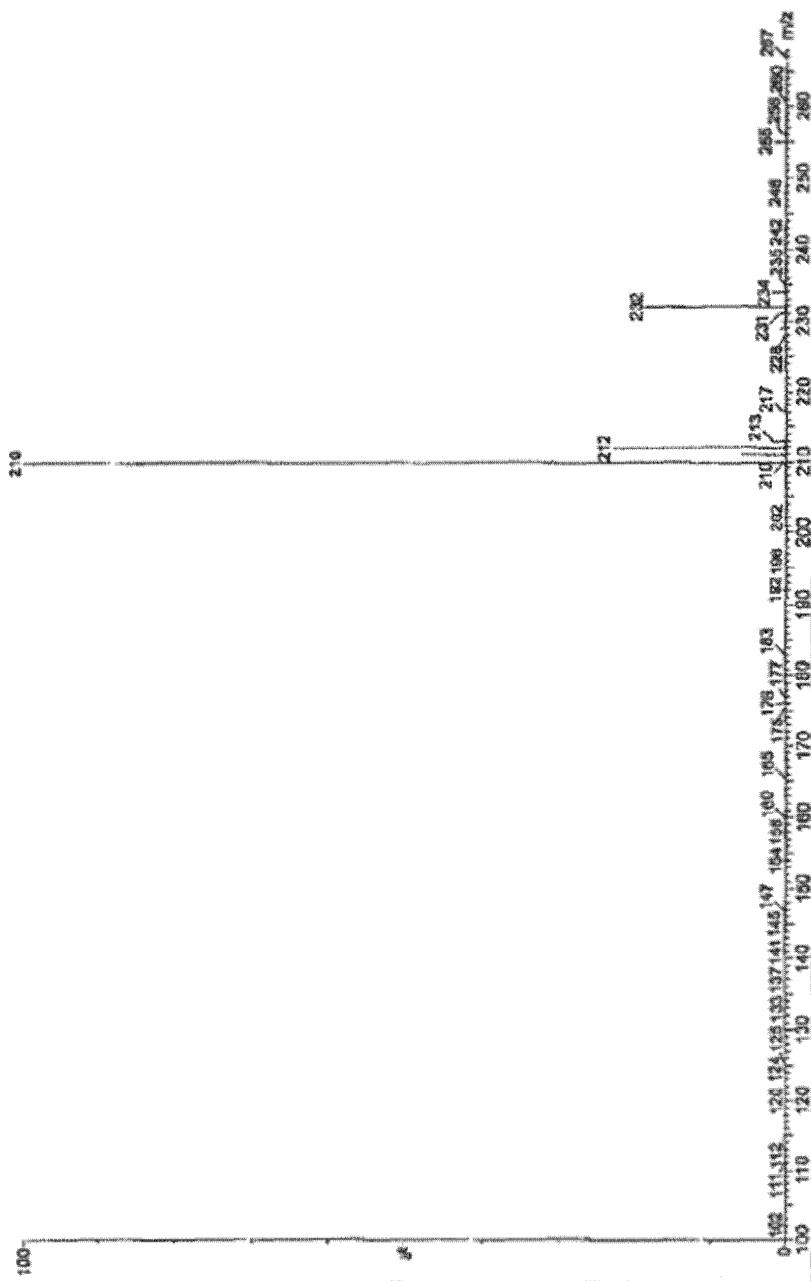
도면9



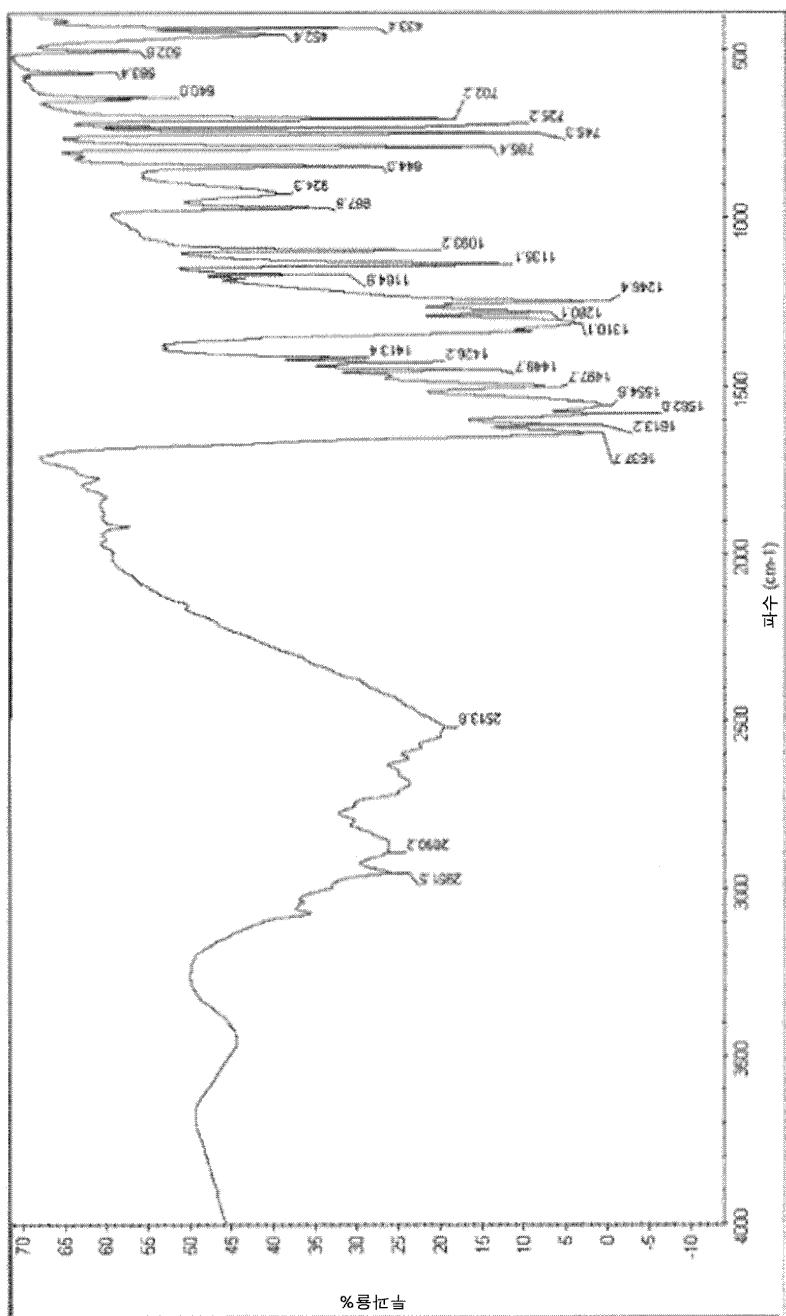
도면10



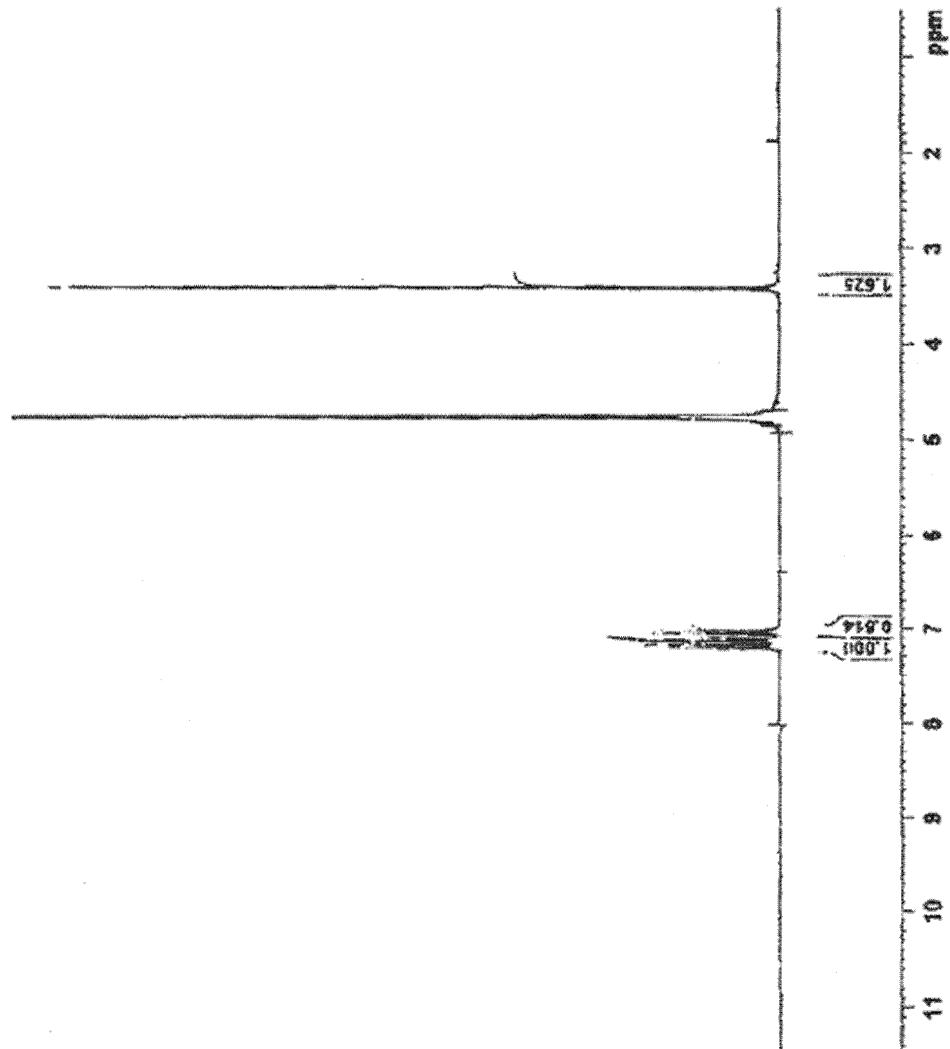
도면11



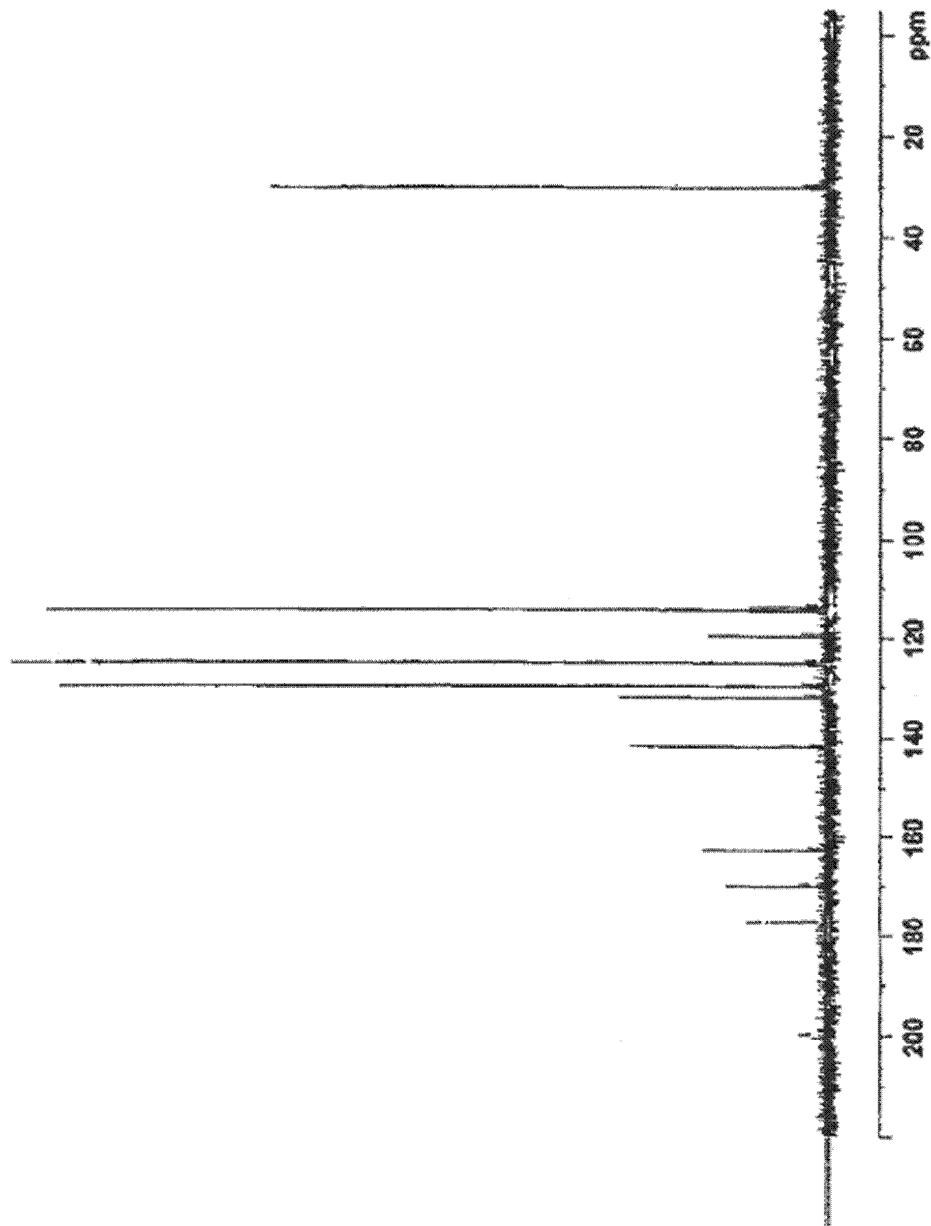
도면12



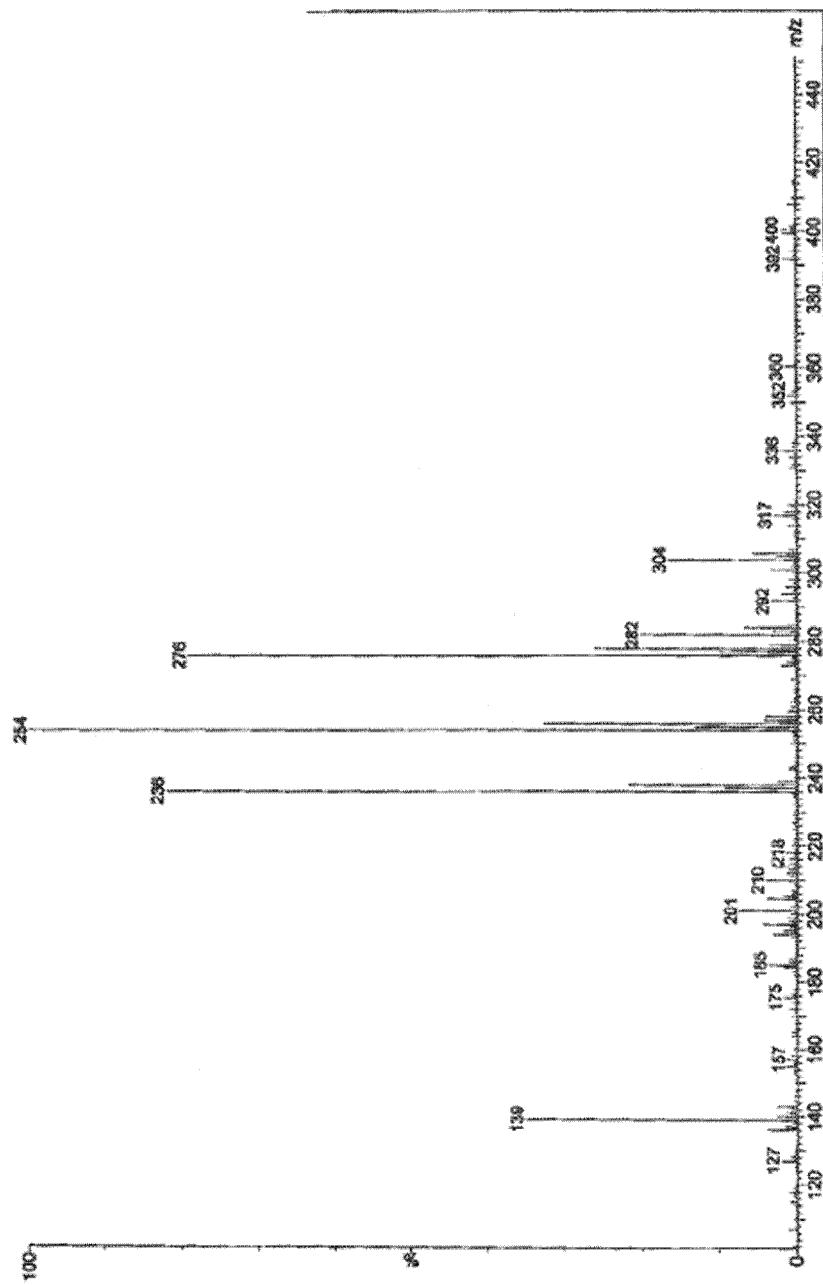
도면13



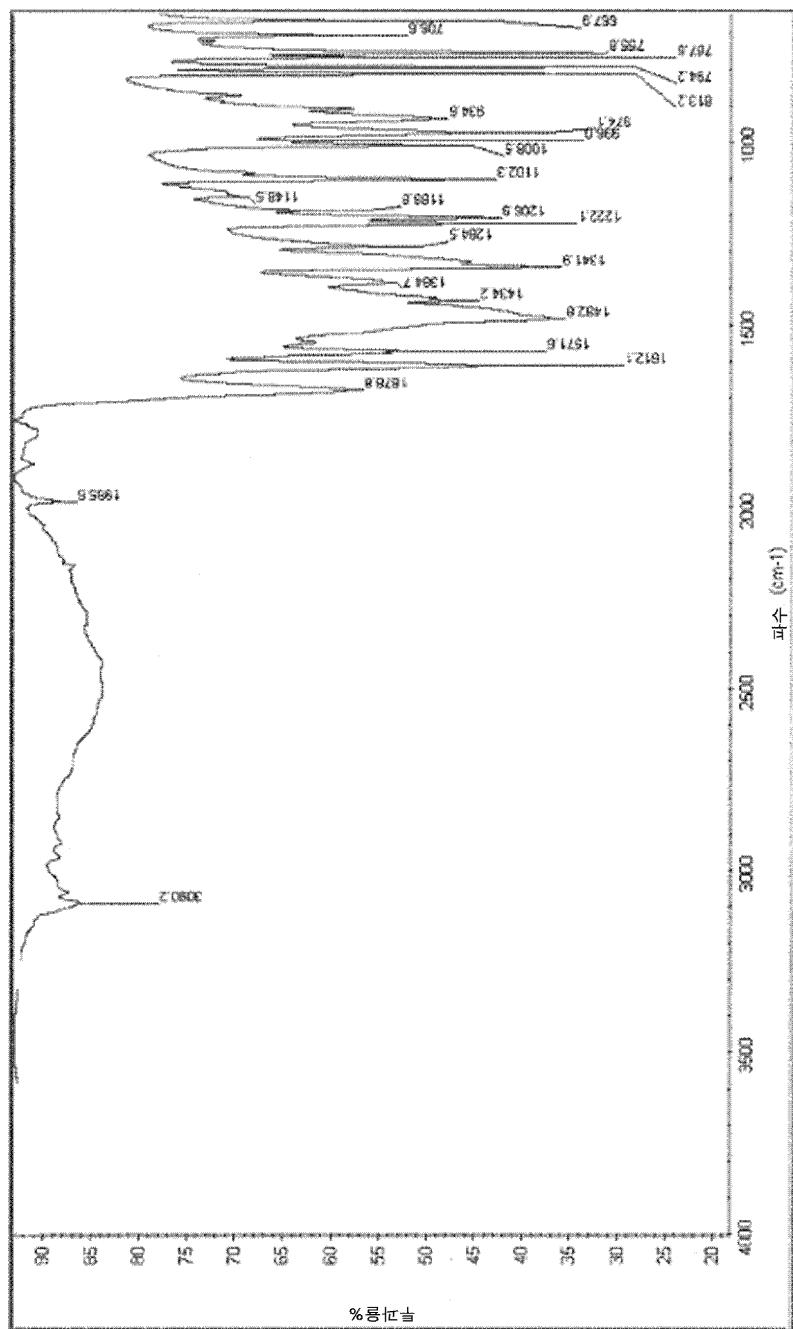
도면14



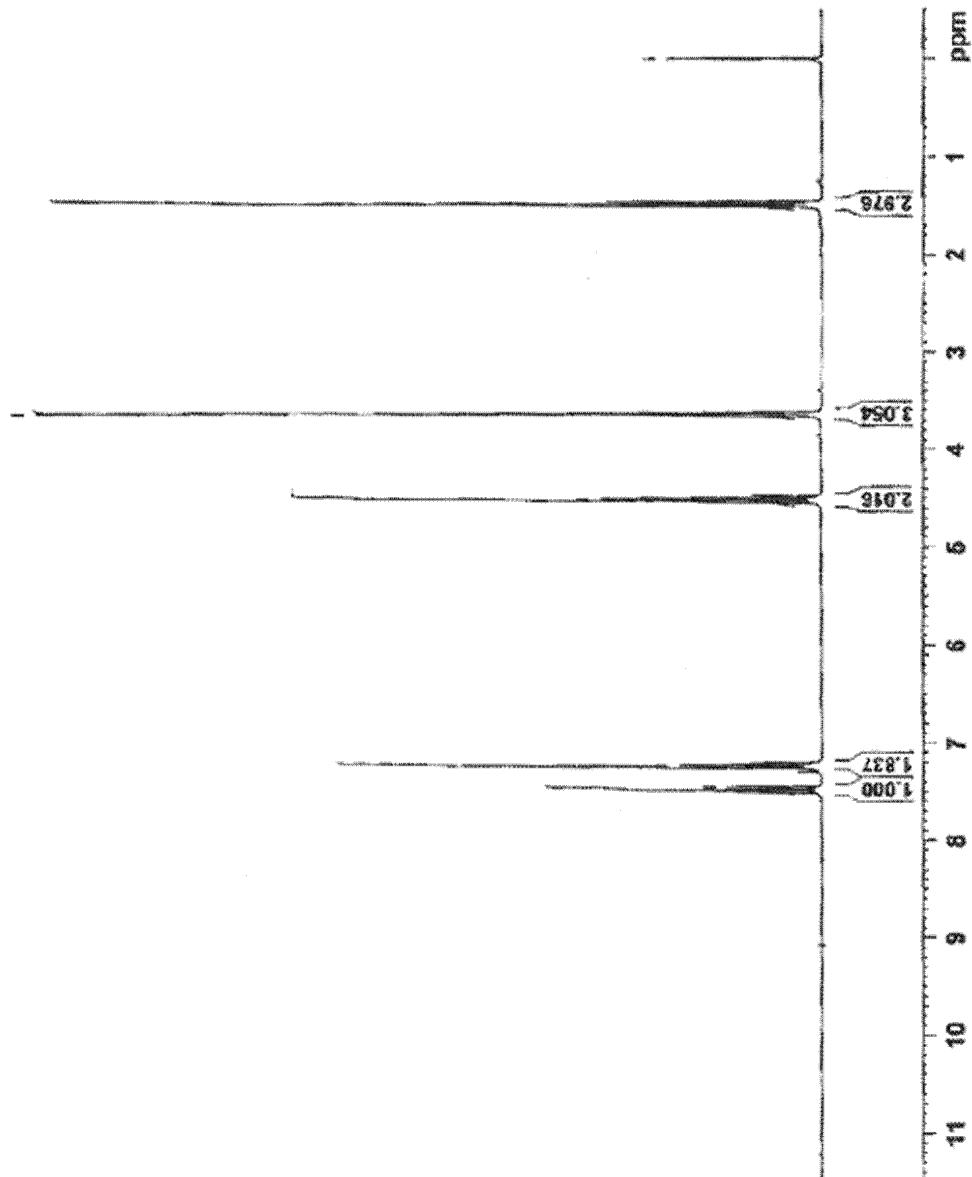
도면15



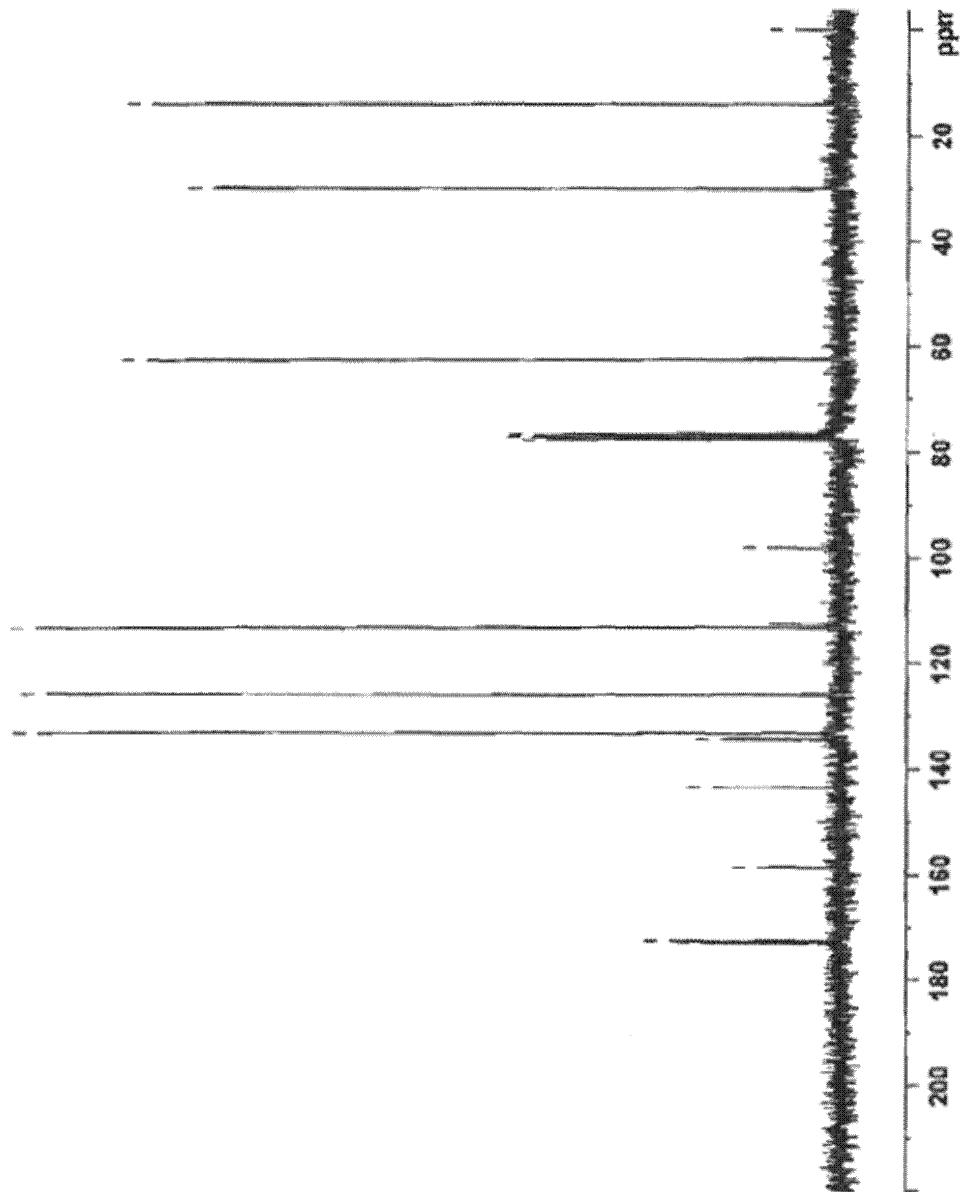
도면16



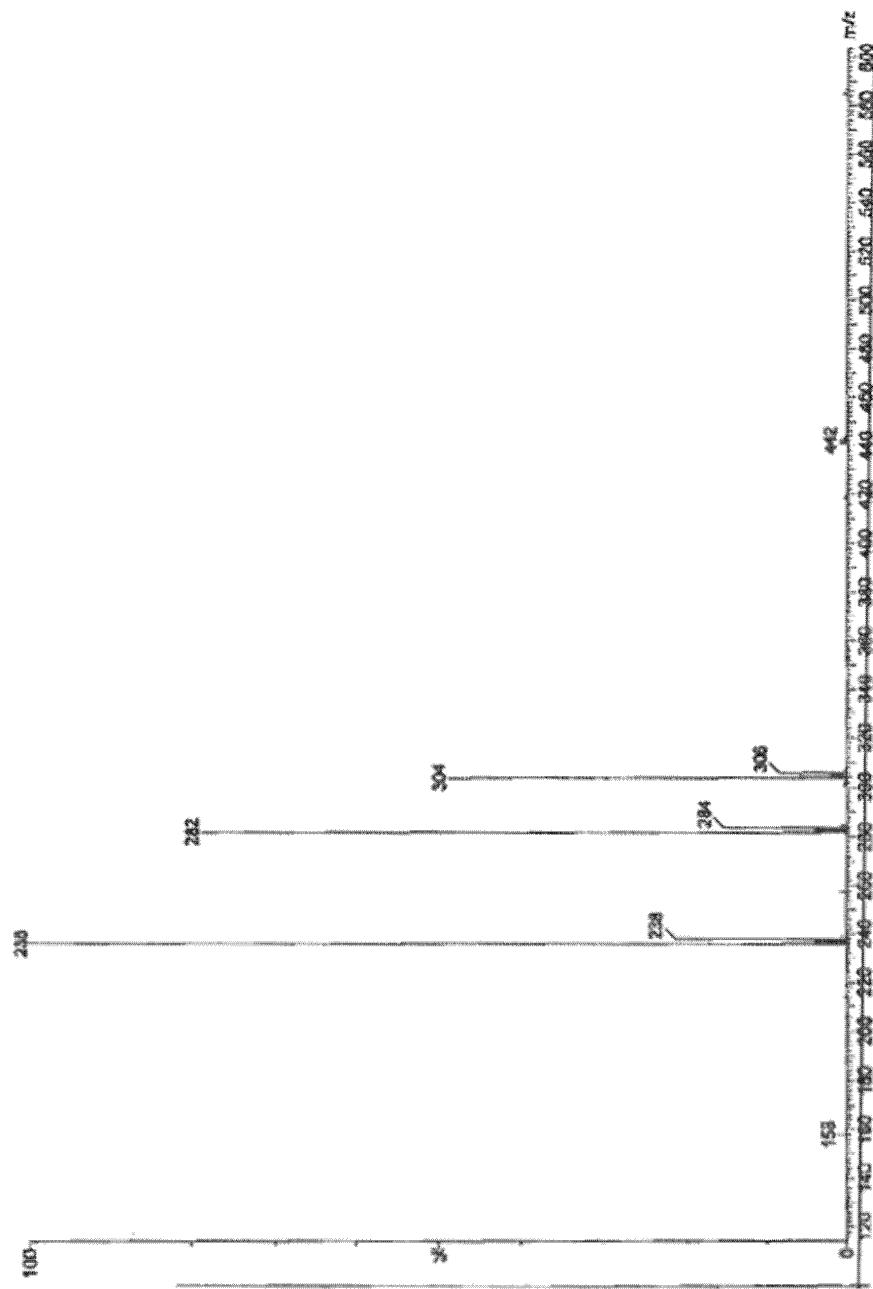
도면17



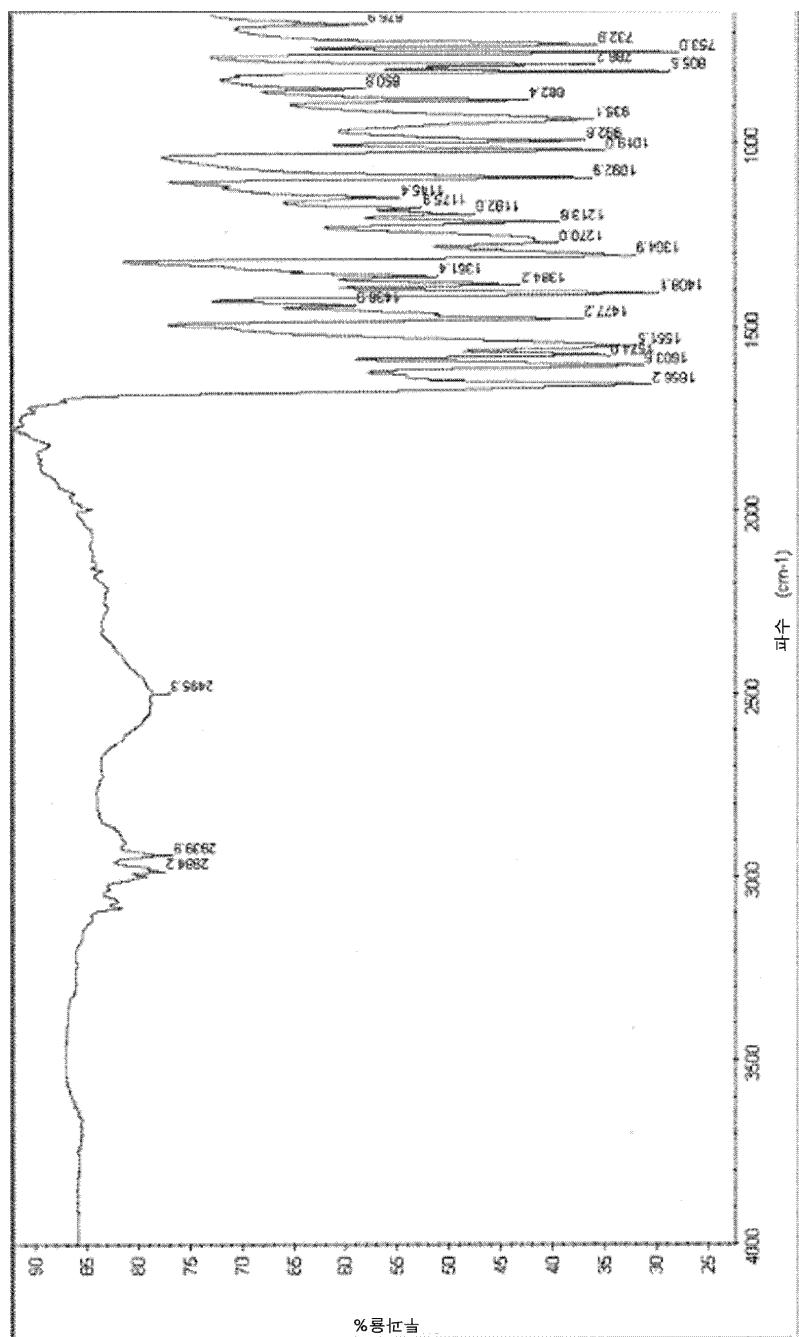
도면18



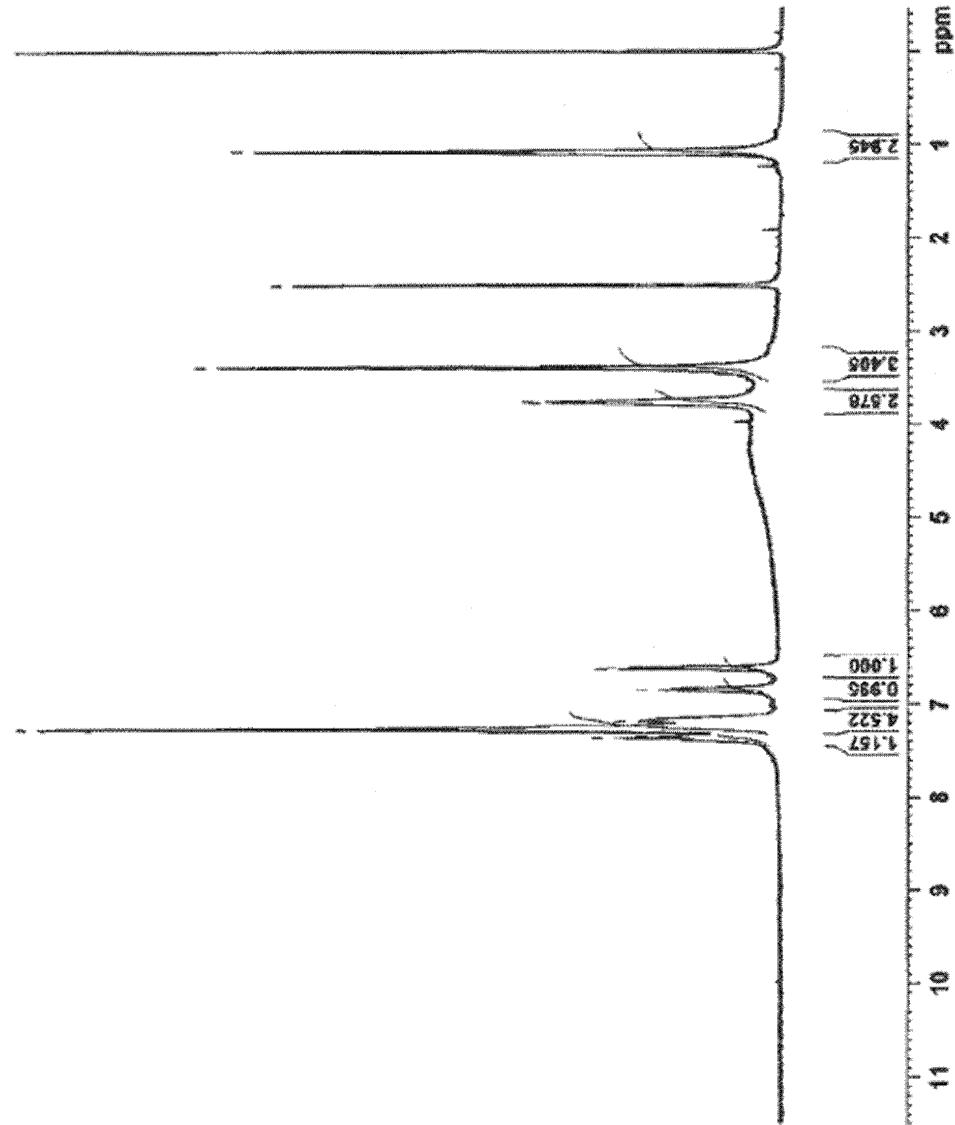
도면19



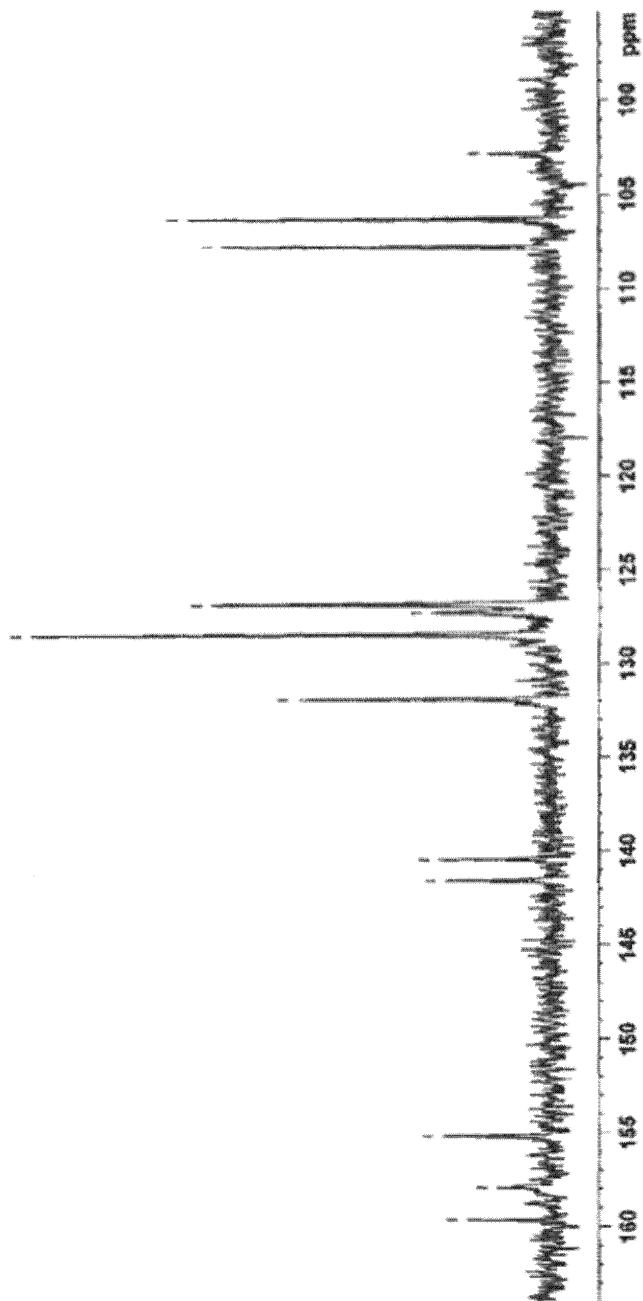
도면20



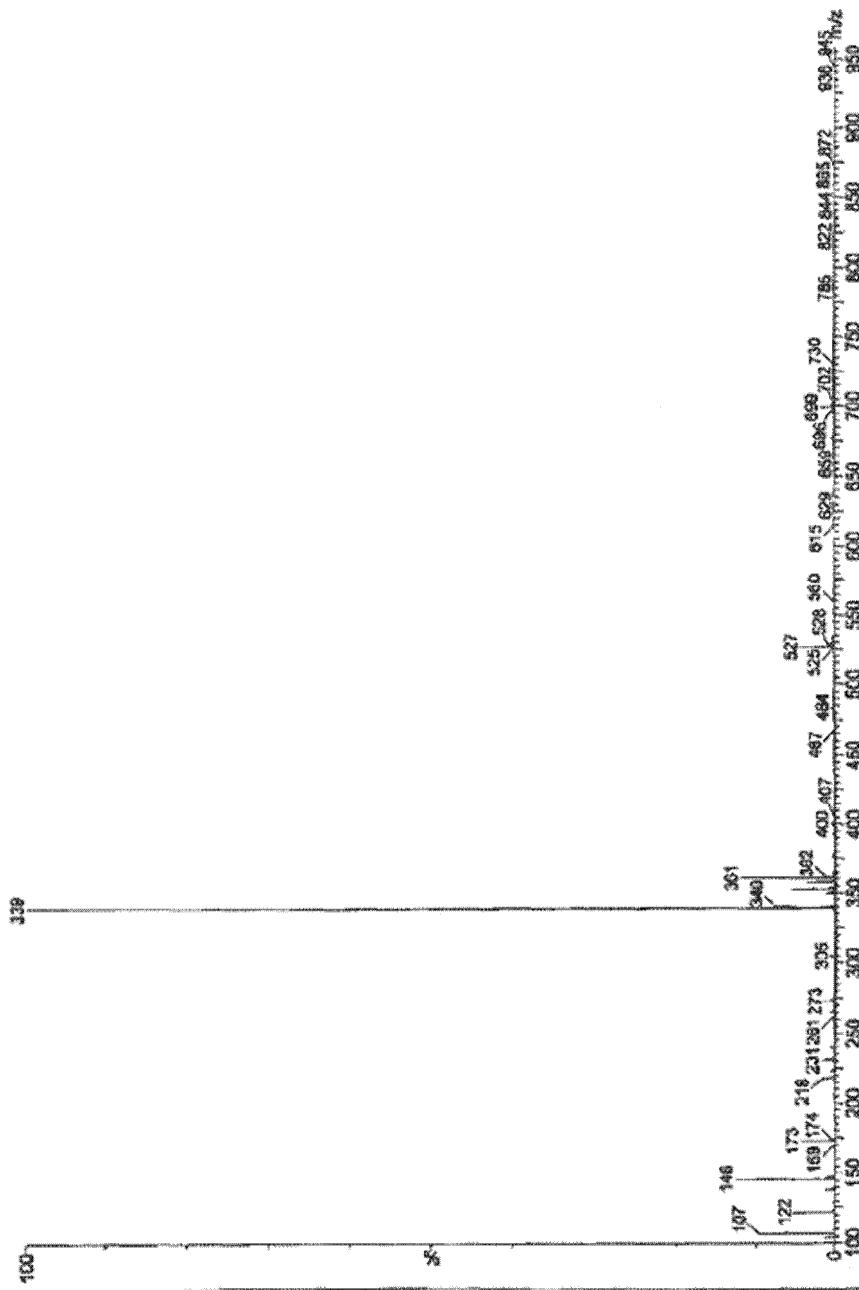
도면21



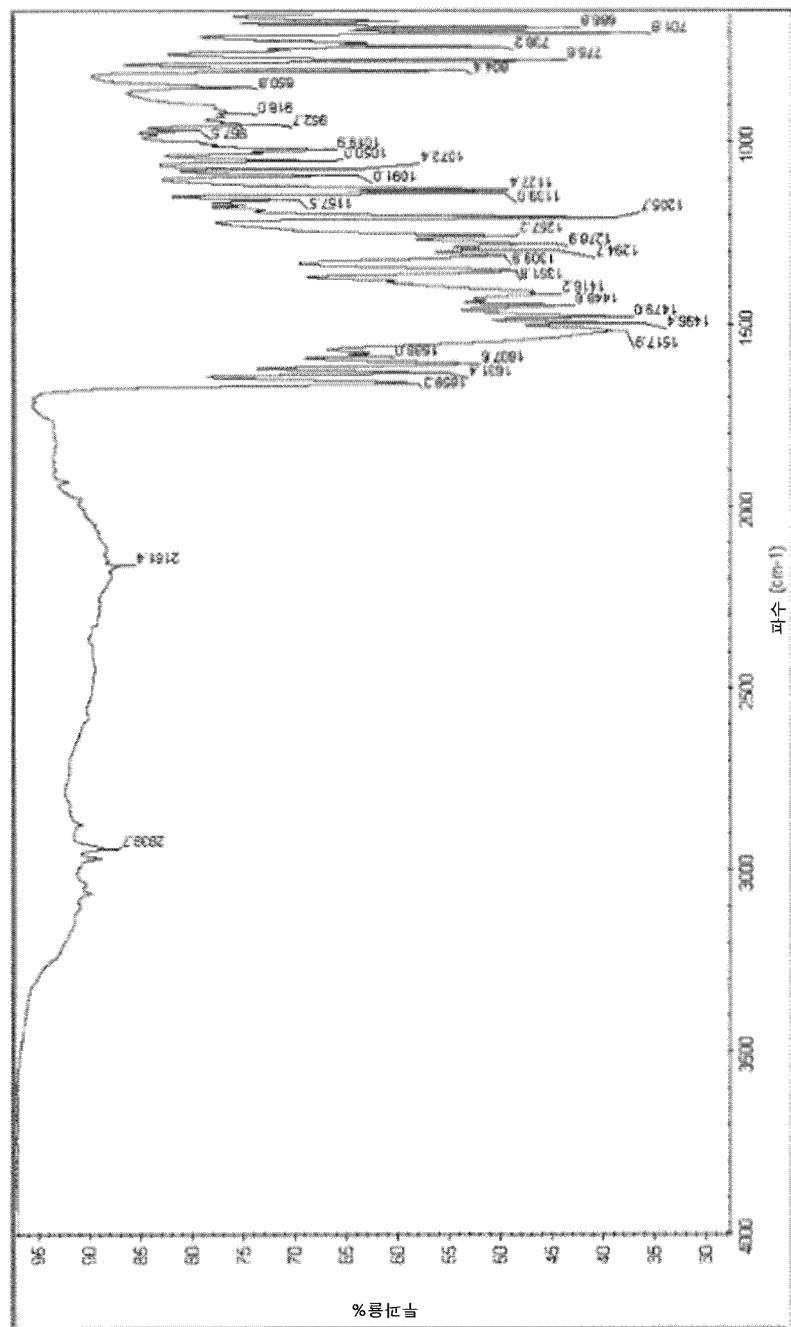
도면22



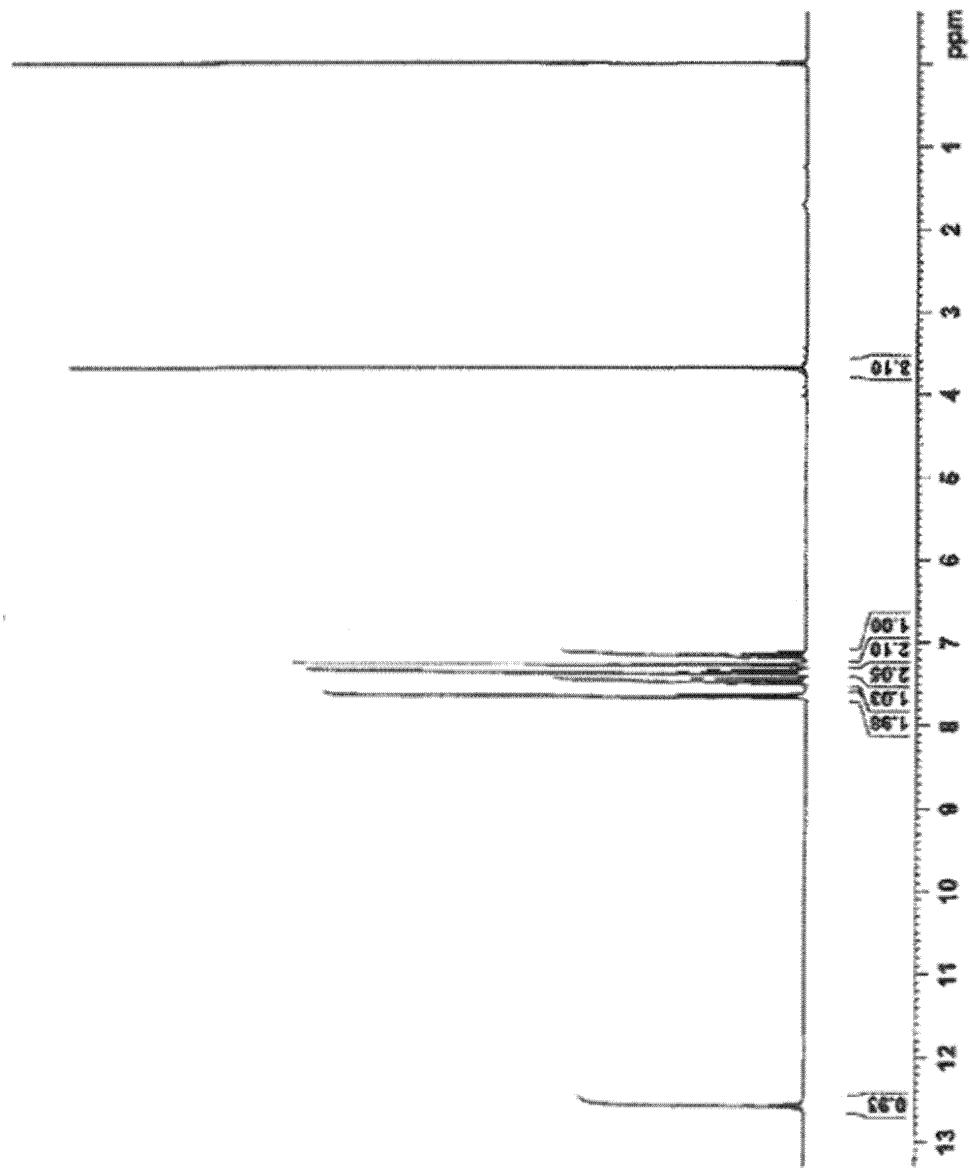
도면23



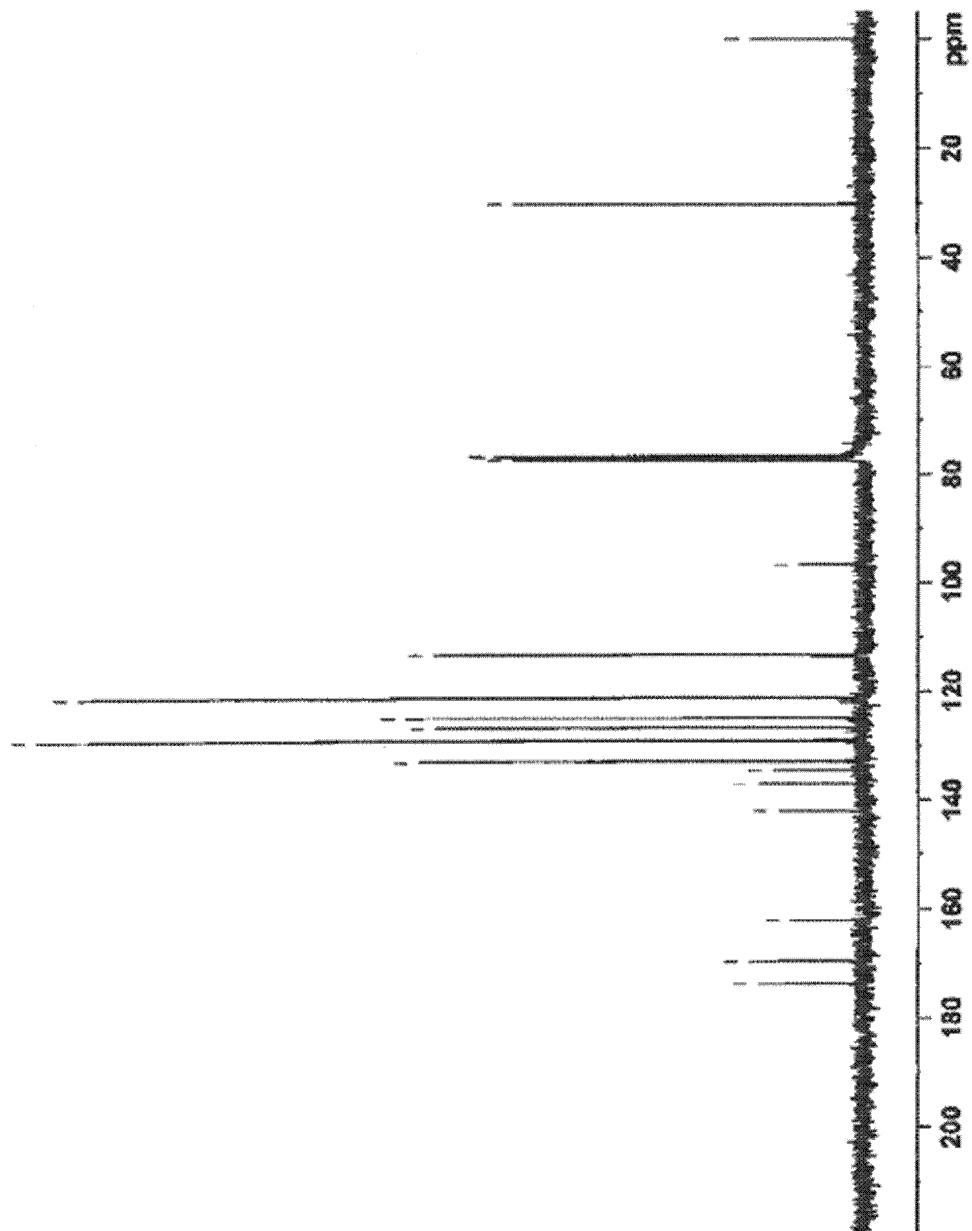
도면24



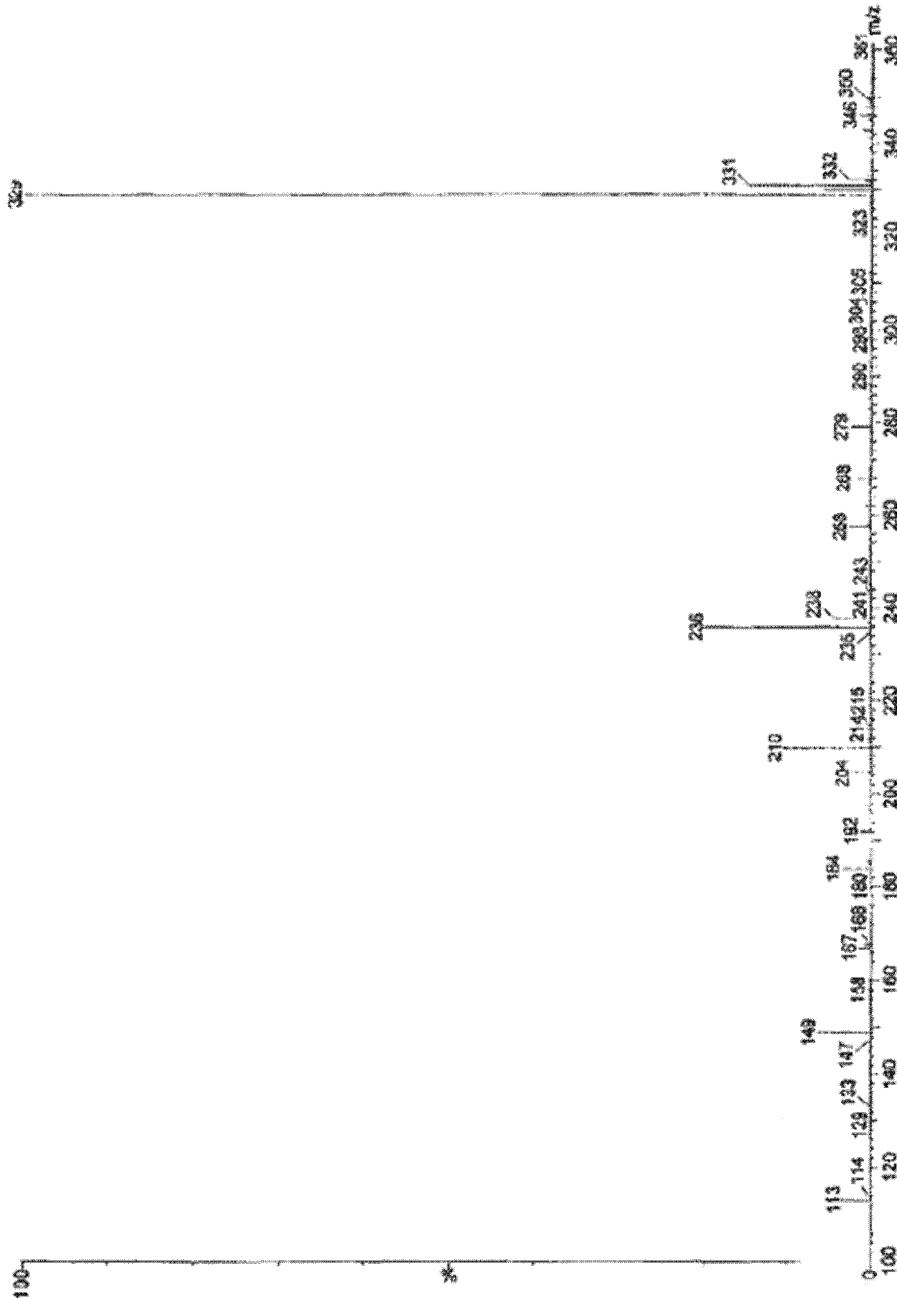
도면25



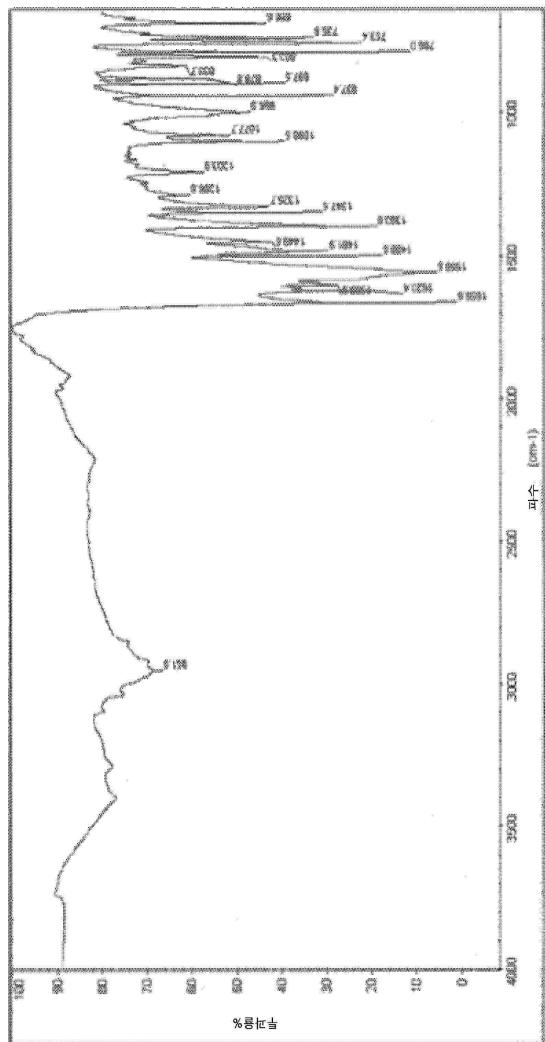
도면26



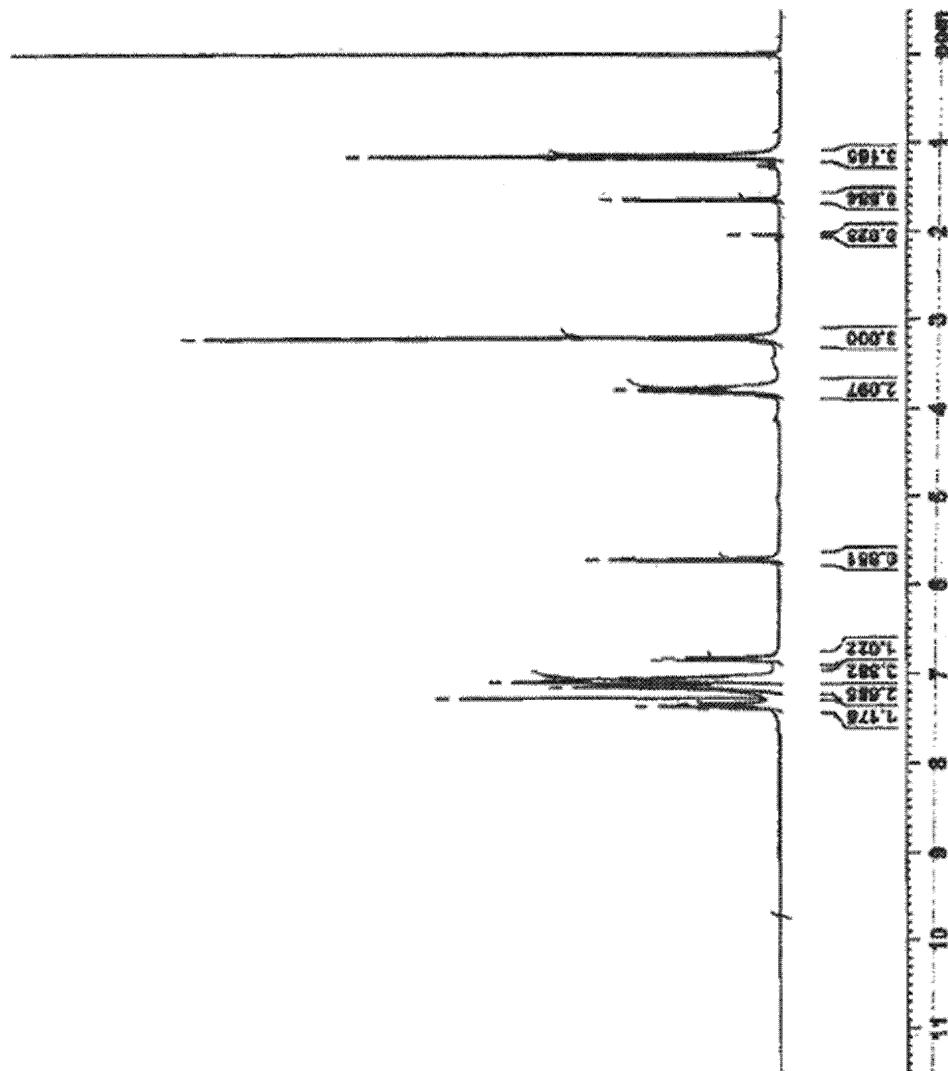
도면27



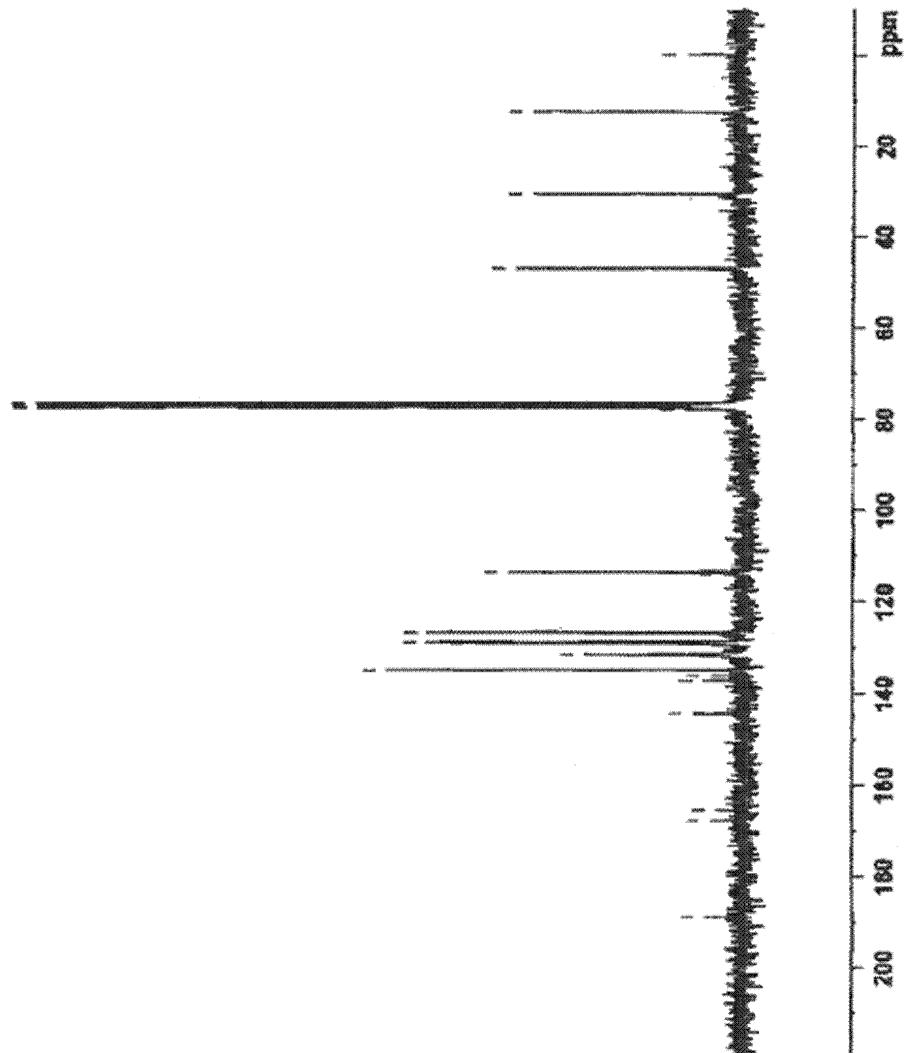
도면28



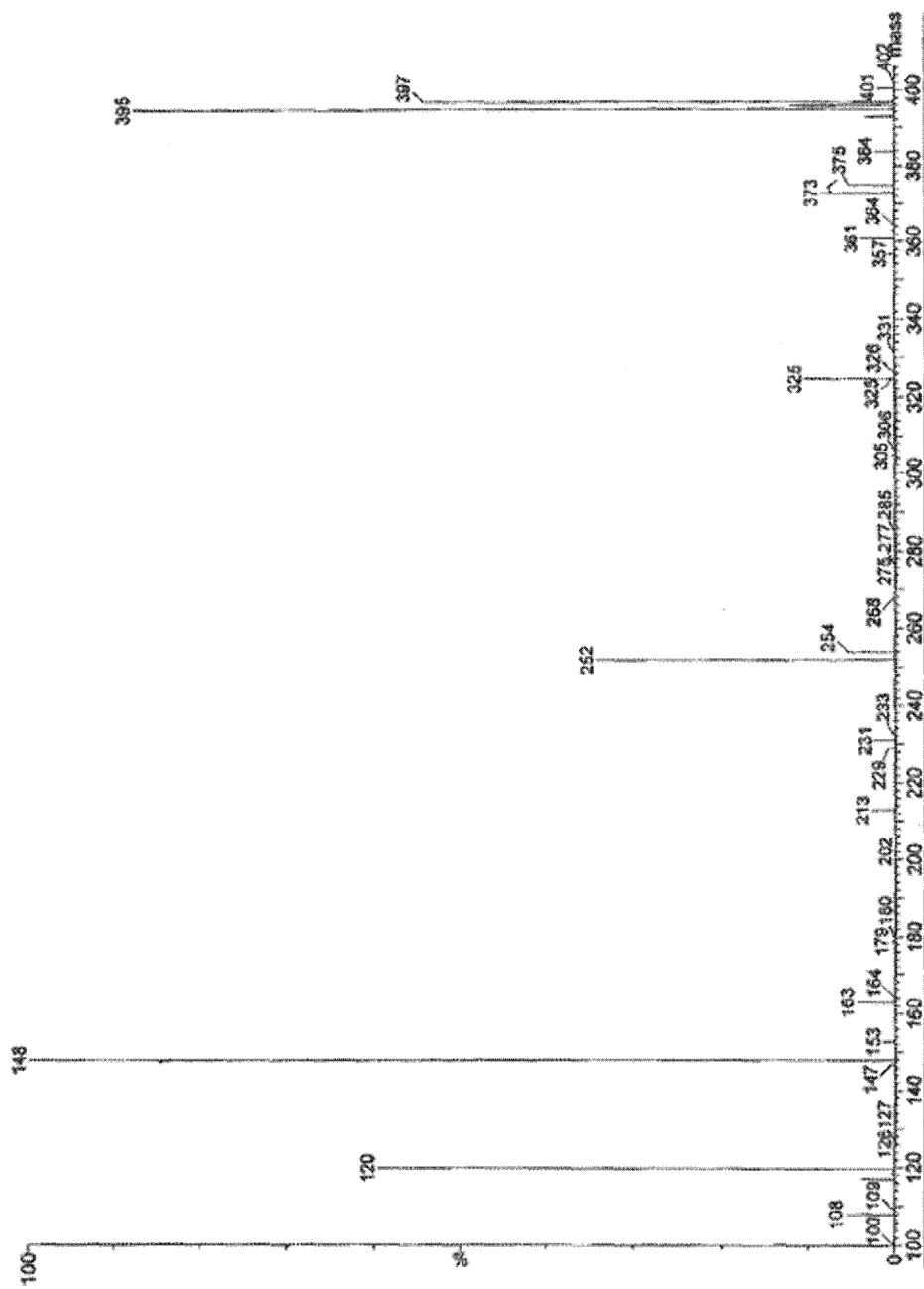
도면29



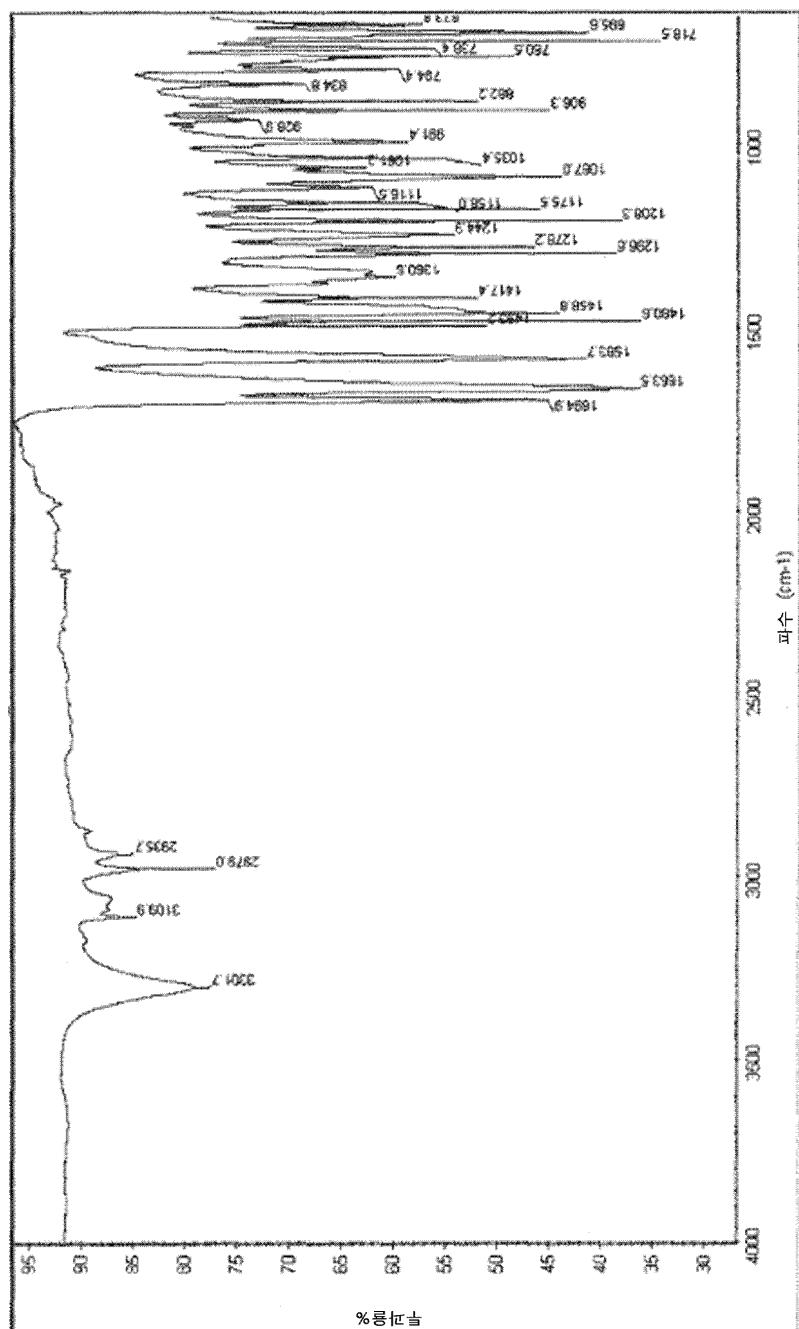
도면30



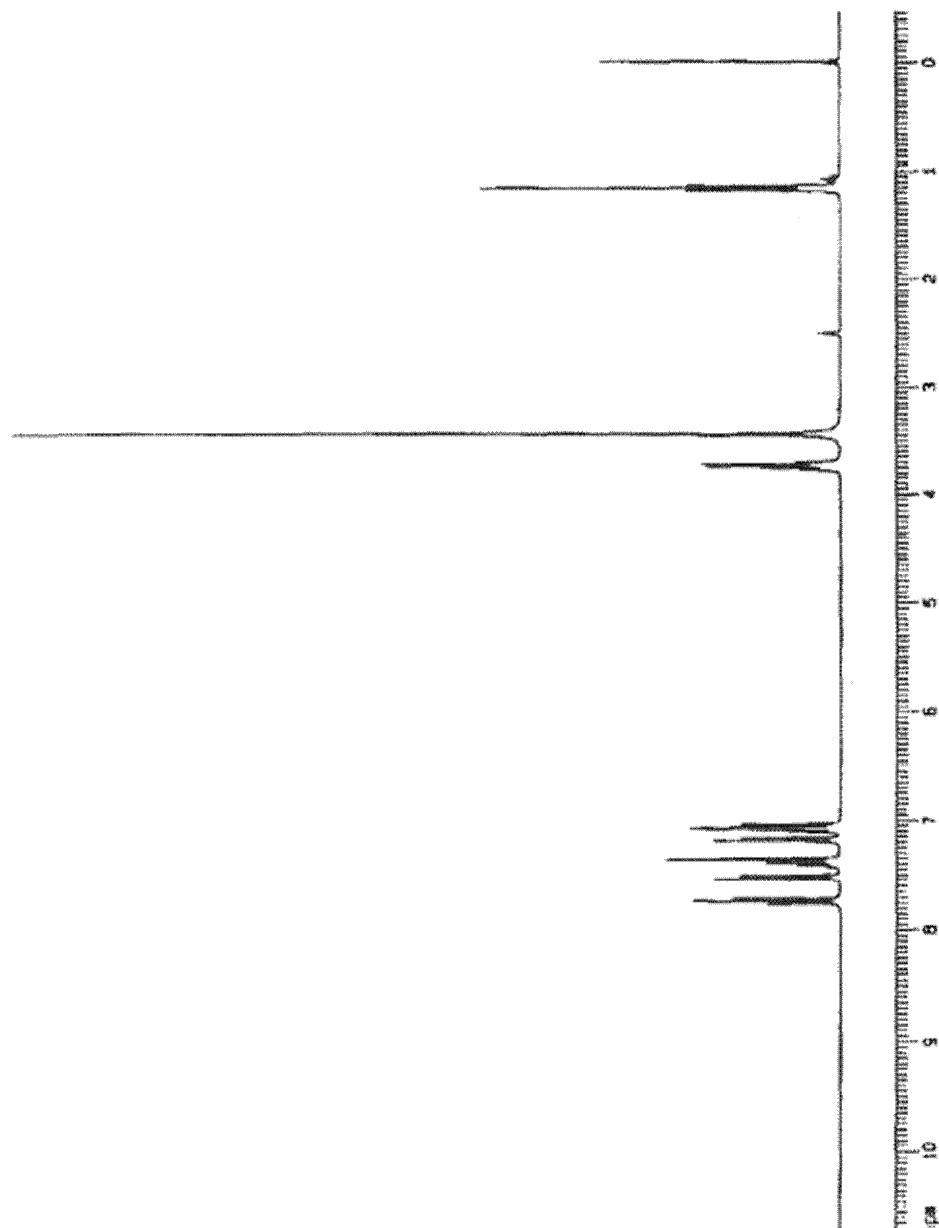
도면31



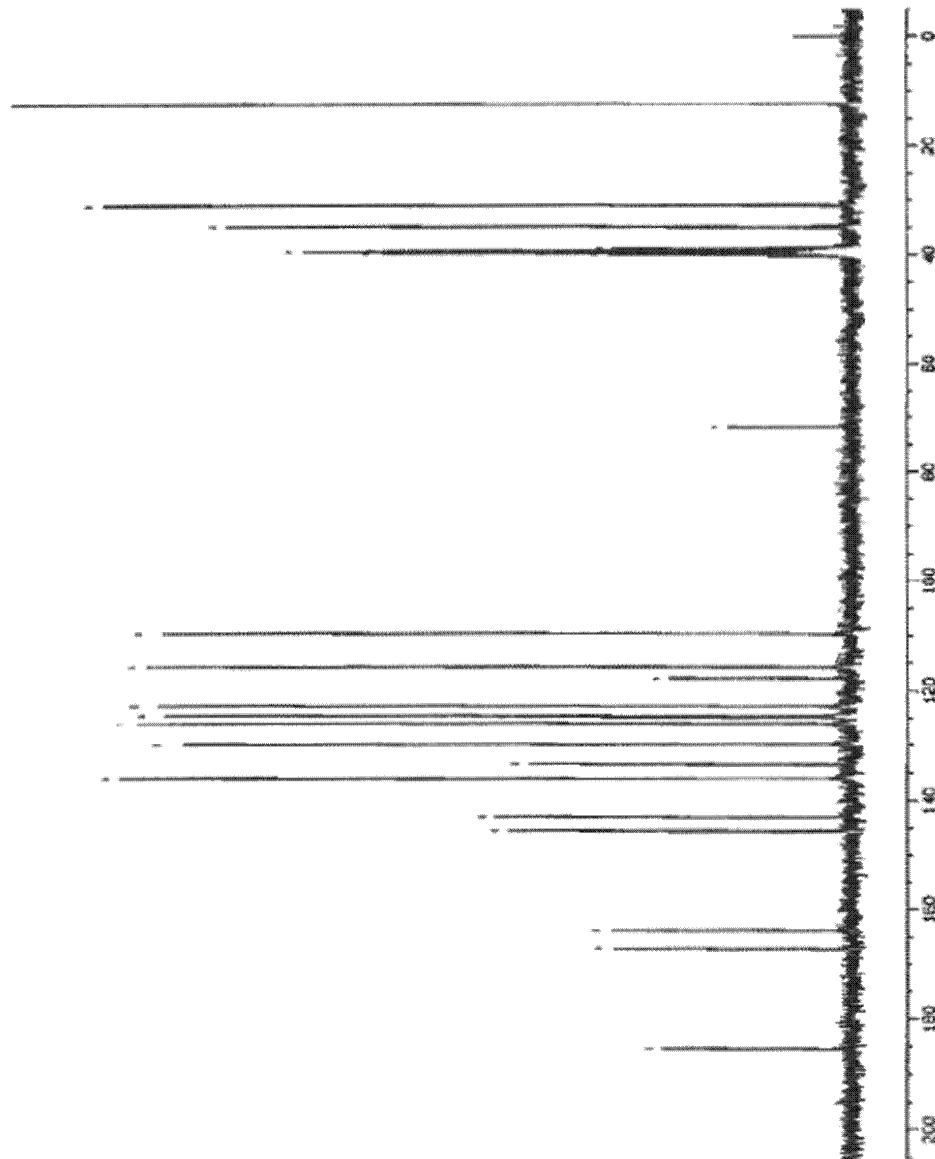
도면32



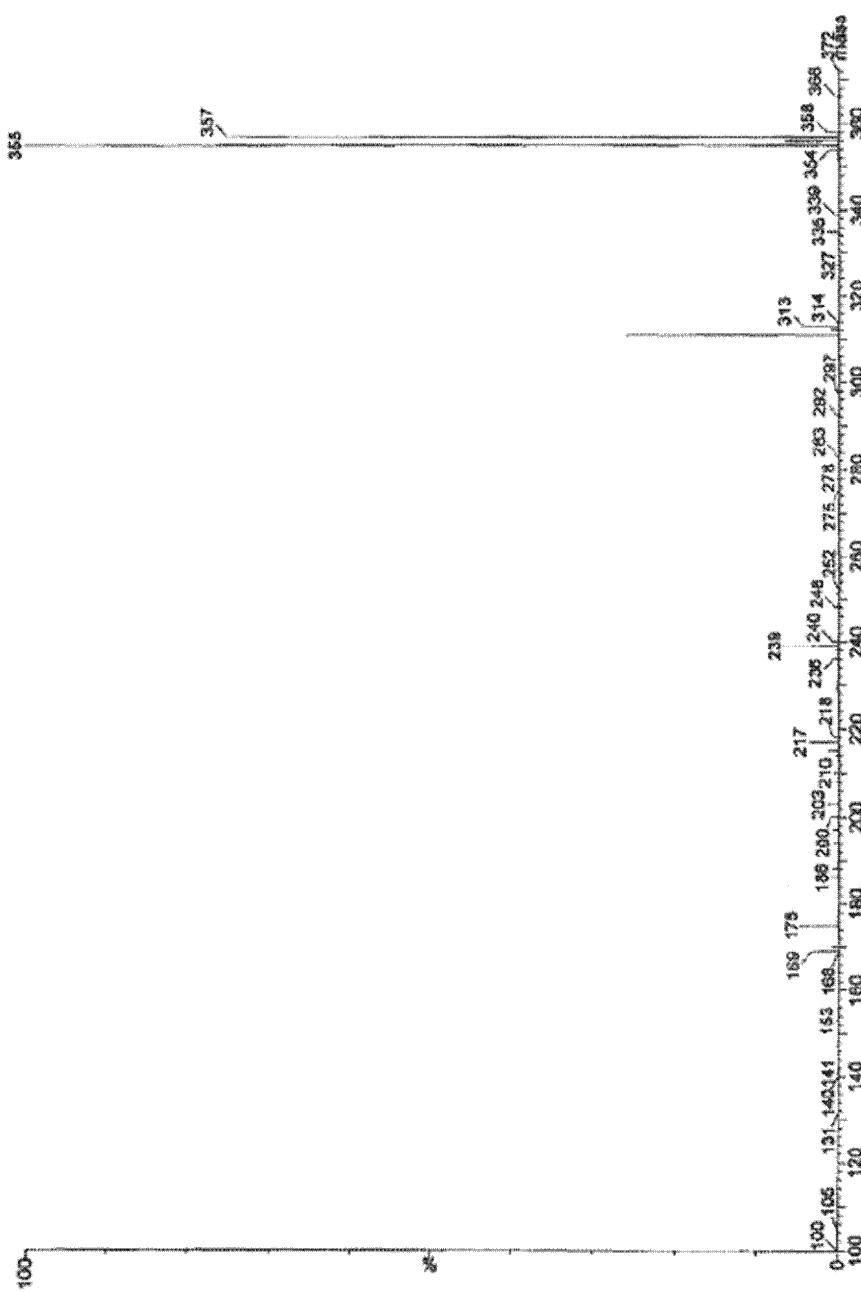
도면33



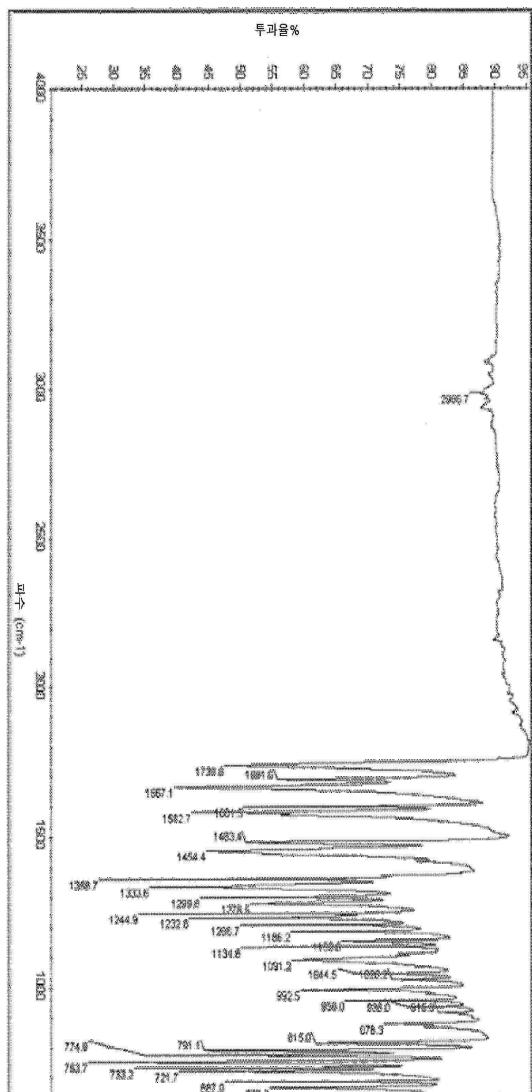
도면34



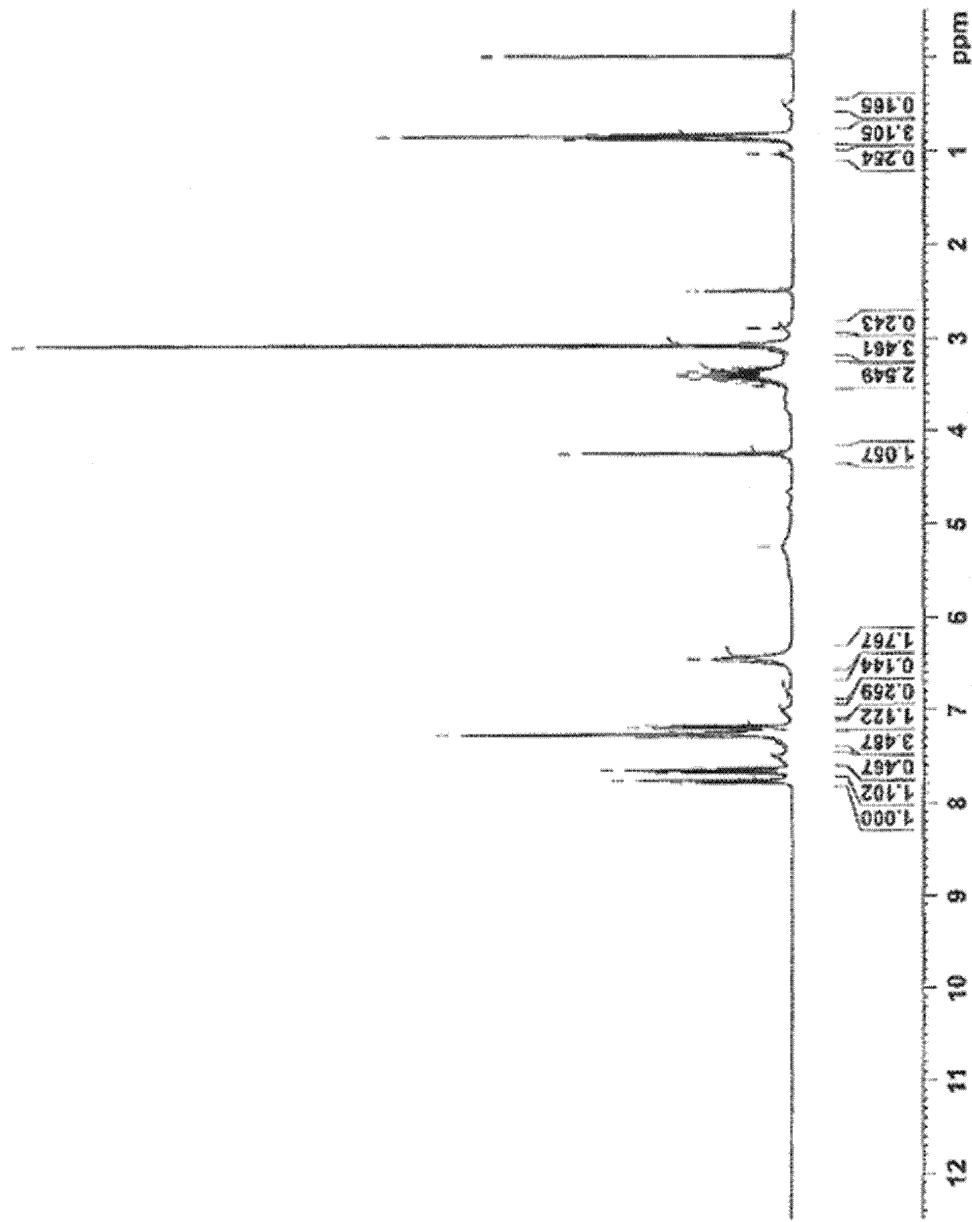
도면35



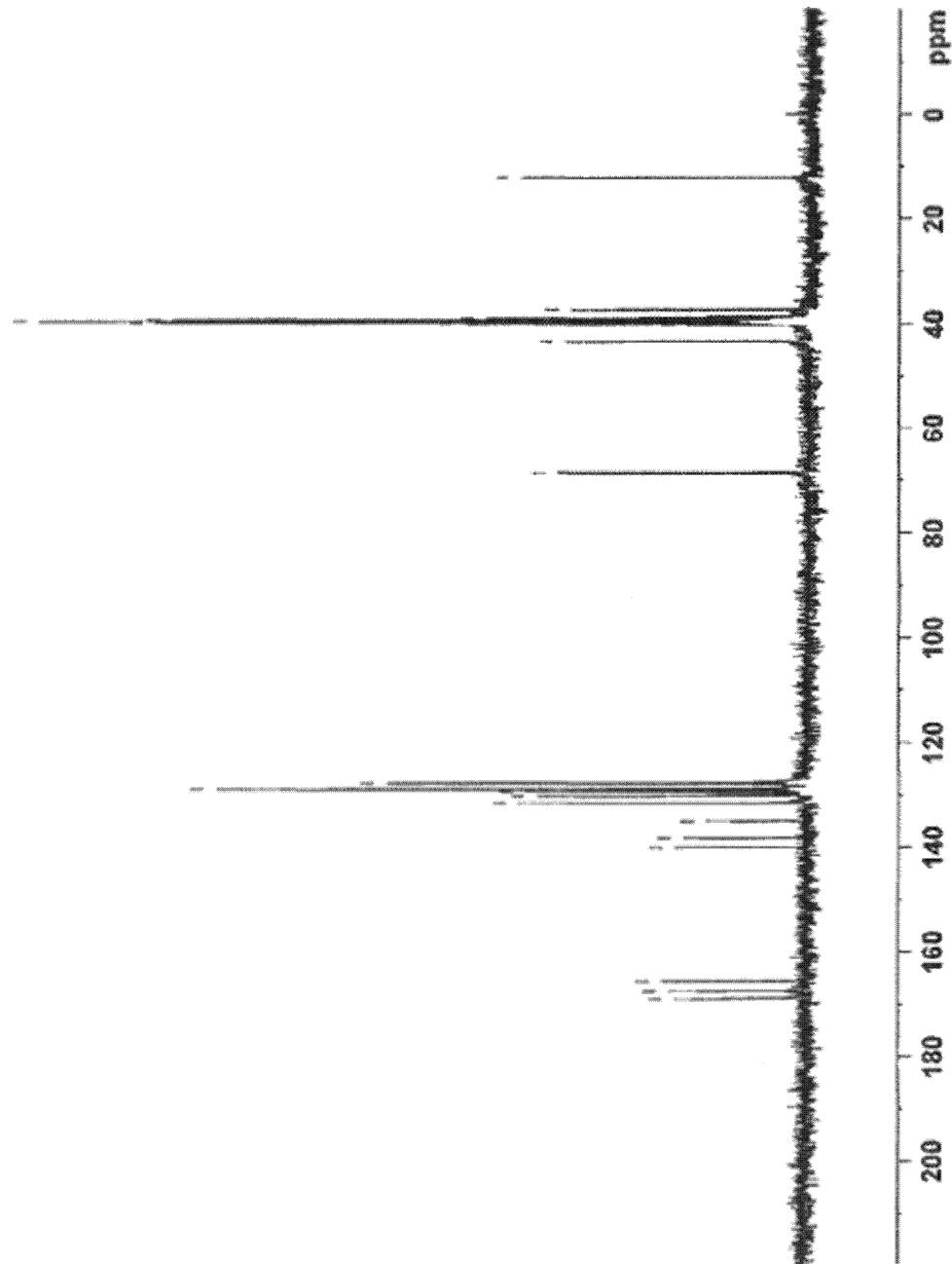
도면36



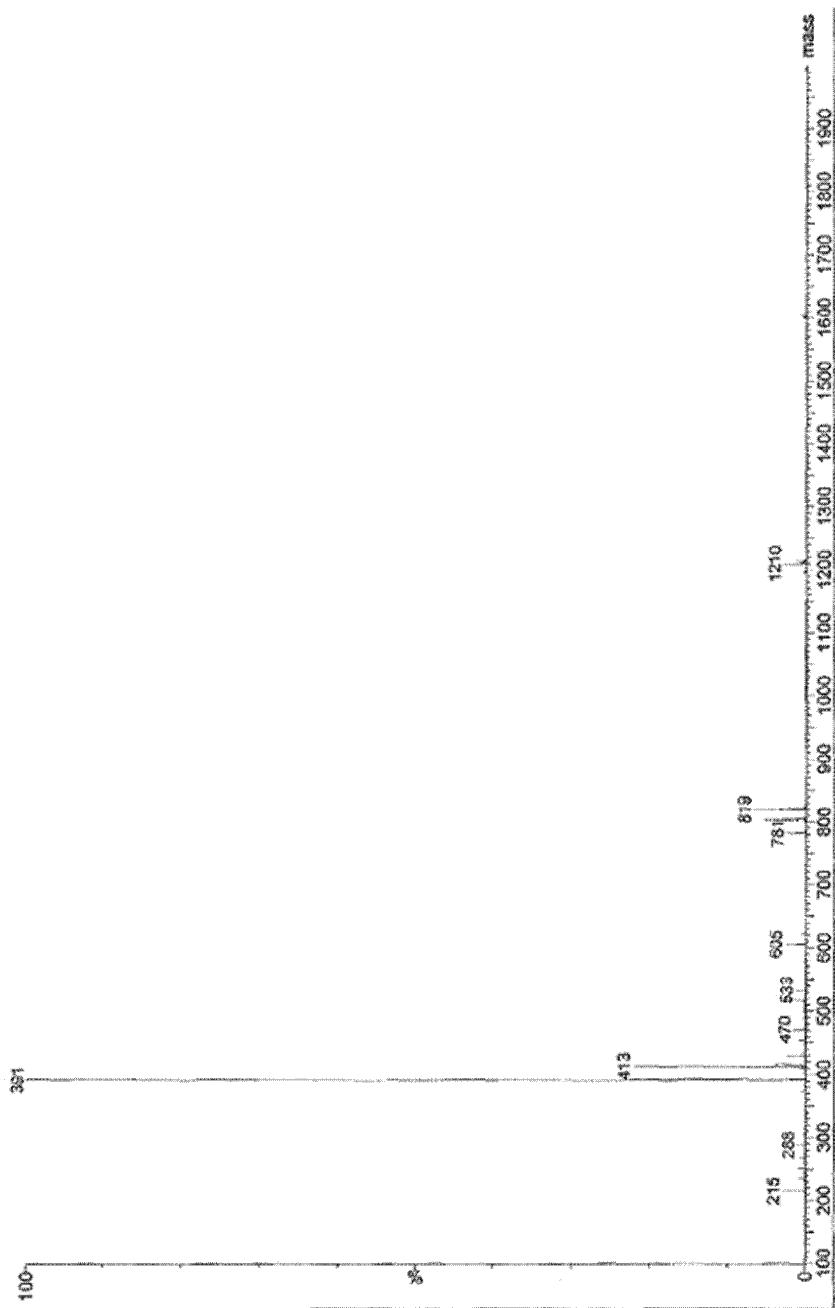
도면37



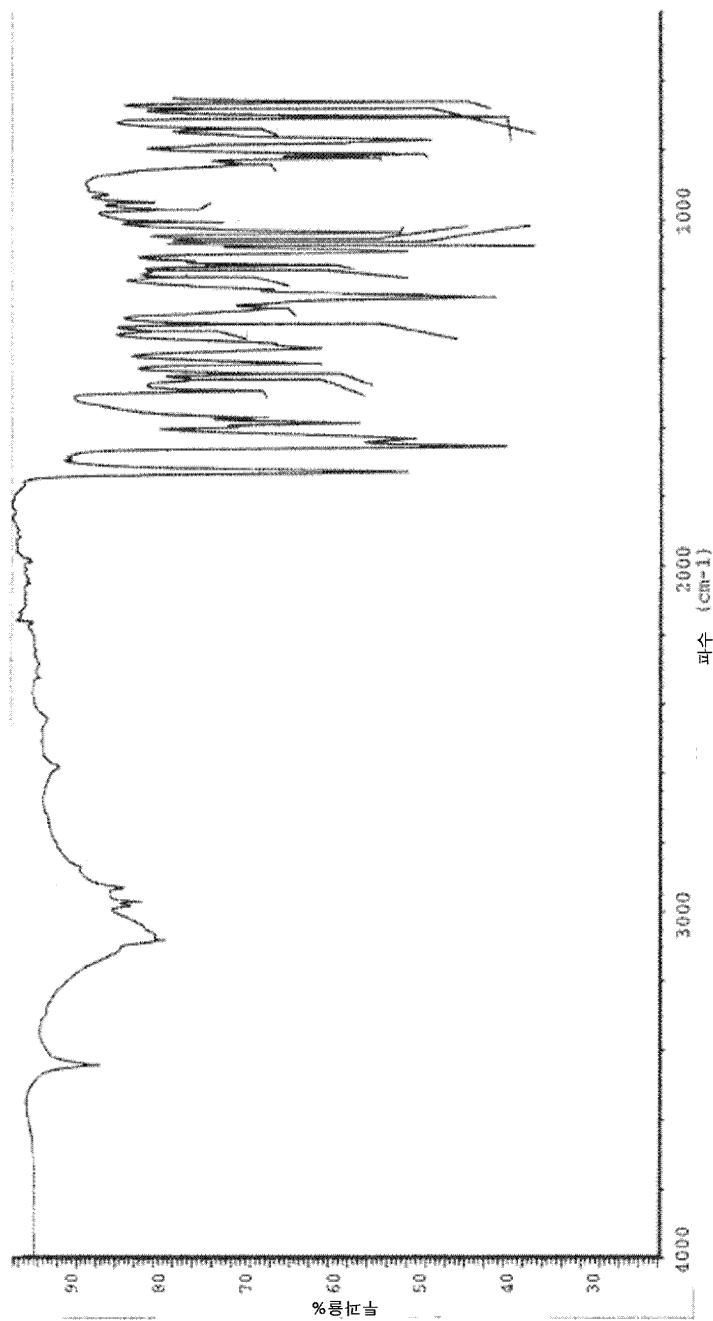
도면38



도면39

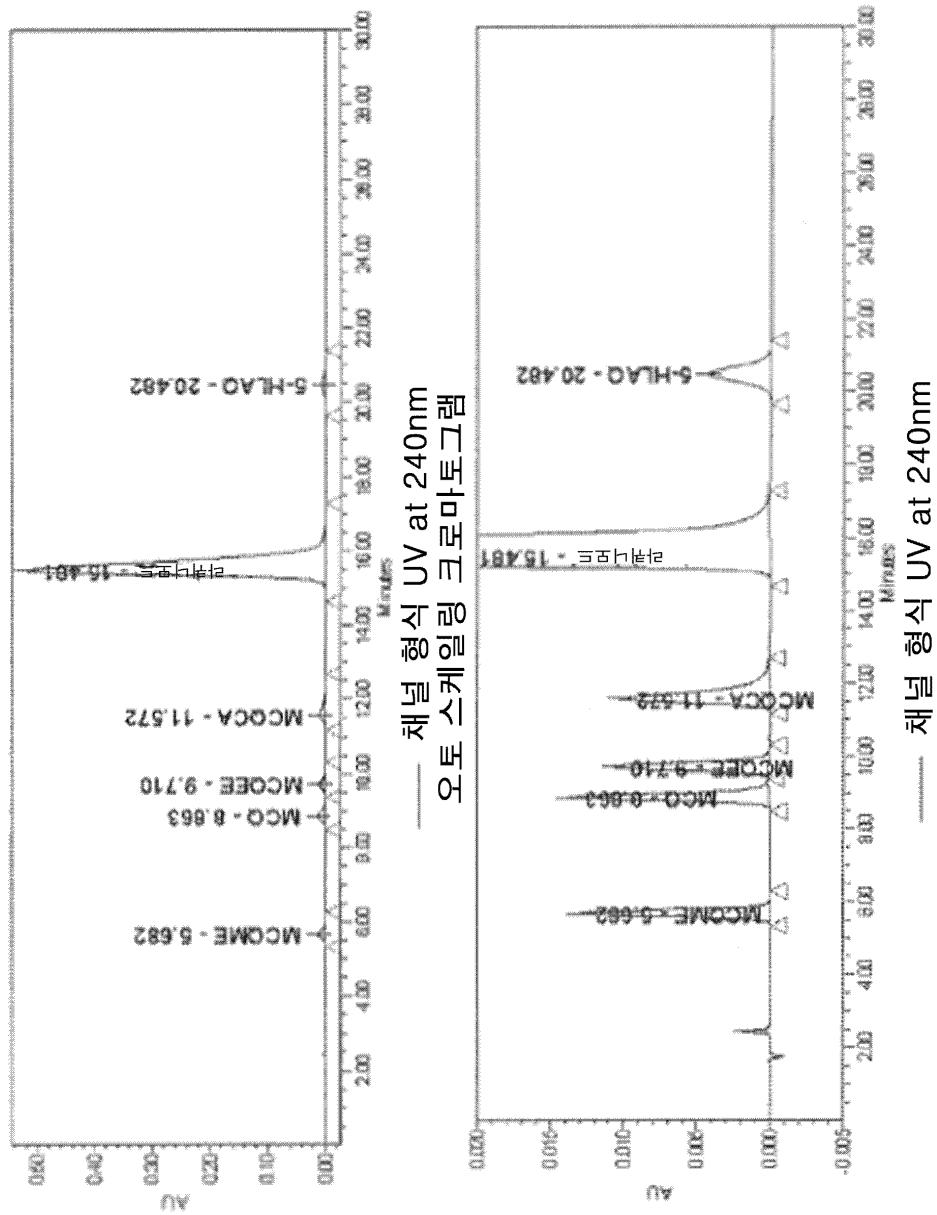


도면40

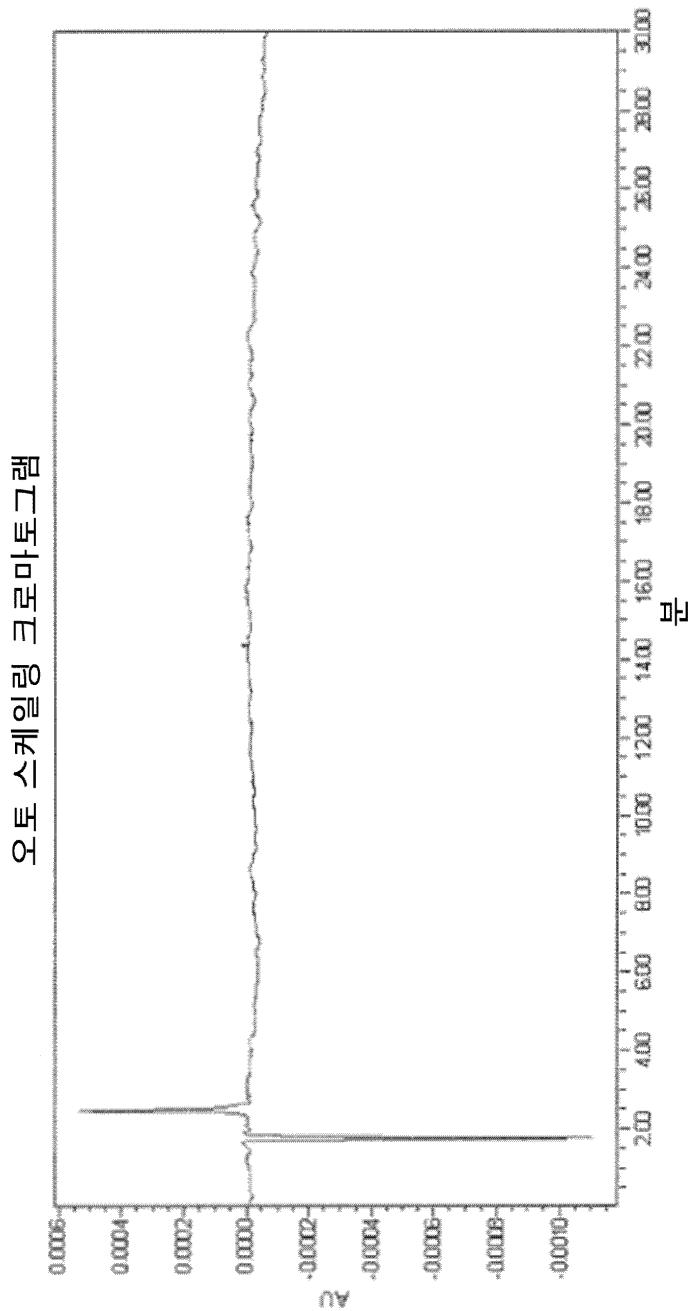


도면41

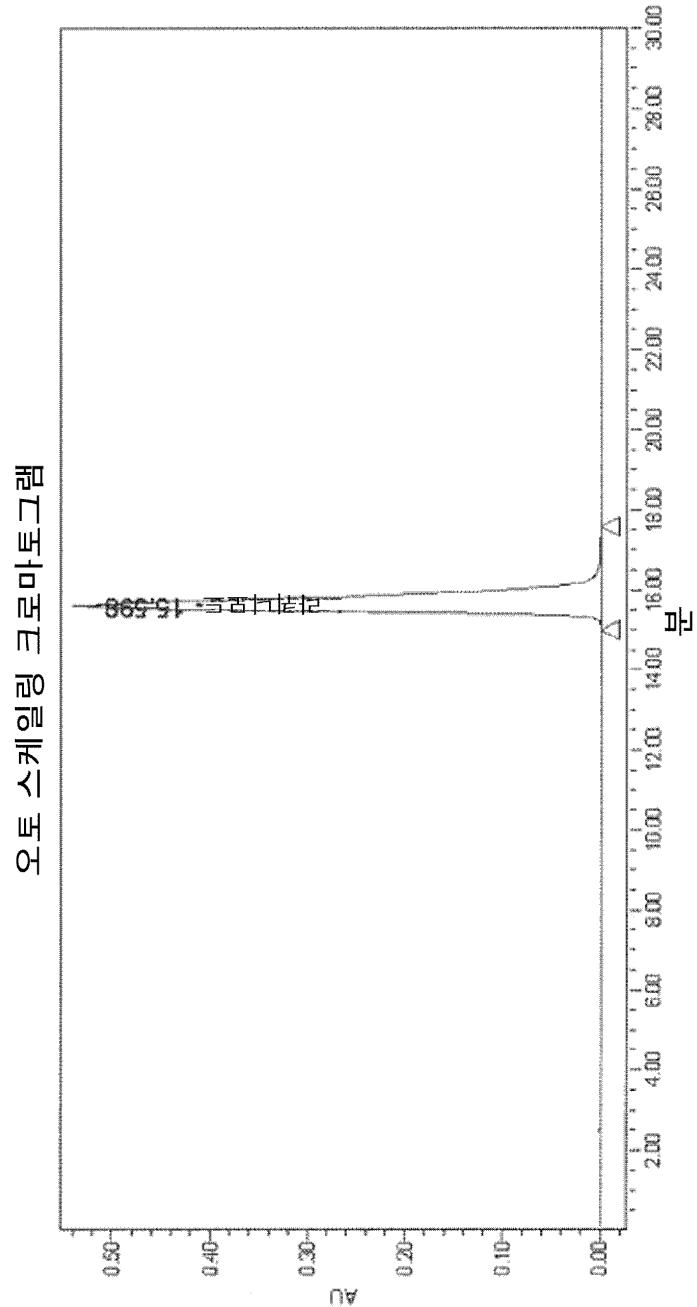
오토 스케일링 크로마토그램



도면42

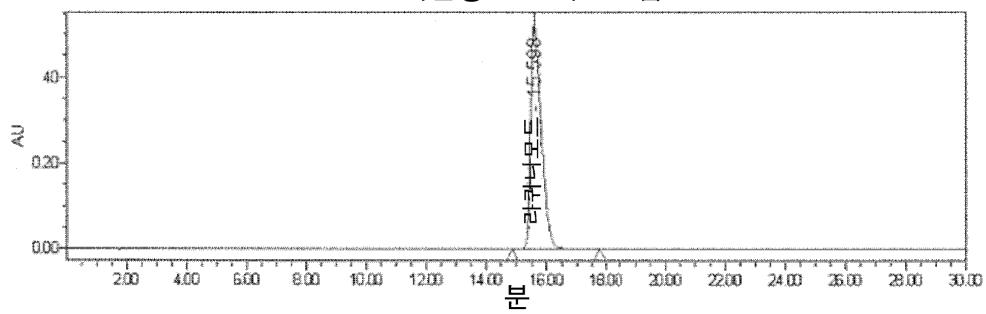


도면43

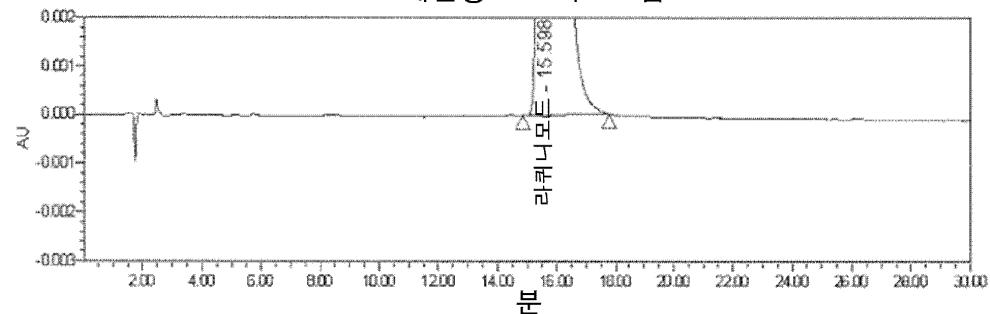


도면44

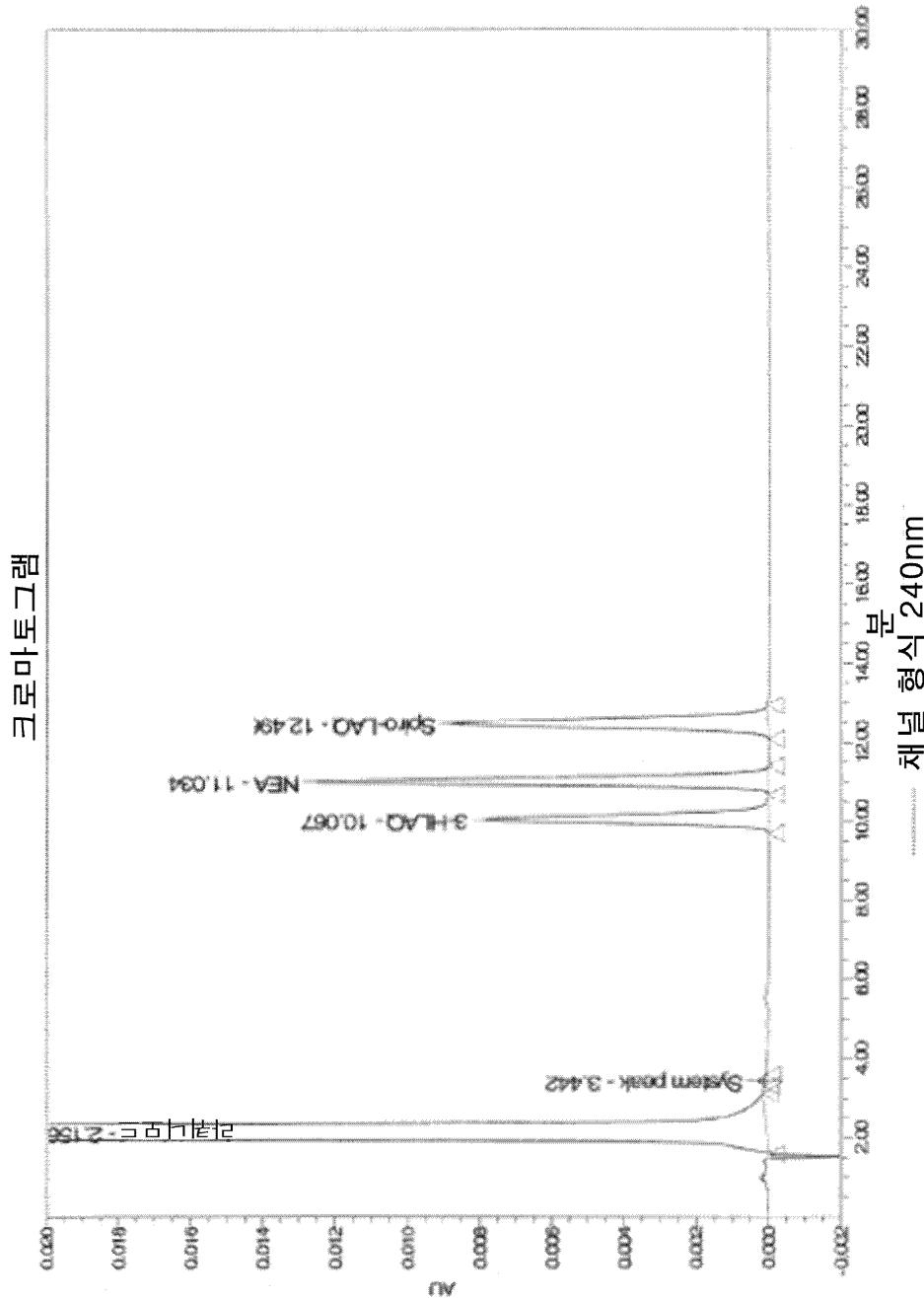
오토 스케일링 크로마토그램



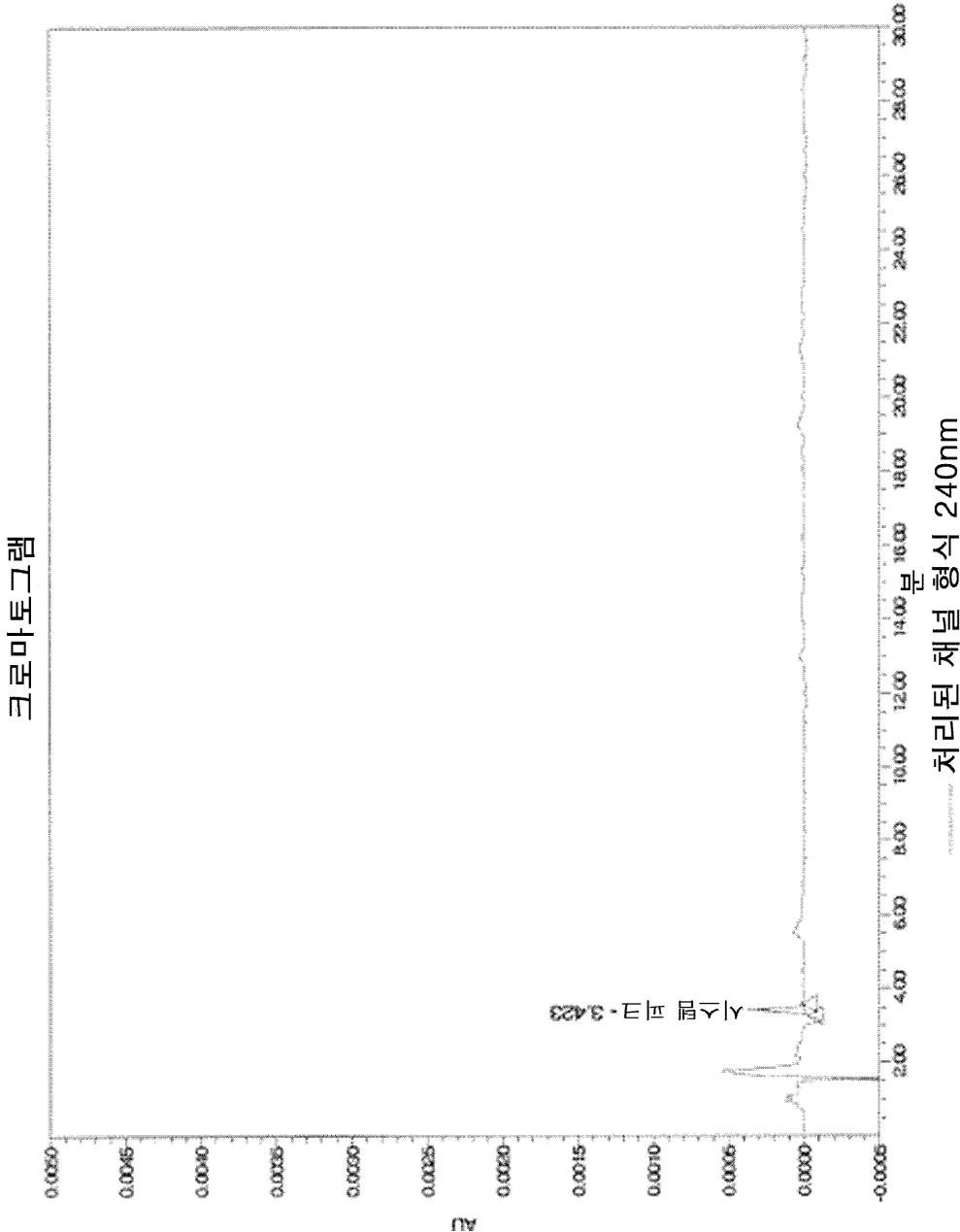
오토 스케일링 크로마토그램



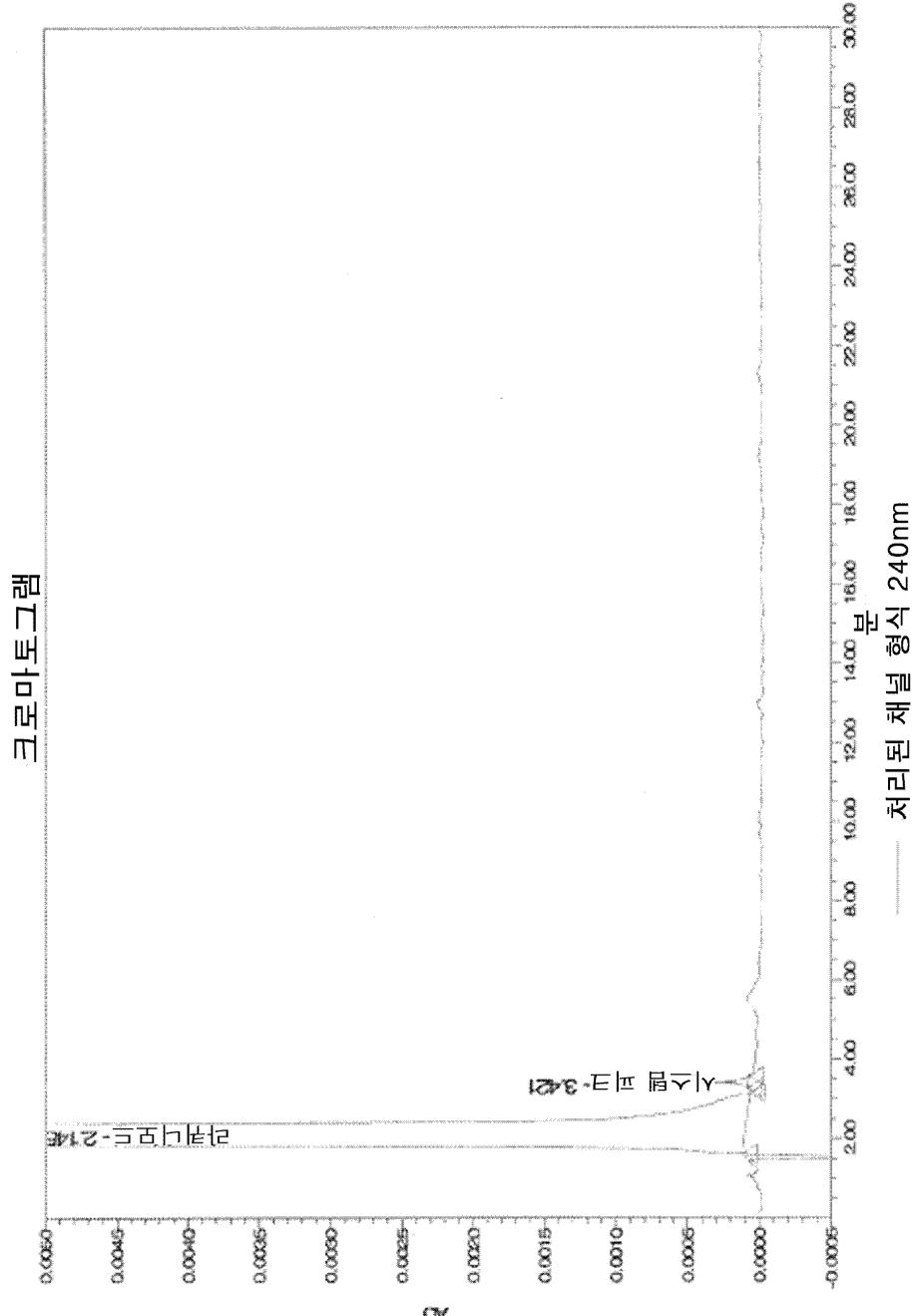
도면45



도면46

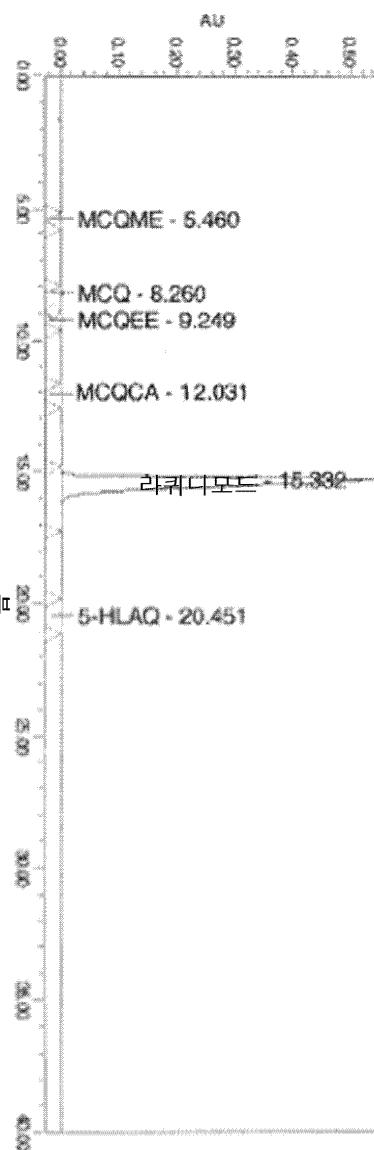


도면47

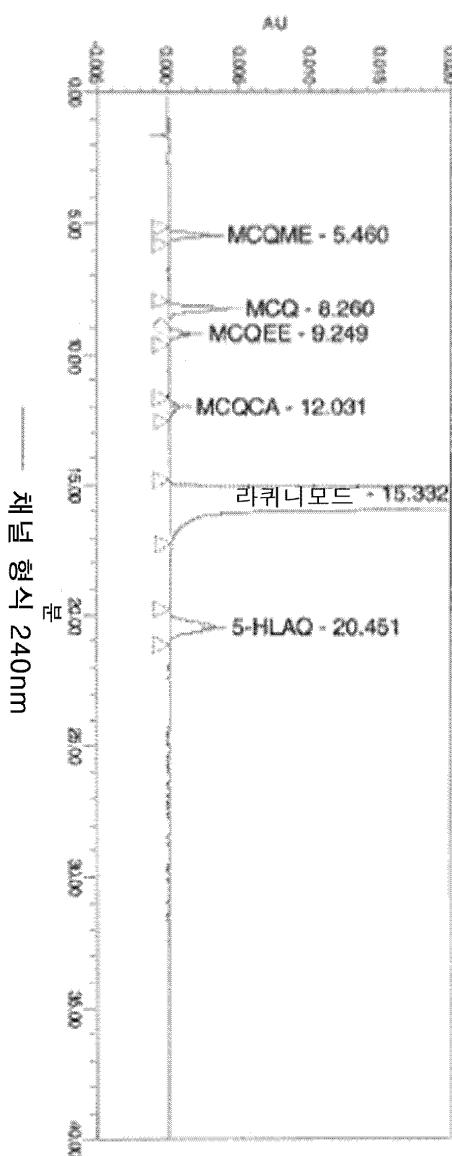


도면48

오토스케일링 크로마토그램

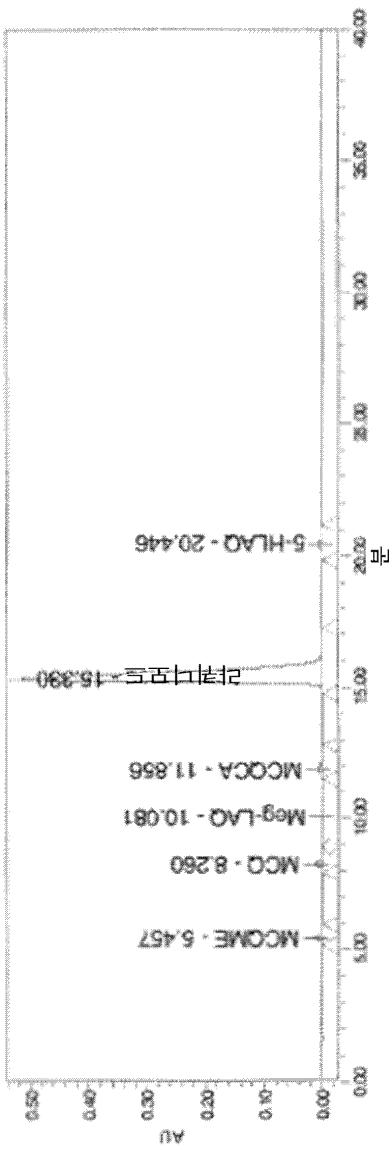


스케일링 크로마토그램

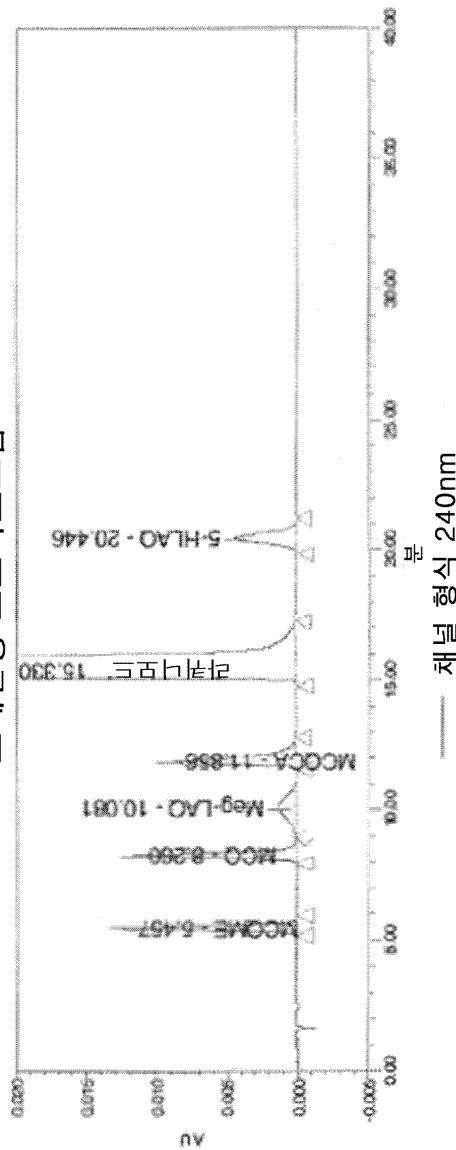


도면49

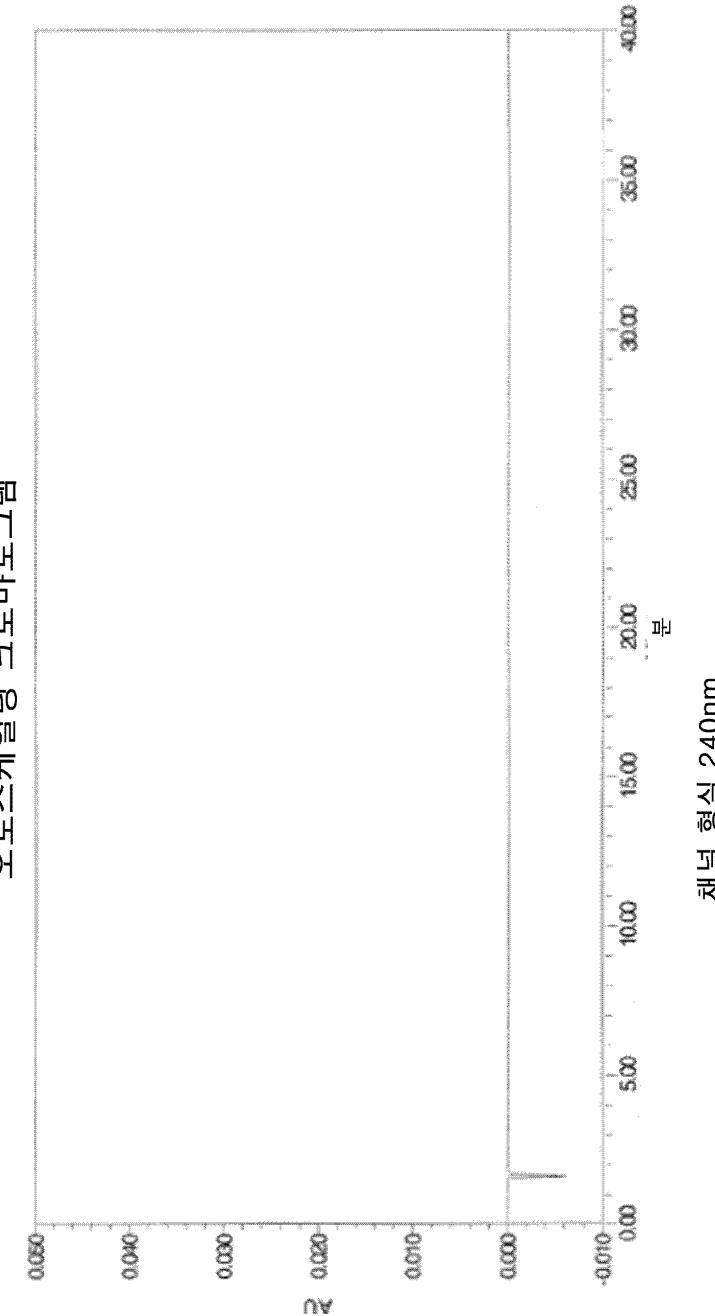
오토스케일링 크로마토그램



스케일링 크로마토그램

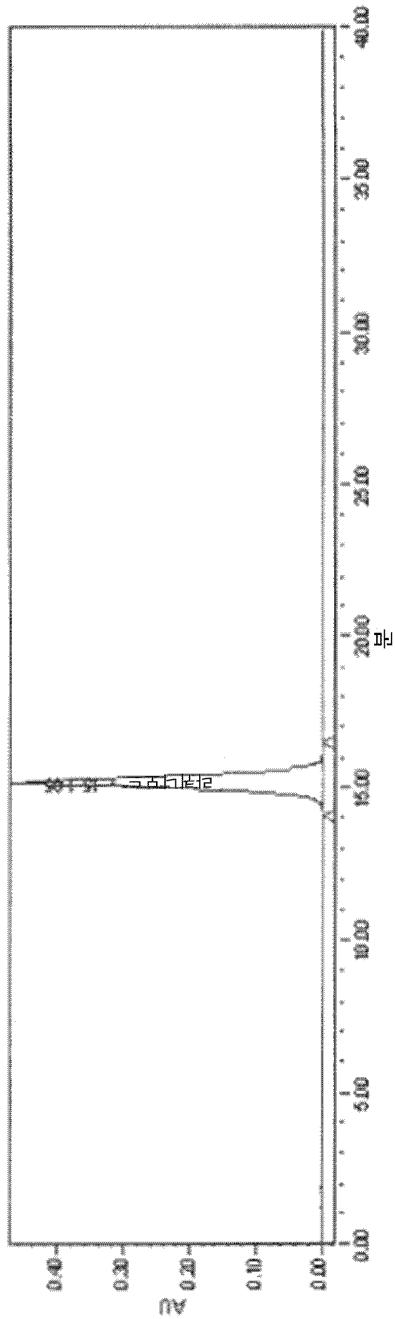


도면50

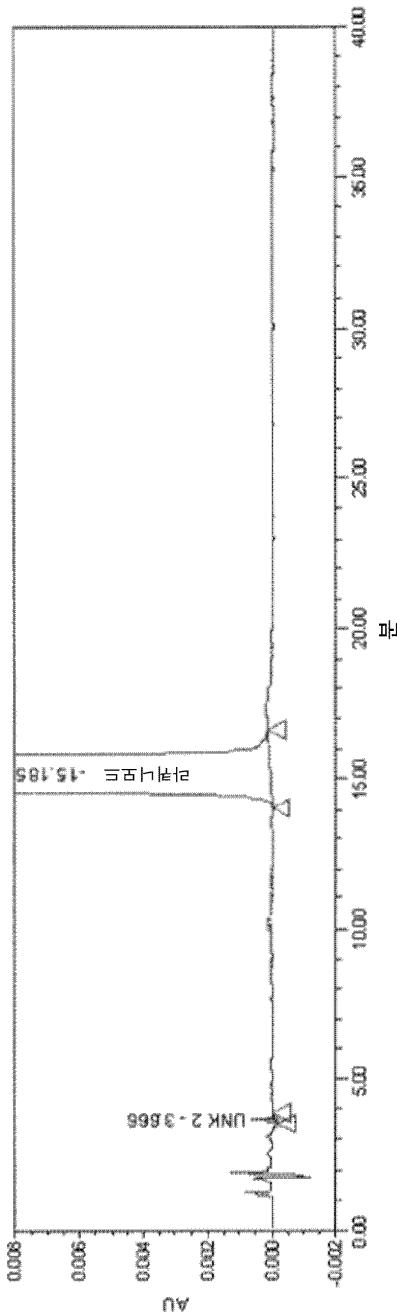


채널 형식 240nm

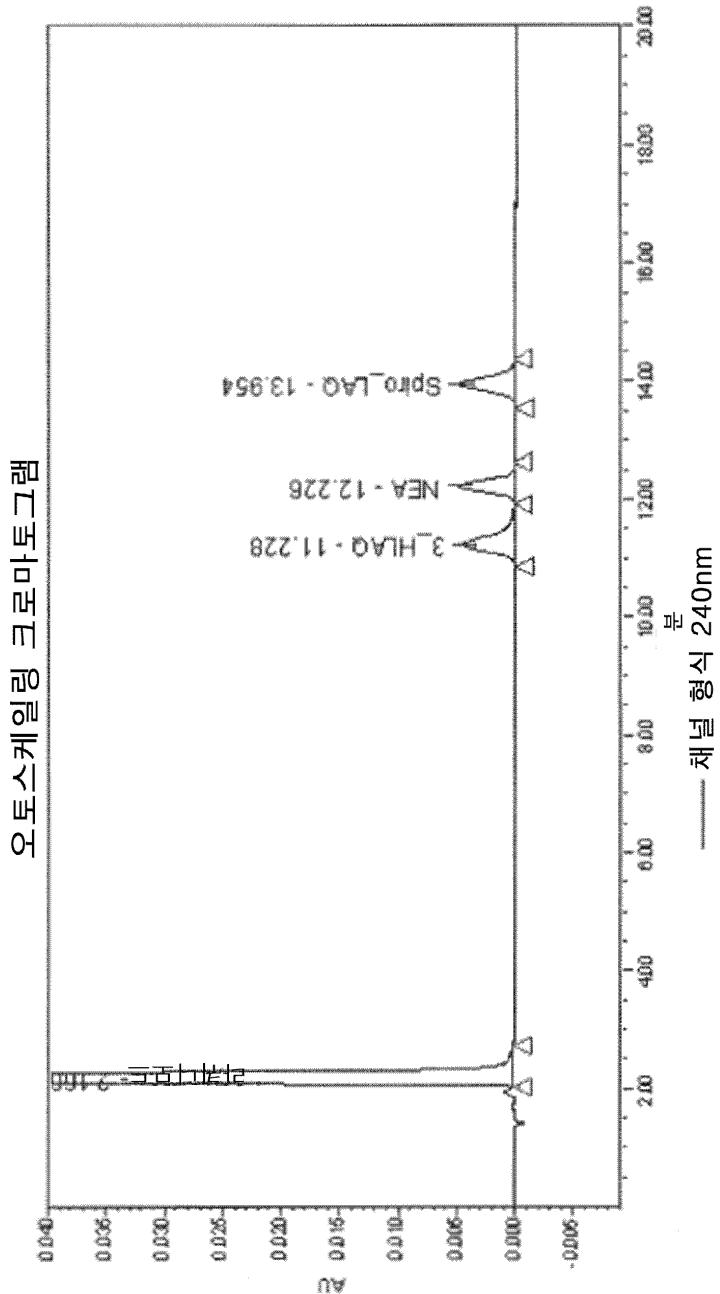
도면51



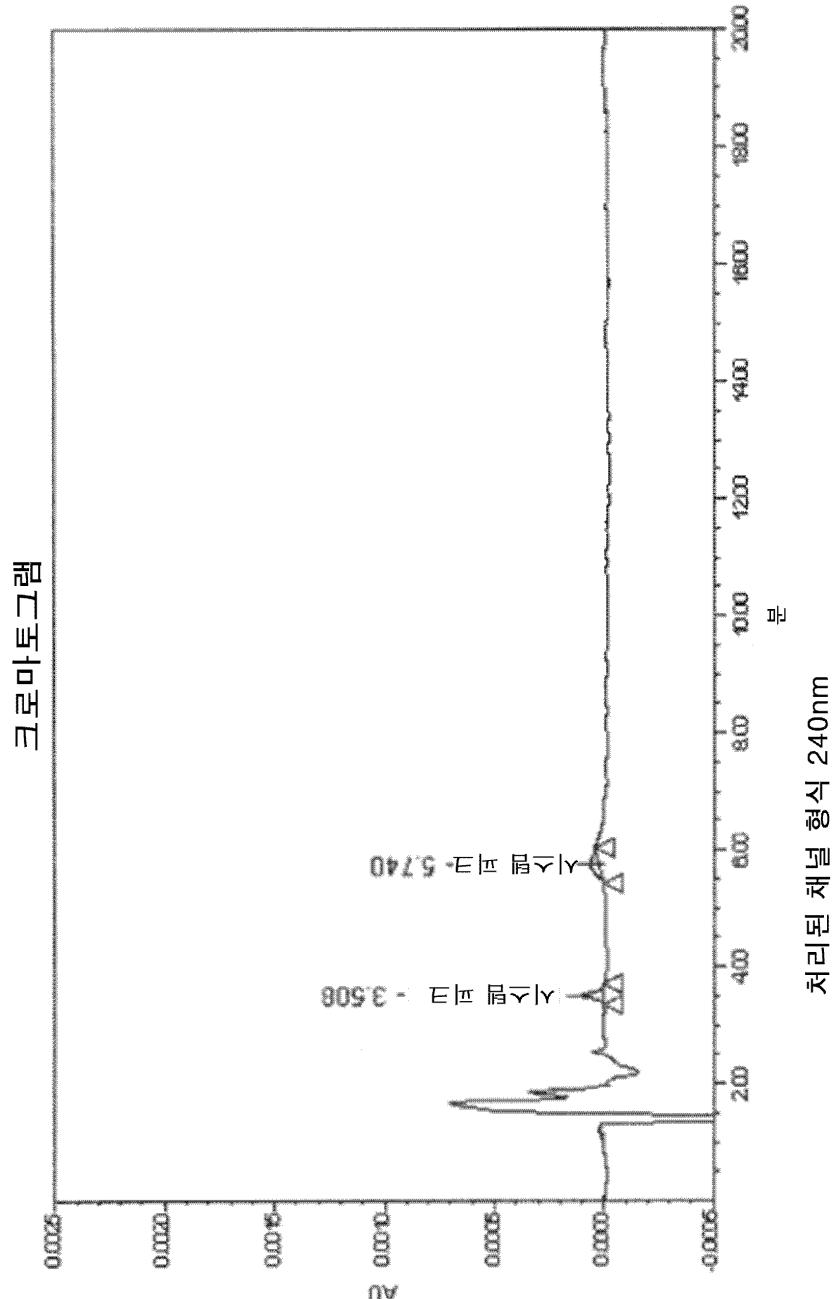
도면52



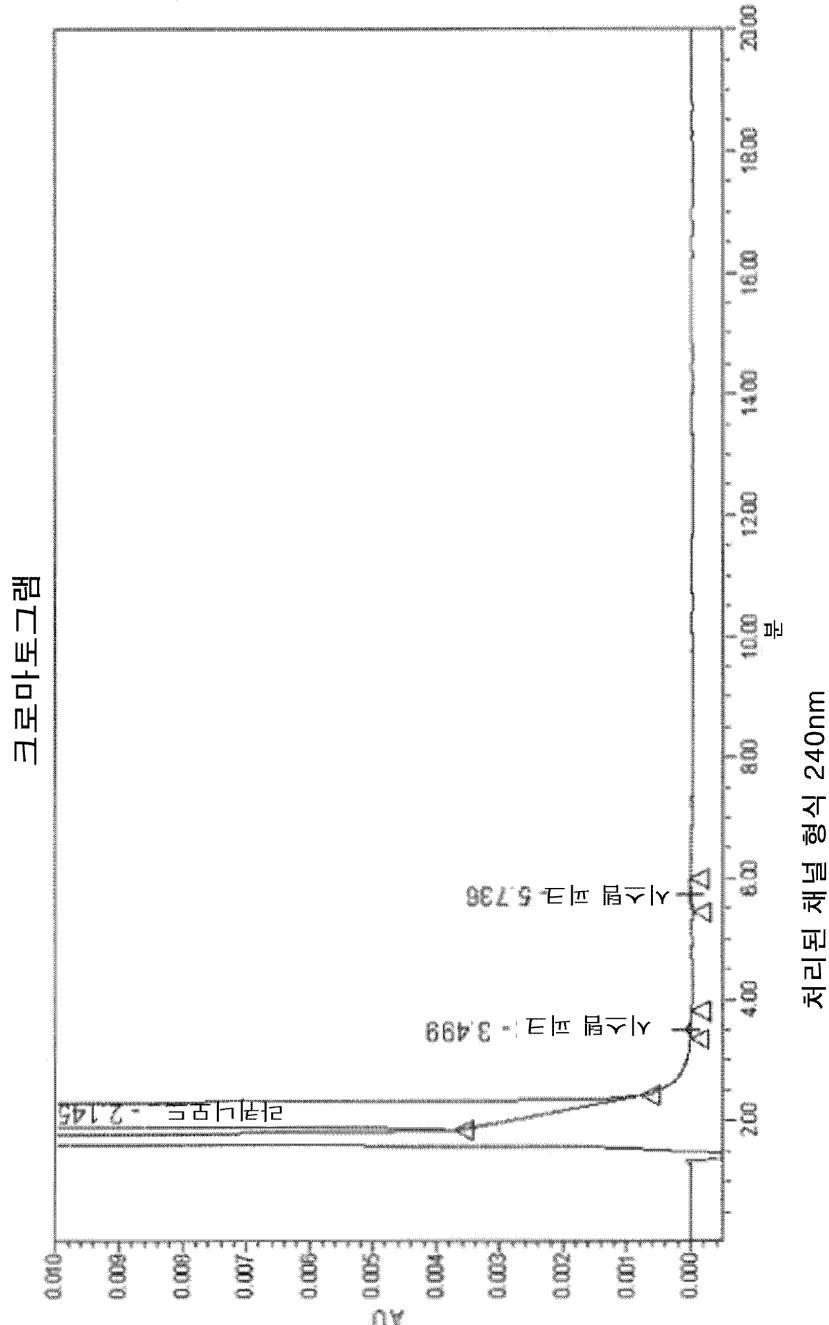
도면53



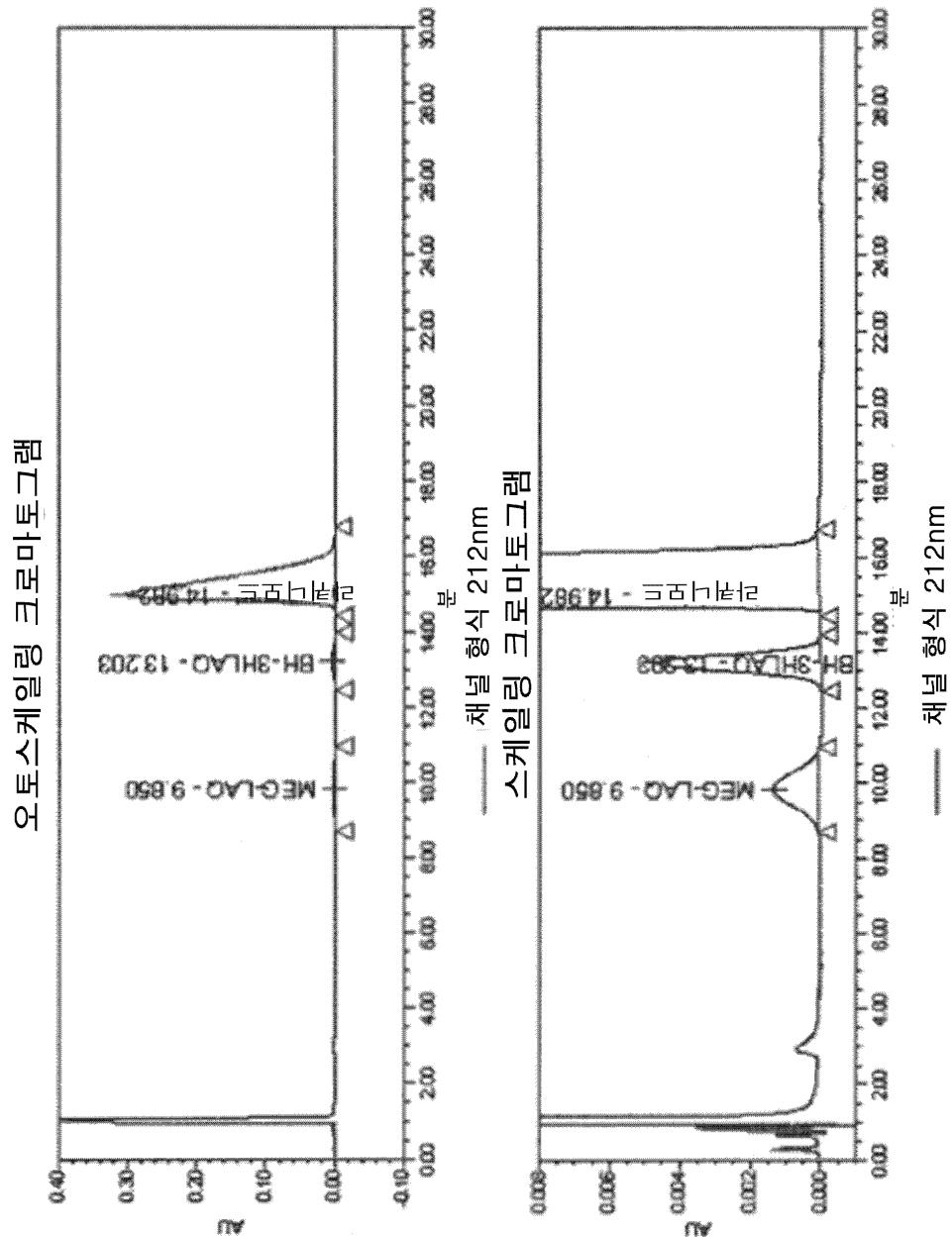
도면54



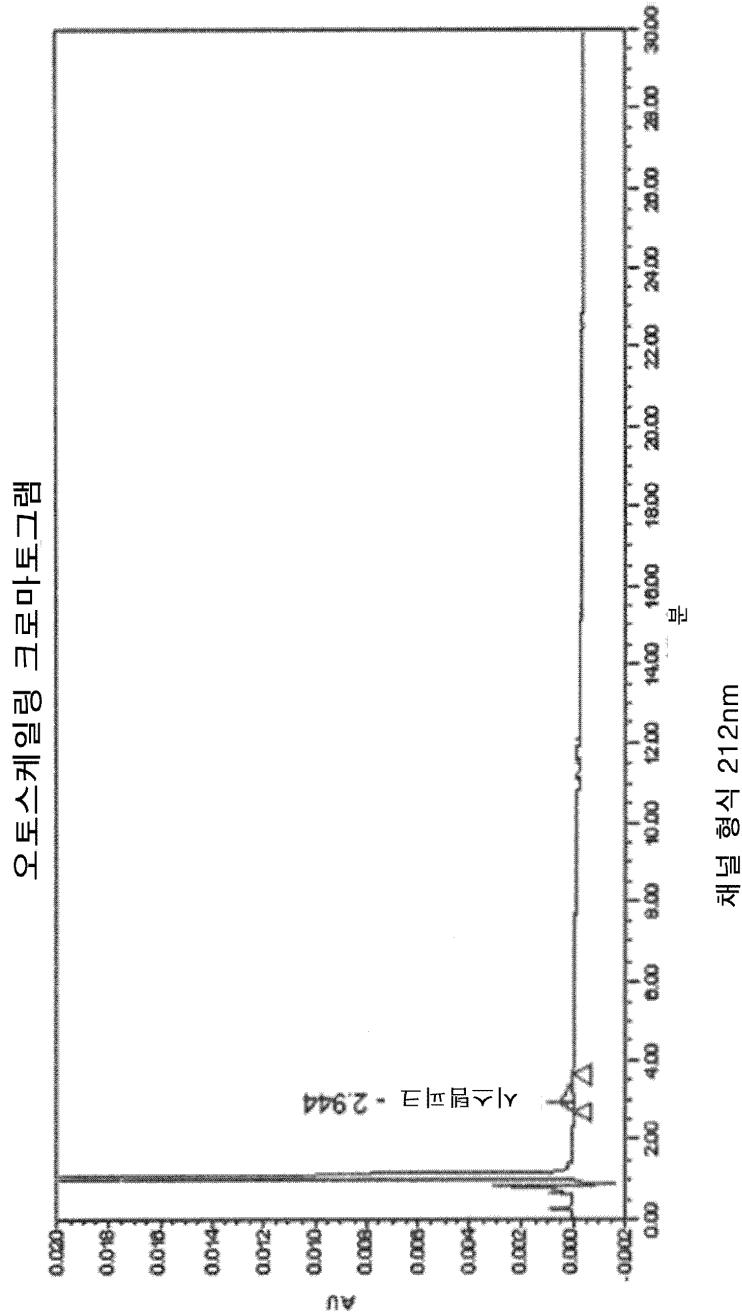
도면55



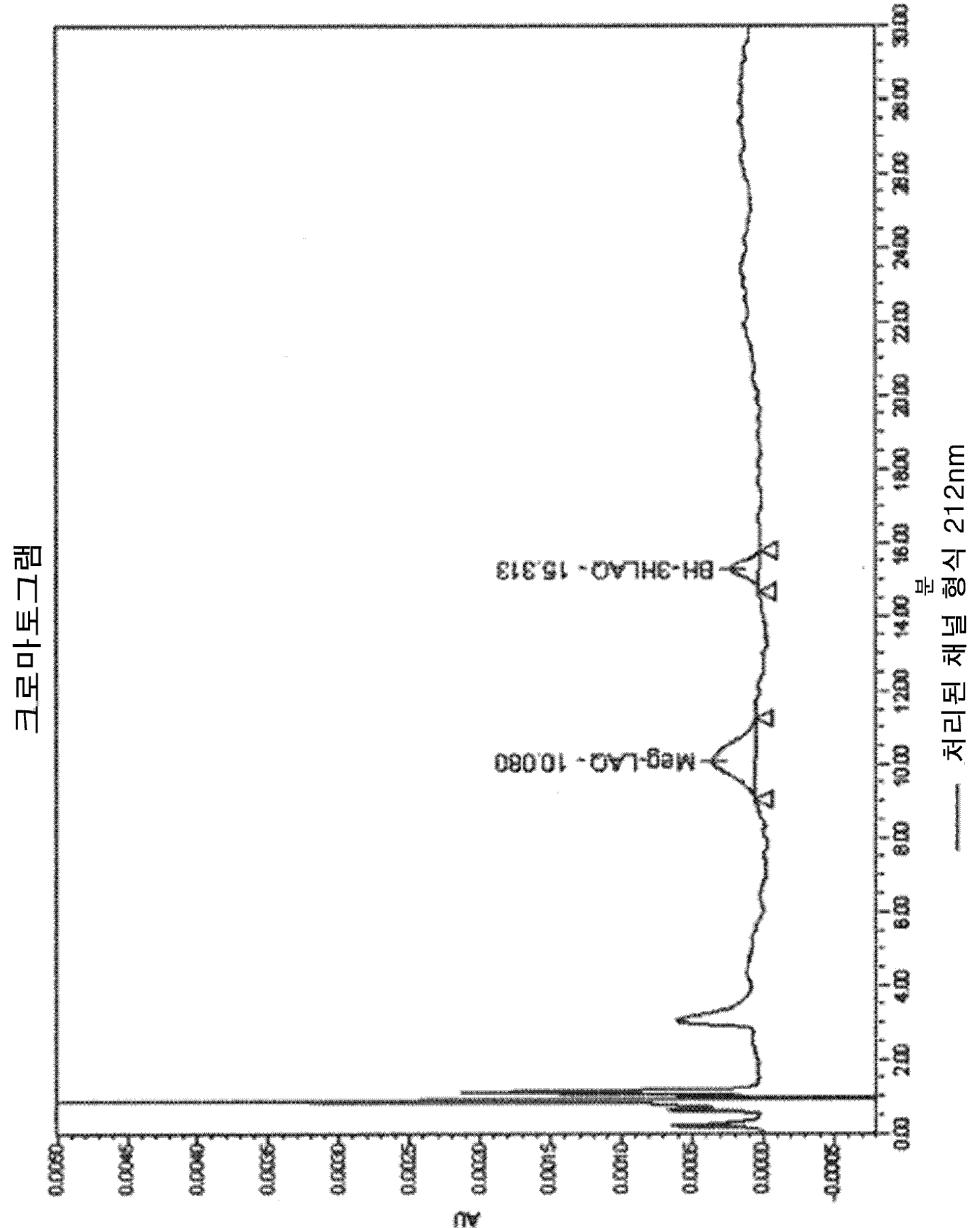
도면56



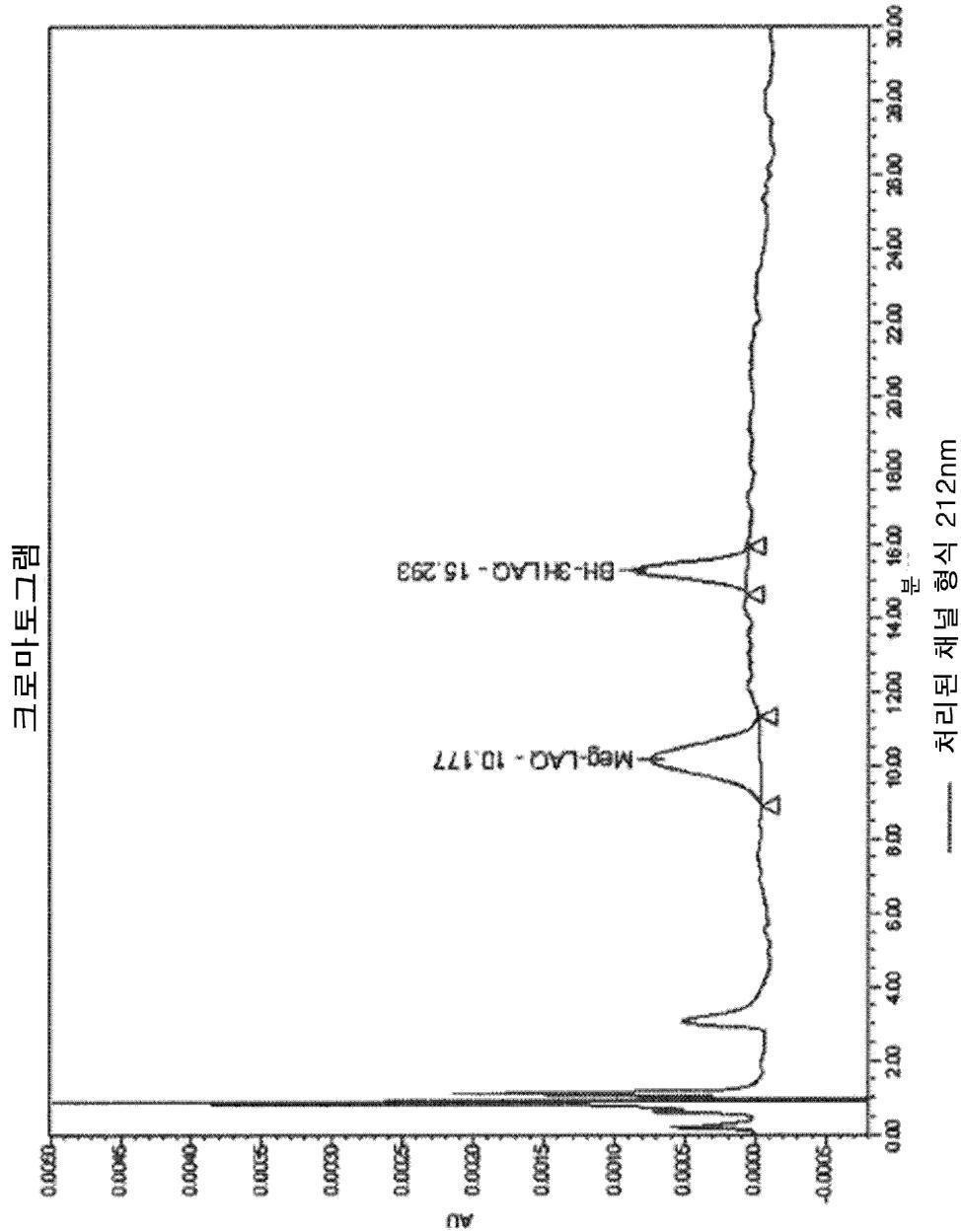
도면57



도면58



도면59



도면60

