

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-514162

(P2016-514162A)

(43) 公表日 平成28年5月19日 (2016.5.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4704 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4704	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00	
<b>A 6 1 P 13/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12	
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/02	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00 1 O 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 182 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-503050 (P2016-503050)	(71) 出願人	501079705
(86) (22) 出願日	平成26年3月14日 (2014.3.14)		テバ ファーマシューティカル インダス
(85) 翻訳文提出日	平成27年11月6日 (2015.11.6)		トリーズ リミティド
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/029292		イスラエル国, 4 9 1 3 1 ペターーティ
(87) 国際公開番号	W02014/153145		クバ, ピー. オー. ボックス 3 1 9 0,
(87) 国際公開日	平成26年9月25日 (2014.9.25)		バーゼル ストリート 5
(31) 優先権主張番号	61/785,575	(74) 代理人	110001737
(32) 優先日	平成25年3月14日 (2013.3.14)		特許業務法人スズエ国際特許事務所
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	フレンケル、アントン
			イスラエル国, 4 2 2 0 2 ネタンヤ、ア
			ムノン・ヴェ・タマル・ストリート 1
			5、アパートメント 1 0
		(72) 発明者	ラクサー、アビタル
			イスラエル国, 6 9 1 2 5 2 6 テルアビ
			ブ、ベン・ヨーゼフ・ストリート 2 6
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ラキニモドナトリウムの結晶およびその製造のための改善された方法

## (57) 【要約】

本発明は、結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物であって、( i ) 該ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 9 0 % 以上が 4 0 μ m 以下のサイズを有するか、または ( i i ) 該ラキニモドナトリウム粒子の容積量の 5 0 % 以上が 1 5 μ m 以下のサイズを有し；ここで、a ) 前記混合物は 0 . 2 g / m L ~ 0 . 4 g / m L のバルク密度を有し；b ) 前記混合物は 0 . 4 0 g / m L ~ 0 . 7 g / m L のタップ密度を有し；c ) 前記混合物中に存在する重金属の量が、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2 0 p p m 以下の重金属であり；d ) 前記混合物中に存在する M C Q の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 5 % 以下であり；e ) 前記混合物中に存在する M C Q C A の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 5 % 以下であり；f ) 前記混合物中に存在する M C Q M E の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 2 % 以下である混合物をて供する。本発明はまた、ある量ラキニモドと、B H - 3 - H L A Q、M C Q、M C Q C A、M C Q M E、N E A、および M C Q E E のうちの少なくとも一つを含有する医薬組成物を提供する。本発明はまた、B H - 3 - H L A Q、M C Q、M C Q C A、M C Q M E、N E A、および M C Q E E を調製する方法、並びに該方法により調製された化合物を提供する。更に、ラキニモドのサンプルが望ましくない不純物を含有するかどうかを試験するための方法が提供される。更に、ラキニモドを含有するバリデートされた医薬組成物を調製する方法、ラキニモドを含有する医薬組成物を調製する方法、またはラキニモドを含有する医薬組成物のバリデートされたバッチを流通させる方法、ラキニモドおよ

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物であって、(i) 該ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 90% 以上が 40 ミクロン以下のサイズを有するか、または (ii) 該ラキニモドナトリウム粒子の容積量の 50% 以上が 15 ミクロン以下のサイズを有し；ここで、

- a. 前記混合物は 0.2 g/mL ~ 0.4 g/mL のバルク密度を有し；
- b. 前記混合物は 0.40 g/mL ~ 0.7 g/mL のタップ密度を有し；
- c. 前記混合物中に存在する重金属の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 20 ppm 以下の重金属であり；
- d. 前記混合物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ) の量は、HPLC により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0.15% 以下であり；
- e. 前記混合物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) の量は、HPLC により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0.15% 以下であり；
- f. 前記混合物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) の量は、HPLC により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0.12% 以下であり；
- g. 前記混合物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) の量は、HPLC により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0.10% 以下であり；
- h. 前記混合物中に存在する N - エチルアニリン (NEA) の量は、HPLC により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0.10% 以下であり；
- i. 前記混合物中に存在する N - エチル - 4, 5 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド (5 - HLAQ) の量は HPLC により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0.10% 以下である混合物。

10

20

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載の混合物であって、(i) 前記ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 90% 以上が 40 ミクロン未満のサイズを有するか、または (ii) 前記ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 50% 以上が 15 ミクロン未満のサイズを有する混合物。

30

## 【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の混合物であって、前記ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 10% 以上が 5 ミクロン以下のサイズを有し；また

- a. 前記混合物は 0.40 g/mL ~ 0.7 g/mL のタップ密度を有するか；または
- b. 前記混合物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ) の量は、HPLC により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0.15% 以下である混合物。

40

## 【請求項 4】

結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物であって、(i) 該ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 90% 以上が 40 ミクロン未満のサイズを有するか、(ii) 該ラキニモドナトリウム粒子の容積量の 50% 以上が 15 ミクロン未満のサイズを有するか、または (iii) ラキニモドナトリウム粒子の全堆積量の 10% 以上が 5 μm 未満のサイズを有し；ここで、

- a. 前記混合物は 0.2 g/mL ~ 0.4 g/mL のバルク密度を有し；
- b. 前記混合物は 0.40 g/mL ~ 0.7 g/mL のタップ密度を有し；
- c. 前記混合物中に存在する重金属の量が、ラキニモドナトリウムの重量に対して 20 ppm 以下の重金属であり；

50

d．前記混合物中に存在する5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチルキノリン-2-(1H)-オン(MCQ)の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.15%以下であり；

e．前記混合物中に存在する5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.15%以下であり；

f．前記混合物中に存在する5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチル(MCQME)の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.12%以下であり；

g．前記混合物中に存在する5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチル(MCQME)の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり；

h．前記混合物中に存在するN-エチルアニリン(NEA)の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり；

i．前記混合物中に存在するN-エチル-4,5-ジヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(5-HLAQ)の量はHPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下である混合物。

【請求項5】

請求項1～4の何れか1項に記載の混合物であって、単一バッチで調製され、2.5kg以上のラキニモドナトリウムを含有してなる混合物。

【請求項6】

請求項1～5の何れか1項に記載の混合物であって、前記ラキニモドナトリウム粒子は前記混合物の未粉碎のサンプルに基づいて決定され、または前記ラキニモドナトリウム粒子のサイズおよび体積量は前記混合物の粉碎されたサンプルに基づいて決定される混合物。

【請求項7】

請求項1～6の何れか1項に記載の混合物であって、0.2g/mL～0.4g/mLのバルク密度、および/または0.40g/mL～0.7g/mLのタップ密度有する混合物。

【請求項8】

請求項1～7の何れか1項に記載の混合物であって、

a．前記混合物中のアルミニウムの量は、前記ラキニモドナトリウムの重量に対して5ppm未満または2ppm未満であり；

b．前記混合物中のカルシウムの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して60ppm未満または25ppm未満であり；

c．前記混合物中のカルシウムの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して25ppm未満であり；

d．前記混合物中の銅の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して1ppm未満または0.6ppm未満であり；および/または

e．前記混合物中のア年の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して7ppm未満または4ppm未満である混合物。

【請求項9】

請求項1～8の何れか1項に記載の混合物であって、前記混合物中の重金属の量は、前記ラキニモドナトリウムの重量に対して20ppm以下である混合物。

【請求項10】

請求項1～9の何れか1項に記載の混合物であって、前記混合物中の極性不純物の総量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して1.00%以下である混合物。

【請求項11】

請求項 1 ~ 1 0 の何れか 1 項に記載の混合物であって：

a . 前記混合物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) の量は、H P L C で測定したラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 5 % 以下であり；

b . 前記混合物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 5 % 以下であり；

c . 前記混合物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 2 % 以下であり；

d . 前記混合物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；  
および / または

e . 前記混合物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下である混合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 の何れか 1 項に記載の混合物であって、前記混合物中の非極性不純物の総量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 5 0 % 以下である混合物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 1 2 の何れか 1 項に記載の混合物であって：

a . 前記混合物中の N - エチルアニリン ( N E A ) の量は、H P L C で測定したラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；

b . 前記混合物中の N - エチル - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( 5 - H L A Q ) の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；および / または

c . 前記混合物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( D E L A Q ) の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下である混合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 の何れか 1 項に記載の混合物であって：

a . 前記混合物中のラキニモド酸の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 1 . 0 0 % 以下であり；

b . 前記混合物中のマロン酸ジメエルの量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；

c . 前記混合物中のマロン酸ジエチルの量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；

d . 前記混合物中の硫酸ジメチルの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 1 p p m 以下であり；

e . 前記混合物中の水の量は、K . F . 電量滴定により想定されたラキニモドナトリウムの重量に対して 1 . 5 重量 % 以下であり；および / または

f . ナトリウムの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 . 8 % ~ 6 . 4 % である混合物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 4 の何れか 1 項に記載の混合物であって：

a . 前記混合物中のエタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 0 0

10

20

30

40

50

0 p p m 以下であり；

b．前記混合物中の n - ヘプタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 0 0 0 p p m 以下であり；

c．前記混合物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2 0 0 0 p p m 以下であり；

d．前記混合物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2 0 0 p p m 以下であり；

e．前記混合物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2 0 0 p p m 以下であり；

f．前記混合物中のメタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 3 0 0 0 p p m 以下であり；

g．前記混合物中のアセトンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 0 0 0 p p m 以下であり；

h．前記混合物中のジオキサンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 3 8 0 p p m 以下であり；および / または

i．前記混合物中のジメチルホルムアミドの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 8 8 0 p p m 以下である混合物。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 5 の何れか 1 項に記載の混合物、および医薬的に許容可能な担体を含有する医薬組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の医薬組成物であって：

a．該医薬組成物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の総量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 5 0 % 以下であり；

b．該医薬組成物中の極性不純物の総量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 2 . 0 0 % 以下であり；

c．該医薬組成物中の N - エチルアニリン ( N E A ) の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 5 0 % 以下であり；

d．該医薬組成物中の 5 - クロロ - N - エチル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - N - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( 3 - H L A Q ) の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 5 0 % 以下であり；

e．該医薬組成物中の非極性不純物の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 1 . 0 0 % 以下であり；

f．該医薬組成物中の N - エチル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 5 - ( メチル ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル ) アミノ ) - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( M E G - L A Q ) の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 1 . 0 0 % 以下である医薬組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 6 または 1 7 に記載の医薬組成物であって：

a．該医薬組成物中の水の量は、K . F . 電量滴定により測定されたラキニモドナトリウムの量に対して 1 . 5 0 % 以下であり；

b．該医薬組成物中の水の量は、K . F . 電量滴定により測定されたラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 8 0 % 以下であり；および / または

c．該医薬組成物は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 . 8 % ~ 6 . 4 % の量のナトリウムを含有する医薬組成物。

【請求項 1 9】

10

20

30

40

50

請求項 16 ~ 18 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって：

- a . 該医薬組成物中のエタノールの量が、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5000 ppm 以下であり；
- b . 該医薬組成物中の n - ヘプタンの量が、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5000 ppm 以下であり；
- c . 該医薬組成物中の n - オクタンの量が、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2000 ppm 以下であり；
- d . 該医薬組成物中の n - オクタンの量が、ラキニモドナトリウムの重量に対して 200 ppm 以下であり；
- e . 該医薬組成物中の n - オクタンの量が、ラキニモドナトリウムの重量に対して 20 ppm 以下であり；
- f . 該医薬組成物中のメタノールの量が、ラキニモドナトリウムの重量に対して 380 ppm 以下であり；
- g . 該医薬組成物中のアセトンの量が、ラキニモドナトリウムの重量に対して 880 ppm 以下であり；
- h . 該医薬組成物中のジオキサンの量が、ラキニモドナトリウムの重量に対して 380 ppm 以下であり；および / または
- i . 該医薬組成物中のジメチルホルムアミドの量が、ラキニモドナトリウムの重量に対して 880 ppm 以下である医薬組成物。

10

20

【請求項 20】

ある形態の多発性硬化症、ループス腎炎、ループス関節炎、リウマチ性関節炎、BDNF 関連障害、クローン病、GABA 関連障害、カンナビノイド受容体 1 型 (CB1) 媒介性障害、あるいは眼炎性障害に罹患した患者を治療し、またはその症状を緩和する方法であって、前記患者に対して、請求項 1 ~ 15 の何れか 1 項に記載の混合物または請求項 16 ~ 19 の何れか 1 項に記載の医薬組成物を投与し、それによって前記患者を治療し、または前記患者における症状を緩和することを含んでなる方法。

30

【請求項 21】

ある形態の多発性硬化症、ループス腎炎、ループス関節炎、リウマチ性関節炎、BDNF 関連障害、クローン病、GABA 関連障害、カンナビノイド受容体 1 型 (CB1) 媒介性障害、あるいは眼炎性障害に罹患した患者を治療、またはその症状の緩和において使用するための、請求項 1 ~ 15 の何れか 1 項に記載の混合物または請求項 16 ~ 19 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 15 の何れか 1 項に記載の混合物または請求項 16 ~ 19 の何れか 1 項に記載の医薬組成物の使用であって、ある形態の多発性硬化症、ループス腎炎、ループス関節炎、リウマチ性関節炎、BDNF 関連障害、クローン病、GABA 関連障害、カンナビノイド受容体 1 型 (CB1) 媒介性障害、あるいは眼炎性障害に罹患した患者を治療し、またはその症状を緩和するための医薬の製造のための使用。

【請求項 23】

ラキニモドナトリウムの再結晶化方法であって：

- a . ある量のラキニモドを水の中に溶解して水溶液を形成すること；
- b . 該水溶液を濃縮して、ラキニモドナトリウム 1 グラム当たり約 1 . 7 ~ 1 . 8 mL の水を含む濃縮溶液を形成すること；
- c . 工程 b ) の濃縮溶液にアセトンを加えること；および
- d . 再結晶化したラキニモドナトリウムを単離すること

を含んでなる方法。

40

【請求項 24】

請求項 23 に記載の方法であって：

- a . 工程 a ) のラキニモドナトリウムの量は 2 . 5 kg 以上であり；
- b . 工程 a ) は 1 g のラキニモドナトリウム当たり 10 ~ 12 mL の水を用いて行わ

50

れ、好ましくは、工程 a ) は 1 g のラキニモドナトリウム当たり 1 1 m L の水を用いて行われ；および / または

c , 工程 a ) は前記水溶液を 5 8 ~ 7 5 の温度に加熱することにより行われ、または工程 a ) は前記水溶液を 6 0 ~ 7 3 の温度に加熱することにより行われる方法。

【請求項 2 5】

請求項 2 3 または 2 4 に記載の方法であって、前記再結晶化は、工程 a ) の後で且つ工程 c ) の前に行われ、好ましくは、前記再結晶化は：

a . 濃縮工程 b ) の最中または後に迅速攪拌により誘導され；

b . 濃縮工程 b ) の最中または後に種結晶の添加により誘導され；または

c . 種結晶の添加なしに生じる方法。

10

【請求項 2 6】

請求項 2 3 ~ 2 5 の何れか 1 項に記載の方法であって、

a . 工程 b ) は、ラキニモドナトリウム 1 グラム当たり水 1 . 7 ~ 1 . 8 m L の濃度において結晶化を誘導するのに適した条件下で行われ；および / または

b . 工程 b ) は、2 8 ~ 4 5 、または 3 0 ~ 4 0 において行われる方法。

【請求項 2 7】

請求項 2 3 ~ 2 5 の何れか 1 項に記載の方法であって、

a . 工程 c ) は、4 0 ~ 5 5 または 4 5 ~ 5 0 の濃縮溶液でを用いて行われ；

b . 工程 c ) はラキニモドナトリウム 1 グラム当たり 6 ~ 1 2 m L のアセトンを用いて行われ、好ましくは、工程 c ) はラキニモドナトリウム 1 グラム当たり 1 0 m L のアセトンを用いて行われ；

20

c . 工程 c ) は、1 ~ 4 時間の期間または 1 . 2 ~ 2 . 5 時間の期間に亘って行われ；および / または

d . 工程 c ) に続いて前記溶液は - 1 6 以上で 6 以下の温度に冷却され、または工程 c ) に続いて前記溶液は - 4 以上で 4 以下の温度に冷却される方法。

【請求項 2 8】

請求項 2 3 ~ 2 7 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記溶液は 3 ~ 5 時間の期間に亘って、または 3 . 5 ~ 4 . 5 時間の期間に亘って冷却される方法。

【請求項 2 9】

請求項 2 3 ~ 2 8 の何れか 1 項に記載の方法であって、

30

a . 工程 d ) は更に、前記再結晶化されたラキニモドナトリウムを工程 a ) で用いた粗製ラキニモドナトリウム 1 g 当たり 1 ~ 4 m L のアセトンで洗浄することを含んでなり、好ましくは、工程 d ) は更に、再結晶化されたラキニモドナトリウムを工程 a ) で用いた粗製ラキニモドナトリウム 1 g 当たり約 3 m L のアセトンで洗浄することを含んでなり、

b . 工程 d ) は更に、前記再結晶化されたラキニモドナトリウムを 5 0 m m H g 以下の真空下において 3 0 ~ 4 0 で 1 時間以上乾燥させることを含んでなり；および / または

c . 工程 d ) において再結晶化され単離されたラキニモドナトリウムは、( i ) ラキニモドナトリウム粒子の総容積量の 9 0 % 以上が 4 0 ミクロン以下のサイズを有し、( i i ) ラキニモドナトリウム粒子の総容積量 5 0 % 以上が 1 5 ミクロン以下のサイズを有し、また ( i i i ) ラキニモドナトリウム粒子の総容積量の 1 0 % 以上が 5  $\mu$  以下のサイズを有するような、粒子サイズ分布を有する結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物である方法。

40

【請求項 3 0】

請求項 2 3 ~ 2 9 の何れか 1 項に記載の方法により調製された、結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物。

【請求項 3 1】

請求項 3 0 に記載の混合物であって、( i ) 前記ラキニモドナトリウム粒子の総容積量の 9 0 % 以上が 4 0 ミクロン以下のサイズを有し、( i i ) 前記ラキニモドナトリウム粒

50

子の総容積量の50%以上が15ミクロン以下のサイズを有し、また(iii)前記ラキニモドナトリウム粒子の総容積量の10%以上が5 $\mu$ 以下のサイズを有する混合物。

【請求項32】

請求項31に記載の混合物であって：

- a．前記混合物は0.2g/mL～0.4g/mLのバルク密度を有し；
- b．前記混合物は0.40g/mL～0.7g/mLのタップ密度を有し；
- c．前記混合物中のアルミニウムの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して5ppm未満であり；
- d．前記混合物中のカルシウムの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して60ppm未満であり；
- e．前記混合物中の銅の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して1ppm未満であり；
- f．前記混合物中の亜鉛の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して7ppm未満であり；
- g．前記混合物中の重金属の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して20ppm未満であり；
- h．前記混合物中の極性不純物の総量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して1.00%以下であり；
- i．前記混合物中の5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン(MCQ)の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.15%以下であり；
- j．前記混合物中の5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(MCQCA)の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.15%以下であり；
- k．前記混合物中の5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチル(MCQME)の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.12%以下であり；
- l．前記混合物中の5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチル(MCQME)の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり；
- m．前記混合物中の5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル(MCQEE)の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり；
- n．前記混合物中の非極性不純物の総量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.50%以下であり；
- o．前記混合物中のN-エチルアニリン(NEA)の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり；
- p．前記混合物中のラキニモド酸の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して1.00%以下であり；
- q．前記混合物中のマロン酸ジメチルの量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり；
- r．前記混合物中のマロン酸ジエチルの量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり；
- s．前記混合物中の硫酸ジメチルの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して1%以下であり；
- t．前記混合物中の水の量は、K.F.電量滴定により測定されたラキニモドナトリウムの重量に対して1.5重量%以下であり；
- u．前記混合物は、ラキニモドナトリウムの重量に対して5.8%～6.4%量のナトリウムを含有しており；
- v．前記混合物中のエタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して500

10

20

30

40

50



0 p p m 以下であり；

w . 前記混合物中の n - ヘプタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 0

0 0 p p m 以下であり；

x . 前記混合物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2 0

0 0 p p m 以下であり；

y . 前記混合物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2 0

0 p p m 以下であり；

z . 前記混合物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2 0

p p m 以下であり；

a a . 前記混合物中のメタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 3 0

0 0 p p m 以下であり；

b b . 前記混合物中のアセトンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 0 0

0 p p m 以下であり；

c c . 前記混合物中のジオキサンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 3 8

0 p p m 以下であり；または

d d . 前記混合物中のジメチルホルムアミドの量は、ラキニモドナトリウムの重量に  
対して 8 8 0 p p m 以下である混合物。

### 【請求項 3 3】

請求項 3 1 に記載の混合物であって；

a . 前記混合物は 0 . 2 g / m L ~ 0 . 4 g / m L のバルク密度を有し；

b . 前記混合物は 0 . 4 0 g / m L ~ 0 . 7 g / m L のタップ密度を有し；

c . 前記混合物中のアルミニウムの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 p  
p m 未満であり；

d . 前記混合物中のカルシウムの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 6 0 p  
p m 未満であり；

e . 前記混合物中の銅の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 1 p p m 未満で  
あり；

f . 前記混合物中の亜鉛の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 7 p p m 未満  
であり；

g . 前記混合物中の重金属の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2 0 p p m  
未満であり；

h . 前記混合物中の極性不純物の総量は、H P L C により測定されたものとして、ラ  
キニモドナトリウムの量に対して 1 . 0 0 % 以下であり；

i . 前記混合物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H )  
- オン ( M C Q ) の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの  
量に対して 0 . 1 5 % 以下であり；

j . 前記混合物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2  
- ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の量は、H P L C により測定された  
ものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 5 % 以下であり；

k . 前記混合物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2  
- ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) の量は、H P L C により測定  
されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 2 % 以下であり；

l . 前記混合物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2  
- ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) の量は、H P L C により測定  
されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；

m . 前記混合物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2  
- ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) の量は、H P L C により測定  
されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；

n . 前記混合物中の非極性不純物の総量は、H P L C により測定されたものとして、  
ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 5 0 % 以下であり；

10

20

30

40

50

o . 前記混合物中の N - エチルアニリン ( N E A ) の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；

p . 前記混合物中のラキニモド酸の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 1 . 0 0 % 以下であり；

q . 前記混合物中のマロン酸ジメチルの量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；

r . 前記混合物中のマロン酸ジエチルの量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；

s . 前記混合物中の硫酸ジメチルの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 1 % 以下であり；

t . 前記混合物中の水の量は、K . F . 電量滴定により測定されたラキニモドナトリウムの重量に対して 1 . 5 重量% 以下であり；

u . 前記混合物は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 . 8 % ~ 6 . 4 % 量のナトリウムを含有しており；

v . 前記混合物中のエタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 0 0 0 p p m 以下であり；

w . 前記混合物中の n - ヘプタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 0 0 0 p p m 以下であり；

x . 前記混合物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2 0 0 0 p p m 以下、2 0 0 p p m 以下、または 2 0 p p m 以下であり；

y . 前記混合物中のメタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 3 0 0 0 p p m 以下であり；

z . 前記混合物中のアセトンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 0 0 0 p p m 以下であり；

a a . 前記混合物中のジオキサンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 3 8 0 p p m 以下であり；または

b b . 前記混合物中のジメチルホルムアミドの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 8 8 0 p p m 以下である混合物。

【請求項 3 4】

請求項 3 0 ~ 3 3 の何れか 1 項に記載の混合物および医薬的に許容可能な担体を含有する医薬組成物。

【請求項 3 5】

請求項 3 4 に記載の医薬組成物であって；

a . 前記医薬組成物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の総量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 5 % 以下であり；

b . 前記医薬組成物中の極性不純物の総量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 2 . 0 0 % 以下であり；

c . 前記医薬組成物中の N - エチルアニリン ( N E A ) の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 1 . 0 0 % 以下であり；

d . 前記医薬組成物中の非極性不純物の総量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 1 . 0 0 % 以下であり；

e . 前記医薬組成物中の水の量は、K . F . 電量滴定により測定されたラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 8 % 以下であり；

f . 前記医薬組成物は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 . 8 % ~ 6 . 4 % の量のナトリウムを含有し；

g . 前記医薬組成物中のエタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 0 0 0 p p m 以下であり；

h . 前記医薬組成物中の n - ヘプタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して

10

20

30

40

50

5 0 0 0 p p m 以下であり；

i . 前記医薬組成物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して

2 0 0 0 p p m 以下であり；

j . 前記医薬組成物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して

2 0 0 p p m 以下であり；

k . 前記医薬組成物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して

2 0 p p m 以下であり；

l . 前記医薬組成物中のメタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 3

8 0 p p m 以下であり；

m . 前記医薬組成物中のアセトンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 8 8

0 p p m 以下であり；

n . 前記医薬組成物中のジオキサンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 3

8 0 p p m 以下であり；または

o . 前記医薬組成物中のジメチルホルムアミドの量は、ラキニモドナトリウムの重量  
に対して 8 8 0 p p m 以下である医薬組成物。

#### 【請求項 3 6】

請求項 3 4 に記載の医薬組成物であって：

a . 前記医薬組成物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1  
H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1  
, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の総量は、H P L C により測定  
されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 5 % 以下であり；

b . 前記医薬組成物中の極性不純物の総量は、H P L C により測定されたものとして  
、ラキニモドナトリウムの量に対して 2 . 0 % 以下であり；

c . 前記医薬組成物中の N - エチルアニリン ( N E A ) の量は、H P L C により測定  
されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 5 0 % 以下であり；

d . 前記医薬組成物中の非極性不純物の総量は、H P L C により測定されたものとし  
て、ラキニモドナトリウムの量に対して 1 . 0 0 % 以下であり；

e . 前記医薬組成物中の水の量は、K . F . 電量測定により測定されたラキニモドナ  
トリウムの量に対して 0 . 8 0 % 以下であり；

f . 前記医薬組成物は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 . 8 ~ 6 . 4 % の量  
のナトリウムを含有しており；

g . 前記医薬組成物中のエタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5  
0 0 0 p p m 以下であり；

h . 前記医薬組成物中の n - ヘプタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して  
5 0 0 0 p p m 以下であり；

i . 前記医薬組成物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して  
2 0 0 0 p p m 、 2 0 0 p p m または 2 0 p p m 以下であり；

j . 前記医薬組成物中のメタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 3  
8 0 p p m 以下であり；

k . 前記医薬組成物中のアセトンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 8 8  
0 p p m 以下であり；

l . 前記医薬組成物中のジオキサンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 3  
8 0 p p m 以下であり；

l . 前記医薬組成物中のジメチルホルムアミドの量は、ラキニモドナトリウムの重量  
に対して 8 8 0 p p m 以下である医薬組成物。

#### 【請求項 3 7】

結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物であって、( i ) 該ラキニモドナトリウム粒  
子の総容積量の 9 0 % 以上が 4 0 ミクロン以下のサイズを有し、または ( i i ) 該ラキニ  
モドナトリウム粒子の総容積量の 5 0 % 以上が 1 5 ミクロン以下のサイズを有し、ここで

10

20

30

40

50

a . 前記混合物中のアルミニウムの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 p p m 未満であり；

b . 前記混合物中のカルシウムの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 6 0 p p m 未満であり；

c . 前記混合物中の銅の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 1 p p m 未満であり；または

d . 前記混合物中の亜鉛の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 7 p p m 未満である混合物。

【請求項 3 8】

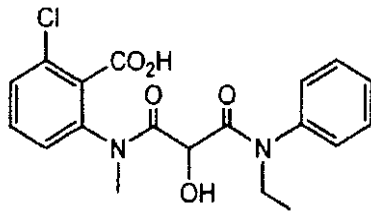
請求項 3 7 に記載の混合物および医薬的に許容可能な担体を含むしてなる医薬組成物。

10

【請求項 3 9】

下記の構造を有する単離された化合物、

【化 1】



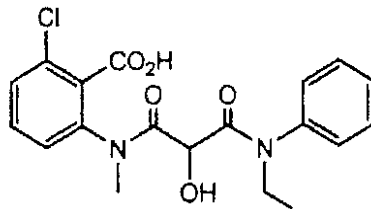
20

またはその塩。

【請求項 4 0】

下記の構造を有する化合物またはその塩を含むする組成物であって：

【化 2】



30

ラキニモドまたはその塩を含まない組成物。

【請求項 4 1】

ある量のラキニモドと、2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E )、N - エチルアニリン ( N E A )、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) のうち少なくとも一つを含むする医薬組成物であって；ここで、

40

a ) 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 1 0 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

b ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 1 0 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

c ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノ

50

リン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 10 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

d) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 10 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

e) N - エチルアニリン (NEA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 10 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

f) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 10 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

10

【請求項 4 2】

請求項 4 1 に記載の医薬組成物であって：

a) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.15 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

b) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.15 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

c) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.15 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

20

d) N - エチルアニリン (NEA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.1 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

e) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.1 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

【請求項 4 3】

請求項 4 2 に記載の医薬組成物であって、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.12 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；および/または 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.1 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

30

【請求項 4 4】

請求項 4 1 ~ 4 3 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって：

a) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.05 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

b) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.1 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

40

c) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.05 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

d) N - エチルアニリン (NEA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.06 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

e) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.05 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

50

## 【請求項 4 5】

請求項 4 4 に記載の医薬組成物であって、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 6 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

## 【請求項 4 6】

請求項 4 4 または 4 5 に記載の医薬組成物であって：

a ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

10

b ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 3 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

c ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

d ) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

e ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

20

## 【請求項 4 7】

請求項 4 6 に記載の医薬組成物であって、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

## 【請求項 4 8】

請求項 4 2 に記載の医薬組成物であって：

a ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 超かつ 0 . 1 5 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

30

b ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 超かつ 0 . 1 5 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

c ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 超かつ 0 . 1 5 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

d ) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 超かつ 0 . 1 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

40

e ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 超かつ 0 . 1 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

## 【請求項 4 9】

請求項 4 8 に記載の医薬組成物であって：

a . 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 2 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し、または 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン

50

酸メチル (MCQME) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.1% 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；および/または

b) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.03% 超の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

【請求項 50】

請求項 48 または 49 に記載の医薬組成物であって：

a) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.05% 超かつ 0.15% 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

b) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.05% 超または 0.10% 超かつ 0.15% 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

c) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.05% 超かつ 0.15% 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

d) N - エチルアニリン (NEA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.06% 超かつ 0.15% 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

e) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.05% 超かつ 0.10% 以下の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

【請求項 51】

請求項 50 に記載の医薬組成物であって、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.12% 以下の量で前記医薬組成物中に存在し、または HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.1% 以下の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

【請求項 52】

請求項 48 または 49 に記載の医薬組成物であって：

a) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.02% 超かつ 0.05% 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

b) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.02% 超または 0.03% 超かつ 0.1% 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

c) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.02% 超かつ 0.05% 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

d) N - エチルアニリン (NEA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.02% 超かつ 0.06% 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

e) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.02% 超かつ 0.05% 未満の量で前記医薬組成物中に存在する

10

20

30

40

50

医薬組成物。

【請求項 5 3】

請求項 5 2 に記載の医薬組成物であって、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 5 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

【請求項 5 4】

請求項 4 1 に記載の医薬組成物であって、更に、少なくとも一つの医薬的に許容可能な担体を含むしてなる医薬組成物。

【請求項 5 5】

請求項 5 4 に記載の医薬組成物であって：

a ) 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 1 . 0 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

b ) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 5 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

c ) 前記医薬組成物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の合計量は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 5 % 以下である医薬組成物。

【請求項 5 6】

請求項 5 4 に記載の医薬組成物であって、N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

【請求項 5 7】

請求項 5 5 または 5 6 に記載の医薬組成物であって：

a ) 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 5 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

b ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 5 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

c ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 5 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

d ) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

e ) 前記医薬組成物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の合計量は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 未満である医薬組成物。

【請求項 5 8】

請求項 5 7 に記載の医薬組成物であって、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

【請求項 5 9】

請求項 5 7 または 5 8 に記載の医薬組成物であって：



a) 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し ; または

b) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し ; または

c) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 3 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し ; または

d) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し ; または

e) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 3 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し ; または

f) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し ; または

g) 前記医薬組成物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の合計量は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 3 % 未満である医薬組成物。

【請求項 6 0】

請求項 5 9 に記載の医薬組成物であって、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

【請求項 6 1】

請求項 5 4 に記載の医薬組成物であって :

a) 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 超かつ 1 . 0 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し ; または

b) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 3 % 超かつ 0 . 5 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し ; または

c) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の合計量は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 3 % 超かつ 0 . 5 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

【請求項 6 2】

請求項 6 1 に記載の医薬組成物であって、N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

【請求項 6 3】

請求項 5 4 に記載の医薬組成物であって :

a) 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) は、H P L C 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 5 % 超かつ 1 . 0 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し ; または

10

20

30

40

50

b) N - エチルアニリン (NEA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.1% 超かつ 0.5% 以下の量で前記医薬組成物中に存在し；または

c) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) の合計量は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.1% 超かつ 0.5% 以下の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

【請求項 6 4】

請求項 5 4 に記載の医薬組成物であって：

a) 2 - クロロ - 6 - (3 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド) 安息香酸 (BH - 3 - HLAQ) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.02% 超かつ 0.05% 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

b) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.02% 超かつ 0.05% 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

c) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.02% 超かつ 0.5% 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

d) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.02% 超かつ 0.5% 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

e) N - エチルアニリン (NEA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.03% 超かつ 0.1% 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

f) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.02% 超かつ 0.05% 未満の量で前記医薬組成物中に存在し；または

g) 前記医薬組成物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.03% 超かつ 0.1% 未満の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

【請求項 6 5】

請求項 6 4 に記載の医薬組成物であって、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) は、HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.03% 超の量で前記医薬組成物中に存在し、または HPLC 法による測定に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0.1% 未満の量で前記医薬組成物中に存在する医薬組成物。

【請求項 6 6】

請求項 4 1 ~ 6 5 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、ラキニモドナトリウム塩を含有する医薬組成物。

【請求項 6 7】

請求項 5 4 ~ 6 6 の何れか 1 項に記載の医薬組成物であって、経口単位用量形態、またはカプセル、錠剤もしくは懸濁液の形態の医薬組成物。

【請求項 6 8】

請求項 6 7 に記載の医薬組成物であって、前記経口単位用量形態は、0.3 mg 超のラキニモド、0.5 mg 超のラキニモド、または 0.6 mg 超のラキニモドを含有してなる医薬組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 69】

2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) を調製する方法であって ;

a ) 5 - クロロ - N - エチル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - N - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドの水中懸濁液に水酸化ナトリウム溶液を添加する工程と ;

b ) 工程 a ) の混合物を攪拌し、続いて塩酸溶液を添加する工程と ;

c ) 前記水溶液を酢酸エチルで抽出する工程と ;

d ) この有機相を塩水で洗浄する工程と ;

e ) 該有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥する工程と ;

f ) 懸濁液を濾過する工程と ;

g ) 濾液を蒸発させる工程と ;

h ) 残渣をイソプロピルアルコールからの結晶化により精製する工程と ;

i ) 懸濁液を冷却した後、濾過およびイソプロピルアルコールでの洗浄を行う工程と ;

j ) 得られた白色個体を入手および乾燥する工程

を含んでなる方法。

## 【請求項 70】

請求項 69 の方法により調製された、2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) 。

## 【請求項 71】

5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) を調製する方法であって ;

a ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) およびジメチルスルホキシドの混合物を加熱する工程と ;

b ) 工程 a ) の混合物を冷却する工程と ;

c ) 工程 b ) の混合物を濾過し、得られた濾液を回収する工程

を含んでなる方法。

## 【請求項 72】

請求項 71 の方法により調製された、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) 。

## 【請求項 73】

5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) を調製する方法であって ;

a ) 酢酸中塩酸溶液中における 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) の混合物を加熱する工程と ;

b ) 工程 a ) の混合物を冷却する工程と ;

c ) 工程 b ) の混合物を 2 - プロパノールで希釈し、該希釈された混合物を更に冷却する工程と ;

d ) 工程 c ) から得られる結晶を濾別する工程

を含んでなる方法。

## 【請求項 74】

請求項 73 の方法により調製された、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) 。

## 【請求項 75】

5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン -

10

20

30

40

50

3 - カルボン酸メチル (MCQME) を調製する方法であって :

a) ジメチルホルムアミド中のマロン酸ジメチルをナトリウムメトキシド溶液と反応させることにより、マロン酸ジメチルナトリウムを形成する工程と ;

b) 中間体の 5 - クロロ - 1 - メチル - 1 h - ベンゾ [ D ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 , 4 - ジオンをマロン酸ジメチルナトリウムと反応させて、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) ナトリウム塩を形成する工程と ;

c) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) ナトリウム塩を酸性化して、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) にする工程を含んでなる方法。

10

【請求項 7 6】

請求項 7 5 に記載の方法により調製された、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) 。

【請求項 7 7】

5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) を調製する方法であって :

a) ジメチルホルムアミド中の 5 - クロロ - 1 - メチル - 1 h - ベンゾ [ D ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 , 4 - ジオンおよびマロン酸ジエチルの溶液に、水素化ナトリウムを添加する工程と ;

20

b) 工程 a) の混合物を攪拌しながら加熱する工程と ;

c) 工程 b) の溶液を冷却する工程と ;

d) 工程 c) の反応混合物を急冷する工程と ;

e) 工程 d) の混合物を酸性化する工程と ;

f) 工程 e) の混合物を濾過し、次いで乾燥する工程と ;

g) 工程 f) の粗生成物を、エタノール中に溶解し、続いてゆっくり冷却することにより結晶化させる工程を含んでなる方法。

【請求項 7 8】

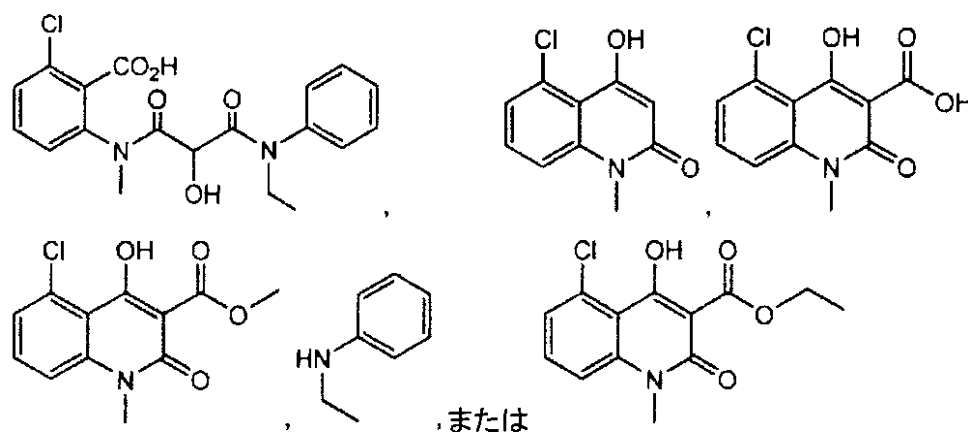
30

請求項 7 7 に記載の方法により調製された、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) 。

【請求項 7 9】

ラキニモドのサンプルが望ましくない不純物を含んでいるかどうかを試験するための方法であって、前記サンプルが下記の構造を有する化合物

【化 3】



40

を含有するかどうかを決定することを含んでなる方法。

50

## 【請求項 8 0】

ラキニモドを含有するバリデートされた医薬組成物を調製する方法であって：

a) ラキニモドのバッチを得ることと；

b) 前記バッチの中における 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E )、N - エチルアニリン ( N E A )、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) のうちの少なくとも一つの量を、HPLC法を用いて決定することと；

10

c) 下記の場合にのみ、前記バッチから前記医薬組成物を調製することを含んでなる方法：

i) 前記バッチは、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 5 % 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) を有すると決定されること；または

i i) 前記バッチは、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 5 % 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) を有すると決定されること；または

i i i) 前記バッチは、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 5 %、0 . 1 2 % もしくは 0 . 1 % 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) を有すると決定されること；または

20

i v) 前記バッチは、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 以下の N - エチルアニリン ( N E A ) を有すると決定されること；または

v) 前記バッチは、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) を有すると決定されること。

## 【請求項 8 1】

請求項 8 0 に記載の方法であって、工程 c) において、前記バッチがラキニモドの濃度に対して 0 . 1 2 % 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) を有すると決定されるときにのみ、前記バッチから前記医薬組成物が調製され、または工程 c) において、前記バッチがラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) を有すると決定されるときにのみ、前記バッチから前記医薬組成物が調製される方法。

30

## 【請求項 8 2】

ラキニモドを含有する医薬組成物を調製する方法、またはラキニモドを含有する医薬組成物のバリデートされたバッチを流通させる方法であって：

a) ラキニモドのバッチまたは前記医薬組成物のバッチを得ることと；

b) 前記バッチのサンプルを用いて安全性試験を行うことと；

40

c) 安全性試験後の前記バッチのサンプル中において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E )、N - エチルアニリン ( N E A )、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) のうち少なくとも一つの総量を、HPLC法によって決定することと；

d) 安定性試験の後のバッチのサンプルが下記を含有するときにのみ、前記バッチの流通または前記バッチからの医薬組成物の調製について前記バッチをバリデートすること

50

を含んでなる方法：

i) ラキニモドの濃度に対して総計 0.15% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ)；または

ii) ラキニモドの濃度に対して総計 0.15% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA)；または

iii) ラキニモドの濃度に対して総計 0.15%、0.12% もしくは 0.1% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME)；または

iv) ラキニモドの濃度に対して総計 0.1% 以下の N - エチルアニリン (NEA) 0；または

v) ラキニモドの濃度に対して総計 0.1% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE)。

#### 【請求項 83】

請求項 82 に記載の方法であって、更に、工程 d) において前記バッチが流通についてバリデートされたならば、前記バッチを流通させる工程 e) を含んでなる方法。

#### 【請求項 84】

請求項 82 または 83 に記載の方法であって、工程 d) において、前記安定性試験の後のバッチのサンプルが、ラキニモドの濃度に対して 0.12% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) を含有するときのみ、または工程 d) において、前記安定性試験の後のバッチのサンプルが、ラキニモドの濃度に対して 0.1% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) を含有するときのみ、前記バッチが流通についてバリデートされ、または前記医薬組成物が前記バッチから調製される方法。

#### 【請求項 85】

ラキニモドまたはその医薬的に許容可能な塩および医薬的に許容可能な担体を含有する医薬製品のバッチを、流通についてバリデートする方法であって：

a) 前記バッチのサンプルを、安定性試験に付することと；

b) 前記安定性試験の後のバッチのサンプル中において、HPLC 法により、2 - クロロ - 6 - (3 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド)安息香酸 (BH - 3 - HLAQ)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME)、N - エチルアニリン (NEA)、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) のうち少なくとも一つの量を決定することと；

c) 前記安定性試験の後のバッチのサンプルが下記を含有するときのみ、前記バッチを流通についてバリデートすること

i) ラキニモドの濃度に対して総計 1.0% 以下の、2 - クロロ - 6 - (3 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド)安息香酸 (BH - 3 - HLAQ)；または

ii) ラキニモドの濃度に対して総計 0.5% 以下または 0.1% 以下の N - エチルアニリン (NEA)；または

iii) ラキニモドの濃度に対して総計 0.5% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) の組合せ

10

20

30

40

50

を含んでなる方法。

【請求項 8 6】

請求項 8 5 に記載の方法であって、前記工程 c ) において、前記安定性試験の後のバッチのサンプルが、ラキニモドの濃度に対して総計 0 . 1 % 以下の N - エチルアニリン ( N E A ) を含有するときにのみ、前記バッチが流通についてバリデートされる方法。

【請求項 8 7】

ラキニモドまたはその医薬的に許容可能な塩を含有する包装された医薬組成物を調製する方法であって：

a ) ラキニモドまたはその医薬的に許容可能な塩を含有する医薬組成物のバッチを得ることと；

b ) 前記バッチのサンプルを用いて安定性試験を行うことと；

c ) 前記安定性試験の後に、前記サンプル中において、H P L C 法により、2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E )、N - エチルアニリン ( N E A )、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) のうち少なくとも一つの量を決定することと；

d ) 下記の場合にのみ、前記前記医薬組成物を包装することを含んでなる方法：

i ) 前記サンプル中の 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) の含量が、ラキニモドの濃度に対して 1 . 0 % 以下であると決定され；または

i i ) 前記サンプル中の N - エチルアニリン ( N E A ) の含量が、ラキニモドの濃度に対して 0 . 5 % 以下または 0 . 1 % 以下であり；または

i i i ) 合計 0 . 5 % 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の組合せ含量が、ラキニモドの濃度に対して総計で 0 . 5 % 以下であると決定されたとき。

【請求項 8 8】

請求項 8 7 に記載の方法であって、工程 d ) において、前記医薬組成物は、前記サンプル中の N - エチルアニリン ( N E A ) の含量がラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 以下であると決定されたときにのみ包装される方法。

【請求項 8 9】

請求項 6 9 ~ 8 8 の何れか 1 項に記載の方法であって、前記ラキニモドはラキニモドナトリウム塩である方法。

【請求項 9 0】

ラキニモドまたはその医薬的に許容可能な塩を含有してなる医薬組成物中の痕跡量の不純物を検出するための参照標準として使用するための不純物またはその塩であって、前記不純物は、2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E )、N - エチルアニリン ( N E A )、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) からなる群から選択される不純物またはその塩。

【請求項 9 1】

ラキニモドを含有する医薬組成物中の不純物の濃度を決定する方法であって：該方法は

- a) 前記医薬組成物からサンプル溶液を調製することと；
- b) 前記不純物を含有する標準溶液を調製することと；
- c) ラキニモドおよび前記不純物を含有する解像溶液を調製することと；
- d) 酢酸アンモニウムを水中に溶解し、また水性アンモニアまたは氷酢酸を用いて pH を  $7.0 \pm 0.05$  に調節することにより、緩衝溶液を調製することと；
- e) 前記緩衝溶液およびアセトニトリルを含有する希釈溶液を調製することと；
- f) 前記希釈溶液および水性アセトニトリルを含有するブランク溶液を調製する工程と；

10

g) 前記 H P C L の中に前記解像溶液、前記ブランク溶液、前記標準溶液、および前記サンプル溶液を注入することと；

h) 240 nm における紫外吸収および移動相としての前記希釈溶液を使用して、前記 H P L C を運転することと；

i) 前記サンプル溶液のクロマトグラムにおいて、前記不純物の保持時間 ( R T ) およびピーク面積を決定することと；

j) 前記標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、前記不純物の定量を行うことを含んでなり、

前記不純物は、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E )、N - エチル - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( 5 - H L A Q )、または 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) である方法。

20

#### 【請求項 9 2】

ラキニモドを含有する医薬組成物中の不純物の濃度を決定する方法であって：該方法は

- a) 前記医薬組成物からサンプル溶液を調製することと；
- b) 前記不純物を含有する標準溶液を調製することと；
- c) ラキニモドおよび前記不純物を含有する解像溶液を調製することと；
- d) 酢酸アンモニウムを水中に溶解し、また水性アンモニアまたは氷酢酸を用いて pH を  $7.0 \pm 0.05$  に調節することにより、緩衝溶液を調製することと；
- e) 前記緩衝溶液およびアセトニトリルを含有するブランク溶液を調製する工程と；
- f) 前記 H P C L の中に前記解像溶液、前記ブランク溶液、前記標準溶液、および前記サンプル溶液を注入することと；

30

g) 240 nm における紫外吸収と、前記緩衝溶液およびアセトニトリルの混合物の移動相を使用して、前記 H P L C を運転することと；

h) 前記サンプル溶液のクロマトグラムにおいて、前記不純物の保持時間 ( R T ) およびピーク面積を決定することと；

40

i) 前記標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、前記不純物の定量を行うことを含んでなり、

前記不純物は、N - エチルアニリン ( N E A )、1 H , 3 H - スピロ [ 5 - クロロ - 1 - メチルキノリン - 2 , 4 - ジオン 3 , 3 ' - [ 1 ] エチルインドリン - [ 2 ] - オン ] ( スピロ - L A Q )、または 5 - クロロ - N - エチル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - N - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( 3 - H L A Q ) である方法。

#### 【請求項 9 3】

ラキニモドおよび医薬的に許容可能な担体を含有する医薬組成物中の不純物の濃度を決

50



定する方法であって：該方法は、

- a) 前記医薬組成物からサンプル溶液を調製することと；
- b) 前記不純物を含有する標準溶液を調製することと；
- c) 前記不純物を含有する定量限界 ( Q L ) 溶液を調製することと；
- d) ラキニモドおよび前記不純物を含有する解像溶液を調製することと；
- e) リン酸二水素アンモニウムを水中に溶解し、また水性アンモニアまたはリン酸を用いて pH を  $7.0 \pm 0.10$  に調節することにより、緩衝溶液を調製することと；
- f) 前記緩衝溶液およびアセトニトリルを含有するブランク溶液を調製することと；
- g) 前記解像溶液、前記ブランク溶液、前記 Q L 溶液、前記標準溶液および前記サンプル溶液を H P L C の中に注入することと；
- h) 212 nm における紫外吸収と、前記緩衝溶液、アセトニトリルおよびメタノールの混合物の移動相を使用して、前記 H P L C を運転することと；
- i) 前記サンプル溶液のクロマトグラムにおいて、前記不純物の保持時間 ( R T ) およびピーク面積を決定することと；
- j) 前記標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、前記不純物の定量を行うことを含んでなり、

前記不純物は、2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q )、または N - エチル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 5 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシルアミノ ) - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( M E G - L A Q ) である方法。

【請求項 9 4】

ラキニモドおよび医薬的に許容可能な担体を含有する医薬組成物中の不純物の濃度を決定する方法であって：該方法は、

- a) 前記医薬組成物からサンプル溶液を調製することと；
- b) 前記不純物を含有する標準溶液を調製することと；
- c) ラキニモドおよび前記不純物を含有する解像溶液を調製することと；
- d) 酢酸アンモニウムを水中に溶解し、また水性アンモニアまたは氷酢酸を用いて pH を  $7.0 \pm 0.05$  に調節することにより、緩衝溶液を調製することと；
- e) 前記緩衝溶液およびアセトニトリルを含有するブランク溶液を調製する工程と；
- f) 前記 H P C L の中に前記解像溶液、前記ブランク溶液、前記標準溶液、および前記サンプル溶液を注入することと；
- g) 242 nm における紫外吸収と、移動相としての前記ブランク溶液を使用して、前記 H P L C を運転することと；
- h) 前記サンプル溶液のクロマトグラムにおいて、前記不純物の保持時間 ( R T ) およびピーク面積を決定することと；
- i) 前記標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、前記不純物の定量を行うことを含んでなり、

前記不純物は、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E )、または N - エチル - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( 5 - H L A Q ) である方法。

【請求項 9 5】

ラキニモドおよび医薬的に許容可能な担体を含有する医薬組成物中の不純物の濃度を決定する方法であって：該方法は、

- a) 前記医薬組成物からサンプル溶液を調製することと；
- b) 前記不純物を含有する標準溶液を調製することと；
- c) ラキニモドおよび前記不純物を含有する解像溶液を調製することと；

d) メタノールおよびアセトニトリルを含有するブランク溶液を調製する工程と；  
 e) 酢酸アンモニウムを水中に溶解し、また水性アンモニアまたは氷酢酸を用いて pH を  $7.0 \pm 0.05$  に調節することにより、緩衝溶液を調製することと；  
 f) 前記 HPLC の中に前記解像溶液、前記ブランク溶液、および前記サンプル溶液を注入することと；

g) 240 nm における紫外吸収と、アセトニトリルおよび前記緩衝溶液を含有する移動相を使用して、前記 HPLC を運転することと；

h) 前記サンプル溶液のクロマトグラムにおいて、前記不純物の保持時間 (RT) およびピーク面積を決定することと；

i) 前記標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、前記不純物の定量を行うことを含んでなり、

前記不純物は、N-エチルアニリン (NEA)、5-クロロ-N-エチル-3-ヒドロキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボキサミド (3-HLAQ)、または 1H,3H-スピロ [5-クロロ-1-メチルキノリン-2,4-ジオン 3,3'-[1]エチルインドリン-[2]-オン] (スピロ-LAQ) である方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は、2013年3月14日に出願された米国仮特許出願第 61/785,575 号に基づく優先権を主張するものであり、該仮出願の全体の内容を本明細書の一部として本願に援用する。

【0002】

本出願の全体を通して、多くの刊行物が筆頭著者および発行年によって参照される。それら刊行物の完全な引用は特許請求の範囲の直前の参考文献の節に提供される。本明細書に開示される発明の日付における技術の状態をより完全に記載するために、参考文献の節に参照された出版物における記載の全体を、本明細の一部として援用する。

【発明の背景】

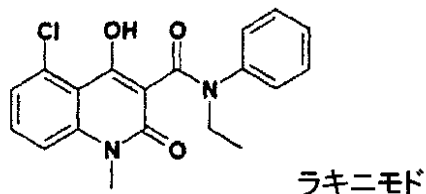
【0003】

ラキニモドは、急性実験的な自己免疫性脳脊髄炎 (AEAE) モデルにおいて有効であることが証明されている化合物である (米国特許第 6,077,851 号)。その化学名は、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-5-クロロ-1-メチル-2-オキソキノリン-3-カルボキサミドであり、その化学登録番号は 248281-84-7 である。

【0004】

ラキニモドは以下の化学構造を持つ小分子である：

【化 1】



【0005】

ラキニモドナトリウムは経口での高い生体利用性を有し、多発性硬化症 (MS) の治療における経口の製剤として提案されてきた (Polman, C. et al., (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", Neurology. 64:987-991; Sandberg-Wollhe

10

20

30

40

50

im M, et al. (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients", *Mult Scler.* 11:S154)。研究により、ラキニモドがMSの再発における活動性MRI病変の発達を低減できることが証明された。(Polman, C. et al., (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", *Neurology.* 64:987-991)。

#### 【0006】

薬学的な製剤としてラキニモドを調製するためには、製造方法において、本明細書で開示した不純物が製品内に存在する可能性を考慮する必要がある。ラキニモドの初期合成においては、5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチルおよび5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリンのような不純物の混入した生成物が製造された(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 Ketene Formation", *J. Org. Chem.*, 71, 1658-1667)。幾つかの他の不純物もまた開示されている(米国特許第6,077,851号;米国特許第6,875,869号;および米国特許第7,884,208号)。その内容を本明細書の一部として援用する米国特許出願公開番号2012/0010239は、不純物5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドを開示している。その内容を本明細書の一部として援用する米国特許出願公開番号2013/0217724は、不純物N-エチル-4,5-ジヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドを開示している。その内容を本明細書の一部として援用する米国特許出願公開番号2013/00345256は、不純物N-エチル-4-ヒドロキシ-1-メチル-5-(メチル(2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル)アミノ)-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドを開示した。その内容を本明細書の一部として援用する米国特許第8,178,127号は、不純物2-クロロ-6-(1-エチル-N-メチル-2-オキソインドリン-3-カルボキサミド)安息香酸、1H,3H-スピロ[5-クロロ-1-メチルキノリン-2,4-ジオン-3,3'-[1]エチルインドリン-[2]-オンおよび5-クロロ-N-エチル-3-ヒドロキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-N-フェニル,1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボキサミドを開示している。

#### 【0007】

ラキニモドの合成方法および、そのナトリウム塩の調製は、米国特許第6,007,851号に開示されている。ラキニモドナトリウムではないが、特定の不純物レベルの低いラキニモド酸の合成の追加的な方法が、米国特許第6,875,869号に開示されている。米国特許第7,884,208号は、塩の形成の段階の後に存在する特定の不純物を除去し、それゆえに高い純度の結晶混合物並びに大きな粒子を持ち、タップ密度およびバルク密度が改善された結晶混合物をもたらすようなラキニモドナトリウムの調製のための方法を教示している。ラキニモドナトリウムを含む医薬組成物は、公開番号WO2005/074899のPCT国際出願に開示されている。

#### 【0008】

米国特許第6,077,851号において開示されたラキニモドナトリウムの調製においては、ラキニモド酸はエタノールに懸濁され、5Mの水酸化ナトリウム溶液を添加された。攪拌した後、得られた沈殿物が濾過され、エタノールで洗浄され、乾燥された。米国特許第6,077,851号におけるラキニモドナトリウムを製造するために用いられた方法は、一般的に、スラリー対スラリーの塩形成(slurry-to-slurry

10

20

30

40

50

s a l t f o r m a t i o n ) と い わ れ る。

【 0 0 0 9 】

米国特許第 6 , 0 7 7 , 8 5 1 号のスラリー対スラリーの塩形成方法において、ラキニモドナトリウムは溶液中に溶解されない。従って、何れの固体不純物も、ラキニモドナトリウム懸濁液内に存在する場合は、濾過によっては除去されない。

【 0 0 1 0 】

米国特許第 6 , 8 7 5 , 8 6 9 号は、主剤のラキニモドを高収率および低不純物レベルで調製する方法を開示している。しかしながら、米国特許第 6 , 8 7 5 , 8 6 9 号における方法は主剤（ラキニモド酸）の合成のためだけのものであって、塩ではない。従って、ナトリウム塩を形成するためのスラリー対スラリーの塩形成方法が未だ必要とされるであろう。

10

【 0 0 1 1 】

米国特許第 7 , 8 8 4 , 2 0 8 号は、高純度の結晶であると共に、例えば含まれる重金属が 2 p p m 以下であり、またより高いタップ密度の結晶であるような、改善された結晶特性をもたらすラキニモドナトリウムを調製するための方法を教示している。米国特許第 7 , 8 8 4 , 2 0 8 号の実施例 1 3 ~ 1 7 に開示された方法において、ラキニモドナトリウムは、水に溶解された水溶液の形態をとっており；前記水溶液は濃縮され；その後、前記濃縮された水溶液に水混和性の抗溶媒が加えられ、ラキニモドナトリウムの結晶が形成される。米国特許第 7 , 8 8 4 , 2 0 8 号の方法は、塩形成の後に不純物が取り除かれ、それゆえ米国特許第 6 , 0 7 7 , 8 5 1 号の「スラリー対スラリー」の方法から直接製造されるラキニモドナトリウムよりも高純度のラキニモドナトリウムをもたらす。

20

【 発 明 の 概 要 】

【 0 0 1 2 】

本発明は結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物であって、( i ) 該ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 9 0 % 以上が 4 0 ミクロン以下のサイズを有し、または ( i i ) 該ラキニモドナトリウム粒子の容積量の 5 0 % 以上が 1 5 ミクロン以下のサイズを有し、ここで：

- a ) 前記混合物は、0 . 2 g / m L ~ 0 . 4 g / m L のバルク密度を有し；
- b ) 前記混合物は、0 . 4 0 g / m L ~ 0 . 7 g / m L のタップ密度を有し；
- c ) 前記混合物中に存在する重金属の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2 0 p p m 以下の重金属であり；
- d ) 前記混合物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) の量は、H P L C で測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 5 % 以下であり；
- e ) 前記混合物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の量は、H P L C で測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 5 % 以下であり；
- f ) 前記混合物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) の量は、H P L C で測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 2 % 以下であり；
- g ) 前記混合物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) の量は、H P L C で測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；
- h ) 前記混合物中に存在する N - エチルアニリン ( N E A ) の量は、H P L C で測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；または、
- i ) 前記混合物中に存在する N - エチル - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( 5 - H L A Q ) の量は、H P L C で測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下である混合物を提供する。

30

40

【 0 0 1 3 】

50

本発明は結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物であって、(i)前記ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の90%以上が、40ミクロン以下のサイズを有し、(ii)前記ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の50%以上が、15ミクロン以下のサイズを有し、および(iii)ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の10%以上が、5ミクロン以下のサイズを有し、ここで：

a) 前記混合物は、0.2 g/mL ~ 0.4 g/mL のバルク密度を有し；  
b) 前記混合物は、0.40 g/mL ~ 0.7 g/mL のタップ密度を有し；  
c) 前記混合物中に存在する重金属の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して重金属が20 ppm以下であり；

d) 前記混合物中に存在する5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ) の量は、HPLCで測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.15%以下であり； 10

e) 前記混合物中に存在する5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) の量は、HPLCで測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.15%以下であり；

f) 前記混合物中に存在する5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) の量は、HPLCで測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.12%以下であり；

g) 前記混合物中に存在する5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) の量は、HPLCで測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり； 20

h) 前記混合物中に存在するN - エチルアニリン (NEA) の量は、HPLCで測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり；または、

i) 前記混合物中に存在するN - エチル - 4, 5 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド (5 - HLAQ) の量は、HPLCで測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下である混合物を提供する。

#### 【0014】

本発明は、本明細書に開示した混合物および医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物をも提供する。 30

#### 【0015】

本発明は、以下を含むラキニモドナトリウムの再結晶化の方法であって；

a) ある量のラキニモドナトリウムを水に溶かして水溶液を作る工程と；  
b) 前記水溶液を濃縮し、ラキニモドナトリウム1グラム当たり水を約1.7 ~ 1.8 mL含む濃縮された溶液を調製する工程と；  
c) 工程b)の濃縮された溶液にアセトンを添加する工程と；  
d) 再結晶化されたラキニモドナトリウムを単離する工程からなる方法も提供する。

#### 【0016】

本発明はまた、本明細書に開示された方法により調製された結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物、および前記混合物を含む医薬組成物を提供する。 40

#### 【0017】

本発明は、結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物であって(i)前記ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の90%以上が、40ミクロンまたはそれ以下のサイズを有するか、または(ii)前記ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の50%以上が、15ミクロン以下のサイズを有し、ここで：

a) ラキニモドナトリウムの重量に対して前記混合物中のアルミニウムの量は5 ppm以下であり；

b) ラキニモドナトリウムの重量に対して前記混合物中のカルシウムの量は60 ppm以下であり；

c) ラキニモドナトリウムの重量に対して前記混合物中の銅の量は1 ppm以下であ 50

り；または

d) ラキニモドナトリウムの重量に対して前記混合物中の亜鉛の量は 7 p p m 以下である混合物を提供する。

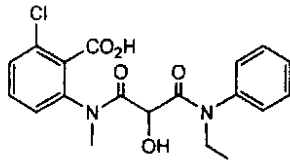
【 0 0 1 8 】

本発明はまた、本明細書に開示した混合物および医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 9 】

本発明はまた、以下の構造を持つ化合物：

【化 2】



10

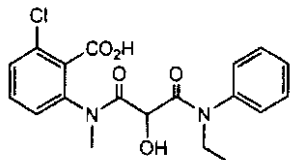
【 0 0 2 0 】

またはその塩を提供する。

【 0 0 2 1 】

本発明はまた、以下の構造を持つ化合物：

【化 3】



20

【 0 0 2 2 】

またはその塩を含む組成物を提供し、ここで、前記組成物はラキニモドまたはその塩を含まない。

【 0 0 2 3 】

本発明はまた、ある量のラキニモド、並びに、2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E )、N - エチルアニリン ( N E A )、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) のうち少なくとも一つを含む医薬組成物であって、a) 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して最大でも 1 0 % の量で、医薬組成物に存在し、または、b) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して最大で 1 0 % の量で、医薬組成物に存在し、または、c) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して最大で 1 0 % の量で、医薬組成物に存在し、または、d) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して最大で 1 0 % の量で、医薬組成物に存在し、または、e) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して最大で 1 0 % の量で、医薬組成物に存在し、または

30

40

50

、 f ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) は、 H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して最大で 1 0 % の量で、医薬組成物に存在する医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 4 】

本発明はまた、 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) を調製するための方法であって： a ) 5 - クロロ - N - エチル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - N - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドの水中懸濁液に水酸化ナトリウム溶液を添加する工程と、 b ) 工程 a ) の混合物を攪拌し、続いて塩酸溶液を添加する工程と、 c ) 前記水溶液を酢酸エチルで抽出する工程と、 d ) この有機相を塩水で洗浄する工程と、 e ) 前記有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥する工程と、 f ) 懸濁液を濾過する工程と、 g ) 濾液を蒸発させる工程と、 h ) 残差をイソプロピルアルコールからの結晶化により精製する工程と、 i ) 懸濁液を冷却した後、濾過およびイソプロピルアルコールでの洗浄を行う工程と、 j ) 得られた白色固体を入手および乾燥することを含む方法も提供する。

10

【 0 0 2 5 】

本発明は、上記の方法で調製された 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) も提供する。

20

【 0 0 2 6 】

本発明はまた、 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) を調製する方法であって： a ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) およびジメチルスルホキシドの混合物を加熱し、 b ) 工程 a ) の混合物を冷却し、および c ) 工程 b ) の混合物を濾過し、得られた濾液を回収することを含む方法も提供する。

【 0 0 2 7 】

本発明は、上記の方法で調製された 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) も提供する。

【 0 0 2 8 】

本発明はまた、 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) を調製する方法であって： a ) 酢酸中の塩酸溶液中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) の混合物を加熱する工程と、 b ) 工程 a ) の混合物を冷却する工程と、 c ) 工程 b ) の混合物を 2 - プロパノールで希釈し、前記希釈混合物を更に冷却する工程と、 d ) 工程 c ) で得られた結晶を濾過する工程を含む方法も提供する。

30

【 0 0 2 9 】

本発明はまた、上記の方法で調製された 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) も提供する。

【 0 0 3 0 】

本発明は、 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) を調製する方法であって： a ) ジメチルホルムアミド中のジメチルマロン酸と、ナトリウムメトキシド溶液との反応により、ジメチルマロン酸ナトリウムを生成する工程と、 b ) 反応中間体 5 - クロロ - 1 - メチル - 1 h - ベンゾ [ D ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 , 4 - ジオンとジメチルマロン酸ナトリウムが反応し、 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) ナトリウム塩を生成する工程と、 c ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) ナトリウム塩を 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) へと酸

40

50

化する工程を含む方法も提供する。

【0031】

本発明はまた、上記の方法で調製された5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) も提供する。

【0032】

本発明はまた、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) を調製する方法であって：a) 5 - クロロ - 1 - メチル - 1h - ベンゾ [D] [1, 3] オキサジン - 2, 4 - ジオンおよびジエチルマロン酸のジメチルホルムアミド溶液に水素化ナトリウムを添加する工程と、b) 工程a) の混合物を攪拌しながら加熱する工程と、c) 工程b) の溶液を冷却する工程と、d) 工程c) の反応混合物をクエンチする工程と、e) 工程d) の混合物を酸化する工程と、f) 工程e) の混合物を濾過した後乾燥する工程と、g) 工程f) の粗製品をエタノールに溶かし、続いてゆっくりと冷却することにより結晶化させる工程を含む方法も提供する。

10

【0033】

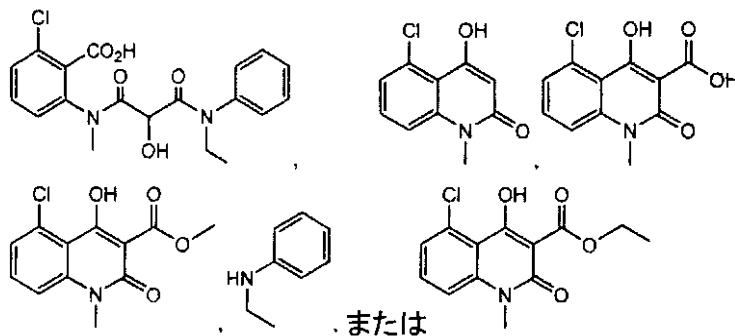
本発明はまた、上記の方法で調製された5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) も提供する。

【0034】

本発明はまた、ラキニモドのサンプルが必要のない不純物を含んでいるかどうか検査する方法も提供し、該方法はサンプルが以下の構造を持つ化合物を含んでいるかどうかを決定することを含む：

20

【化4】



30

【0035】

本発明はまた、ラキニモドを含む有効な医薬組成物を調製する方法であって：a) ラキニモドのバッチを得ること；b) HPLC法によって、用いるバッチにおける5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME)、N - エチルアニリン (NEA)、および5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) のうち少なくとも一つの量を決定すること；およびc) 次の場合；即ち、

40

i) 前記バッチがラキニモド濃度に対して最大で0.15%の5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ) を有すると決定したとき、または

ii) 前記バッチがラキニモド濃度に対して最大で0.15%の5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) を有すると決定したとき、または

50



i i i) 前記バッチがラキニモド濃度に対して最大で 0.15%、0.12%、または 0.1% の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) を有すると決定した場合、または

i v) 前記バッチがラキニモド濃度に対して最大で 0.1% の N - エチルアニリン (NEA) を有すると決定したとき、または

v) 前記バッチがラキニモド濃度に対して最大で 0.1% の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) を有すると決定したとき

に限り、前記バッチから医薬組成物を調製することを含む方法も提供する。

#### 【0036】

本発明はまた、ラキニモドを含む医薬組成物を調製するための、または、ラキニモドを含む医薬組成物のバリデートされたバッチを流通させるための方法であって、a) ラキニモドまたは前記医薬組成物のバッチを得る工程と、b) バッチのサンプルの安定性検査を行う工程と、c) 安定性試験の後、バッチサンプル内の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME)、N - エチルアニリン (NEA)、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) のうち少なくとも一つの量を HPLC 法により決定する工程と、および

d) 安全性試験の後のバッチサンプルが、

i) ラキニモド濃度に対して最大で総量の 0.15% の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ)、または

i i) ラキニモド濃度に対して最大で総量の 0.15% の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA)、または

i i i) ラキニモド濃度に対して最大で総量の 0.15%、0.12%、または 0.1% の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME)、または

i v) ラキニモド濃度に対して最大で総量の 0.1% の N - エチルアニリン (NEA)、または

v) ラキニモド濃度に対して最大で総量の 0.1% の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE)

#### 【0037】

本発明はまた、ラキニモドを含む医薬製品または、その医薬的に許容され得る塩および医薬的に許容され得る担体の流通のためのバッチをバリデートする方法であって a) バッチサンプルの安定性試験を行う工程と、b) 安定性試験の後、バッチサンプル内の 2 - クロロ - 6 - (3 - (エチル (フェニル) アミノ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド) 安息香酸 (BH - 3 - HLAQ)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME)、N - エチルアニリン (NEA)、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) のうち少なくとも一つの量を HPLC 法により決定する工程と、c) 安全性試験の後のバッチサンプルが、

i) ラキニモド濃度に対して最大で総量の 1.0% の 2 - クロロ - 6 - (3 - (エチ

10

20

30

40

50

ル（フェニル）アミノ） - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド）安息香酸（BH - 3 - HLAQ）または

i i ) ラキニモド濃度に対して最大で総量の 0 . 5 % または 0 . 1 % の N - エチルアニリン（NEA）、または

i i i ) ラキニモド濃度に対して最大で総量の 0 . 5 % の混合された 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン（MCQ）、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸（MCQCA）

を含む場合に限り、そのバッチを流通させるためにバリデートする工程を含む方法も提供する。

#### 【0038】

本発明はまた、ラキニモドまたはその医薬的に許容され得る塩を含む包装された医薬組成物を調製する方法であって、a) ラキニモドを含む医薬組成物またはその医薬的に許容され得る塩のバッチを得る工程と、b) 前記バッチのサンプルの安定性試験を行う工程と、c) 安定性試験の後、サンプル内の 2 - クロロ - 6 - ( 3 - (エチル（フェニル）アミノ） - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド）安息香酸（BH - 3 - HLAQ）、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン（MCQ）、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸（MCQCA）、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル（MCQME）、N - エチルアニリン（NEA）、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル（MCQEE）のうち少なくとも一つの量を HPLC 法により決定する工程と、d) 次の場合；即ち、

i ) サンプルにおける 2 - クロロ - 6 - ( 3 - (エチル（フェニル）アミノ） - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド）安息香酸（BH - 3 - HLAQ）の含有量がラキニモド濃度に対して最大で 1 . 0 % と決定したとき、または

i i ) サンプルにおける N - エチルアニリン（NEA）の含有量が、ラキニモド濃度に対して最大で 0 . 5 % または 0 . 1 % と決定したとき、または

i i i ) サンプルにおける 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン（MCQ）、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸（MCQCA）の混合含有量が、ラキニモド濃度に対して最大で総量の 0 . 5 % と決定したときに限り、医薬組成物を包装する工程を含む方法も提供する。

#### 【0039】

本発明はまた、ラキニモドを含む医薬組成物またはその医薬的に許容され得る塩中の微量の不純物を検出するための参照基準として用いる不純物または、その塩であって、ここで、不純物は、2 - クロロ - 6 - ( 3 - (エチル（フェニル）アミノ） - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド）安息香酸（BH - 3 - HLAQ）、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン（MCQ）、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸（MCQCA）、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル（MCQME）、N - エチルアニリン（NEA）、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル（MCQEE）からなる群から選ばれる不純物またはその塩も提供する。

#### 【0040】

本発明はまた、ラキニモドを含む医薬組成物における不純物の濃度を決定するための方法であって、a) 医薬組成物からサンプル溶液を調製することと、b) 前記不純物を含む標準溶液を調製することと、c) ラキニモドおよび不純物を含む解像溶液を調製することと、d) 酢酸アンモニウムを水中に溶解し、アンモニア水溶液と氷酢酸を用いて pH を 7

10

20

30

40

50

・  $0 \pm 0.05$  に調節することにより緩衝溶液を調製することと、e) 前記緩衝溶液およびアセトニトリルを含む希釈溶液を調製することと、f) 前記希釈溶液および水性アセトニトリルを含むブランク溶液を調製することと、g) 前記 HPLC に前記解像溶液、前記ブランク溶液、前記標準溶液、および前記サンプル溶液を注入することと、h) 240 nm における紫外吸収および、移動相としての前記希釈溶液を用いて HPLC を運転することと、i) 前記サンプル溶液のクロマトグラムにおいて、保持時間 (RT) および、不純物のピーク面積を決定することと、j) 前記標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、前記不純物の定量を行うことを含む方法も提供する。

#### 【0041】

ここで、不純物は 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME)、N - エチル - 4, 5 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1, 2 ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド (5 - HLAQ)、または 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) である。

#### 【0042】

本発明はまた、ラキニモドを含む医薬組成物における不純物の濃度を決定する方法であって、a) 医薬組成物からサンプル溶液を調製することと、b) 前記不純物を含む標準溶液を調製することと、c) ラキニモドおよび不純物を含む解像溶液を調製することと、d) 酢酸アンモニウムを水中に溶解し、アンモニア水溶液と氷酢酸を用いて pH を  $7.0 \pm 0.05$  に調節することにより緩衝溶液を調製することと、e) 前記緩衝溶液およびアセトニトリルを含むブランク溶液を調製することと、f) 前記 HPLC に前記解像溶液、前記ブランク溶液、前記標準溶液、および前記サンプル溶液を注入することと、g) 240 nm における紫外吸収および、前記緩衝溶液およびアセトニトリルの混合物の移動相を用いて HPLC を運転することと、h) 前記サンプル溶液のクロマトグラムにおいて、保持時間 (RT) および、不純物のピーク面積を決定することと、i) 前記標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、前記不純物の定量を行うことを含む方法も提供する。

#### 【0043】

ここで、不純物は、N - エチルアニリン (NEA)、1H, 3H - スピロ [5 - クロロ - 1 - メチルキノリン - 2, 4 - ジオン - 3, 3' - [1] エチルインドリン - [2] - オン] (スピロ - LAQ)、または 5 - クロロ - N - エチル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - N - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド (3 - HLAQ) である。

#### 【0044】

本発明はまた、ラキニモドをおよび医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物における不純物の濃度を決定する方法であって、a) 前記医薬組成物からサンプル溶液を調製することと、b) 前記不純物を含む標準溶液を調製することと、c) 前記不純物を含む定量限界 (QL) 溶液を調製することと、d) ラキニモドと前期不純物を含む解像溶液を調製することと、e) リン酸アンモニウムを水中に溶解し、水性アンモニアまたはリン酸を用いて pH を  $7.0 \pm 0.10$  に調節することにより緩衝溶液を調製することと、f) 前記緩衝溶液およびアセトニトリルを含むブランク溶液を調製することと、g) 前記解像溶液、前記ブランク溶液、前記 QL 溶液、前記標準溶液、および前記サンプル溶液を HPLC に注入することと、h) 212 nm における紫外吸収と、前記緩衝溶液、アセトニトリルおよびメタノールの混合物の移動相を用いて HPLC を運転することと、i) 前記サンプル溶液のクロマトグラムにおいて保持時間 (RT) および、前記不純物のピーク面積を決定することと、j) 前記標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、前記不純物の定量を行うことを含む方法も提供する。

## 【0045】

ここで、不純物は2-クロロ-6-(3-(エチル(フェニル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メチル-3-オキソプロパンアミド)安息香酸(BH-3-HLAQ)またはN-エチル-4-ヒドロキシ-1-メチル-5-(2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシルアミノ)-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(MEG-LAQ)である。

## 【0046】

本発明はまた、ラキニモドおよび医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物における不純物の濃度を決定する方法であって、a)医薬組成物からサンプル溶液を調製することと、b)前記不純物を含む標準溶液を調製することと、c)ラキニモドおよび前記不純物を含む解像溶液を調製することと、d)酢酸アンモニウムを水中に溶解し、アンモニア水溶液と氷酢酸を用いてPHを7.0±0.05に調節することにより緩衝溶液を調製することと、e)前記緩衝溶液およびアセトニトリルを含むブランク溶液を調製することと、f)前記解像溶液、前記ブランク溶液、前記標準溶液、および前記サンプル溶液をHPLCに注入することと、g)242nmにおける紫外吸収および、移動相としての前記ブランク溶液を用いてHPLCを運転することと、h)前記サンプル溶液のクロマトグラムにおいて、前記不純物の保持時間(RT)および、ピーク面積を決定することと、i)前記標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、前記不純物の定量を行うすることを含む方法も提供する。

## 【0047】

ここで、不純物は、5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン(MCQ)、5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(MCQCA)、5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチル(MCQME)、またはN-エチル-4,5-ジヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(5-HLAQ)である。

## 【0048】

本発明はまた、ラキニモドおよび医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物における不純物の濃度を決定する方法であって、a)医薬組成物からサンプル溶液を調製することと、b)不純物を含む標準溶液を調製することと、c)ラキニモドおよび前記不純物を含む解像溶液を調製することと、d)メタノールおよびアセトニトリルを含むブランク溶液を調製することと、e)酢酸アンモニウムを溶解し、アンモニア水溶液と氷酢酸を用いてpHを7.0±0.05に調節することにより緩衝溶液を調製することと、f)前記解像溶液、前記ブランク溶液、および前記サンプル溶液をHPLCに注入することと、g)240nmにおける紫外吸収並びに、アセトニトリルおよび緩衝溶液を含む移動相を用いてHPLCを実行することと、h)前記サンプル溶液のクロマトグラムにおいて、前記不純物の保持時間(RT)および、ピーク面積を決定することと、i)標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、前記不純物の定量を行うこととを含む方法も提供する。

## 【0049】

ここで、不純物は、N-エチルアニリン(NEA)、5-クロロ-N-エチル-3-ヒドロキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボキサミド(3-HLAQ)、または1H,3H-スピロ[5-クロロ-1-メチルキノリン-2,4-ジオン-3,3'-[1]エチルインドリン-[2]-オン](スピロ-LAQ)である。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0050】

【図1】米国特許第7,884,208号のFig.1

【図2】米国特許第7,884,208号のFig.2

【図3】HPLCデータ-ラキニモドナトリウムの混合物のクロマトグラムの例

10

20

30

40

50

【図 4】HPLC データ - 純粋なラキニモドナトリウムのクロマトグラム	
【図 5】一番目の倍率における粗製ラキニモドナトリウムの典型的なバッチの顕微鏡画像	
【図 6】二番目の倍率における粗製ラキニモドナトリウムの典型的なバッチの顕微鏡画像	
【図 7】一番目の倍率におけるバッチ C の顕微鏡画像	
【図 8】二番目の倍率におけるバッチ C の顕微鏡画像	
【図 9】DMSO における MCQ の $^1\text{H}$ - NMR 分析	
【図 10】DMSO における MCQ の $^{13}\text{C}$ - NMR 分析	
【図 11】MCQ (ES + モード) の質量分析	
【図 12】KBr における MCQ のフーリエ変換遠赤外分析	
【図 13】 $\text{D}_2\text{O} + \text{KOH}$ における MCQCA の $^1\text{H}$ - NMR 分析	10
【図 14】 $\text{D}_2\text{O} + \text{KOH}$ における MCQCA の $^{13}\text{C}$ - NMR 分析	
【図 15】MCQCA (ES + モード) の質量分析	
【図 16】MCQCA のフーリエ変換遠赤外分析	
【図 17】 $\text{CDCl}_3$ における MCQEE の $^1\text{H}$ - NMR 分析	
【図 18】 $\text{CDCl}_3$ における MCQEE の $^{13}\text{C}$ - NMR 分析	
【図 19】MCQEE (ES + モード) の質量分析	
【図 20】MCQEE のフーリエ変換遠赤外分析	
【図 21】DMSO における 5 - HLAQ の $^1\text{H}$ - NMR 分析	
【図 22】DMSO における 5 - HLAQ の $^{13}\text{C}$ - NMR 分析	
【図 23】5 - HLAQ (ES + モード) の質量分析	20
【図 24】5 - HLAQ のフーリエ変換遠赤外分析	
【図 25】 $\text{CDCl}_3$ における DELAQ の $^1\text{H}$ - NMR 分析	
【図 26】 $\text{CDCl}_3$ における DELAQ の $^{13}\text{C}$ - NMR 分析	
【図 27】DELAQ (ES + モード) の質量分析	
【図 28】KBr における DELAQ のフーリエ変換遠赤外分析	
【図 29】 $\text{CDCl}_3$ における 3 - HLAQ の $^1\text{H}$ - NMR 分析	
【図 30】 $\text{CDCl}_3$ における 3 - HLAQ の $^{13}\text{C}$ - NMR 分析	
【図 31】3 - HLAQ (ES + モード) の質量分析	
【図 32】3 - HLAQ のフーリエ変換遠赤外分析	
【図 33】DMSO におけるスピロ - LAQ の $^1\text{H}$ - NMR 分析	30
【図 34】DMSO におけるスピロ - LAQ の $^{13}\text{C}$ - NMR 分析	
【図 35】スピロ - LAQ (ES + モード) の質量分析	
【図 36】スピロ - LAQ のフーリエ変換遠赤外分析	
【図 37】DMSO における BH - 3 - HLAQ の $^1\text{H}$ - NMR 分析	
【図 38】DMSO における BH - 3 - HLAQ の $^{13}\text{C}$ - NMR 分析	
【図 39】BH - 3 - HLAQ (ES + モード) の質量分析	
【図 40】BH - 3 - HLAQ の FT - IR 分析	
【図 41】分解度試験クロマトグラム (未粉碎 (結晶) および、製剤原料のラキニモドナトリウム) - HPLC による保持時間に従った同定並びに分析物および極性不純物 / 分解産物 (極性 IDD) の定量	40
【図 42】希釈クロマトグラム (未粉碎 (結晶) および、製剤原料のラキニモドナトリウム) - HPLC による保持時間に従った同定並びに分析物および極性不純物 / 分解産物 (極性 IDD) の定量	
【図 43】分析物に対する典型的クロマトグラム (未粉碎 (結晶) および、製剤原料のラキニモドナトリウム) - HPLC による保持時間に従った同定並びに分析物および極性不純物 / 分解産物 (極性 IDD) の定量	
【図 44】不純物試験に対する典型的クロマトグラム (未粉碎 (結晶) および、製剤原料のラキニモドナトリウム) - HPLC による保持時間に従った同定並びに分析物および極性不純物 / 分解産物 (極性 IDD) の定量	
【図 45】分解度試験クロマトグラム (未粉碎 (結晶) および、製剤原料のラキニモドナ	50

トリウム) - HPLCによるN - エチルアニリンおよび非極性不純物(非極性IDD)の定量

【図46】希釈クロマトグラム(未粉碎(結晶)および、製剤原料のラキニモドナトリウム) - HPLCによるN - エチルアニリンおよび非極性不純物(非極性IDD)の定量

【図47】典型的サンプルクロマトグラム(未粉碎(結晶)および、製剤原料のラキニモドナトリウム) - HPLCによるN - エチルアニリンおよび非極性不純物(非極性IDD)の定量

【図48】解像溶液1(分離度試験)クロマトグラム(ラキニモドカプセル) - HPLCによる分析物および極性不純物/分解産物の同定および定量

【図49】解像溶液2クロマトグラム(ラキニモドカプセル) - HPLCによる分析物および極性不純物/分解産物の同定および定量

【図50】希釈溶液(ブランク)クロマトグラム(ラキニモドカプセル)HPLCによる分析物および極性不純物/分解産物の同定および定量

【図51】分析物に対するサンプルクロマトグラム(ラキニモドカプセル)HPLCによる分析物および極性不純物/分解産物の同定および定量

【図52】不純物/分解産物の定量のためのサンプル溶液クロマトグラム - (ラキニモドカプセル)HPLCによる分析物および極性不純物/分解産物の同定および定量

【図53】分離度試験クロマトグラム(ラキニモドカプセル)非極性不純物/分解産物の定量

【図54】ブランク(希釈)クロマトグラム(ラキニモドカプセル)非極性不純物/分解産物の定量

【図55】サンプルクロマトグラム(ラキニモドカプセル)非極性不純物/分解産物の定量

【図56】解像溶液の典型的クロマトグラム(ラキニモドカプセル) - HPLCによるMEG - LAQおよびBH - 3 - HLAQの定量

【図57】ブランク(希釈2)クロマトグラム(ラキニモドカプセル) - HPLCによるMEG - LAQおよびBH - 3 - HLAQの定量

【図58】QL溶液のクロマトグラム(ラキニモドカプセル) - HPLCによるMEG - LAQおよびBH - 3 - HLAQの定量

【図59】標準溶液のクロマトグラム(ラキニモドカプセル) - HPLCによるMEG - LAQおよびBH - 3 - HLAQの定量

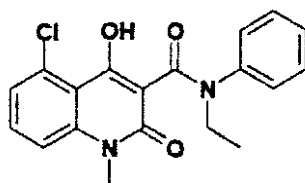
【図60】典型的なサンプルクロマトグラム(ラキニモドカプセル) - HPLCによるMEG - LAQおよびBH - 3 - HLAQの定量

【発明の詳細な説明】

【0051】

ラキニモドは以下の化学構造を持つ小分子である：

【化5】



ラキニモド

【0052】

それは、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)、多発性硬化症(MS)の動物モデル、炎症性腸疾患におけるデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘導性大腸炎、I型糖尿病(IDDM)における非肥満糖尿病(NOD)マウス、ギラン - バレー症候群における実験的自己免疫性神経炎(EAN)、全身性エリテマトーデス(SLE)、ループス腎炎、

10

20

30

40

50

ループ関節炎、クローン病、およびリウマチ関節炎のような、多様な実験的炎症性/自己免疫性動物モデルにおいて、治療効果を示す経口の免疫促進剤である。それらのモデルにおけるラキニモドの治療活性は、ケモカイン仲介のT細胞接着の調節による標的組織への白血球の導入の減少、サイトカインバランスの調節、抗原提示の変更をもたらすMHCクラスIIの負の調節、および樹状細胞の亜種への影響を含む、様々な機構的效果に起因する(公開番号WO2013/169746のPCT国際出願)。

#### 【0053】

ラキニモドの医薬的に許容され得る塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、マンガン、銅、亜鉛、アルミニウム、および鉄を含む。ラキニモドの塩の形態およびそれを調製する方法は、例えば、参照によって本出願に含まれる公開番号2005/0192315の米国特許および公開番号WO2005/074899のPCT国際出願に記載されている。

#### 【0054】

本発明は結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物であって、(i)前記ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の90%以上が、40ミクロン以下のサイズを有するか、または(ii)前記ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の50%以上が、15ミクロン以下のサイズを有し、ここで：

- a) 前記混合物は、0.2 g/mL ~ 0.4 g/mLのバルク密度を有し；
- b) 前記混合物は、0.40 g/mL ~ 0.7 g/mLのタップ密度を有し；
- c) 前記混合物中に存在する重金属の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して重金属が20 ppm以下であり；
- d) 前記混合物中に存在する5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン(MCQ)の量は、HPLCで測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.15%以下であり；
- e) 前記混合物中の5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸(MCQCA)の量は、HPLCで測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.15%以下であり；
- f) 前記混合物中に存在する5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル(MCQME)の量は、HPLCで測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.12%以下であり；
- g) 前記混合物中に存在する5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル(MCQME)の量は、HPLCで測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり；
- h) 前記混合物中に存在するN - エチルアニリン(NEA)の量は、HPLCで測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり；または、
- i) 前記混合物中に存在するN - エチル - 4, 5 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド(5 - HLAQ)の量は、HPLCで測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下である混合物を提供する。

#### 【0055】

前記混合物の一実施形態において、(i)ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の90%以上が、40ミクロン以下のサイズを有するか、または(ii)ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の50%以上が、15ミクロン以下のサイズを有する。

#### 【0056】

前記混合物の一実施形態において、前記ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の10%以上が5ミクロン以下のサイズを有し、ここで

- a) 前記混合物は、0.40 g/mL ~ 0.7 g/mLのタップ密度を有し；または、
- b) 前記混合物中に存在する5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン(MCQ)の量は、HPLCで測定されたものとして、ラキニモドナトリ

10

20

30

40

50

ウム の 量 対 し て 0 . 1 5 % 以 下 で あ る 。

【 0 0 5 7 】

本 発 明 は 結 晶 性 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム 粒 子 の 混 合 物 で あ っ て 、 ( i ) ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム 粒 子 の 全 容 積 量 の 9 0 % 以 上 が 、 4 0 ミ ク ロ ン 以 下 の サ イ ズ を 有 し 、 ( i i ) ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム 粒 子 の 全 容 積 量 の 5 0 % 以 上 が 、 1 5 ミ ク ロ ン 以 下 の サ イ ズ を 有 し 、 お よ び ( i i i ) ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム 粒 子 の 全 容 積 量 で 1 0 % 以 上 が 、 5 ミ ク ロ ン 以 下 の サ イ ズ を 有 し 、 こ こ で :

a ) 前 記 混 合 物 は 、 0 . 2 g / m L ~ 0 . 4 g / m L の バ ル ク 密 度 を 有 し ;  
b ) 前 記 混 合 物 は 、 0 . 4 0 g / m L ~ 0 . 7 g / m L の タ ッ プ 密 度 を 有 し ;  
c ) 前 記 混 合 物 中 に 存 在 す る 重 金 属 の 量 は 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム の 重 量 に 対 し て 重 金 属 が 2 0 p p m 以 下 で あ り ;

d ) 前 記 混 合 物 中 に 存 在 す る 5 - ク ロ ロ - 4 - ヒ ド ロ キ シ - 1 - メ チ ル キ ノ リ ン - 2 ( 1 H ) - オ ン ( M C Q ) の 量 は 、 H P L C で 測 定 さ れ た も の と し て 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム の 量 に 対 し て 0 . 1 5 % 以 下 で あ り ;

e ) 前 記 混 合 物 中 に 存 在 す る 5 - ク ロ ロ - 4 - ヒ ド ロ キ シ - 1 - メ チ ル - 2 - オ キ ソ - 1 , 2 - ジ ヒ ド ロ キ ノ リ ン - 3 - カ ル ボ ン 酸 ( M C Q C A ) の 量 は 、 H P L C で 測 定 さ れ た も の と し て 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム の 量 に 対 し て 0 . 1 5 % 以 下 で あ り ;

f ) 前 記 混 合 物 中 に 存 在 す る 5 - ク ロ ロ - 4 - ヒ ド ロ キ シ - 1 - メ チ ル - 2 - オ キ ソ - 1 , 2 - ジ ヒ ド ロ キ ノ リ ン - 3 - カ ル ボ ン 酸 メ チ ル ( M C Q M E ) の 量 は 、 H P L C で 測 定 さ れ た も の と し て 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム の 量 に 対 し て 0 . 1 2 % 以 下 で あ り ;

g ) 前 記 混 合 物 中 に 存 在 す る 5 - ク ロ ロ - 4 - ヒ ド ロ キ シ - 1 - メ チ ル - 2 - オ キ ソ - 1 , 2 - ジ ヒ ド ロ キ ノ リ ン - 3 - カ ル ボ ン 酸 メ チ ル ( M C Q M E ) の 量 は 、 H P L C で 測 定 さ れ た も の と し て 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム の 量 に 対 し て 0 . 1 0 % 以 下 で あ り ;

h ) 前 記 混 合 物 中 に 存 在 す る N - エ チ ル ア ニ リ ン ( N E A ) の 量 は 、 H P L C で 測 定 さ れ た も の と し て 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム の 量 に 対 し て 0 . 1 0 % 以 下 で あ り ; ま た は 、

i ) 前 記 混 合 物 中 に 存 在 す る N - エ チ ル - 4 , 5 - ジ ヒ ド ロ キ シ - 1 - メ チ ル - 2 - オ キ ソ - N - フ ェ ニ ル - 1 , 2 - ジ ヒ ド ロ キ ノ リ ン - 3 - カ ル ボ キ サ ミ ド ( 5 - H L A Q ) の 量 は 、 H P L C で 測 定 さ れ た も の と し て 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム の 量 に 対 し て 0 . 1 0 % 以 下 で あ る 混 合 物 を 提 供 す る 。

【 0 0 5 8 】

前 記 混 合 物 の 一 実 施 形 態 に お い て 、 前 記 混 合 物 は 、 2 . 5 k g ま た は そ れ 以 上 の ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム を 含 む 単 一 バ ッ チ で 調 製 さ れ る 。 前 記 混 合 物 の 一 実 施 形 態 に お い て 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム 粒 子 は 前 記 混 合 物 の 未 粉 砕 の サ ン プ ル に 基 づ い て 決 定 さ れ る 。 前 記 混 合 物 の 一 実 施 形 態 に お い て 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム 粒 子 の サ イ ズ お よ び 体 積 量 は 、 前 記 混 合 物 の 粉 砕 さ れ た サ ン プ ル に 基 づ い て 決 定 さ れ る 。

【 0 0 5 9 】

前 記 混 合 物 の 一 実 施 形 態 に お い て 、 前 記 混 合 物 は 0 . 2 g / m L ~ 0 . 4 g / m L の バ ル ク 密 度 を 有 す る 。 前 記 混 合 物 の 一 実 施 形 態 に お い て 、 前 記 混 合 物 は 0 . 4 0 g / m L ~ 0 . 7 g / m L の タ ッ プ 密 度 を 有 す る 。

【 0 0 6 0 】

前 記 混 合 物 の 一 実 施 形 態 に お い て 、 前 記 混 合 物 中 の ア ル ミ ニ ウ ム の 量 は 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム の 重 量 に 対 し て 5 p p m 未 満 で あ る 。 前 記 混 合 物 の 一 実 施 形 態 に お い て 、 前 記 混 合 物 中 の ア ル ミ ニ ウ ム の 量 は 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム の 重 量 に 対 し て 2 p p m 未 満 で あ る 。 前 記 混 合 物 の 一 実 施 形 態 に お い て 、 前 記 混 合 物 中 の カ ル シ ウ ム の 量 は 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム の 重 量 に 対 し て 6 0 p p m 未 満 で あ る 。 前 記 混 合 物 の 一 実 施 形 態 に お い て 、 前 記 混 合 物 中 の カ ル シ ウ ム の 量 は 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム の 重 量 に 対 し て 2 5 p p m 未 満 で あ る 。 前 記 混 合 物 の 一 実 施 形 態 に お い て 、 前 記 混 合 物 中 の 銅 の 量 は 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム の 重 量 に 対 し て 1 p p m 未 満 で あ る 。 前 記 混 合 物 の 一 実 施 形 態 に お い て 、 前 記 混 合 物 中 の 銅 の 量 は 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム の 重 量 に 対 し て 0 . 6 p p m で あ る 。 前 記 混 合 物 の 一 実 施 形 態 に お い て 、 前 記 混 合 物 中 の 亜 鉛 の 量 は 、 ラ キ ニ モ ド ナ ト リ ウ ム の 重 量 に 対 し て 7 p p



mである。前記混合物の一実施形態において、前記混合物中の亜鉛の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して7 ppm未満である。前記混合物の一実施形態において、前記混合物中の亜鉛の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して4 ppm未満である。前記混合物の一実施形態において、前記混合物中の重金属の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して20 ppm以下である。

【0061】

前記混合物の一実施形態において、前記混合物中の極性不純物の総量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して1.00%以下である。

【0062】

前記混合物の一実施形態において、前記混合物中の5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( MCQ ) の量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して0.15%以下である。前記混合物の一実施形態において、前記混合物中の5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( MCQCA ) の量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して0.15%以下である。前記混合物の一実施形態において、前記混合物中の5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( MCQME ) の量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して0.12%以下である。他の実施形態において、混合物中のMCQMEの量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下である。前記混合物の一実施形態において、前記混合物中の5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( MCQEE ) の量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下である。前記混合物の一実施形態において、前記混合物中の非極性不純物の総量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して0.50%以下である。前記混合物の一実施形態において、前記混合物中のN - エチルアニリン ( NEA ) の量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下である。前記混合物の一実施形態において、前記混合物中のN - エチル - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( 5 - HLAQ ) の量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下である。前記混合物の一実施形態において、前記混合物中の5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( DELAQ ) の量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下である。

【0063】

前記混合物の一実施形態において、前記混合物中のラキニモド酸の量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して1.00%以下である。前記混合物の一実施形態において、前記混合物中のマロン酸ジメチルの量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下である。前記混合物の一実施形態において、前記混合物中のマロン酸ジエチルの量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下である。前記混合物の一実施形態において、前記混合物中の硫酸ジメチルの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して1 ppm以下である。前記混合物の一実施形態において、前記混合物中の水の量は、K . F . 電量滴定によって測定されたラキニモドナトリウムの量に対して重さで1.5%以下である。前記混合物の一実施形態において、ナトリウムの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して5.8%から6.4%である。

【0064】

前記混合物の一実施形態において、混合物中のエタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して5000 ppm以下である。前記混合物の一実施形態において、混合物中のn - ヘプタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して5000 ppm以下であ

る。前記混合物の一実施形態において、混合物中のn - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して2000ppm以下である。前記混合物の他の実施形態において、混合物中のn - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して200ppm以下である。前記混合物の他の実施形態において、混合物中のn - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して20ppm以下である。前記混合物の一実施形態において、混合物中のメタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して3000ppm以下である。前記混合物の一実施形態において、混合物中のアセトンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して5000ppm以下である。前記混合物の一実施形態において、混合物中のジオキサンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して380ppm以下である。前記混合物の一実施形態において、混合物中のジメチルホルムアミドの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して880ppm以下である。

10

**【0065】**

前記混合物の一実施形態において、列挙された化合物は、該混合物内に存在する。他の実施形態において、列挙された化合物は少なくとも微量存在する。

**【0066】**

本発明は、本発明の混合物および医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。

**【0067】**

前記医薬組成物の一実施形態において、医薬組成物中の5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ) および5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) の総量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して0.50%以下である。前記医薬組成物の一実施形態において、医薬組成物中の極性不純物の総量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して2.00%以下である。前記医薬組成物の一実施形態において、医薬組成物中のN - エチルアニリン (NEA) の量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して0.50%以下である。前記医薬組成物の一実施形態において、医薬組成物中の5 - クロロ - N - エチル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 5 - 2, 4 - ジオキソ - N - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド (3 - HLAQ) の量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して0.50%以下である。前記医薬組成物の一実施形態において、医薬組成物中の非極性不純物の総量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して1.00%以下である。

20

30

**【0068】**

前記医薬組成物の一実施形態において、医薬組成物中のN - エチル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 5 - (メチル (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) - 2 - オキソ - N - フェニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド (MEGLAQ) の量は、HPLCによって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して1.00%以下である。

**【0069】**

前記医薬組成物の一実施形態において、医薬組成物中の水の量は、K . F . 電量滴定によって測定されたラキニモドナトリウムの量に対して1.50%以下である。前記医薬組成物の一実施形態において、医薬組成物中の水の量は、K . F . 電量滴定によって測定されたラキニモドナトリウムの量に対して0.80%以下である。前記医薬組成物の一実施形態において、ナトリウムの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して5.8%から6.4%である。

40

**【0070】**

前記医薬組成物の一実施形態において、医薬組成物中のエタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して5000ppm以下である。前記医薬組成物の一実施形態において、医薬組成物中のn - ヘプタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して500

50

0 p p m以下である。前記医薬組成物の他の実施形態において、医薬組成物中のn - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して2 0 0 0 p p m以下である。前記医薬組成物の他の実施形態において、医薬組成物中のn - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して2 0 0 p p m以下である。前記医薬組成物の他の実施形態において、医薬組成物中のn - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して2 0 p p m以下である。前記医薬組成物の一実施形態において、医薬組成物中のメタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して3 8 0 p p m以下である。前記医薬組成物の一実施形態において、医薬組成物中のアセトンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して8 8 0 p p m以下である。前記医薬組成物の一実施形態において、医薬組成物中のジオキサンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して3 8 0 p p m以下である。前記医薬組成物の一実施形態において、医薬組成物中のジメチルホルムアミドの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して8 8 0 p p m以下である。

10

**【 0 0 7 1 】**

前記医薬組成物の一実施形態において、列挙された化合物は、医薬組成物中に存在する。他の実施形態において、列挙された化合物は少なくとも微量存在する。

**【 0 0 7 2 】**

本発明は、多発性硬化症、ループス腎炎、ループス関節炎、リウマチ関節炎、BDNF - 関連疾患、クローン病、GABA関連疾患、1型カナビノイド受容体(CB1)介在疾患、または眼炎症疾患の一種を患う被験者の治療方法であって、本発明の混合物または本発明の医薬組成物を、それらによって被験者を治療するために被験者に投与することを含む方法も提供する。

20

**【 0 0 7 3 】**

本発明は、多発性硬化症の一種を患う被験者における多発性硬化症、ループス腎炎、ループス関節炎、リウマチ関節炎、BDNF - 関連疾患、クローン病、GABA関連疾患、1型カナビノイド受容体(CB1)介在疾患、または眼炎症疾患の症状を和らげるための方法であって、本発明のいずれかの混合物または本発明の医薬組成物を、それらによって被験者における多発性硬化症の症状を緩和するために被験者に投与することを含む方法も提供する。

**【 0 0 7 4 】**

一つの実施形態において、前記混合物または前記医薬組成物は、一つの形態の多発性硬化症、ループス腎炎、ループス関節炎、リウマチ関節炎、BDNF - 関連疾患、クローン病、GABA関連疾患、1型カナビノイド受容体(CB1)介在疾患、または眼炎症疾患の治療または症状の緩和において用いるためのものである。

30

**【 0 0 7 5 】**

本発明は、多発性硬化症、GABA関連疾患、1型カナビノイド受容体(CB1)介在疾患、ループス腎炎、ループス関節炎、リウマチ関節炎、BDNF - 関連疾患、クローン病、または眼炎症疾患の一種の治療または症状の緩和のための薬剤を製造のための、前記混合物または前記医薬組成物の使用を提供する。

**【 0 0 7 6 】**

本発明はラキニモドナトリウムの再結晶方法であって：a)ある量のラキニモドナトリウムを水に溶解して水溶液を調製する工程と；b)前記水溶液を濃縮してラキニモドナトリウム1グラム当たり約1 . 7 ~ 1 . 8 m Lの水を含む含む濃縮溶液を調製する工程と；c)工程b)の濃縮溶液にアセトンを添加する工程と；d)再結晶化されたラキニモドナトリウムを単離する工程を含む方法を提供する。

40

**【 0 0 7 7 】**

前記方法の一実施形態において、工程a)のラキニモドナトリウムの量は、2 . 5 k g以上である。前記方法の一実施形態において、工程a)は、ラキニモドナトリウム1グラム当たり1 0 ~ 1 2 m Lの水を用いて実行される。前記方法の一実施形態において、工程a)は、ラキニモドナトリウム1グラム当たり約1 1 m Lの水を用いて実行される。前記方法の一実施形態において、工程a)は、水溶液を5 8 ~ 7 5 の温度に加熱されて実行

50

される。前記方法の一実施形態において、工程 a ) は、水溶液を 60 ~ 73 の温度に加熱されて実行される。

【0078】

前記方法の一実施形態において、前記結晶化は、工程 a ) の後で、且つ工程 c ) の前に起こる。

【0079】

前記方法の一実施形態において、前記結晶化は、工程 b ) の濃縮の間または後の急速な攪拌によって誘導される。前記方法の一実施形態において、結晶化は工程 b ) の濃縮の間または後に種晶を添加することにより誘導される。前記方法の一実施形態において、結晶化は種晶の添加がなくても起こる。

10

【0080】

前記方法の一実施形態において、工程 b ) は、ラキニモドナトリウム 1 グラム当たり水が約 1.7 ~ 1.8 mL である濃度で結晶化が誘導されるための適切な条件下において行われる。前記方法の一実施形態において、工程 b ) は、28 ~ 45 で行われる。前記方法の一実施形態において、工程 b ) は、30 ~ 40 で行われる。前記方法の一実施形態において、工程 c ) は、40 ~ 50 の濃縮溶液において行われる。前記方法の一実施形態において、工程 c ) は、45 ~ 50 の濃縮溶液において行われる。前記方法の一実施形態において、工程 c ) は、ラキニモドナトリウム 1 グラム当たり 6 ~ 12 mL のアセトンを用いて行われる。前記方法の一実施形態において、工程 c ) は、ラキニモドナトリウム 1 グラム当たり約 10 mL のアセトンを用いて行われる。前記方法の一実施形態において、工程 c ) は、1 ~ 4 時間にわたって行われる。前記方法の一実施形態において、工程 c ) は、1.2 ~ 2.5 時間にわたって行われる。前記方法の一実施形態において、工程 c ) に続いて、前記溶液は -14 以上 6 未満の温度まで冷却される。前記方法の一実施形態において、工程 c ) に続いて、前記溶液は -4 以上 4 未満の温度まで冷却される。

20

【0081】

前記方法の一実施形態において、前記溶液は、3 ~ 5 時間にわたって冷却される。前記方法の一実施形態において、前記溶液は、3.5 ~ 4.5 時間にわたって冷却される。

【0082】

前記方法の一実施形態において、工程 d ) は更に、再結晶化されたラキニモドナトリウムを工程 a ) で用いた粗製ラキニモドナトリウム 1 グラム当たり 1 ~ 4 mL のアセトンで洗浄される工程を含む。前記方法の一実施形態において、工程 d ) は更に、再結晶化されたラキニモドナトリウムを工程 a ) で用いた粗製ラキニモドナトリウム 1 グラム当たり約 3 mL のアセトンで洗浄される工程を含む。前記方法の一実施形態において、工程 d ) は更に、再結晶化されたラキニモドナトリウムを 50 mmHg 以下の真空条件下において 30 ~ 40 で 1 時間以上乾燥することを含む。

30

【0083】

前記方法の一実施形態において、工程 d ) における単離された再結晶化ラキニモドナトリウムは結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物であって、( i ) ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 90 % 以上が、40 ミクロン以下のサイズを有し、( i i ) ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 50 % 以上が、15 ミクロン以下のサイズを有し、( i i i ) ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 10 % 以上が、5 ミクロン以下サイズを有するような粒子サイズ分布を有する混合物である。

40

【0084】

本発明は、本発明の方法によって調製された結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物も提供する。

【0085】

本発明の方法によって調製された結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物の、一実施形態において、( i ) ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 90 % 以上が、40 ミクロン以下のサイズを有し、( i i ) ラキニモドナトリウム粒子の全容積量ので 50 % 以上が

50

、15ミクロン以下のサイズを有し、および(i i i)ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の10%以上が、5ミクロン以下のサイズを有する。

【0086】

前記混合物の一実施形態において、

- a) 前記混合物は、0.2 g/mL ~ 0.4 g/mLのバルク密度を有し；
- b) 前記混合物は、0.40 g/mL ~ 0.7 g/mLのタップ密度有し；
- c) 前記混合物中のアルミニウムの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して5 ppm未満であり；
- d) 前記混合物中のカルシウムの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して60 ppm未満であり；
- e) 前記混合物中の銅の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して1 ppm未満であり；
- f) 前記混合物中の亜鉛の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して7 ppm未満であり；
- g) 前記混合物中の重金属の量は、前記ラキニモドナトリウムの重量に対して20 ppm以下であり；
- h) 前記混合物中の極性不純物の総量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して1.00%以下であり；
- i) 前記混合物中の5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン(MCQ)の量は、HPLCで測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.15%以下であり；
- j) 前記混合物中の5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(MCQCA)の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.15%以下であり；
- k) 前記混合物中の5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチル(MCQME)の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.12%以下であり；
- l) 前記混合物中の5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチル(MCQME)の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり
- m) 前記混合物中の5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル(MCQEE)の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり；
- n) 前記混合物中の非極性不純物の総量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.50%以下であり；
- o) 前記混合物中のN-エチルアニリン(NEA)の量は、HPLCで測定したラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり；
- p) 前記混合物中のラキニモド酸の量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して1.00%以下であり；
- q) 前記混合物中のマロン酸ジメチルの量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり；
- r) 前記混合物中のマロン酸ジエチルの量は、HPLCにより測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して0.10%以下であり；
- s) 前記混合物中の硫酸ジメチルの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して1 ppm以下であり；
- t) 前記混合物中の水の量は、K.F.電量滴定により測定されたラキニモドナトリウムの重量に対して1.5%以下であり；
- u) 前記混合物はラキニモドナトリウムの重量に対して5.8%から6.4%の量のナトリウムを含み；
- v) 前記混合物中のエタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して500

0 p p m 以下であり；

w) 前記混合物中の n - ヘプタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 0

0 0 p p m 以下であり；

x) 前記混合物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2 0

0 0 p p m 以下であり；

y) 前記混合物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2 0

0 p p m 以下であり；

z) 前記混合物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2 0

p p m 以下であり；

a a) 前記混合物中のメタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 3 0

0 0 p p m 以下であり；

b b) 前記混合物中のアセトンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 0 0

0 p p m 以下であり；

c c) 前記混合物中のジオキサンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 3 8

0 p p m 以下であり；または

d d) 前記混合物中のジメチルホルムアミドの量は、ラキニモドナトリウムの重量に  
対して 8 8 0 p p m 以下である。

#### 【 0 0 8 7 】

前記混合物の一実施形態において、

a) 前記混合物は、0 . 2 g / m L ~ 0 . 4 g / m L のバルク密度を有し；

b) 前記混合物は、0 . 4 0 g / m L ~ 0 . 7 g / m L のタップ密度有し；

c) 前記混合物中のアルミニウムの量は、前記ラキニモドナトリウムの重量に対して  
5 p p m 未満であり；

d) 前記混合物中のカルシウムの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 6 0 p  
p m 未満であり；

e) 前記混合物中の銅の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 1 p p m 未満で  
あり；

f) 前記混合物中の亜鉛の量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 7 p p m 未満  
であり；

g) 前記混合物中の重金属の量は、前記ラキニモドナトリウムの重量に対して 0 . 0  
0 2 % 以下であり；

h) 前記混合物中の極性不純物の総量は、H P L C により測定されたものとして、ラ  
キニモドナトリウムの量に対して 1 . 0 0 % 以下であり；

i) 前記混合物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H )  
- オン ( M C Q ) の量は、H P L C で測定したラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1  
5 % 以下であり；

j) 前記混合物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2  
- ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の量は、H P L C により測定された  
ものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 5 % 以下であり；

k) 前記混合物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2  
- ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) の量は、H P L C により測定  
されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 2 % 以下であり；

l) 前記混合物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ  
- 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) の量は、H P L C に  
より測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり

m) 前記混合物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2  
- ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) の量は、H P L C により測定  
されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；

n) 前記混合物中の非極性不純物の総量は、H P L C により測定されたものとして、  
ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 5 0 % 以下であり；

10

20

30

40

50

o) 前記混合物中の N - エチルアニリン ( N E A ) の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；

p) 前記混合物中のラキニモド酸の量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 1 . 0 0 % 以下であり；

q) 前記混合物中のマロン酸ジメチルの量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；

r) 前記混合物中のマロン酸ジエチルの量は、H P L C により測定されたものとして、ラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 1 0 % 以下であり；

s) 前記混合物中の硫酸ジメチルの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 1 p p m 以下であり；

t) 前記混合物中の水の量は、K . F . 電量滴定により測定されたラキニモドナトリウムの重量に対して 1 . 5 % 以下であり；

u) 前記混合物はラキニモドナトリウムの重量に対して 5 . 8 % から 6 . 4 % の量のナトリウムを含み；

v) 前記混合物中のエタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 0 0 0 p p m 以下であり；

w) 前記混合物中の n - ヘプタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 0 0 0 p p m 以下であり；

x) 前記混合物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2 0 0 0 p p m 以下であり；

y) 前記混合物中のメタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 3 0 0 0 p p m 以下であり；

z) 前記混合物中のアセトンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5 0 0 0 p p m 以下であり；

a a) 前記混合物中のジオキサンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 3 8 0 p p m 以下であり；および

b b) 前記混合物中のジメチルホルムアミドの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 8 8 0 p p m 以下である。

#### 【 0 0 8 8 】

一つの実施形態において、前記混合物中の n - オクタンの量は 2 0 0 p p m 以下であり、他の実施形態において前記混合物中の n - オクタンの量は 2 0 p p m 以下である。

#### 【 0 0 8 9 】

前記混合物の一実施形態において、列挙された化合物は、混合物内に存在する。他の実施形態において、列挙された化合物は少なくとも微量存在する。

#### 【 0 0 9 0 】

本発明は、本発明の方法によって調製された結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物および、医薬的に許容され得る単体を含む医薬組成物を提供する。

#### 【 0 0 9 1 】

前記医薬組成物の一実施形態において

a) 前記医薬組成物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の総量は、H P L C によって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 5 0 % 以下であり；

b) 前記医薬組成物中の極性不純物の総量は、H P L C によって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して 2 . 0 0 % 以下であり；

c) 前記医薬組成物中の N - エチルアニリン ( N E A ) の量は、H P L C によって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して 0 . 5 0 % 以下であり；

d) 前記医薬組成物中の非極性不純物の総量は、H P L C によって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して 1 . 0 0 % 以下であり；

e) 前記医薬組成物中の水の量は、K . F . 電量滴定によって測定されたラキニモド

10

20

30

40

50

ナトリウムの量に対して 0.80% 以下であり；

f) 前記医薬組成物はラキニモドナトリウムの重量に対して 5.8% から 6.4% の量のナトリウムを含み；

g) 前記医薬組成物中のエタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5000 ppm 以下であり；

h) 前記医薬組成物中の n - ヘプタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5000 ppm 以下であり；

i) 前記医薬組成物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2000 ppm 以下であり；

j) 前記医薬組成物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 200 ppm 以下であり； 10

k) 前記医薬組成物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 20 ppm 以下であり；

l) 前記医薬組成物中のメタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 380 ppm 以下であり；

m) 前記医薬組成物中のアセトンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 880 ppm 以下であり；

n) 前記医薬組成物中のジオキサンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 380 ppm 以下であり；または

o) 前記医薬組成物中のジメチルホルムアミドの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 880 ppm 以下である。 20

#### 【0092】

前記医薬組成物の一実施形態において

a) 前記医薬組成物中の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) の総量は、HPLC によって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して 0.50% 以下であり；

b) 前記医薬組成物中の極性不純物の総量は、HPLC によって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して 2.00% 以下であり；

c) 前記医薬組成物中の N - エチルアニリン (NEA) の量は、HPLC によって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して 0.50% 以下であり； 30

d) 前記医薬組成物中の非極性不純物の総量は、HPLC によって測定されたものとしてラキニモドナトリウムの量に対して 1.00% 以下であり；

e) 前記医薬組成物中の水の量は、K.F. 電量滴定によって測定されたラキニモドナトリウムの量に対して 0.80% 以下であり；

f) 前記医薬組成物はラキニモドナトリウムの重量に対して 5.8% から 6.4% の量のナトリウムを含み；

g) 前記医薬組成物中のエタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5000 ppm 以下であり；

h) 前記医薬組成物中の n - ヘプタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 5000 ppm 以下であり； 40

i) 前記医薬組成物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 2000 ppm 以下であり；

j) 前記医薬組成物中のメタノールの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 380 ppm 以下であり；

k) 前記医薬組成物中のアセトンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 880 ppm 以下であり；

l) 前記医薬組成物中のジオキサンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 380 ppm 以下であり；または

m) 前記医薬組成物中のジメチルホルムアミドの量は、ラキニモドナトリウムの重量 50



に対して 880 ppm 以下である。

【0093】

一つの実施形態において、前記医薬組成物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 200 ppm 以下である。他の実施形態において前記医薬組成物中の n - オクタンの量は、ラキニモドナトリウムの重量に対して 20 ppm 以下である。

【0094】

本発明は結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物であって ( i ) 前記ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 90 % 以上が、40 ミクロンまたはそれ以下のサイズを有するか、または ( i i ) 前記ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 50 % 以上が、15 ミクロン以下のサイズを有し、ここで a ) ラキニモドナトリウムの重量に対して前記混合物中のアルミニウムの量は 5 ppm 以下であり； b ) ラキニモドナトリウムの重量に対して前記混合物中のカルシウムの量は 60 ppm 以下であり； c ) ラキニモドナトリウムの重量に対して前記混合物中の銅の量は 1 ppm 以下であり；または d ) ラキニモドナトリウムの重量に対して前記混合物中の亜鉛の量は 7 ppm 以下である混合物も提供する。

10

【0095】

前記医薬組成物の一実施形態において、列挙された化合物は、医薬組成物内に存在する。他の実施形態において、列挙された化合物は少なくとも微量存在する。

【0096】

本発明は、本発明の混合物および医薬的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。

20

【0097】

前記混合物の一実施形態において、ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 90 % 以上が、1 ミクロン以上、2 ミクロン以上、3 ミクロン以上、または 4 ミクロン以上のサイズを有する。前記混合物の一実施形態において、ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 90 % が、1 ミクロン以上、2 ミクロン以上、3 ミクロン以上、4 ミクロン、または 5 ミクロン以上のサイズを有する。

【0098】

前記混合物の更なる実施形態において、前記混合物は、0.4 g / mL ~ 0.7 g / mL、0.44 g / mL ~ 0.7 g / mL、0.45 g / mL ~ 0.7 g / mL、0.46 g / mL ~ 0.7 g / mL または 0.5 g / mL ~ 0.7 g / mL のタップ密度を有する。前記混合物の更なる実施形態において、前記混合物は、0.2 g / mL ~ 0.4 g / mL、0.2 g / mL ~ 0.33 g / mL、0.2 g / mL ~ 0.31 g / mL のバルク密度を有する。

30

【0099】

前記医薬組成物の更なる実施形態において、前記医薬組成物は、マンニトールを含む。前記医薬組成物の更なる実施形態において、前記医薬組成物は、メグルミンを含む。前記医薬組成物の更なる実施形態において、前記医薬組成物は、フマル酸ステアリルナトリウムを含む。

【0100】

前記医薬組成物の更なる実施形態において、表示量の少なくとも 70 % のラキニモドのが 30 分で溶解する。前記医薬組成物の更なる実施形態において、前記医薬組成物のカプセル錠は表示量の 90 ~ 110 % のラキニモドを含む。前記医薬組成物の更なる実施形態において、前記医薬組成物のカプセル錠は表示量の 95 ~ 105 % のラキニモドを含む。前記医薬組成物の更なる実施形態において、前記医薬組成物のカプセル錠は表示量の 98.0 ~ 102.0 % のラキニモドを含む。

40

【0101】

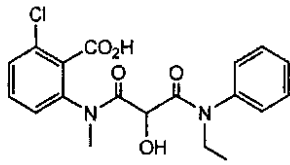
前記医薬組成物の更なる実施形態において、前記医薬組成物は米国薬局方に従った含量均一性を有する。前記医薬組成物の更なる実施形態において、前記医薬組成物は欧州薬局方に従った含量均一性を有する。

【0102】

50

本発明はまた、以下の構造式を有する単離化合物：

【化 6】



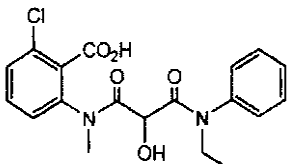
【 0 1 0 3 】

またはその塩も提供する。

【 0 1 0 4 】

本発明はまた、以下の構造式を有する化合物：

【化 7】



【 0 1 0 5 】

またはその塩を含む組成物も提供し、ここで前記組成物はラキニモドおよびその塩を含まない。

【 0 1 0 6 】

本発明はまた、ラキニモド、並びに、2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A )、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E )、N - エチルアニリン ( N E A )、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) のうち少なくとも一つを含む医薬組成物であって、a) 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して最大でも 1 0 % の量で、医薬組成物に存在し、または、b) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して最大で 1 0 % の量で、医薬組成物に存在し、または、c) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して最大で 1 0 % の量で、医薬組成物に存在し、または、d) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して最大で 1 0 % の量で、医薬組成物に存在し、または、e) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して最大で 1 0 % の量で、医薬組成物に存在し、または、f) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して最大で 1 0 % の量で、医薬組成物に存在する医薬組成物も提供する。

【 0 1 0 7 】

本明細書に開示された前記医薬組成物の一実施形態において、a) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 1 5 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、また

はb) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 1 5 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、またはc) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 1 5 % 以下のり量で医薬組成物中に存在し、またはd) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 1 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、またはe) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 1 % 以下の量で医薬組成物中に存在する。

10

**【 0 1 0 8 】**

一実施形態において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 1 2 % 以下の量で医薬組成物中に存在する。他の実施形態において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 1 % 以下の量で医薬組成物中に存在する。

**【 0 1 0 9 】**

本明細書に開示された前記医薬組成物の一実施形態において、a) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 0 5 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、またはb) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 1 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、またはc) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 0 5 % 以下のり量で医薬組成物中に存在し、またはd) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 0 6 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、またはe) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 0 5 % 以下の量で医薬組成物中に存在する。

20

30

**【 0 1 1 0 】**

一つの実施形態において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 0 5 % 以下の量で医薬組成物中に存在する。

**【 0 1 1 1 】**

本明細書に開示された前記医薬組成物の一実施形態において、a) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 0 2 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、またはb) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 0 3 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、またはc) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 0 2 % 以下のり量で医薬組成物中に存在し、またはd) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 0 2 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、またはe) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して0 . 0 2 % 以下の量で医薬組成物中に存在する。

40

**【 0 1 1 2 】**

50

一つの実施形態において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 2 % 以下の量で医薬組成物中に存在する。

【 0 1 1 3 】

本明細書に開示された前記医薬組成物の一実施形態において、a ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 2 % 以上、0 . 1 5 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、または b ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 2 % 以上、0 . 1 5 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、または c ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 2 % 以上、0 . 1 5 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、または d ) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 2 % 以上、0 . 1 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、または e ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 2 % 以上、0 . 1 % 以下の量で医薬組成物中に存在する。

【 0 1 1 4 】

一実施形態において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 1 2 % 以下の量で医薬組成物中に存在する。他の実施形態において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 1 % 以下の量で医薬組成物中に存在する。更に他の実施形態において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 3 % 以上の量で医薬組成物中に存在する。

【 0 1 1 5 】

本明細書に開示された前記医薬組成物の一実施形態において、a ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 5 % 以上、0 . 1 5 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、または b ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 5 % 以上、0 . 1 0 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、または c ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 5 % 以上、0 . 1 5 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、または d ) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 6 % 以上、0 . 1 0 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、または e ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 5 % 以上、0 . 1 % 以下の量で医薬組成物中に存在する。

【 0 1 1 6 】

一実施形態において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 1 2 % 以下の量で医薬組成物中に存在する。他の実施形態において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 1 % 以下の量で医薬組成物中に存在する。

## 【 0 1 1 7 】

本明細書に開示された前記医薬組成物の一実施形態において、a) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 2 % 以上、0 . 0 5 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、または b ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 2 % 以上または 0 . 0 3 % 以上、および 0 . 1 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、または c ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 2 % 以上、0 . 0 5 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、または d ) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 2 % 以上、0 . 0 6 % 以下の量で医薬組成物中に存在し、または e ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 2 % 以上、0 . 0 5 % 以下の量で医薬組成物中に存在する。

10

## 【 0 1 1 8 】

一実施形態において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づいて、ラキニモド濃度に対して 0 . 0 5 % 以上の量で医薬組成物中に存在する。

20

## 【 0 1 1 9 】

本明細書に開示された前記医薬組成物の一実施形態において、前記組成物は更に、少なくとも一つの医薬的に許容され得る担体を含む。

## 【 0 1 2 0 】

ここに記載する一実施形態において、a) 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 1 . 0 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し、または b ) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 5 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し、または c ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の組合せは、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 5 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在する。

30

## 【 0 1 2 1 】

一実施形態において、N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在する。

## 【 0 1 2 2 】

ここに記載する一実施形態において、a) 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 5 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または b ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 5 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または c ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 5 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または d ) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または e ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2

40

50

- オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の組合せは、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在する。

【 0 1 2 3 】

一実施形態において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在する。

【 0 1 2 4 】

ここに記載する一実施形態において、a ) 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または b ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または c ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 3 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または d ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または e ) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 3 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または f ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または g ) 前記医薬組成物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の組み合わせた量は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 3 % 未満である。

【 0 1 2 5 】

一実施形態において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在する。

【 0 1 2 6 】

ここに記載する一実施形態において、a ) 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 超かつ 1 . 0 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し、または b ) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 3 % 超かつ 0 . 5 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し、または c ) 前記医薬組成物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の組合せの量は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 3 % 超かつ 0 . 5 % 以下である。

【 0 1 2 7 】

一実施形態において、N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在する。

【 0 1 2 8 】

ここに記載する一実施形態において、a ) 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H

10

20

30

40

50

- 3 - H L A Q ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 5 % 超かつ 1 . 0 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し、または b ) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 超かつ 0 . 5 % 以下の量で前記医薬組成物中に存在し、または c ) 前記医薬組成物中に存在する 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の組み合わせられた量は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 超かつ 0 . 5 % 以下である。

#### 【 0 1 2 9 】

ここに記載する一実施形態において、a ) 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 超かつ 0 . 0 5 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または b ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 超かつ 0 . 0 5 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または c ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 超かつ 0 . 5 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または d ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 超かつ 0 . 0 5 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または e ) N - エチルアニリン ( N E A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 3 % 超かつ 0 . 1 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または f ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 2 % 超かつ 0 . 0 5 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在し、または g ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の組み合わせられた量は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 3 % 超かつ 0 . 1 % 未満である。

#### 【 0 1 3 0 】

一実施形態において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 0 3 % 超の量で前記医薬組成物中に存在する。もう一つの実施形態において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) は、H P L C 法による定量に基づき、ラキニモドの濃度に対して 0 . 1 % 未満の量で前記医薬組成物中に存在する。

#### 【 0 1 3 1 】

一実施形態において、ここに記載する医薬組成物は、更に、ラキニモドナトリウム塩を含有する。もう一つの実施形態において、前記 医薬組成物 は経口単位投与量形態である。もう一つの実施形態において、それはカプセル、錠剤、または懸濁液の形態である。もう一つの実施形態において、前記経口単位投与量形態は、0 . 3 m g 超のラキニモドを含有する。もう一つの実施形態において、前記経口単位投与量形態は、0 . 5 m g 超のラキニモドを含有する。更にもう一つの実施形態において、前記経口単位投与量形態は、0 . 6 m g 超のラキニモドを含有する。

#### 【 0 1 3 2 】

本発明はまた、2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) を調製するための方法であって：a ) 5 - クロロ - N - エチル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2

、4 - ジオキソ - N - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボキ  
サミドの水中懸濁液に水酸化ナトリウム溶液を添加する工程と； b ) 工程 a ) の混合物を  
攪拌し、続いて塩酸溶液を添加する工程と； c ) 前記水溶液を酢酸エチルで抽出する工程  
と； d ) この有機相を塩水で洗浄する工程と； e ) 該有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥す  
る工程と； f ) 懸濁液を濾過する工程と； g ) 濾液を蒸発させる工程と； h ) 残渣をイソ  
プロピルアルコールからの結晶化により精製する工程と； i ) 懸濁液を冷却した後、濾過  
およびイソプロピルアルコールでの洗浄を行う工程と； j ) 得られた白色個体入手およ  
び乾燥する工程を含んでなる方法を提供する。

【 0 1 3 3 】

本発明はまた、上記で述べた方法により調製された 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル  
( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息  
香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) を提供する。

10

【 0 1 3 4 】

本発明はまた、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン  
( M C Q ) を調製するための方法であって： a ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチ  
ル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) およびジメ  
チルスルホキシドの混合物を加熱する工程と； b ) 工程 a ) の混合物を冷却する工程と；  
c ) 工程 b ) の混合物を濾過し、得られた濾液を回収する工程を含んでなる方法を提供す  
る。

【 0 1 3 5 】

20

本発明はまた、上記で述べた方法により調製された 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 -  
メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) を提供する。

【 0 1 3 6 】

本発明はまた、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒ  
ドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) を調製する方法であって、a ) 酢酸中の塩  
酸溶液中において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 -  
ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) を加熱する工程と； b ) 工程 a  
) の混合物を冷却する工程と； c ) 工程 b ) の混合物を 2 - プロパノールで希釈し、更に  
該希釈混合物を冷却する工程と； d ) 工程 c ) から生じる結晶を濾別する工程を含んでな  
る方法を提供する。

30

【 0 1 3 7 】

本発明はまた、上記で述べた方法により調製された、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1  
- メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) を提  
供する。

【 0 1 3 8 】

本発明はまた、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒ  
ドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) を調製するための方法であって、a  
) ジメチルホルムアミド中のマロン酸ジメチルのナトリウムメトキシド溶液との反応によ  
り、ジメチルマロン酸ナトリウムを形成する工程と、b ) 中間体である 5 - クロロ - 1 -  
メチル - 1 h - ベンゾ [ D ] [ 1, 3 ] オキサジン - 2, 4 - ジオンをジメチルマロン酸  
ナトリウムと反応させて、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1,  
2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) ナトリウム塩を形成する工  
程と、c ) 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキ  
ノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) ナトリウム塩を酸性化して、5 - クロロ -  
4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸  
メチル ( M C Q M E ) にする工程を含んでなる方法を提供する。

40

【 0 1 3 9 】

本発明はまた、上記で述べた方法により調製された 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 -  
メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E )  
を提供する。

50



## 【 0 1 4 0 】

本発明はまた、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) を調製する方法であって、a ) 水素化ナトリウムを、5 - クロロ - 1 - メチル - 1 h - ベンゾ [ D ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 , 4 - ジオンおよびマロン酸ジエチルのジメチルホルムアミド中の溶液に加える工程と、b ) 工程 a ) の混合物を攪拌しながら加熱する工程と、c ) 工程 b ) の溶液を冷却する工程と、d ) 乞うてい c ) の反応混合物を急冷する工程と、e ) 工程 d ) の混合物を酸性化する工程と、f ) 工程 e ) の混合物を濾過し、次いで乾燥する工程と、g ) 工程 f ) の粗生成物をエタノール中に溶解した後徐々に冷却することにより結晶化する工程を含んでなる方法を提供する。

10

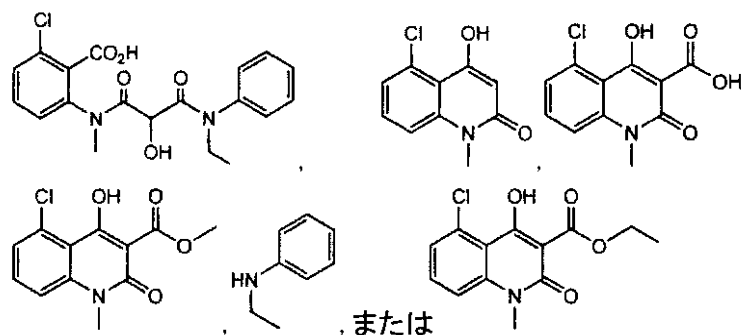
## 【 0 1 4 1 】

本発明はまた、上記で述べた方法により調製された5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) を提供する。

## 【 0 1 4 2 】

本発明はまた、ラキニモドのサンプルが望ましくない不純物を含むかどうかを試験する方法であって、前記サンプルが下記構造を有する化合物を含むかどうかを決定することを含んでなる方法を提供する：

## 【 化 8 】



20

## 【 0 1 4 3 】

本発明はまた、ラキニモドを含むバリデートされた医薬組成物を調製する方法であって：a ) ラキニモドのバッチを得ることと；b ) H P L C を用いて、前記バッチの中における5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) 、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) 、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) 、N - エチルアニリン ( N E A ) 、および5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) のうち少なくとも一つの量を定量することと；c ) 次の場合；即ち、

30

i ) 前記バッチが、ラキニモドの濃度に対して0 . 1 5 % 以下の5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) を有すると決定されたとき、または

40

i i ) 前記バッチが、ラキニモドの濃度に対して0 . 1 5 % 以下の5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) を有すると決定されたとき、または

i i i ) 前記バッチが、ラキニモドの濃度に対して0 . 1 5 % 、0 . 1 2 % または0 . 1 % 以下の5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) を有すると決定されたとき、または

i v ) 前記バッチが、ラキニモドの濃度に対して0 . 1 % 以下のN - エチルアニリン ( N E A ) を有すると決定されたとき、または

50

v) 前記バッチが、ラキニモドの濃度に対して 0.1% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) を有すると決定されたときに限り、前記バッチから前記医薬組成物を調製することを含んでなる方法をて供する。

【0144】

一実施形態では、工程 c) において、前記バッチがラキニモドの濃度に対して 0.12% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) を有すると決定されたときにのみ、前記医薬組成物が前記バッチから調製される。もう一つの実施形態では、工程 c) において、前記バッチがラキニモドの濃度に対して 0.1% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) を有すると決定されたときにのみ、前記医薬組成物が前記バッチから調製される。

10

【0145】

本発明はまた、ラキニモドを含有する医薬組成物を調製する方法、またはラキニモドを含有する医薬組成物のバリデートされたバッチを流通させる方法であって：

a) ラキニモドのバッチまたは前記医薬組成物のバッチを得ることと；

b) 前記バッチのサンプルを用いて安全性試験を行うことと；

c) 安全性試験後の前記バッチのサンプル中において、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME)、N - エチルアニリン (NEA)、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) のうち少なくとも一つの総量を、HPLC 法によって決定することと；

20

d) 安定性試験の後のバッチのサンプルが下記物質、即ち、

i) ラキニモドの濃度に対して総計 0.15% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ)；または

ii) ラキニモドの濃度に対して総計 0.15% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA)；または

30

iii) ラキニモドの濃度に対して総計 0.15%、0.12% もしくは 0.1% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME)；または

iv) ラキニモドの濃度に対して総計 0.1% 以下の N - エチルアニリン (NEA)；または

v) ラキニモドの濃度に対して総計 0.1% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE)

を含有するときにのみ、前記バッチの流通または前記バッチからの医薬組成物の調製について前記バッチをバリデートすることを含んでなる方法が提供される。

40

【0146】

一つの実施形態において、前記方法は、更に、工程 d) において前記バッチが流通についてバリデートされたならば、前記バッチを流通させる工程 e) を含んでいる。もう一つの実施形態では、工程 d) において、前記安定性試験の後のバッチのサンプルが、ラキニモドの濃度に対して 0.12% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME) を含有するときにのみ、前記バッチが流通についてバリデートされ、または前記医薬組成物が前記バッチから調製される。もう一つの実施形態では、工程 d) において、前記安定性試験の後のバッチのサンプルが、ラキニモドの濃度に対して 0.1% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキ

50

シ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) を含有するときにのみ、前記バッチが流通についてバリデートされ、または前記医薬組成物が前記バッチから調製される。

【 0 1 4 7 】

本発明はまた、ラキニモドまたはその医薬的に許容可能な塩および医薬的に許容可能な担体を含有する医薬製品のバッチを、流通についてバリデートする方法であって： a ) 前記バッチのサンプルを、安定性試験に付することと； b ) 前記安定性試験の後のバッチのサンプル中において、HPLC法により、2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) 、 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) 、 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) 、 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) 、 N - エチルアニリン ( N E A ) 、 および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) のうち少なくとも一つの量を定量することと； c ) 前記安定性試験の後のバッチのサンプルが、

i ) ラキニモドの濃度に対して総計 1 . 0 % 以下の、2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) ；または

i i ) ラキニモドの濃度に対して総計 0 . 5 % 以下または 0 . 1 % 以下の N - エチルアニリン ( N E A ) ；または

i i i ) ラキニモドの濃度に対して合計 0 . 5 % 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) の組合せ

を含有するときにのみ、前記バッチを流通についてバリデートすることを含んでなる方法。

【 0 1 4 8 】

一実施形態において、工程 c ) では、前記工程 c ) において、前記安定性試験の後のバッチのサンプルが、ラキニモドの濃度に対して総計 0 . 1 % 以下の N - エチルアニリン ( N E A ) を含有するときにのみ、前記バッチが流通についてバリデートされる。

【 0 1 4 9 】

本発明はまた、ラキニモドまたはその医薬的に許容可能な塩を含有する包装された医薬組成物を調製する方法であって： a ) ラキニモドまたはその医薬的に許容可能な塩を含有する医薬組成物のバッチを得ることと； b ) 前記バッチのサンプルを用いて安定性試験を行うことと； c ) 前記安定性試験の後に、前記サンプル中において、HPLC法により、2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) 、 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q ) 、 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A ) 、 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E ) 、 N - エチルアニリン ( N E A ) 、 および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ( M C Q E E ) のうち少なくとも一つの量を定量することと； d ) 下記の場合、即ち、

i ) 前記サンプル中の 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q ) の含量が、ラキニモドの濃度に対して 1 . 0 % 以下であると決定され；または

i i ) 前記サンプル中の N - エチルアニリン ( N E A ) の含量が、ラキニモドの濃度に対して 0 . 5 % 以下または 0 . 1 % 以下であり；または

i i i) 合計 0.5% 以下の 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ) および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA) の組合せ含量が、ラキニモドの濃度に対して総計で 0.5% 以下であると決定されたときにのみ、前記医薬組成物を包装することを含んでなる方法を提供する。

【0150】

一つの実施形態では、工程 d) において、前記医薬組成物は、前記サンプル中の N - エチルアニリン (NEA) の含量がラキニモドの濃度に対して 0.1% 以下であると決定されたときにのみ包装される。

【0151】

一つの実施形態では、前記ラキニモドはラキニモドナトリウム塩である。

【0152】

本発明はまた、ラキニモドまたはその医薬的に許容可能な塩を含有してなる医薬組成物中の痕跡量の不純物を検出するための参照標準として使用するための不純物またはその塩であって、前記不純物は、2 - クロロ - 6 - (3 - (エチル(フェニル)アミノ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド)安息香酸 (BH - 3 - HLAQ)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME)、N - エチルアニリン (NEA)、および 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) からなる群から選択される不純物またはその塩を提供する。

【0153】

本発明はまた、ラキニモドを含有する医薬組成物中の不純物の濃度を決定する方法であって：該方法は、a) 前記医薬組成物からサンプル溶液を調製することと；b) 前記不純物を含有する標準溶液を調製することと；c) ラキニモドおよび前記不純物を含有する解像溶液を調製することと；d) 酢酸アンモニウムを水中に溶解し、また水性アンモニアまたは氷酢酸を用いて pH を 7.0 ± 0.05 に調節することにより、緩衝溶液を調製することと；e) 前記緩衝溶液およびアセトニトリルを含有する希釈溶液を調製することと；f) 前記希釈溶液および水性アセトニトリルを含有するブランク溶液を調製する工程と；g) 前記 HPLC の中に前記解像溶液、前記ブランク溶液、前記標準溶液、および前記サンプル溶液を注入することと；h) 240 nm における紫外吸収および移動相として前記希釈溶液を使用して、前記 HPLC を運転することと；i) 前記サンプル溶液のクロマトグラムにおいて、前記不純物の保持時間 (RT) およびピーク面積を決定することと；j) 前記標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、前記不純物の定量を行うことを含んでなり、

前記不純物は、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オン (MCQ)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 (MCQCA)、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル (MCQME)、N - エチル - 4, 5 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド (5 - HLAQ)、または 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル (MCQEE) である方法を提供する。

【0154】

本発明はまた、ラキニモドを含有する医薬組成物中の不純物の濃度を決定する方法であって：該方法は、a) 前記医薬組成物からサンプル溶液を調製することと；b) 前記不純物を含有する標準溶液を調製することと；c) ラキニモドおよび前記不純物を含有する解像溶液を調製することと；d) 酢酸アンモニウムを水中に溶解し、また水性アンモニアま

10

20

30

40

50

たは氷酢酸を用いて pH を  $7.0 \pm 0.05$  に調節することにより、緩衝溶液を調製することと； e ) 前記緩衝溶液およびアセトニトリルを含有するブランク溶液を調製する工程と； f ) 前記 H P C L の中に前記解像溶液、前記ブランク溶液、前記標準溶液、および前記サンプル溶液を注入することと； g )  $240 \text{ nm}$  における紫外吸収と、前記緩衝溶液およびアセトニトリルの混合物の移動相を使用して、前記 H P L C を運転することと； h ) 前記サンプル溶液のクロマトグラムにおいて、前記不純物の保持時間 ( R T ) およびピーク面積を決定することと； i ) 前記標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、前記不純物の定量を行うことを含んでなり、

前記不純物は、 N - エチルアニリン ( N E A )、 1 H , 3 H - スピロ [ 5 - クロロ - 1 - メチルキノリン - 2 , 4 - ジオン 3 , 3 ' - [ 1 ] エチルインドリン - [ 2 ] - オン ] ( スピロ - L A Q )、または 5 - クロロ - N - エチル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - N - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( 3 - H L A Q ) である方法を提供する。

#### 【 0 1 5 5 】

本発明はまた、ラキニモドおよび医薬的に許容可能な担体を含有する医薬組成物中の不純物の濃度を決定する方法であって：該方法は、 a ) 前記医薬組成物からサンプル溶液を調製することと； b ) 前記不純物を含有する標準溶液を調製することと； c ) 前記不純物を含有する定量限界 ( Q L ) 溶液を調製することと； d ) ラキニモドおよび前記不純物を含有する解像溶液を調製することと； e ) リン酸二水素アンモニウムを水中に溶解し、また水性アンモニアまたはリン酸を用いて pH を  $7.0 \pm 0.10$  に調節することにより、緩衝溶液を調製することと； f ) 前記緩衝溶液およびアセトニトリルを含有するブランク溶液を調製することと； g ) 前記解像溶液、前記ブランク溶液、前記 Q L 溶液、前記標準溶液および前記サンプル溶液を H P L C の中に注入することと； h )  $212 \text{ nm}$  における紫外吸収と、前記緩衝溶液、アセトニトリルおよびメタノールの混合物の移動相を使用して、前記 H P L C を運転することと； i ) 前記サンプル溶液のクロマトグラムにおいて、前記不純物の保持時間 ( R T ) およびピーク面積を決定することと； j ) 前記標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、前記不純物の定量を行うことを含んでなり、

前記不純物は、 2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸 ( B H - 3 - H L A Q )、または N - エチル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 5 - ( 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシルアミノ ) - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( M E G - L A Q ) である方法を提供する。

#### 【 0 1 5 6 】

本発明はまた、ラキニモドおよび医薬的に許容可能な担体を含有する医薬組成物中の不純物の濃度を決定する方法であって：該方法は、 a ) 前記医薬組成物からサンプル溶液を調製することと； b ) 前記不純物を含有する標準溶液を調製することと； c ) ラキニモドおよび前記不純物を含有する解像溶液を調製することと； d ) 酢酸アンモニウムを水中に溶解し、また水性アンモニアまたは氷酢酸を用いて pH を  $7.0 \pm 0.05$  に調節することにより、緩衝溶液を調製することと； e ) 前記緩衝溶液およびアセトニトリルを含有するブランク溶液を調製する工程と； f ) 前記 H P C L の中に前記解像溶液、前記ブランク溶液、前記標準溶液、および前記サンプル溶液を注入することと； g )  $242 \text{ nm}$  における紫外吸収と、移動相としての前記ブランク溶液を使用して、前記 H P L C を運転することと； h ) 前記サンプル溶液のクロマトグラムにおいて、前記不純物の保持時間 ( R T ) およびピーク面積を決定することと； i ) 前記標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、前記不純物の定量を行うことを含んでなり、

前記不純物は、 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オン ( M C Q )、 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 ( M C Q C A )、 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル ( M C Q M E )、また

10

20

30

40

50

は N - エチル - 4 , 5 - ジヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( 5 - H L A Q ) である方法を提供する。

【 0 1 5 7 】

本発明はまた、ラキニモドおよび医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物中の不純物の濃度を決定する方法であって：該方法は、a) 前記医薬組成物からサンプル溶液を調製することと；b) 前記不純物を含む標準溶液を調製することと；c) ラキニモドおよび前記不純物を含む解像溶液を調製することと；d) メタノールおよびアセトニトリルを含むブランク溶液を調製する工程と；e) 酢酸アンモニウムを水中に溶解し、また水性アンモニアまたは氷酢酸を用いて pH を  $7.0 \pm 0.05$  に調節することにより、緩衝溶液を調製することと；f) 前記 H P C L の中に前記解像溶液、前記ブランク溶液、および前記サンプル溶液を注入することと；g) 240 nm における紫外吸収と、アセトニトリルおよび前記緩衝溶液を含む移動相を使用して、前記 H P L C を運転することと；h) 前記サンプル溶液のクロマトグラムにおいて、前記不純物の保持時間 ( R T ) およびピーク面積を決定することと；i) 前記標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、前記不純物の定量を行うことを含んでなり、

10

前記不純物は、N - エチルアニリン ( N E A )、5 - クロロ - N - エチル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - N - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド ( 3 - H L A Q )、または 1 H , 3 H - スピロ [ 5 - クロロ - 1 - メチルキノリン - 2 , 4 - ジオン 3 , 3 ' - [ 1 ] エチルインドリン - [ 2 ] - オン ] ( スピロ - L A Q ) である方法を提供する。

20

【 0 1 5 8 】

ここに開示した各実施形態は、他の開示された実施形態の各々に適用可能であると想定される。従って、ここに記載した種々の要素の全ての組合せが、本発明の範囲内にあるものである。例えば、ある混合物の要素についての何れかの実施形態は、医薬組成物に適用可能であると思われる。もう一つの例として、 $0.46 \text{ g / mL} \sim 0.7 \text{ g / mL}$  のタップ密度に対する実施形態は、混合物中にラキニモドナトリウムの重量に対して 5 ppm 未満のアルミニウムの量を有する混合物に適用可能であると思われる。

【 0 1 5 9 】

< 先行技術に対する比較 > :

出願人は、思いがけず、先行技術のラキニモドナトリウム混合物に対して改善された結晶性ラキニモドナトリウムの混合物を達成した。

30

【 0 1 6 0 】

米国特許第 7 , 8 8 4 , 2 0 8 号はラキニモドナトリウムを再結晶化する方法を教示しており、これは当時知られていたラキニモドナトリウム結晶に比較して、より大きな結晶、低下した不純物レベルおよび一定の改善された結晶特性を有する結晶性ラキニモドナトリウムの混合物を生じる。

【 0 1 6 1 】

詳細に言えば、米国特許第 7 , 8 8 4 , 2 0 8 号の方法は、( i ) ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 10 % 以上が  $40 \mu$  よりも大きいサイズを有し、且つラキニモドナトリウムの全容積量の 50 % 以上が  $15 \mu$  より大きいサイズを有する混合物、( i i ) 高密度 ( タップ密度および嵩密度 )、( i i i ) 低い重金属含量、および ( i v ) 一定の極性不純物の低い含量を有する、結晶性ラキニモドナトリウムの混合物を達成する。

40

【 0 1 6 2 】

しかしながら、米国特許第 7 , 8 8 4 , 2 0 8 号の再結晶化方法 ( 実施例 13 ~ 17、表 1 ~ 4 ) は、ラキニモドナトリウムの全容積量の 90 % 以上が  $40 \mu$  以下のサイズを有し、またはラキニモドナトリウムの全容積量の 50 % 以上が  $15 \mu$  以下のサイズを有する再結晶化ラキニモドナトリウム粒子の混合物を製造しない。

【 0 1 6 3 】

同様に、米国特許第 7 , 8 8 4 , 2 0 8 号の再結晶化方法は、ラキニモドナトリウムの全容積量の 90 % 以上が  $40 \mu$  未満のサイズを有し、またはラキニモドナトリウムの全容

50

積の量の50%以上が15 $\mu$ 未満のサイズを融資、赤津ラキニモドナトリウムの全容積量の10%以上が5 $\mu$ 未満のサイズを有する再結晶化ラキニモドナトリウム粒子の混合物を製造しない。

【0164】

米国特許第7,884,208号の実施例14は、ラキニモドナトリウムの全容積量の10%以上が5 $\mu$ 未満のサイズを有する、再結晶化されたラキニモドナトリウム粒子の混合物を製造した。しかし、この実施例はまた、結晶特性、特にタップ密度の低下した品質を示している。実施例14により製造された混合物は、許容可能なd(0.1)値を有するが、望ましくないタップ密度を有する。

【0165】

逆に、米国特許第7,884,208号の実施例13は、高いタップ密度を有する混合物を製造したが、ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の90%以上が40 $\mu$ 以下のサイズを有し、またはラキニモドナトリウム粒子の全容積量の50%以上が15 $\mu$ 以下のサイズを有する結晶を製造しなかった。

【0166】

重要なこととして、米国特許第7,884,208号は、ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の90%以上が40 $\mu$ 以下のサイズを有するラキニモドナトリウム結晶を製造するが、再結晶化の利点、即ち、より良好な密度および不純物プロファイルを達成できない。

【0167】

米国特許第7,884,208号はまた、実施例1(バッチA,BおよびC)および表1~3によれば、米国特許第6,077,851号に開示された方法が、(i)ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の90%以上が40 $\mu$ 以下のサイズを有し、または結晶性ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の50%以上が15 $\mu$ 以下のサイズを有し、(ii)乏しい密度(タップ密度および嵩密度)を有し、(iii)高い重金属含量、および(iv)高い極性不純物含量の四つ全てを有する結晶性ラキニモドナトリウムの混合物を生じることを教示している。重要なこととして、米国特許第6,077,851号は、ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の90%以上が40 $\mu$ 以下のサイズを有し、またはラキニモドナトリウム粒子の全容積量の50%以上が15 $\mu$ 以下のサイズを有する混合物を達成するが、許容可能な密度尾または低レベルの不純物を有する結晶を達成しない。

【0168】

先行技術は、ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の90%以上が40 $\mu$ 以下のサイズを有し、またはラキニモドナトリウム粒子の全容積量の50%以上が15 $\mu$ 以下のサイズを有し、且つ望ましい密度および純度プロファイルをするラキニモドナトリウムを調製する方法の教示を含んでいない。

【0169】

本発明は、(i)ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の90%以上が40 $\mu$ 以下のサイズを有し、または(ii)結晶性ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の50%以上が15 $\mu$ 以下のサイズを有し、且つ望ましい密度および純度プロファイル、特に、(i)高密度(タップ密度または密度)、(ii)低い重金属含量、または(iii)低い極性不純物含量を有する再結晶化されたラキニモドナトリウムの混合物を製造できる方法を提供する。

【0170】

本発明により提供されるラキニモドナトリウムの混合物は、改良された再結晶化方法によって提供される。

【0171】

<改良された再結晶化方法>

本発明の再結晶化方法により製造されるラキニモドナトリウムは、米国特許第7,884,208号に開示されたラキニモドナトリウムを凌駕する改善された純度および望ましい密度プロファイル、並びに米国特許第7,884,208号を凌駕する改善された結晶特性、特により小さい粒子を有している。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 7 2 】

本発明の改変された再結晶化方法は、予期に反して、米国特許第 7, 884, 208 号に開示された方法により達成されのと異なる再結晶条件を生じ、従って異なる生成物を生じる。詳細には、水溶液を 1.7 ~ 1.8 倍に濃縮すると、予期に反して、低下したレベルの不純物、改善された結晶特性を有し、またラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 90 % 以上が 40  $\mu$  以下のサイズを有し、または結晶性ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 50 % 以上が 15  $\mu$  以下のサイズを有し、またラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 10 % 以上が 5  $\mu$  以下のサイズを有する結晶性ラキニモドナトリウム粒子を生じる。

## 【 0 1 7 3 】

如何なる特定の理論にも拘束されるものではないが、結晶化に影響する重要な因子は、結晶化溶液の初期濃度である。溶液の濃度の慎重な制御は、濃縮工程の終了に先立って、結晶化の自発的な開始を容易にすることができる。本発明の方法は、アセトンを添加する前に、自発的な結晶化を開始することができる。

10

## 【 0 1 7 4 】

水溶液を濃縮して、ラキニモドナトリウム 1 g 当たり約 1.7 ~ 1.8 mL の水を含有する濃縮溶液を形成することが、本発明の重要な側面である。

## 【 0 1 7 5 】

< 結晶性ラキニモドナトリウムの改良された混合物 >

米国特許第 7, 884, 208 号は、大きな粒子に伴う利点を教示している。詳細に言えば、米国特許第 7, 884, 208 号は、ラキニモドナトリウムのより大きな粒子は、医薬組成物を製造するときには「より加工性が良く」、またより小さな粒子は、加工を妨害し得る粉塵様の性質を伴うことが多く、また時には製造を妨げる可能性のある流動性の問題が伴う。更に、米国特許第 7, 884, 208 号は、化学的安定性は、より小さい粒子サイズから生じる表面積の増大によって減少することを示している (Felmeister, A. Chpt 88, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15<sup>th</sup> Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1975))。

20

## 【 0 1 7 6 】

しかし、本発明は予期に反して、(i) ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 90 % 以上が 40  $\mu$  以下のサイズを有し、(ii) 結晶性ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 50 % 以上が 15  $\mu$  以下のサイズを有し、(iii) ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 10 % 以上が 5  $\mu$  以下のサイズを有する、ラキニモドナトリウムの改善された混合物を達成した。

30

## 【 0 1 7 7 】

ラキニモドは高度に強力な API として等級付けされており、特別な注意、並びに材料が作業者および環境と接触するのを回避することが要求されている。ラキニモドは最も高い効力比を有するものとして格付けされており、これは 8 時間の時間加重平均 (TWA) として、0.01 mg / 日または < 1  $\mu$  g / m<sup>3</sup> 未満の操作および製造の際に推奨される許容可能な一日摂取量 (ADI) に対応している。効力の高い化合物には、工学、管理および手順の何れかに関連した制御が伴い、これは望ましいレベルの作業者保護を与える。例えば、効力の高い化合物は、ヒトの介入または手動操作を必要としないかもしれない (Bruce D. Naumann, Control Banding In The Pharmaceutical Industry, <http://www.aioh.org.au/downloads/documents/ControlBandingBNaumann.pdf>)。

40

## 【 0 1 7 8 】

重要なことは、本発明の混合物が粉碎されたものでも未粉碎のものであってもよいが、本発明は粉碎走査の必要なく達成されることである。

## 【 0 1 7 9 】

本発明のラキニモドナトリウムの混合物は、大きな粒子を有する混合物に付随する潜在的な問題を克服する。処理および製造に関して、本発明の小さいサイズのラキニモドナトリウム粒子は、臼挽きおよび粉碎の工程を省略する可能性がある。米国特許第 7, 884, 208 号は、医薬組成物中の小さい粒子に伴う問題があるという当該技術における理解

50



を反映したが、しかし本発明のラキニモドナトリウムは、安定性、処理または製造に関連した問題を有していない。

【0180】

粉碎は、追加の薬物処理工程を導入する欠点を越えて、薬物物質に対してそれ自身の一組の問題を導入する。例えば、臼挽きはAPIの結晶構造において、不純物、新たな多形、非晶質区画、粒子形態学に対する他の変化、凝集における差異、増大した可溶性、水分レベルの変化、および圧縮性における変化を導入する可能性がある (Hausner, “The Role of Particle Size in the Development of Generic Products” 2003)。その結果、粉碎は薬物物質の薬効および安全性に影響し得る。粉碎の幾つかの欠点は、マクロ結晶性ニトロフアントインに比較して、微結晶ニトロフアントインから生じる副作用によって示される (Brumfitt, W. and J. M. T. Hamilton-Miller, J. Antimicrobial Chemotherapy 42:363:371 (1998))。

10

【0181】

従って、臼挽きまたは篩いのような追加のプロセスの非効率を回避するために、大きな粒子を含まない薬剤物質を製造するのが有利である。本発明のラキニモドナトリウムは、臼挽きに関連した安全性の問題および追加の問題を回避する小さい粒子サイズを有するラキニモドナトリウム粒子の混合物を提供する。

【0182】

製剤プロセスの際のもう一つの関心事は、薬物含量の均一性を維持することである。ラキニモドの場合、ラキニモドの単位投与量は、薬物製品、例えば錠剤またはカプセルの全重量に比較して極めて低い。例えば、典型的な製剤は、カプセル中に少量、例えば0.3、0.6または1.2 mgのラキニモドしか含有せず、総重量は200 mgを超えるかもしれない。このように、流動性、分離、均一性、または乏しい均一な分布によるラキニモドの量における小さな変動が、望ましい量、例えば0.3、0.6または1.2 mgからの大きなパーセントの偏位を生じる可能性がある。本発明のラキニモドナトリウムの混合物は、カプセル中のラキニモドの量において、高度に均一な含量および最小の変動を提供する。

20

【表 1】

表1. ラキニモドブレンドの均一性(UoB)および充填されたカプセルの含量の均一性(UoC)

バッチ	UoB AVG	UoB RSD	UoC	UoC AV
a	99.5	1.67	99.3	4.5
b	100.6	0.61	98.7	2.7
c	102.6	1.10	99.9	2.2
d	97.3	0.90	99.4	4.7
e	101.3	1.02	100.6	2.4
f	101.3	1.02	100.8	3.6
g	97.4	0.85	96.4	5.9
h	101.6	1.08	98.6	2.8
i	98.5	0.71	94.2	8.6
j (0.3mg)	101.2	0.66	96.9	8.7
k	101.2	0.66	94.6	7.1
l	97.1	1.35	96.8	5
m	95.3	0.88	98.6	3.5
n	98.6	0.91	101.4	5.2
o	97.1	0.59	96.6	5.7
p	98.8	0.58	98.4	5.3
q	98.2	0.54	98.5	4.3
r	97.2	0.96	100.7	2.4
s	102.2	1.20	100.2	4.6
t	102.9	1.82	98.4	3.3
u	103.6	1.01	99.7	4.4
v	97.9	0.5	98.5	1.4
w	98.7	0.5	99.2	1.6
xA	95.3	0.7	94.2	12.1
xB				
y	97.1	1.2	98	
z1 (0.6mg)	99.8	1.8	97.4	2.2
z2 (0.6mg)	99.8	1.8	97.4	2.2

UoB:ブレンドの均一性、RSDはカプセルに充填する前の均一性を記述する;UoC:充填されたカプセルの含量の均一性、AVは均一性に対するRSDに関連する許容値である

## 【0183】

ラキニモド粒子の形状の均一性もまた、形状の均一性欠如は薬物の密度に変動を生じて薬物形成、例えばカプセルまたは錠剤形成の際に問題を生じる可能性があるので、製剤の際の重要な関心事である。臼挽き動作は、粒子形状に変化をもたらす得ることが知られている。

## 【0184】

減少した粒子サイズは、より迅速な溶解プロファイルを生じることが知られている。小さい粒子の溶解速度は、薬物のより大きな表面積が液体媒質と接触するので、通常は大きい粒子の溶解速度よりも早い。溶解速度の低い薬物を製剤するときは、溶解を増大させるために粒子サイズを低下させて、胃腸管内または口腔内での迅速な吸収を促進するのが望ましい。

## 【0185】

薬物が溶解速度に関連して認識された問題をもたない場合、粒子サイズの減少は推奨され得ないし、有害でもあり得る。例えば米国特許第8,178,127号および第7,989,473号において述べたように、ラキニモドナトリウムは分解を受けやすい。

## 【0186】

予期に反して、小さい粒子サイズに関連した既知の欠点にも拘わらず、(i)ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の90%以上が40 $\mu$ 以下のサイズを有し、(ii)結晶性

ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の50%以上が15 $\mu$ 以下のサイズを有し、(i i i) ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の10%以上が5 $\mu$ 以下のサイズを有する結晶性ラキニモドナトリウム粒子の混合物から、改善された薬剤物質および薬剤製品が得られることが分かった

従って、本発明の再結晶化プロセスの利点は、結晶性ラキニモドナトリウムの得られる混合物は、小さい粒子サイズを有する粒子を有しており、これは高い均一性およびカプセル、錠剤および他の薬剤製品中でのAPIの分布に関する均質性に関連している。小さい粒子サイズを有するラキニモドナトリウム結晶は、追加の臼挽き工程の必要性を省略または低減することができる。本発明のラキニモドナトリウムの小さい粒子サイズは、望ましい純度または密度プロファイルを犠牲にすることなく、または事前の臼挽き走査を櫃よとすることなく達成される。

10

#### 【0187】

本発明のもう一つの利点は、ラキニモドナトリウム結晶が、米国特許第6,077,851号のスラリー対スラリープロセス(slurry to slurry process)により製造されたラキニモドナトリウム結晶よりも高い密度を有することである。低いタップ密度は、圧縮性、加圧下に容積を減少する粉末の能力、および適合性、一定の強度または硬さの錠剤に圧縮される粉末の能力のような、薬剤物質または薬剤製品における一定の評価された品質に対する呪いである。低いタップ密度を備えた結晶はm他、乏しい流動性を有することが知られており、これは完成された投与量形態、特に錠剤における含量の均一性欠如をもたらす(Rudnic et al. Chpt. 45, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD. (2000))。含量の均一性は、強力な薬剤物質、例えばラキニモドナトリウムを含有する医薬組成物にとって特に重要である。

20

#### 【0188】

米国特許第6,077,851号のスラリー対スラリープロセスに比較して、本発明はまた、粒子の低い凝集を示し、加えて、許容可能な密度および低レベルの不純物を備えた粒子を提供する。図5～図8に示すように、米国特許第6,077,851号に記載の方法から得られる粗製ラキニモドは、本発明(図7および図8)の低率の凝集物に比較して高率の凝集物を有する(図5および図6)。

30

#### 【0189】

本発明のもう一つの利点は、本発明の方法が、望ましい結晶特性を犠牲にすることなく、環境に優しいことである。詳細には、主要な溶媒としての水の使用により、本発明は環境に対する優しさ、および特に粒子サイズ分布に関して、米国特許第7,884,208号を凌駕する改善された結晶特性の両方を達成する。

#### 【0190】

<用語>

ここで用いるとき、下記の用語の各々は、別途述べない限り以下に記載の定義を有する。

#### 【0191】

ここで用いるとき、「ラキニモド」とは、ラキニモド酸、またはラキニモドナトリウムを含むその医薬的に許容可能な塩を意味する。

40

#### 【0192】

ここで用いるとき、「ラキニモド酸」とは、N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-5-クロロ-1-メチル-2-オキソキノリン-3-カルボキサミドであり、その化学登録番号は248281-84-7である。「ラキニモドナトリウム」とは、ラキニモド酸のナトリウム塩である。

#### 【0193】

ここで用いるとき、D(0.1)は、ミクロン単位での粒子サイズであり、それ以下において粒子集団の10容量%の分布が見られる粒子サイズである。

50

## 【 0 1 9 4 】

ここで用いるとき、D ( 0 . 5 ) は、ミクロン単位での粒子サイズであり、それ以下において粒子集団の 5 0 容量 % の分布が見られる粒子サイズである。

## 【 0 1 9 5 】

ここで用いるとき、D ( 0 . 9 ) は、ミクロン単位での粒子サイズであり、それ以下において粒子集団の 9 0 容量 % の分布が見られる粒子サイズである。

## 【 0 1 9 6 】

ここで用いるとき、「結晶特性」には、粒子サイズ分布、バルク密度およびタップ密度が含まれる。

## 【 0 1 9 7 】

ここで用いるとき「薬剤物質」とは、薬剤製品中の、または薬剤製品中で使用するための活性成分を意味し、これは病気の診断、治癒、緩和、治療、または予防において薬理的活性または他の直接的な影響を与え、または人間もしくは動物の身体における構造もしくはは何らかの機能に影響するものである。

## 【 0 1 9 8 】

ここで用いるとき、「薬剤製品」とは、薬剤物質並びに少なくとも一つの医薬的に許容可能な担体を含む製剤化または完成された剤形を言う。

## 【 0 1 9 9 】

ここで用いるとき、化学的成分「フリー」の組成物とは、該組成物が、前記化学的成分を前記組成物から分離することにより前記組成物を精製しようとする積極的行動の後に、(たとえ含んでいるとしても)避けられない量の化学的成分のみを含んでいることを意味する。

## 【 0 2 0 0 】

例えば、アルカリ化剤「フリー」の組成物とは、アルカリ化剤が、存在しているとしても、重量で該組成物のマイナー成分であることを意味する。好ましくは、組成物はある成分が「フリー」であると言うとき、該組成物は、0 . 1 重量 %、0 . 0 5 重量 %、0 . 0 2 重量 %、または 0 . 0 1 重量 % 未満の当該成分を含んでいる。

## 【 0 2 0 1 】

ここで用いるとき、「単離された」化合物とは、単離の積極的行為に従って粗製反応混合物から単離された化合物である。単離の行為には、粗製反応混合物の他の既知成分から、幾らかの不純物、未知の副生成物、および残存するのが許容された前記粗製反応混合物の他の既知成分の残留量と共に、当該化合物を分離することが含まれる。精製は、単離の積極的行為の一例である。

## 【 0 2 0 2 】

ここで用いるとき、「安定性試験」とは、薬剤製品がその指定された貯蔵寿命期間に亘ってどの程度劣化するかを見るために、特定の時間隔および種々の環境条件(例えば温度および湿度)で行われる試験を言う。この試験の特定の条件および時間は、前記薬物がその貯蔵寿命期間に亘って遭遇すると思われる条件を促進させるようなものである。例えば、完成された医薬のための安定性試験の詳細な要件は、その全体の内容を本明細書の一部として援用する 2 1 C . F . R § 2 1 1 . 1 6 6 に成文化されている。

## 【 0 2 0 3 】

ここで用いるとき、「溶解速度」は、米国薬局方 < 7 1 1 > に指示されるように、3 0 分で溶解される薬剤物質の量に基づいて決定される。

## 【 0 2 0 4 】

ここで用いるとき、「大気圧」とは、約 1 気圧の圧力を言う。

## 【 0 2 0 5 】

ここで用いるとき、「周囲温度」とは、約 2 0 ~ 約 3 0 の温度を言う。

## 【 0 2 0 6 】

ここで用いるとき、数値またはその範囲に関して「約」とは、記載または権利請求された数値または範囲の ± 1 0 % を意味する。

10

20

30

40

50

## 【0207】

ここで用いるとき、数値またはその範囲に関して「ほぼ」とは、記載または権利請求された数値または範囲の $\pm 5\%$ を意味する。

## 【0208】

ここで用いるとき、本発明による組成物に関して「安定な医薬組成物」の用語は、貯蔵の際に、活性な医薬成分の物理的安定性／一体性および／または化学的安定性／一体性を保存する組成物を言う。更に、「安定な医薬組成物」は、時間ゼロにおける分解生成物のレベルに比較して、その分解生成物のレベルが $40 / 75\% RH$ で6月後に $5\%$ を超えない、または $55 / 75\% RH$ で2週間後に $3\%$ を超えないことを特徴とする。

## 【0209】

ここで用いるとき、「治療する」および「治療」とは、例えば、疾患、障害もしくは状態のの障害、退行または静止を誘導すること、または疾患、障害もしくは状態の症状を「寛解させ」もしくは「緩和する」ことを包含するものである。ここで用いる状況もしくは状態を「寛解させ」もしくは「緩和する」とは、当該状況もしくは状態の症状を軽減または減少させることを意味するべきである。ここで用いるとき、被験者における疾患の進行または疾患の合併の「障害」とは、被験者における疾患の進行および／または疾患の合併を防止または低減することを意味する。

## 【0210】

「被験者に投与する」とは、状態、例えば病理学的状態に関連した徴候を解除、治癒または低減するために、患者に対して医薬、薬物または治療薬を与え、投薬し、または塗布することを意味する。

## 【0211】

本発明の薬剤物質、例えばラキニモドナトリウムは、従来の医薬実務に一致して、意図した投与形態に関して適切に選択された適切な医薬的希釈液、増量剤、賦形剤、または担体（ここでは医薬的に許容可能な担体と総称する）との混合物で投与されてよい。この単位は、経口投与、直腸内投与、局所的投与、静脈内投与、または直接注射もしくは非経口投与に適した形態であろう。当該化合物は、単独で、または医薬的に許容可能な担体と混合して投与することができる。

## 【0212】

この担体は固体もしくは液体であることができ、また担体のタイプは、一般には使用される投与のタイプに基づいて選択される。活性な薬剤は、錠剤またはカプセル、リボソームの形態で、凝集した粉末として、または液状形態で同時投与することができる。適切な固体担体の例には、乳糖、蔗糖、ゼラチン、および寒天が含まれる。カプセルまたは錠剤は、容易に製剤化することができ、また飲み込みまたは咀嚼が容易になように製造できる；他の固体形態には顆粒、およびバルク粉末が含まれる。

## 【0213】

カプセルまたは錠剤は、適切なバインダ、滑沢剤、崩壊剤、希釈液、着色剤、香料、流動性誘導剤、および溶融剤を含有してよい。例えば、錠剤またはカプセルの単位投与量形態での経口投与のために、活性薬物成分は、経口で非毒性の医薬的に許容可能な不活性担体、例えば乳糖、ゼラチン、寒天、澱粉蔗糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、およびソルビトール等と組み合わせることができる。

## 【0214】

適切なバインダには、澱粉、ゼラチン、天然の糖（例えばグルコースまたは - ラクトース）、コーン甘味料、天然および合成のガム（例えばアカシア、トラガカンズ、またはアルギン酸ナトリウム）、ポビドン、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、およびワックス等が含まれる。

## 【0215】

これら投与量形態に使用される滑沢剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリ

10

20

30

40

50

ウム、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム、およびタルク等が含まれる。

【0216】

崩壊剤には、限定するものではないが、澱粉、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム、クロスカルメロースナトリウム、およびグリコール酸澱粉ナトリウム等が含まれる。

【0217】

本発明の経口投与形態を製剤化するために使用してよい技術、医薬的に許容可能な担体および賦形剤の特有的例が、例えば米国特許出願公開第2005/0192315号、PCT国際出願公開第WO・2005/074899号、第WO・2007/047863号、および第WO・2007/146248号、並びに米国特許第7,589,208号に記載されている。例えば、本発明の経口投与形態は、アルカリ反応性成分を含有してよく、該成分の量は、8を超えるpHを維持するために、好ましくは当該製剤の約1~20重量%である。

【0218】

本発明において有用な投与量形態を製造するための技術および組成物は、以下の参考文献に記載されている：7現代の薬学第9章および第10章（Banker & Rhodes, Editors, 1979）；医薬の剤形：錠剤（Lieberman et al., 1981）；Ansel, 医薬剤形への案内、第2版（1976）；レミングトンの薬学（Remington's Pharmaceutical Sciences）第17版（Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985）；薬学における進歩（David Ganderton, Trevor Jones 編, 1992）；薬学における進歩（Advances in Pharmaceutical Sciences）第7巻（David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity 編, 1995）；医薬剤形のための水性ポリマーコーティング（薬物および薬学, シリーズ36（James McGinity 編, 1989））；医薬の粒状担体：治療適用：薬物および薬学, 第61巻（Alain Rolland 編, 1993）；胃腸管への薬物送達（生物学におけるエリスホードブック。医薬技術におけるシリーズ；J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson 編）；現代の薬物および薬学, 第40巻（Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes 編）。上記刊行物の全てを、本明細書の一部として本願に援用する。適切な液体剤形の例には、水、医薬的に許容可能な脂肪および油、アルコールまたは他の有機溶媒（エステルを含む）中の溶液または懸濁液、エマルジョン、シロップもしくはエリキシル、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成された溶液および/または懸濁液、およびは峰性顆粒から再構成された発泡性製剤が含まれる。このような液体剤形は、例えば、適切な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁剤、希釈液、甘味剤、増粘剤、および溶融剤が含まれてよい。

【0219】

経口剤形は任意に、香料、および着色剤を含んでいる。非経口剤形および静脈内剤形はまた、それらを注射または選択された送達システムのタイプに適合させるために、ミネラルおよび他の材料を含有してよい。

【0220】

本発明の方法に用いられる化合物は、小さな単層小胞、大きな単層小胞、および多層小胞のようなリポソーム送達系で投与されてもよい。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンのような種々のリン脂質から形成することができる。

【0221】

本発明の方法で使用される化合物はまた、ターゲッティング可能な薬物担体またはプロドラッグとしての可溶性ポリマーに結合されてよい。このようなポリマーには、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミド-フェノール、またはバルミトイル残基で置換

10

20

30

40

50

されたポリエチレンオキシド - ポリリジンが含まれる。更に、該化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用な生分解性ポリマー類、例えばポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸およびポリグリコール酸の共重合体、ポリ - カルロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリ汗タール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋もしくは両親媒性ブロック共重合体に結合されてよい。

#### 【0222】

液体剤形での経口投与のために、経口薬物成分は、何れかの経口で非毒性の医薬的に許容可能な不活性担体、例えばエタノール、グリセロール、および水等と組み合わせられる。適切な液体剤形の例には、水、医薬的に許容可能な脂肪および油、アルコールまたは他の有機溶媒（エステルを含む）中の溶液または懸濁液、エマルジョン、シロップもしくはエリキシル、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成された溶液および/または懸濁液、および発泡性顆粒から再構成された発泡性製剤が含まれる。このような液体剤形は、例えば、適切な溶媒、保存剤、乳化剤、懸濁剤、希釈液、甘味剤、増粘剤、および溶融剤が含まれてよい。

10

#### 【0223】

経口投与のための液体剤形は、患者の許容性を増大させるために着色剤および香味料を含有することができる。一般に、水、適切な油、塩水、水性デキストロース（グルコース）、および関連の糖溶液、およびグリコール（例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール）は、非経口溶液のための適切な担体である。非経口投与のための溶液は、好ましくは活性成分の水溶性塩、適切な安定剤、および必要であれば緩衝剤物質を含有している。亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸のような抗酸化剤は、単独または組み合わせにおいて適切な安定化剤である。また、クエン酸およびその塩、並びにEDTAナトリウムも使用される。加えて、非経口溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチル - もしくはプロピル - パラベン、およびクロロブタノールのような保存剤を含有することができる。適切な医薬担体は、この分野の標準的な参照テキストであるレミングトンの薬学（Mac k P u b l i s h i n g C o m p a n y）に記載されている。

20

#### 【0224】

本発明の薬剤物質、例えばラキニモドナトリウムは、ここに詳述するものを含む種々の形態で投与されてよい。該化合物での治療は、併用療法または補助療法の成分であってもよい。即ち、該薬物を必要とする被験者または患者は、1以上の当該化合物と組み合わせる病気のためのもう一つの薬物で治療され、または該薬物が与えられる。この併用療法は逐次的療法であることができ、ここでは患者が最初に一つの薬物で治療され、次いで他の薬物または二つの薬物が同時に与えられる。用いる剤形に応じて、これらは同じ経路で独立に投与することができ、または2以上の異なる投与経路で投与することができる。

30

#### 【0225】

ゼラチンカプセルは、活性成分化合物、並びに乳糖、澱粉、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸等のような粉末担体を含有してよい。圧縮錠剤を製造するために、同様の希釈液を使用することができる。錠剤およびカプセルの両方が即時放出製品として製造でき、または数時間にわたる医薬の連続的放出を与える持続放出製品として製造できる。圧縮された錠剤は、不快な味覚をマスクし、また大気から錠剤を保護するために、糖衣コーティングまたはフィルムコーティングされ、または胃腸管内での選択的な崩壊のためにエンテリックコートされる。

40

#### 【0226】

本発明の方法で使用される化合物は、適切な鼻内媒体の使用を介して鼻内形態で投与されてよく、または当業者に周知の経皮スキンパッチ形態のものを使用して経皮経路を介して投与されてもよい。経皮送達系の形態で投与するために、適量投与は、療法の全体を通して一般的に間欠的ではなく、連続的である。

#### 【0227】

非経口および静脈内の剤形はまた、それを選択された注射または送達系のタイプに適合

50

させるために、ミネラルおよび他の材料を含有してよい。

【0228】

本発明の方法で用いる化合物の投与量単位は、単一の化合物またはその追加の抗菌剤との混合物であってよい。当該化合物は、錠剤、カプセル、丸薬、粉末、顆粒、エリキシル、チンキ、懸濁液、シロップ、およびエマルジョンのような経口剤形として投与することができる。該化合物はまた、静脈内（ボラスまたは輸液）、腹腔内、皮下、または筋肉内の形態で投与されてよく、または例えば注射、局所塗布または他の方法により、全て医薬分野の当業者に周知の投与形態を用いて、感染部位に直接導入されてよい。

【0229】

ミリグラムで測定されるラキニモドの「用量」または「投与量単位」とは、製剤の形態にかかわらず、製剤中に存在するラキニモド酸のミリグラム数を言う。投与量単位は、単一の化合物またはその化合物の混合物を含んでよい。投与量単位は、錠剤、カプセル、丸薬、粉末、および顆粒のような経口剤形のために調製することができる。例えば、ラキニモドの「投与量」または「投与量単位」は、0.3、0.6、または1.2 mgであってよい。

10

【0230】

ここで用いるとき、「医薬的に許容可能」な成分とは、過度に有害な副作用（毒性、刺激、およびアレルギー反応）を伴うことなく、合理的な利益／リスク比に釣り合った、ヒトおよび／または動物と共に使用するために適したものである。

【0231】

20

ここで用いるとき、「医薬的に許容可能な担体」とは、過度に有害な副作用（毒性、刺激、およびアレルギー反応）を伴うことなく、合理的な利益／リスク比に釣り合った、ヒトおよび／または動物について使用するために適した担体または賦形剤を言う。それは、本化合物を被験者に送達するための、医薬的に許容可能な溶媒、懸濁剤、または媒体であることができる。該担体は液体または固体であってよく、計画された投与方法を念頭において選択される。「医薬的に許容可能な担体」には「充填剤」が含まれ、これは錠剤またはカプセルのサイズを充填し、製造を実際的にし、消費者が使用するのを便利にする。充填剤は、バルク容積を増大することによって、最終製品が患者の取扱いに適した容積を有することを可能にする。「医薬的に許容可能なキャリア」は「滑沢剤」をも含むものであり、これは成分が一緒に凝集するのを防止し、また成分が打錠機またはカプセル充填機に粘着するのを防止する。滑沢剤はまた、固体と型壁の間に低い摩擦を伴って、錠剤を形成および排出できることを保証する。「医薬的に許容可能な担体」にはまた、乳糖、ゼラチン、寒天、澱粉、メチルセルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール、および微結晶セルロース等が含まれる。リボソームもまた、医薬的に許容可能な担体である。

30

【0232】

パラメータ範囲が与えられた場合は、該範囲内の全ての整数、およびその10分の1および100分の1もまた、本発明によって与えられるものである。例えば、「0.15～0.35%」は、0.15%、0.16%、0.17%等々、0.35%までを含むものである。

40

【0233】

本発明はまた、不純物を含めて、ここに開示される化合物に現れる原子の全ての同位体を含むものである。同位体には、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子が含まれる。限定するものではなく一般的な例として、水素の同位体には、三重水素および重水素が含まれる。炭素の同位体には、C-13およびC-14が含まれる。

【0234】

ここで用いるとき、サンプル中の化合物の存在についてのスクリーニングまたは試験に用いる分析方法について、「検出限界」とは、それより下では、使用する分析方法によってサンプル中の当該化合物が検出できない閾値である。ラキニモドを含有するサンプル中の不純物を検出するための所定のHPLC方法の検出限界は、当該方法および検出される

50



1以上の不純物に基づいて変化する可能性がある。例えば、5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(MCQCA)を検出するための典型的なHPLC法の検出限界は0.03%であり、また5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチル(MCQME)、5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン(MCQ)、5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル(MCQEE)および未知の不純物を検出するための所定方法の検出限界は0.02%である。

【0235】

ここで用いるとき、サンプル中の化合物の存在についてのスクリーニングおよび試験で使用する分析方法について、「定量限界」とは、それよりも下ではサンプル中の当該化合物を、使用する分析方法によっては定量できない閾値である。ラキニモドを含有するサンプル中の不従物を検出するための所定のHPLC法の定量限界は、検出される1以上の不純物に基づいて変化する可能性がある。

10

【0236】

ここで用いるとき、「密度」は、単位体積当たりの物質の質量として定義される測定値である。

【0237】

ここで用いるとき、「バルク密度」または「BD」とは、圧縮されていない疎な物質の密度測定値を言い、ここでの物質の体積は粒子の間にトラップされた空気を含んでいる。

20

【0238】

ここで用いるとき、「タップ密度」または「TD」とは、タッピングまたは振動させて粒子の間にトラップされる空気を除去または最小化することにより、物質の体積を最小化した物質の密度測定値を言う。

【0239】

ここで用いるとき、「急速攪拌」とは、容器の壁上に溶媒を跳ね掛ける攪拌を言う。

【0240】

ここで用いるとき、「ブレンド均一性」とは、薬剤製品をカプセル化、錠剤化、または他の最終仕上げの前の、ラキニモドナトリウム粒子を含むブレンドまたは顆粒化の均一性を言い、一つのサンプルまたは2以上のサンプルの平均を表すことができる。ブレンド均一性は、例えば、最終ブレンドの各バッチの上層、中層、および下層を代表する10個のサンプルを取り、HPLC試験を行ってこれらサンプル中における活性成分の量を測定し、各サンプル中の活性成分の量をラベル表示された活性成分の量と比較することにより測定されてよい。標準偏差および相対的標準偏差は、各サンプルにおいて、薬剤物質のラベル表示された量のパーセンテージとして表された、試験されたサンプルの個々の量に基づいて決定することができる。

30

【0241】

ここで用いるとき、「含量均一性」とは、製剤化後の投与量形態、例えばカプセルまたはタブレットの間でのラキニモドナトリウム含量の均一性を言う。ここに記載した医薬組成物の含量均一性による投与量単位の均一性は、U.S.薬局方<905>許容値および範囲(特定されたものとして);  $L_1 = 15.0$  および  $L_2 = 25.0$  を満たす。含量均一性は、例えば、米国薬局方によって示されるようにして測定されてよく、これには、1) 10個の錠剤(または他の薬剤製品の投与量形態)を試験して、活性含量の相対的標準偏差(ASD)が0.6%以下であり、また85~115%の外にある値は存在しないことを確かめること; および2) 更に20個以上の錠剤(または薬剤製品の他の投与量形態)を試験して、全ての30個の全てについてのRSDが7.8%以下であり、1つ以下の値が85~115%の外にあり、また述べられた含量の75~125%の外にある値は存在しないことを確かめることが含まれる。

40

【0242】

ここで用いるとき、「残留溶媒」には、エタノール、n-ヘプタン、n-オクタン、メ

50

タノール、アセトン、ジオキサン、およびジメチルホルムアミドが含まれる。残留溶媒は、例えば、活性成分／賦形剤における残留溶媒レベルの製造業者の陳述、および U . S . 薬局方 < 4 6 7 > オプション 2 の通りの計算に基づいて決定されてよく、製品は U S P < 4 7 6 > 残留溶媒限界基準に合致している。試験は必ずしも必要とされない。

【 0 2 4 3 】

ここで用いる「 N M T 」は、以下を意味する

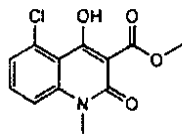
ここで用いる「 L T 」は、未満を意味する。

【 0 2 4 4 】

ここで用いる「 M C Q M E 」は、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチルを意味する。M C Q M E は、U . S . 特許番号 7 , 5 6 0 , 5 5 7、および O r g . C h e m . , 2 0 0 6 , 7 1 , 1 6 5 8 ~ 1 6 6 7 に開示されており、その内容を本明細書の一部として本願に援用する。M C Q M E は下記の構造を有する：

10

【 化 9 】

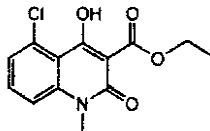


【 0 2 4 5 】

ここで用いるとき、「 M C Q E E 」は、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチルを意味する。M C Q E E は、U . S . 特許番号 7 , 5 6 0 , 5 5 7 に開示されており、その内容を、本明細書の一部として本願に援用する。M C Q E E は下記の構造を有する：

20

【 化 1 0 】

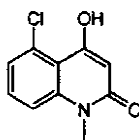


30

【 0 2 4 6 】

ここで用いるとき、「 M C Q 」は、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 ( 1 H ) - オンを意味する。M C Q は米国特許番号 7 , 5 6 0 , 5 5 7、および J . O r g . C h e m . , 2 0 0 6 7 1 , 1 6 5 8 ~ 1 6 6 7 に開示されており、その内容を本明細書の一部として本願に援用する。M C Q は下記の構造を有する：

【 化 1 1 】

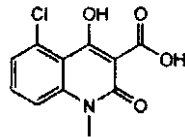


40

【 0 2 4 7 】

ここで用いる「 M C Q C A 」は、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸を意味する。M C Q C A は、U . S . 特許番号 7 , 5 6 0 , 5 5 7、および J . O r g . C h e m . , 2 0 0 6 , 7 1 , 1 6 5 8 ~ 1 6 6 7 に開示されており、その内容を本明細書の一部として本願に援用する。M C Q C A は下記の構造を有する：

## 【化 1 2】

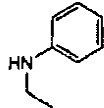


## 【0 2 4 8】

ここで用いる「NEA」は、N - エチルアニリンを意味する。NEAは、U . S . 特許番号 7 , 5 6 0 , 5 5 7 に開示されており、その内容を本明細書の一部として本願に援用する。NEAは下記の構造を有する：

10

## 【化 1 3】

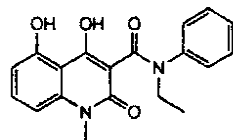


## 【0 2 4 9】

ここで用いるとき、「5 - HLAQ」は、N - エチル - 4 , 5 - ジヒドロキシ 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドを意味する。5 - HLAQは、PCT国際出願番号 PCT / US 13 / 26476、およびU . S . 出願公開番号 2013 / 0217724 A1 に開示されており、それらの内容を本明細書の一部として本願に援用する。5 - HLAQは下記の構造を有する：

20

## 【化 1 4】

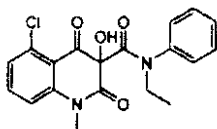


## 【0 2 5 0】

ここで用いる「3 - HLAQ」は、5 - クロロ - N - エチル - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ N - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドを意味する。3 - HLAQは、PCT国際出願番号 PCT / US 2008 / 013890、およびU . S . 特許番号 8 , 178 , 127 B2 に開示されており、それらの内容を本明細書の一部として本願に援用する。3 - HLAQは下記の構造を有する：

30

## 【化 1 5】

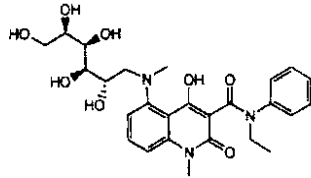


40

## 【0 2 5 1】

ここで用いる「MEG - LAQ」は、N - エチル - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 5 - (メチル (2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドを意味する。MEG - LAQは、U . S . 出願公開番号 US 2013 / 0345256 A1 に開示されており、それらの内容を本明細書の一部として本願に援用する。MEG - LAQは下記の構造を有する：

## 【化 1 6】

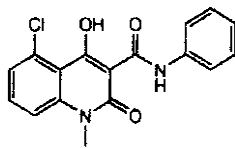


## 【 0 2 5 2】

ここで用いる「DELAQ」は、5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミドを意味する。DELAQは、PCT国際出願番号PCT/US2011/043391、およびU.S. 出願公開番号US 2012/0010239 A1に開示されており、それらの内容を本明細書の一部として本願に援用する。DELAQは下記の構造を有する：

10

## 【化 1 7】

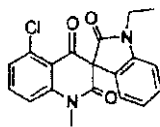


## 【 0 2 5 3】

ここで用いる「スピロ - LAQ」は、1 H , 3 H - スピロ [ 5 - クロロ - 1 - メチルキノリン - 2 , 4 - ジオン - 3 , 3 ' - [ 1 ] エチルインドリン - [ 2 ] - オン ] を意味する。スピロ - LAQは、PCT国際出願番号PCT/US2008/013890、およびU.S. 特許番号8,178,127 B2に開示されており、それらの内容を本明細書の一部として本願に援用する。スピロ - LAQは下記の構造を有する：

20

## 【化 1 8】

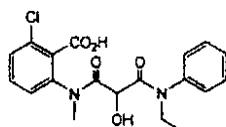


30

## 【 0 2 5 4】

ここで用いる「BH-3-HLAQ」は、2 - クロロ - 6 - ( 3 - ( エチル ( フェニル ) アミノ ) - 2 - ヒドロキシ - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド ) 安息香酸を意味する。BH-3-HLAQは下記の構造を有する：

## 【化 1 9】



40

## 【 0 2 5 5】

ここで用いるとき、「DMM」はマロン酸ジメチルを意味する。DMMは合成試薬であり、下記の構造を有する：

## 【化 2 0】



## 【 0 2 5 6】

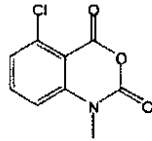
ここで用いる「DMS」は硫酸ジメチルを意味する。DMSは合成試薬である。

50

## 【0257】

ここで用いる「MCIA」は、5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 , 4 - ジオンを意味する。MCIAは下記の構造を有する：

## 【化21】



## 【0258】

ここで用いる「DMF」は、N , N - ジメチルホルムアミドを意味する。

## 【0259】

ここで用いる「LOD」は、乾燥時のロスの意味する。

## 【0260】

以下の商業的に入手可能な適切な品質の溶媒はまた、薬剤物質の試験のための分析標準としても使用される：エタノール、n - ヘプタン、n - オクタン、メタノール、アセトン、1 , 4 - ジオキサンおよびN , N - ジメチルホルムアミド ( DMF )。マロン酸ジメチルのための分析標準のID番号および供給源は、S 4 6 9 5 5 9 9 ( Mer c k 社 ) であり、メチル硫酸ナトリウムはA 0 2 9 4 7 7 7 ( Arc o s 社 )、および1 3 C 2 - 硫酸ジメチルはP - 5 0 5 2 ( Hol l a n d Mor a n 社 ) である。

## 【0261】

ここに開示する何れかの範囲によって、該範囲内の全ての1 0 0 分の1、1 0 分の1および整数の単位量は、本発明の一部として特に開示されることを意味している。従って、例えば0 . 0 1 m g ~ 5 0 m g の記載は、0 . 0 2、0 . 0 3 ... 0 . 0 9 ; 0 . 1、0 . 2 ... 0 . 9 ; および1 , 2 ... 4 9 m g の単位量が本発明の実施形態として含まれることを意味する。

## 【0262】

不純物は、別途特定しない限り通常の薬局方の方法により測定される。

## 【0263】

ここで用いるとき、「アンチ溶媒」とは、室温 ( 2 0 ~ 2 5 ) において、ラキニモドナトリウムがその中で僅かに可溶性であるに過ぎず、非常に僅かにしか可溶性でなく、実際には不溶性であり、または不溶性である溶媒を言う。溶解度の用語は、米国薬局方X X Vに従って以下に定義される。

## 【表2】

用語	溶質1部のために必要とされる溶媒の部数
僅かに可溶性	100~1000
非常に僅かに可溶性	1000~10,000
実際的には不溶性	10,000以上
不溶性	10,000以上

## 【0264】

純粋でない結晶性化合物の生成は、通常は適切な溶媒または溶媒混合物からの再結晶化によって達成される ( V o g e l の実際的有機化学の教科書、第5版、L o n g m a n ・ S c i e n t i f i c & T e c h n i c a l , 1 9 8 9 )。この再結晶化プロセスは、一般には次の工程を含んでいる：a ) 純粋でない結晶性物質を、沸点近傍の適切な溶媒中に溶解させる；b ) 該熱溶液を、不溶性物質およびダストの粒子から濾過する；c ) 前記熱容積を冷却して、前記溶解された物質を晶出させる；d ) 該結晶を上清溶液から分離する ( I d )。しかしながら、標準の再結晶が技術には、U . S . 特許番号7 , 8 8 4 , 2 0 8 に教示されたようにラキニモドに適用したときは、低い収量が伴うか、または収量が

10

20

30

40

50

得られない。U.S.特許番号7,884,208の実施例2~7に示されるように、標準の再結晶化プロセスを使用してラキニモドナトリウムを再結晶化しようとする試みは、収量が得られたとしても低い収量しかもたらさなかった。U.S.特許番号7,884,208のプロセスは、ラキニモドナトリウムが実際的に不溶性であるアンチ溶媒を使用することにより、ラキニモドナトリウムを再結晶化させることに伴う困難を克服するものである。加えて、U.S.特許番号7,884,208のプロセスは、アンチ溶媒を添加する前に、ラキニモドナトリウム水溶液を濃縮する。本発明のプロセスは、U.S.特許番号7,884,208のプロセスに対する改良である。

#### 【0265】

本発明は、以下の実験の詳細および実施例を参照することによってより良く理解されるであろうが、当業者は、詳述された特定の実験が、後述する特許請求の範囲においてより完全に記述される本発明の単なる例示であることを容易に理解するであろう。

#### 【実験の詳細】

#### 【0266】

##### < 粉末密度の決定 >

##### ・ バルク密度

1. 粉末を混合する；
2. 0.01 g 感度の天秤上で、50 mL の空のシリンダの風袋を秤量する；
3. 前記粉末を、圧縮することなく、約45°の角度で保持されている前記シリンダに移し、40~50 mL のタッピングしない見かけの体積を達成する；
4. 前記体積を読取りのために平坦にするために、前記サインブルを含んだシリンダを鋭い動きにより垂直位置に移動させる；
5. 見かけの体積 ( $V_a$ ) を、最も近い目盛付きユニットで読む；
6. サンプルと共にシリンダを秤量する (天秤はサンプル重量  $M$  を与える)；
7. 以下の式： $BD = M / V_a$  に従って、g/mLでのバルク密度を計算する；
8. 工程1~7を再度実行し、2回の平均を報告する。

#### 【0267】

##### ・ タップ密度

1. バルク密度を計算するために用いた同じシリンダを、カンタクロム社製デュアル自動タップ計測器 (Quantachrome Dual Autotap instrument) の中に配置する；
2. 1250回のタッピングを行う；
3. タッピングされた容積 ( $V_f$ ) を、最も近い目盛付ユニットで読み取る；
4. g/mLでんタップ密度を次式に従って計算する： $TD = M / V_f$ ；
5. 工程1~4を再度実施して、2回の平均データを報告する。

#### 【0268】

##### < 粒子サイズの決定 >：

粒子サイズ分布は、マスターサイザーSモデル (Malvern Laser Diffraction) を用いて、マルバーンレーザ回折 (Malvern Laser Diffraction) により測定された。レーザ回折は、光の回折角度が粒子サイズに逆比例するとの事実 に 依拠している。粒子の特性は、球の測定として測定され、解釈される (球は、一つの独特な数字によって記述できる唯一の形状である)。加えて、レーザ回折は、略体積に基づく粒子サイズ分布を計算して、粒子サイズの決定から粒子カウントを排除する。前記マスターサイザーSモデルは、単一の技術および単一の範囲設定を用いて粒子を測定する。D(0.1)は、その下方に集団の10容量%の分布が見られるミクロン単位での粒子サイズである。D(0.5)は、その下方に集団の50容量%の分布が見られるミクロン単位での粒子サイズである。D(0.9)は、その下方に集団の90容量%の分布が見られるミクロン単位での粒子サイズである。

#### 【0269】

##### < 重金属の定量 >

金属含量は、スペクトロ社（クレーベ、ドイツ国）により製造された誘導結合プラズマ原子発光スペクトル分析（「ICP-AES」）システムを用いて測定された。65%の硝酸中でサンプルの温浸が行われ、使用された内部標準はスカンジウムであった。

#### 【0270】

注：以下の例では、使用した溶媒の容積はラキニモドナトリウムの出発重量に対して計算された。収率は重量パーセントで計算された。

#### 【0271】

<純度の決定 - アッセイの同定および定量的ための例示的HPLC法、およびラキニモドカプセル中の極性不純物 / 分解生成物の同定および定量>

ラキニモドナトリウムおよび極性不純物 / 分解生成物が、ODS-3Vカラムと、pH 7.0の酢酸アンモニウム緩衝（80%）およびアセトニトリル（20%）の混合物で構成された移動相を用いた均一溶媒の逆相高速液体クロマトグラフィー（PR-HPLC）によって定量された。検出技術は、240nmでの紫外線吸収であった。

#### 【0272】

特別なHPLC条件

- ・カラム & パッキング： イナートシル（Inertsil）ODS-3V、5  $\mu$ m、  
4.6  $\times$  250 mm、GLサンエンシズ Inc.
- ・ガードカラム： Opti-Guard C18、1  $\times$  10 mm
- ・移動相： アセトニトリル：緩衝液 pH 7.0 ... 20 : 80 (v/v)  
混合および脱ガスする。

#### 【0273】

・緩衝液 pH 7.0の調製： 7.7 gの酢酸アンモニウムを2000 mLの水中に溶解し、水性アンモニアまたは氷酢酸でpHを7.0  $\pm$  0.05に調節する。0.45  $\mu$ mの膜フィルタを通して濾過する。

#### 【0274】

- ・流速： 1.5 mL/min
  - ・検出： 240 nmでのUV
  - ・注入容積： 50  $\mu$ L
  - ・希釈液 A： アセトニトリル / 水 ... 50 : 50 (v/v)
  - ・希釈液 B（およびブランク）： 移動相
  - ・カラム温度： 40
  - ・自動サンプラー温度： 5
  - ・ラン時間： 40分
- <典型的なHPLC手順>：

##### 1. 標準溶液調製

##### 1.1 ラキニモド標準ストック溶液（溶液S）

約15 mgのラキニモドナトリウム標準を二連で、50 mL容量のフラスコの中に正確に秤量する。前記容量の2/3以下の希釈液Aで希釈し、冷超音波処理浴中で2分間超音波処理し、希釈液Aで規定容量まで希釈する。

#### 【0275】

標準ストック溶液の濃度は約300  $\mu$ g/mLラキニモドナトリウムである。標準ストック溶液は、2 ~ 8の冷蔵庫内に保存したときには1月間使用してよい。

#### 【0276】

##### 1.2 アッセイ用のラキニモド標準作業溶液

3 mLの標準ストック溶液を、希釈液Bを用いて10 mLに希釈する（希釈倍率3.33）。

#### 【0277】

ラキニモドナトリウムの濃度は約90  $\mu$ g/mLである。ラキニモド（酸）として表される濃度は約85  $\mu$ g/mLである。

#### 【0278】

標準作業溶液 A は、冷蔵庫（ 2 ～ 8 ）に保存されたときには 7 日間使用してよい。

【 0 2 7 9 】

1 . 3 M C Q C A 標準ストック溶液

約 1 8 m g の M C Q C A 標準を 1 0 0 m L 容量のフラスコの中に正確に秤量する。前記用量の 2 / 3 以下の希釈液 A で希釈し、冷超音波処理浴中で 2 分間超音波処理し、希釈液 A で規定容量まで希釈する。アセトニトリルで規定容量にまで希釈し、物質が完全に溶解するまで超音波処理（冷超音波浴中で）する...ストック M C Q C A 溶液。

【 0 2 8 0 】

M C Q C A の濃度は約 1 8 0  $\mu$  g / m L である。

10

【 0 2 8 1 】

M C Q C A ストック標準溶液は新鮮に調製されるべきであろう。

【 0 2 8 2 】

1 . 4 不純物の定量のための標準溶液（溶液 I）

標準溶液 A 中のラキニモドの作業濃度に対して、0 . 2 % の濃度のラキニモドおよび 0 . 1 % 濃度の M C Q C A を含有する希釈液 B 中の溶液を調製する。一例として、以下の方法を適用する。

【 0 2 8 3 】

アッセイ用の 4 . 0 m L のラキニモドナトリウム標準溶液（溶液 A）および 1 . 0 m L の M C Q C A ストック標準溶液を、1 0 0 m L 容積のフラスコに移し、希釈液 B で規定容積にまで希釈する（中間希釈）。

20

【 0 2 8 4 】

2 . 5 m L のこの中間希釈を 5 0 m L 容量のフラスコ内に入れ、希釈液 B で規定容量にする。

【 0 2 8 5 】

ラキニモド標準についての総希釈倍率は 1 6 6 6 . 6 7 であり、M C Q C A については 2 0 0 0 である。

【 0 2 8 6 】

ラキニモドナトリウムの濃度は約 0 . 1 8  $\mu$  g / m L （ 0 . 2 % ）である。

【 0 2 8 7 】

M C Q C A の濃度は約 0 . 0 9  $\mu$  g / m L （ 0 . 1 % 、 Q L レベル ）である。

30

【 0 2 8 8 】

標準溶液 I は、冷蔵庫内で保存したときには 2 4 時間使用してよい。

【 0 2 8 9 】

2 . 解像溶液調製

2 . 1 混合溶液

希釈液 A を溶媒に用いて、以下の潜在的な不純物標準（マーカー）を含有する溶液を調製する。

【 0 2 9 0 】

2 . 解像溶液調製

40

2 . 1 混合溶液

希釈液 A を溶媒に用いて、以下の潜在的な不純物標準（マーカー）を含有する溶液を調製する。

【 0 2 9 1 】

混合溶液：

M C Q ： 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルキノリン - 2 （ 1 H ） - オン

M C Q C A ： 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸

M C Q M A ： 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸メチル

50



5 - H L A Q : N - エチル - 4 , 5 - ジヒドロキシ 1 - メチル - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド

混合溶液は次のようにして調製すればよい :

約 3 m g の各不純物標準 / マーカーを、1 0 0 m L 容積のフラスコ中に秤量し、溶解し ( 超音波処理が許容され得る )、希釈液 A で規定容量にまで希釈する。

【 0 2 9 2 】

混合溶液中の各不純物の濃度は約 3 0  $\mu$  / m L である。混合溶液は約 2 0 で凍結保存したときは、4 月まで使用してよい。この目的のために、新鮮に調製された混合溶液をアリコットに分割し、直ちに凍結して - 2 0 で保存すべきである。解凍後は、アリコットを十分に混合すべきであり、再凍結はすべきでない。

10

【 0 2 9 3 】

## 2 . 2 追加の不純物のストック溶液

約 3 m g の M C Q E E ( 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル ) を、1 0 0 m L 容積のフラスコ中に秤量し、溶解し ( 超音波処理が許容され得る )、希釈液 A を用いて規定容量にまで希釈する。これは M C Q E E ストック溶液である。

【 0 2 9 4 】

この溶液は、約 - 2 0 で凍結保存したときは、4 月までは使用してよい。

【 0 2 9 5 】

この目的のために、新鮮に調製された M C Q E E ストック溶液はアリコットに分割し、直ちに凍結して - 2 0 で保存すべきである。解凍後は、アリコットを十分に混合すべきであり、再凍結はすべきでない。

20

【 0 2 9 6 】

約 3 m g の M E G - L A Q ( ラキニモドのメグルミン付加物 ) を、1 0 0 m L 容積のフラスコ中に秤量し、溶解し ( 超音波処理が許容され得る )、希釈液 A を用いて規定容量にまで希釈する。これは M E G - L A Q ストック溶液である。

【 0 2 9 7 】

この溶液は、冷蔵庫 ( 2 ~ 8 ) の中で保存したときには 1 週間使用してよい。

【 0 2 9 8 】

## 2 . 3 解像溶液

30

二つの解像溶液を、前記混合溶液を使用して次のようにして別々に調製する。

【 0 2 9 9 】

### 2 . 3 . 1 解像溶液 1

3 m L のラキニモド標準ストック溶液 ( 溶液 S )、0 . 3 m L の混合溶液、および 0 . 3 m L の M C Q E E ストック溶液を、1 0 m L 容積のフラスコに移し、希釈液 B を用いて規定容量に希釈する。これは解像溶液 1 である。

【 0 3 0 0 】

その中のラキニモドナトリウムの濃度は、約 9 0  $\mu$  g / m L である。各不純物の濃度は約 0 . 9  $\mu$  g / m L ( ラキニモドの作業濃度に対して約 1 % ) である。

【 0 3 0 1 】

40

解像溶液 1 は、解像試験 ( システム適性について ) のため、および 5 つの不純物 ( M C Q、M C Q C A、M C Q M E、M C Q E E、および 5 - H L A Q ) の保持時間 ( R T ) / 相対的保持時間 ( R R T ) の決定のために使用される。

【 0 3 0 2 】

解像溶液 1 は、冷蔵庫 ( 2 ~ 8 ) の中で保存すれば 9 日間は使用してよい。

【 0 3 0 3 】

### 2 . 3 . 2 解像溶液 2

3 m L のラキニモド標準ストック溶液 ( 溶液 S )、0 . 3 m L の混合溶液、および 0 . 3 m L の M E G - L A Q ストック溶液を、1 0 m L 容積のフラスコに移し、希釈液 B を用いて規定容量に希釈する。これは解像溶液 2 である。

50

## 【0304】

その中のラキニモドナトリウムの濃度は約  $90 \mu\text{g} / \text{mL}$  である。各不純物の濃度は約  $0.9 \mu\text{g} / \text{mL}$  (ラキニモドの作業濃度に対して約 1%) である。

## 【0305】

解像溶液 2 は、MEG-LAQ の保持時間の決定のために使用される。

## 【0306】

解像溶液 2 は、冷蔵庫 (2 ~ 8 ) の中で保存すれば 9 日間は使用してよい。

## 【0307】

## 3. サンプル溶液の調製

20 カプセルを正確に秤量し、それらの内容物を乳鉢の中に完全に空ける。必要ときにはスパチュラを用いて、カプセルの内容物を乳鉢の中に完全に空けるように注意を払う。からのカプセルを秤量する。カプセル内容物の平均重量を計算する。カプセル内容物を乳鉢の中で混合および粉碎し、該粉末を、光から保護され且つ緊密に閉じられた容器の中に保つ。

10

## 【0308】

7 カプセルに対応する量の粉末を、2 回に亘って、50 mL 容量のフラスコの中に正確に秤量する。

## 【0309】

希釈液 B を前記容量の 2 / 3 まで加え、200 回 / 分で 30 分間揺動させる。希釈液 B を用いて規定容積まで希釈する。使用する前に、 $0.45 \mu\text{m}$  の GHP・ACRODISC・GF フィルタまたは均等物を通して濾過し、最初の 0.5 ~ 1 mL を廃棄する。

20

## 【0310】

ラキニモドの作業濃度は約  $84 \mu\text{g} / \text{mL}$  である。調製後多たちに、サンプル溶液を冷蔵庫の中に配置し、または 5 の自動サンプラーで 5 に冷却する。該サンプル溶液は、2 ~ 8 の温度に維持されるときは、24 時間に亘って使用してよい。

## 【0311】

## 4. 手順

解像溶液、希釈液 B (ブランク)、アッセイ用標準溶液、並びに IDD およびサンプル溶液を、標準の走査手順に従って注入する。

## 【0312】

同定およびアッセイのためのサンプルおよび標準溶液のクロマトグラムにおいて、ラキニモドピークの保持時間 (RT) および面積を測定する。

30

## 【0313】

不純物 / 分解生成物の含量の計算のために、サンプル溶液のクロマトグラムにおいて、全て既知の不純物および何れか他の不純物の RT、相対的保持時間 (RRT) およびピーク面積を決定する。

## 【0314】

賦形剤の早期溶出ピークおよびシステムピークを無視する (不純物 / 分解生成物の定量的ためのクロマトグラム参照)。例えば、0 と RRT 0.15 の間 (約 2.5 分) の積分阻害を使用する。

40

## 【0315】

積分パラメータを調節し、標準溶液 I (不純物 / 分解生成物の定量的ための) の注入において、ラキニモドピークの平均応答の 10% 未満の面積をもったピークを排除する。

## 【0316】

サンプル注入における MEG-LAQ のピークを無視す (解像溶液 2 に従って同定される)。

## 【0317】

MEG-LAQ の含量が実施例 23 によって試験される。

## 【0318】

## 5. システム適性試験

50

## 5.1 解像試験

ラキニモドピークの典型的な保持時間は  $15.5 \pm 2.0$  分である。

## 【0319】

ラキニモドピークについてのテーリング因子 (USP) は、2.0 以下であるべきである。

## 【0320】

全てのピークについて解像因子は、(NLT) 2 以上であるべきである。

## 【0321】

既知の不純物 / 分解生成物のピークの RRT は次の通りであるべきである。

## 【0322】

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 (2.3 分を超えるべきではない)

MEG-LAQ のピークは、近隣のピークと比較して実質的にブロード化される。MEG-LAQ の保持時間は可変で、クロマトグラフィー条件 (pH, %アセトニトリル、温度等) の極く僅かな変化に対して非常に敏感であり、従って、解像溶液 2 のクロマトグラムにおけるそのピークを用いて定義されるべきである。典型的には、その RRT は約 0.66 である。

## 【0323】

## 5.2 システム精度試験

標準操作手順に従ってシステム精度を試験するために、アッセイおよび IDD についてラキニモド標準を評価する。

## 【0324】

溶液 I における MCQCA を使用して、システムの感度を試験する。Std 1 の 6 つの注入の面積、並びに Std 1 と Std 2 の間の距離の RSD は、(NMT) 20 % 以下であるべきである。

## 【0325】

## 5.3 ブランク

システムピークを検出するための注入希釈液 B

## 6. 保持時間 (RT) による同定

サンプルクロマトグラムにおいて得られた主要ピークの RT は、標準溶液の注入でラキニモドピークについて得られたものに対応するべきであろう。

## 【0326】

## 7. 計算および報告

## 7.1 アッセイ計算

## 【数1】

$$\% \text{アッセイ(ラベル表示値に対して)} = \frac{\text{面積}_{\text{smp}} \times \text{濃度}_{\text{std}} \times 0.94 \times V_{\text{smp}} \times \text{平均重量}_{\text{CapsContent}}}{\text{面積}_{\text{std}} \times W_{\text{smp}} \times \text{ラベル表示値}}$$

## 【0327】

ここで、0.94 はラキニモドナトリウム塩のラキニモド (酸) への変換因子である。

## 【0328】

## 7.2 不純物 / 分解生成物の計算および評価

## 7.2.1 相対的保持時間 (RRT) の計算

10

20

30

40

【数 2】

$$\text{RRT不純物} = \frac{\text{RT不純物}}{\text{RTラキニモード}}$$

【0329】

7.2.2 不純物の含量 / 分解生成物の計算

【数 3】

$$\% \text{不純物} = \frac{\text{面積}_{\text{不純物}} \times \text{濃度}_{\text{std}} \times V_{\text{smp}} \times \text{平均重量}_{\text{CapsContent}} \times 0.94 \times \text{RRF}}{\text{面積}_{\text{std}} \times W_{\text{smp}} \times \text{ラベル表示値}}$$

10

【0330】

面積<sub>不純物</sub>は、サンプル溶液における不純物 / 分解生成物（既知または未知）の面積である。

【0331】

面積<sub>std</sub>は、標準溶液 I のクロマトグラムにおけるラキニモードピークである。

【0332】

0.94 はラキニモードナトリウム塩のラキニモード（酸）への変換因子である。

【0333】

RRF は、比率（ラキニモード回帰直線の勾配 / 不純物回帰直線）の勾配として計算された、不純物 / 分解生成物の相対的応答因子である。 20

【0334】

ラキニモードに関する相対的応答因子の値は次の通りである： MCQME : 0.74 ; MCQ : 0.65 ; MCQEE : 0.85 ; MCQCA : 0.62 ; および 5-HLAQ : 1.0 .

未知の不純物 / 分解生成物についての RRF は、1.0 とする

7.2.3 不純物 / 分解生成物の評価および報告

MCQME, MCQ, MCQEE, 5-HLAQ, および未知不純物の定量レベル (QL) は、0.05 % である。MCQME, MCQ, MCQEE, 5-HLAQ および未知不純物の検出レベル (DL) は 0.02 % である。MCQCA の QL は 0.1 % である。MCQCA の検出レベル DL は、0.03 % である。 30

【0335】

サンプルクロマトグラムにおける全てピークを、実際の対応する保持時間の ± 5 % で、システム安定性クロマトグラムのそれと関連させる。報告データは方 2 に示す通りである。

## 【表 3】

表2. HPLCデータについての報告ガイドライン

	結果	報告
特定された不純物		
5-HLAQ	$\geq 0.05\%$ $< 0.05\%$ $< 0.02\%$ (またはND)	計算された結果 $< 0.05\%$ $< 0.02\%$
MCQおよびMCQCA 合計	$\geq 0.01\%$ $< 0.01\%$ $< 0.03\%$ (またはND)	計算された結果 $< 0.01\%$ $< 0.03\%$
他の不純物		
MCQME, MCQEE	$\geq 0.05\%$ $< 0.05\%$ $< 0.02\%$ (またはND)	計算された結果 $< 0.05\%$ $< 0.02\%$
未知のピーク (ラキニモードに 対するRRTで)	$\geq 0.05\%$ $< 0.05\%$ $< 0.02\%$ (またはND)	計算された結果 $< 0.05\%$ 報告されるべきでない*
総計	$\geq 0.05\%$ $< 0.05\%$ (または $< 0.02\%$ またはND)	計算された結果の合計 $< 0.05\%$

\* 不純物が検出されなかったときは、何れの場合も $< 0.2\%$ と報告する

## 【0336】

## 【表 4】

表3. 実施例システム適合性結果1

	名称	RT	RT比	面積	USP解像	USP トレーリング	Int型
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	ラキニモード	15.332		12332469	5.2	1.84	BB
6	5-HLAQ	20.451	1.33	89463	7.3	1.04	BB

## 【0337】

実施例 1 : ラキニモードナトリウムの修飾された再結晶化 試験製造、100倍スケールアップ、(パイロットスケールのバッチ A および B)

ラキニモードナトリウムの再結晶化は、次のようにパイロットスケール(バッチ A および B)で行われた。

## 【0338】

パイロットスケールでのラキニモード Na の再結晶化は、ガラスでライニングされた二つのリアクタ(リアクタ A、30リットル容積、およびリアクタ B、60リットル)の中で行われる。固体生成物は、20 $\mu$ メッシュのハロステロイド C 攪拌濾過乾燥機の中で濾過および乾燥される。

## 【0339】

バッチサイズは、2.5kgの出発粗製ラキニモード Na である。

## 【0340】

粗製ラキニモード Na (2.5kg) のバッチは、10容量のプロセス水と共にリアクタ A に導入される。該バッチは、固体が完全に溶解するまで、攪拌しながら60~73 に加熱される。

## 【0341】

10

20

30

40

50

リアクタ A 中のホスト溶液は、 $0.2 \mu\text{m}$  濾過システムを通してリアクタ B へと移送される。リアクタ A およびフィルタは、 $1.2$  容量のプロセス水で洗浄され、洗液はリアクタ B へと移送される。

【0342】

減圧が形成され、リアクタ B 内の溶液は、残留物の容積が  $5.4$  リットル ( $2.16$  容量) に達するまで、 $P < 45 \text{ mmHg}$  およびジャケット温度  $T < 65$  で排出される。次いで、大気圧とされ、ジャケット温度  $40 \sim 50$  に調節される。該バッチは  $10$  るん以上撹拌され、次いでラキニモド Na 結晶を播種して再結晶化を開始させる。

【0343】

該バッチを  $45$  で更に  $90$  分間撹拌し、 $7.9$  容量のアセトンを  $1.5 \sim 2.5$  時間でリアクタに加える。添加の際のリアクタ温度は  $40 \sim 50$  に維持された。

【0344】

得られたスラリーを、 $3.5 \sim 4.5$  時間の間  $0 \pm 4$  に冷却し。この温度で  $10 \sim 15$  時間撹拌する。次いで、該スラリーを濾過乾燥機に搬送し、室素圧下で固体を濾過する。

【0345】

このケーキをアセトンで  $2$  回洗浄し ( $2.2 \text{ kg}$ )、次いで減圧下 ( $P < 50 \text{ mmHg}$ ) および情報温度 ( $T = 40$ ) の下で撹拌しながら乾燥する。

【0346】

乾燥生成物は排出され、分析のためにサンプリングされ、包装される。

【0347】

< 実施例 1 の考察 >

実施例 1 パイロットスケールでのラキニモドナトリウムの再結晶化プロセスは、米国特許第  $7,884,208$  号の実施例 15 に基づいていた。出発物質は、低粒子サイズ ( $d(0.1) = 1 - 2 \mu$ 、 $d(0.5) = 6 - 11 \mu$ ； $d(0.9) = 20 - 35 \mu$ ) を有する粗製ラキニモドナトリウムであり、凝集した固体のように見えた。米国特許第  $7,884,208$  号の実施例 15 は、米国特許第  $6,875,869$  号のの開示された方法に従って調製された  $25.0 \text{ g}$  のラキニモドナトリウム (実験室スケール) を含んでいる。実施例 15 において、 $25.0 \text{ g}$  のラキニモドナトリウムは、ラキニモドナトリウムの水溶液中に溶解され、次いで撹拌しながら減圧下に蒸発されて容積比  $2.14 \text{ v/w}$  の容積を有する濃縮溶液となり、得られた残渣は結晶化を誘導するために種晶を添加され、次いで抗溶媒 (アセトン) で処理される。

【0348】

該改変されたパイロットスケールのプロセスは、 $2.5 \text{ kg}$  のラキニモドナトリウムを用いて行われたが、これは実施例 15 からの  $100$  倍のスケールアップである。加えて、該改変されたパイロットスケールのプロセスは、米国特許第  $7,884,208$  号の実施例 15 の実験室スケールのプロセスとは顕著な相違を有していた。詳細に言えば、実験室スケールでの蒸発は、ロータリーエバポレータにおける丸底フラスコの中で撹拌を伴わずに行われたのに対して、パイロットスケールでの蒸発は、リアクタの中で撹拌しながら行われた。パイロットスケールでは、蒸発残渣は激しく撹拌され、リアクタ壁に液体が噴き付けられ、固体の沈殿形成および結晶化は自発的であった。実験室スケールでは、準安定溶液が結晶を起こさない点である  $2.1 \sim 2.2 \text{ v/w}$  の容積比にまで濃縮され、核形成は種晶の添加により制御された。パイロットスケールにおいて、条件および濃度は、自然な結晶化が起きるようなもの、即ち、種晶の添加なしで結晶化が誘導されるようなものであった。

【0349】

驚くべきことに、前記パイロットバッチは、米国特許第  $7,884,208$  号の実施例 15 に基づいて予測される粒子サイズ分布を有するラキニモドナトリウム粒子を生じなかった。その代わりに、出願人は予期することなく、前記パイロットバッチが再結晶化されたラキニモドナトリウム粒子の混合物を生じ、ここで (i) ラキニモド粒子の総容積量の

10

20

30

40

50

90%以上が40 $\mu$ 未満のサイズを有し、(ii)ラキニモドナトリウム粒子の総容積量の50%以上が15 $\mu$ 未満のサイズを有し、また(iii)ラキニモドナトリウム粒子の総容積量の10%以上が5 $\mu$ 未満のサイズを有することを見出した。前記二つの異なるプロセスから生じる粒子サイズ分布の比較が表4に示されている。

【表5】

表4

マルバーンによるPSD	実験室スケール	改変型パイロットスケール	
	25g/バッチ	2.5kg/バッチ	
	米国特許第7,884,208号の実施例15	パイロットスケールバッチA	パイロットスケールバッチB
d(0.1) $\mu$ m	6.1	3.3	4.1
d(0.5) $\mu$ m	21.2	12.9	13.5
D(0.9) $\mu$ m	51.8	33.8	33.9
外観	白色の自由流動性粒子	白色の自由流動性粒子	白色の自由流動性粒子

10

【0350】

米国特許第7,884,208号のプロセスおよび上記実施例1のプロセスは、それぞれ異なる生成物を生じ、同等のプロセスではない。米国特許第7,884,208号のプロセスの出願人のパイロットスケールバージョンは、先行技術とは実質的に異なる条件をもたらし、また表4に示したより小さい粒子サイズを有する実質的に異なった生成物をもたらした。

20

【0351】

ラキニモドNaは、強力な薬物なので、このAPIのためには小さい粒子サイズが有利である。低下した粒子サイズをもった非凝集ラキニモドナトリウム結晶の形成は、薬剤製品のより良好な均一性を提供でき、また磨砕または破塊の操作を回避できるであろう。該再結晶化生成物は自由流動性の粉末である。小さい粒子の粉末ほど凝集する傾向が強い。スラリー対スラリー再結晶化（即ち、米国特許第6,077,851号のプロセス）により調製された粗製ラキニモドナトリウムは、低粒子サイズを有し且つ高度に凝集性の粒子を生じる。この改変されたプロセスは、低粒子サイズを有し且つ自由流動性である。

30

【0352】

目的は、実験室スケール、パイロットスケールおよび商業的スケールにおいて、より小さい結晶サイズ、PSDおよび低い凝集性を与えるスケラブルな結晶化方法であった。望ましいPSDプロファイルは次通りであった： $d(0.1) < 5\mu\text{m}$ 、 $d(0.5) < 15\mu\text{m}$ 、および $d(0.9) < 40\mu\text{m}$ 。前記方法は、アセトン添加に先立って水相で開始される自発的な結晶化に基づいている。結晶化に影響する重要な因子は、結晶化溶液の初期濃度である。当該新規な結晶化法では、蒸発の最後において低下した水容積比は $2.14v/w$ から $1.7 \sim 1.8v/w$ である。溶液のより高い濃度は、自然蒸発操作の最後における自発的な結晶化の開始を確実にし、またより高い過飽和レベルおよびより低い結晶サイズを与える。

40

【0353】

実施例2：ラキニモドナトリウムの再結晶化 実験室スケール（実験室スケールのバッチAおよびB）

ラキニモドナトリウムの再結晶化が、実験室スケール（バッチA）で次のようにして行われた。

【0354】

蒸発を含むラキニモドNa再結晶化工程の全ての操作は、攪拌機、温度計および加熱および冷却のための循環浴を設けた透明な攪拌されたガラスリアクタ中において、実験室スケールで行われた。

【0355】

50

25 g の粗製 Na ラキニモドおよび 275 mL の脱イオン水を、250 mL の撹拌されたジャケット付のガラス製リアクタの中に導入する。前記固体が完全に溶解し、該溶液を濾紙を通して濾過した後に、該混合物を撹拌し、70 に加熱しする。得られた透明な濾液を、循環浴、撹拌機、温度計および減圧蒸留システムを備えた 250 mL のジャケット付ガラス製リアクタに導入する。

【0356】

減圧が適用され、水は撹拌しながら蒸発され、蒸発の際の圧力は 38 ~ 40 mbar、ジャケット温度は 55 である。

【0357】

約 2 / 3 容積の蒸発の後、液体レベルより上のリアクタ壁において自発的な結晶化が観察された。

10

【0358】

この蒸留は、残渣容積が 45 mL に達するまで継続され、次いで大気圧にされて、該バッチは 50 で 1 時間撹拌される。この工程で、激しい結晶化が起きる。

【0359】

得られたスラリーに 200 mL のアセトンを 1 時間で添加し、該バッチを 50 で更に 1 時間撹拌する。

【0360】

該バッチを 1 時間で 0 ~ 5 にまで冷却し、プフナーフィルタで濾過する。固体ケーキを 75 mL のアセトンで洗浄する。

20

【0361】

生成物 (28.0 g) が回収され、減圧下に 50 のオープンで一定重量にまで乾燥する。乾燥生成物: 23.8 g; 結晶化収率: 95.2 %

< 分析 >

顕微鏡観察: 棒状粒子

マルバーンによる粒子サイズ分布

$D(0.1) = 2.3 \mu m$ ;  $D(0.5) = 10.8 \mu m$ ;  $D(0.9) = 32.7 \mu m$

実施例 3: ラキニモドナトリウムの再結晶化 - 実験室スケール (実験室スケールバッチ B)

30

ラキニモドナトリウムの再結晶化は、実験室スケール (バッチ B) で次のようにして行われた。

【0362】

蒸発を含むラキニモド Na 再結晶化工程の全ての操作は、撹拌機、温度計および加熱および冷却のための循環浴を装備した透明な撹拌されたガラス製リアクタ中において、実験室スケールで行われた。

【0363】

25 g の粗製 Na ラキニモドおよび 275 mL の脱イオン水を、250 mL の撹拌されたジャケット付きガラス製リアクタの中に導入した。固体の溶解が完了し他後に該混合物を撹拌し、70 に加熱し、濾紙を通して溶液を濾過した。得られた透明なる液を 2 循環浴、撹拌機、温度計および真空蒸留システムを装備した 50 mL のジャケット付きのガラス製リアクタに導入した。減圧を適用して撹拌しながら水を蒸留し、蒸発の間の圧力は 38 ~ 40 mbar であり、ジャケット温度は 55 である。蒸留の際、残留容積が約 120 mL に達したときに、リアクタ壁上で自発的な結晶化が観察される。蒸留は、残留容積が 45 mL に達するまで継続され、次いで大気圧とし、該バッチを 50 で 1 時間撹拌する。この工程において、激しい結晶化が起きる。

40

【0364】

得られたスラリーに 200 mL のアセトンを 1 時間で添加し、該バッチを 50 で更に 1 時間撹拌する。

【0365】

50



該バッチを 1 時間の間に 0 ~ 5 に冷却し、この温度で更に 1 時間攪拌して、プフナーフィルタで濾過する。固体ケーキを 75 mL のアセトンで洗浄する。

【0366】

生成物 (27.5 g) が回収され、減圧下に 50 のオーブンで一定重量にまで乾燥する。乾燥生成物: 23.65 g; 結晶化収率: 94.6 %

< 分析 >

顕微鏡観察: 棒状粒子

マルバーンによる粒子サイズ分布

$D(0.1) = 2.6 \mu m$ ;  $D(0.5) = 12.4 \mu m$ ;  $D(0.9) = 34.3 \mu m$

【表 6】

表5. 実験室スケールでのラキニモドNa結晶化の結果

実験室スケールのバッチNo.		実験室スケールのバッチA	実験室スケールのバッチB
出発物質、粗製ラキニモドNa、g		25 g	25 g
副生成物、g		23.8 g	23.65 g
結晶化の収率、%		95.2%	94.6%
PSD	$D(0.1)\mu m$	2.3	2.6
	$D(0.5)\mu m$	10.8	12.4
	$D(0.9)\mu m$	32.7	34.3

【0367】

< 実施例 2 および実施例 3 の考察 >

実施例 2 および実施例 3 の結果は表 5 に纏められている。表 5 は、当該方法が信頼性をもって、再結晶化されたラキニモドナトリウム粒子の混合物を生成することを示しており、ここでは (i) ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 90 % 以上が 40 ミクロン未満のサイズを有し、(ii) ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 50 % 以上が 15  $\mu$  未満のサイズを有し、また (iii) ラキニモドナトリウム粒子の全容積量の 10 % 以上が 5 ミクロン未満のサイズを有している。

【0368】

実施例 4: ラキニモドナトリウムの再結晶化... 製造スケール (製造スケールバッチ C, D および E)

ラキニモドナトリウムの再結晶化は、製造スケール (バッチ C、D および E) で次のように行われた。

【0369】

製造スケールでのラキニモドNaの再結晶化は、ガラスでライニングされた 250 リットルの二つのリアクタ (リアクタ I およびリアクタ II) の中で行われる。固体生成物は、20 ミクロンメッシュのハロステロイ C - 22 攪拌フィルタ乾燥機の中で濾過および乾燥される。

【0370】

バッチサイズは 6.5 ~ 7.5 kg の乾燥 API である。

## 【 0 3 7 1 】

粗製ラキニモドNaのバッチは、11容量のプロセス水と共にリアクタIに導入される。該バッチは、固体が完全に溶解するまで攪拌しながら60～73に加熱される。

## 【 0 3 7 2 】

該リアクタIの中の熱溶液は、15～20分の間、加熱および攪拌しながら0.2μm濾過システムを通して循環される。この循環が完了した後、濾過された溶液は0.2μmのフィルタを通してリアクタIIに移される。リアクタIおよびフィルタを1.75容量のプロセス水で洗浄し、その洗浄液をリアクタIIに移す。

## 【 0 3 7 3 】

減圧を形成し、リアクタIIの中の溶液を、残留容積が14～16リットル（約1.7～1.8v/wの水/重量粗製ラキニモドNa出発物質）に達するまで、 $P < 45 \text{ mmHg}$ およびジャケット温度 $T < 65$ で蒸発させる。この工程において、リアクタ壁上では自発的な結晶化が開始される。次いで、大気圧を形成し、ジャケット温度を40～50に調節する。該バッチを10分以上攪拌する。

## 【 0 3 7 4 】

該バッチは45で更に90分攪拌され、7.9容量のアセトンが1.5～2.5時間でリアクタに添加される。添加の間、リアクタ温度は40～50に維持される。

## 【 0 3 7 5 】

得られたスラリーを2～5時間で $0 \pm 4$ に冷却し、この温度で10～15時間攪拌する。次いで、該スラリーを濾過乾燥機に移し、窒素圧下で固体を濾過する。

## 【 0 3 7 6 】

そのケーキをアセトンで2回洗浄し（ $2 \times 10$ リットル）、窒素でバージし、次いで減圧下（ $P < 50 \text{ mmHg}$ ）および上昇温度（ $T = 35 \pm 5$ ）で攪拌しながら乾燥する。

## 【 0 3 7 7 】

乾燥した生成物を取り出し、分析のためにサンプリングし、包装する。

## 【 0 3 7 8 】

三つの典型的なGMP製造バッチについてのデータが、表6に要約されている。表6に提示されたPSD値は、実施例2および実施例3に提示された実験室スケールの実験結果との良好な一致を示している。

## 【 表 7 】

表6. 製造スケールでのラキニモドNaの結晶化の結果

製造スケールのバッチNo.		バッチC	バッチD	バッチE
出発物質、粗製ラキニモドNa、kg		8.50	8.55	9.45
副生成物、kg		7.40	7.00	6.80
結晶化の収率、%		87	82	72
生成物の外観		白色 自由流動性 粉末	白色 自由流動性 粉末	白色 自由流動性 粉末
バルク密度、g/ml		0.308	0.288	0.245
タップ密度、g/ml		0.609	0.609	0.460
PSD	D(0.1)μm	4.1	4.1	2.5
	D(0.5)μm	14.0	14.7	9.5
	D(0.9)μm	32.0	33.6	21.0

## 【 0 3 7 9 】

バッチ C および D は、低下した不純物レベル（表 7）、並びに良好なバルク密度およびタップ密度（表 6）を有していた。

## 【 0 3 8 0 】

製造スケールで製造されたラキニモドナトリウム（22 の結晶化バッチ）の粉末密度分析は、バルク密度が 0.237 ~ 0.364 g / mL の範囲で変化することを示している。タップ密度は 0.432 ~ 0.609 g / mL である。

## 【 0 3 8 1 】

このバッチ C および D の分析結果は、表 7 および表 8 に示されている。

【表 8】

表7. 分析結果

試験	仕様		バッチC	バッチD
アッセイ (HPLCによる)	98.0-102.0%		99.3%	99.9%
関連の極性物質 (HPLCによる)	MCQ	NMT 0.15%	LT 0.02%	LT 0.02%
	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-HLAQ	NMT 0.10%	LT 0.02%	LT 0.02%
	何れか他の 不純物	NMT 0.10%	LT 0.02%	LT 0.02%
	総不純物量	NMT 1.00%	LT 0.05%	LT 0.05%
関連の非極性物質 (HPLCによる)	N-エチル アニリン	NMT 0.10%	LT 0.02%	LT 0.02%
	何れか他の 不純物	NMT 0.10%	LT 0.02%	LT 0.02%
	総不純物量	NMT 0.50%	LT 0.02%	LT 0.02%
デス-エチル ラキニモド(DELAQ) 含量(HPLCによる)	NMT 0.10%		LT 0.1%	LT 0.1%
LAQ含量 (HPLCによる)	NMT 1.00%		LT 0.2%	LT 0.2%
マロン酸ジメチル 含量 (HPLCによる)	NMT 0.10%		LT 0.05%	LT 0.05%
硫酸ジメチル含量 (HPLCによる)	NMT 1 ppm		LT 1 ppm	LT 1 ppm
水(K.F電量測定に よる)	NMT 1.5% (w/w)		0.3% (w/w)	0.2% (w/w)
重金属 (HPLCによる)	NMT 20 ppm		LT 20 ppm	LT 20 ppm
ナトリウム含量	5.8-6.4%		6.1%	6.1%
残留溶媒	エタノール	NMT 5000 ppm	LT 5 ppm	LT 5 ppm
	n-ヘプタン	NMT 5000 ppm	LT 10 ppm	LT 10 ppm
	n-オクタン	NMT 2000 ppm	LT 10 ppm	LT 10 ppm
	メタノール	NMT 3000 ppm	LT 30 ppm	LT 30 ppm
	アセトン	NMT 5000 ppm	LT 250 ppm	LT 250 ppm
	ジオキサン	NMT 380 ppm	LT 10 ppm	LT 10 ppm
	DMF	NMT 880 ppm	LT 40 ppm	LT 40 ppm
微生物学的試験	生存好気性菌 の総カウント	NMT 1000 CFU/g	LT 10CFU/g	LT 10CFU/g
	真菌/酵母 およびカビ	NMT 100 CFU/g	LT 10CFU/g	LT 10CFU/g
	大腸菌	E-Coli不存在	不存在	不存在

## 【表 9】

表8. ラキニモドナトリウムの金属不純物(PPMで)

不純物	U.S.特許番号 7,884,208の 実施例1, (バッチ D)	U.S.特許番号 7,884,208の 実施例17	実施例4 新規 バッチC	実施例4 新規 バッチ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

10

## 【0383】

## 【表 10】

表9. MCQMEからのラキニモドナトリウムの精製

	出発物質、粗製	再結晶化した生成物
バッチNo.	粗製	C
外観	凝集した白色固体	自由流動性の白色粉末
HPLCによるMCQME、%	0.10	N.D.*

20

\* N.D. - 検出されず(&lt;0.02%)

## 【0384】

粗製および再結晶化されたラキニモドNaの典型的なバッチの顕微鏡写真が、異なる倍率で、図5～8に提示されている。

30

## 【0385】

<実施例4の考察>

前記改変された結晶化方法は、前記製造スケールにおいて粒子サイズ分布の良好な再現性を示した。比1.7～1.8 v/wへの蒸発残留容積の低下および自発的結晶化の開始が、望ましい結晶サイズを与えた。改善された結晶化方法は、 $d(0.9) < 40 \mu m$ のレベルへの結晶サイズの低下、および製造スケールにおける粒子サイズ分布の良好な再現性を示した。

## 【0386】

低下した結晶サイズの生成物は凝集化する傾向を持たず、均質化のために粉碎または崩壊を必要としない。スラリー対スラリー法により調製された同様のPSDをもった生成物は、凝集し、従って製剤化に問題がある。

40

## 【0387】

改変された結晶化方法はまた、望ましい密度および純度プロファイルを有するラキニモドをもたらす。

## 【0388】

この改善された結晶化方法はまた、有機不純物、例えばMCQMEからの効果的な精製を与える。

## 【0389】

表9に示されたデータは、商業的スケールのラキニモドナトリウムバッチの再結晶化による、MCQME不純物の完全な除去を示している。この中間体は遺伝毒性の可能性を有

50

しているので、検出不可のレベルまで精製すべきであろう。該再結晶化法はまた、他の全ての既知有機不純物の検出限界未満のレベルへの精製を提供する。

【0390】

粗製ラキニモドナトリウムおよび再結晶化ラキニモドナトリウムの典型的なバッチの、異なる倍率での顕微鏡写真が図5～図8に提示されており、両生成物の棒状の形態を示している。同時に、図5および図6に提示された粗生成物は、図7および図8の再結晶化された「結晶」生成物よりもはるかに凝集している。

【0391】

実施例5： ラキニモドナトリウムの医薬組成物のラキニモドカプセル

ラキニモドカプセルは、PCT国際出願公開番号WO 2007/146248の実施例2に記載された方法に従って製造された。この先行文献の全体を、本明細書の一部として援用する。WO 2007/146248の実施例2の工程が実行される。各カプセルは、0.6mgのラキニモドと等価な0.64mgのラキニモドナトリウムを含有する。

10

【0392】

該カプセルは、ラキニモドの量に対して、HPLCに基づく仕様内の量の不純物を有している。

【0393】

該カプセルは、1.5%以下の水含量を有している。

【0394】

カプセル化された医薬組成物の溶解プロファイル、含量均一性、および残留溶媒は、画集国薬局方<711>(溶解)、合衆国薬局方<905>(均一性)および合衆国薬局方<467>に準拠している。

20

【0395】

各カプセルは、ラベルに表示された量の90.0～110.0%を含有している。

【0396】

該カプセルは、 $NMT 10^3 cfu/g$ の総計の好気性微生物カウント(TAMC)、 $NMT 10^2 cfu/g$ の総計の酵母/カビ合併カウント(TYMC)を含んでおり、また1gの中に大腸菌は存在しない。

【0397】

<実施例5の考察>

30

実施例5は、商業的スケールの製造において、ラキニモドの医薬組成物は検出不能レベルまたは低レベルの極性不純物および非極性不純物を伴って調製することができる。

【0398】

実施例6： ラキニモドナトリウム参照標準の調製

ラキニモドナトリウムの一次参照標準バッチは、ラキニモドナトリウムバッチの結晶化と、これに続く水/アセトン混合物(1:4.5w/w)からの結晶化による精製によって調製された。この結晶化は、薬物物質バッチを加熱しながら水中に溶解することによって行われた。この透明な溶液を濾過し、減圧下で既知の残留容積まで濃縮した。アセトンを加え、該溶液を冷却した。得られた結晶を濾過し、洗浄し乾燥した。このバッチのクロマトグラフィー純度は、100.0%であることが分かった。極性および非極性不純物の総計はLT0.05%であり、DELAQの含量はLT0.1%であり、またラキニモド酸含量はLT0.2%であった。

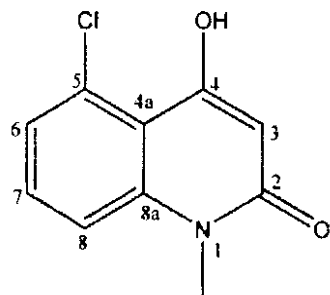
40

【0399】

実施例7： MCQの調製

MCQは白色固体である。MCQの分子構造、化学式および分子量は以下の通りであった。

## 【化 2 2】



5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチルキノリン-2(H)-オン

化学式:  $C_{10}H_8ClNO_2$ 

分子量: 209.629

10

## 【0400】

MCQは次のようにして調製された: MCQCAおよびDMSOを75 で2時間加熱し、次いで室温に冷却した。水を加え、濾過により沈殿を回収し、水で洗浄し、50 の減圧オープン中で乾燥した。参照標準としての使用に適した十分な純度の物質が得られた。

## 【0401】

MCQは、以下に詳述するように、NMR、MS、元素分析およびFT-IRによって特徴付けされた。

20

## 【0402】

<核磁気共鳴(NMR)分光分析>

MCQCAの $^1H$ -NMRおよび $^{13}C$ -NMRによる特徴づけは、Bruker・300MHz装置においてDMSO中で行われた。ピークの割当てが表10に要約されている。 $^1H$ -NMRおよび $^{13}C$ -NMRスペクトルは、それぞれ図9および図10に提示されている。

## 【表11】

表10. MCQについての $^{13}C$ -および $^1H$ -NMRピーク割当て

30

	$^{13}C$ (ppm)	$^1H$ (ppm)	多重度(Hz)*
N-CH <sub>3</sub>	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=広い重線、d=2重線、t=3重線

40

## 【0403】

<質量分光分析(MS)>

MCQの質量スペクトルは、電子スプレーイオン化を陽イオンモード( $ES^+$ )で使用するQ-TOFマイクロ-TM-MICROMASS(TOF)質量分光分析機上で得られた。 $^{35}Cl$ および $^{37}Cl$ を含むNS信号間の比は、これら同位体の天然の存在比(約3:1)に対応する。図11に示したスペクトルはMCQの分子量と一致している。MCQの $ES^+$ 質量スペクトルにおける主信号の属性が表11に提示されている

## 【表 1 2】

表11. MCQのES+質量スペクトルにおける主信号の属性

m/z	属性
210	$[M(^{35}\text{Cl})+H]^+$
212	$[M(^{37}\text{Cl})+H]^+$
232	$[M(^{35}\text{Cl})+Na]^+$
234	$[M(^{37}\text{Cl})+Na]^+$

## 【0404】

10

## &lt; 元素分析 &gt;

元素分析のための試験は、パーキン・エルマー 2400 シリーズ II・CHNアナライザーで行われた。MCQについての結果は表 1 2 に提示されている。C, HおよびNの重量パーセンテージは正確であり、 $\pm 0.3\%$ 以内で再現可能である。ハロゲンについての精度は $\pm 0.5\%$ である。

## 【表 1 3】

表12. MCQについての元素分析結果

元素	%C	%H	%N	%Cl
理論値	57.30	3.85	6.68	16.91
実験地	57.31	3.64	6.54	17.41

20

## 【0405】

## &lt; 赤外分光分析 &gt;

MCQのFT-IRスペクトルを、Nicolet 6700「サーモ・サイエンティフィック」FT-IR装置で測定した。代表的なスペクトルを図 1 2 に示す。バンド割当ての要約が表 1 3 において提供される。

## 【表 1 4】

表13. KBr中におけるMCQのIRバンド割当ての要約

30

遷移エネルギー( $\text{cm}^{-1}$ )	バンド割当て
702-1280	芳香族C-H変形振動
1093 and 1135	芳香族C-Cl伸縮
1164-1280	芳香族C-OH伸縮
1164 -1413	C-N伸縮
1554 - 1613	芳香族C-C伸縮
1449-1613	芳香族C=C伸縮
1637	C=O伸縮
2890	N-CH <sub>3</sub> 伸縮
3450	OH伸縮

40

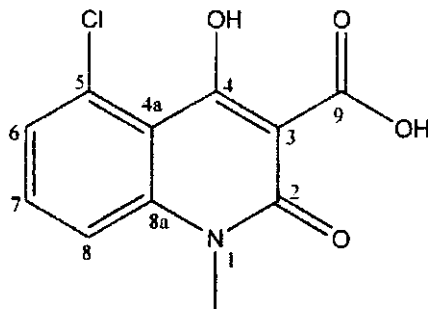
## 【0406】

## 実施例 8 : MCQCAの調製

MCQCAは白色固体である。MCQCAの分子構造、化学式および分子量は以下の通りであった。



## 【化 2 3】



5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

化学式:  $C_{11}H_8ClNO_4$ 

分子量: 253.639

10

## 【0407】

MCQCAは次のようにして調製された。

## 【0408】

酢酸中 2.8 M・HCl 溶液の中の MCQEE 混合物を、還流コンデンサを用いて 65 で 6 時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、2-プロパノールで希釈し、更に 8 に冷却した。結晶を濾別し、2-プロパノールで洗浄し、50 の減圧オープン中で乾燥した。参照標準としての使用に適した十分な純度の物質が得られた。

20

## 【0409】

MCQは、以下に詳述するように、NMR、MS、元素分析およびFT-IRによって特徴付けされた。

## 【0410】

<核磁気共鳴(NMR)分光分析>

MCQの $^1H$ -NMRおよび $^{13}C$ -NMRによる特徴付けは、Bruker・300 MHz 装置において、 $D_2O + KOH$ の中で行われた。ピークの割当てが表14に要約されている。 $^1H$ -NMRおよび $^{13}C$ -NMRスペクトルは、それぞれ図13および図14に提示されている。

## 【表 1 5】

30

表14. MCQCAについての $^{13}C$ および $^1H$ -NMRピーク割当て

	$^{13}C$ (ppm)	$^1H$ (ppm)	多重度(Hz)*
N-CH <sub>3</sub>	29.78	3H 3.43	s
C # 2	162.31	--	--
C # 3	113.46	--	--
C # 4	176.93	--	--
C # 4a	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 # 8a	141.32	--	--
C # 9	169.62	--	--

\* d=2重線、t=3重線、s=1重線

40

## 【0411】

<質量分光分析(MS)>

MCQCAの質量スペクトルは、電子スプレーイオン化を陽イオンモード( $ES^+$ )で使用するQ-TOFマイクロ-TM-MICROMASS(TOF)質量分光分析機上で得られた。 $^{35}Cl$ および $^{37}Cl$ を含むNS信号間の比は、これら同位体の天然の存

50

在比（約 3 : 1）に対応する。図 15 に示したスペクトルは MCQCA の分子量と一致している。MCQCA の  $ES^+$  質量スペクトルにおける主信号の属性が表 15 に提示されている

【表 16】

表15. MCQCAの $ES^+$ 質量スペクトルにおける主信号の属性

m/z	属性
236	$[M(^{35}Cl)+H-H_2O]^+$
238	$[M(^{37}Cl)+H-H_2O]^+$
254	$[M(^{35}Cl)+H]^+$
256	$[M(^{37}Cl)+H]^+$
276	$[M(^{35}Cl)+Na]^+$
278	$[M(^{37}Cl)+Na]^+$

10

【0412】

< 元素分析 >

元素分析のための試験は、パーキン - エルマー 2400 シリーズ II ・ CHN アナライザーで行われた。C, H および N の重量パーセンテージは正確であり、 $\pm 0.3\%$  以内で再現可能である。ハロゲンについての精度は  $\pm 0.5\%$  である。

20

【0413】

MCQCA についての結果は表 16 に提示されている。

【表 17】

表16. MCQについての元素分析結果

元素	%C	%H	%N	%Cl
理論値	52.09	3.18	5.52	13.98
実験地	52.11	3.16	5.56	13.68

30

【0414】

< 赤外分光分析 >

MCQCA の FT - IR スペクトルを、Nicolet 6700 「サーモ・サイエンティフィック」FT - IR 装置で測定した。代表的なスペクトルを図 16 に示す。バンド割当ての要約が表 17 において提供される。

【表 18】

表17. KBr中におけるMCQCAのIRバンド割当ての要約

遷移エネルギー( $cm^{-1}$ )	バンド割当て
706-1206	芳香族C-H変形振動
1008-1102	芳香族C-Cl伸縮
1148-1284	芳香族C-OH伸縮
1008-1434	C-N伸縮
1571-1678	芳香族C-C伸縮
1571-1678	芳香族C=C伸縮
1678	C=O伸縮
2520	COO-H伸縮
3090	芳香族C-H伸縮

40

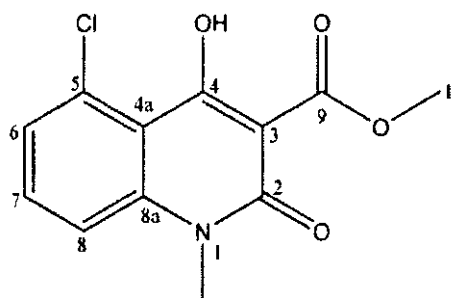
【0415】

実施例 9 : MCQME の調製

50

MCQMEは白色ないし黄色の固体である。MCQCAの分子構造、化学式および分子量が以下に与えられる。

【化24】



5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチル

化学式:  $C_{12}H_{10}ClNO_4$

分子量: 267.665

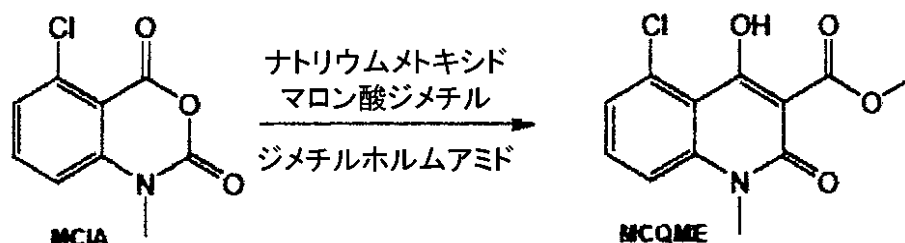
10

【0416】

MCQMEの調製は、DMF中のマロン酸ジメチルのナトリウムメトキシド溶液との反応による、ジメチルマロン酸ナトリウムの形成で開始された。次いで、中間体のMCIAをジメチルマロン酸ナトリウムと反応させて、MCQMEナトリウム塩を形成した。最後に、MCQMEナトリウム塩を酸性化してMCQMEとし、これを水で洗浄して乾燥下。

20

【化25】



30

【0417】

DMF (66.5 kg [70.4 リットル])、マロン酸ジメチル (9.6 kg [72.7 モル、8.3 リットル])、およびナトリウムメトキシド (11.5 kg [63.9 モル]) の30%メタノール溶液をリアクタに充填した。この反応混合物を攪拌しながら82 ~ 88 に加熱し、この温度で1.5 ~ 2.5 時間維持して、マロン酸ジメチルナトリウムを形成した。次いで、この混合物を30 ~ 40 に冷却した。減圧を適用し、リアクタジャケット温度を徐々に加熱して、メタノールを蒸発により除去した。メタノールの蒸発の後 (12 kg [14.5 リットル] 未満の留出物)、窒素で減圧を解除し、反応混合物を82 ~ 88 に加熱した。次いで、MCIA (8.5 kg [40.1 モル]) を反応混合物に徐々に加え、DMF (10 kg [10.6 リットル]) で洗浄した。リアクタの内容物を75 未満に冷却し、減圧を適用し、リアクタジャケット温度を徐々に上昇させてメタノールを蒸発させた (12 kg [15 リットル] の留出物)。減圧を窒素で解除し、反応混合物を12 ~ 35 に冷却した。処理水 (119 kg) を徐々に添加し、反応混合物温度を12 ~ 35 に維持し、次いで反応混合物を42 ~ 48 に加熱した。32% HCL 水溶液 (11.1 kg [97.3 モル]) を2 ~ 3 時間で加え、供給ラインの中の残留塩酸溶液をDMFで洗い流した。形成されたスラリーを20 ~ 30 に冷却し、30分以上その温度に維持した。

40

【0418】

このスラリーを、濾過乾燥機へと徐々に移送した。該スラリーを加圧することにより母液を除去した。処理水 (各サイクルについて29.8 kg) を前記濾過乾燥機に加え、圧

50

搾下。流出する洗浄液の pH が N L T 4 になるまで、前記過乾燥機を水で洗浄した。生成物を、減圧下に 40 ～ 50 （濾過乾燥機のジャケット温度）で乾燥した

減圧乾燥は、濾過乾燥機からのサンプルの LOD が 2.0 % 未満で、且つ水含量（カル・フィッシャー法による）が 0.5 % 以下になるまで行われた。

【0419】

次いで、ジャケットを 20 ～ 30 に冷却し、乾燥 MCQE を排出させた。

【0420】

収率は 62 % ～ 87 % であった。

【0421】

この乾燥 MCQE の凝集を解除し、分析し、放出した。

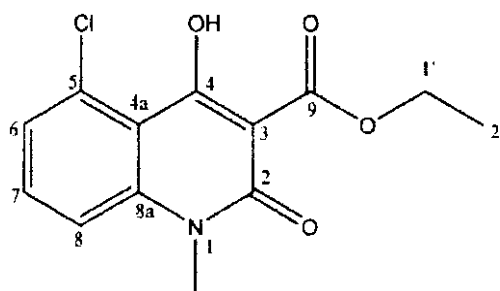
10

【0422】

実施例 10： MCQEE の調製

MCQEE は明るい黄色の固体である。MCQEE の分子構造、化学式および分子量は以下の通りであった。

【化26】



20

5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル  
化学式:  $C_{13}H_{12}ClNO_4$   
分子量: 281.629

【0423】

MCQEE は次のようにして調製された。

【0424】

MCIA およびマロン酸ジエチルの DMF 中の溶液に水素化ナトリウムを加えた。この混合物を徐々に 95 まで加熱し、3.5 時間攪拌し、次いで 35 まで冷却した。該反応混合物を水で急冷し、次いで 37 % HCl で酸性化した。8 で 1 時間後、該混合物を濾過し、水で洗浄し（母液の pH が 4.5 になるまで）、40 の減圧オープン中で乾燥した。粗製生成物を、85 のエタノール中に溶解し、続いて徐々に冷却（氷水浴中で）することにより結晶化させた。得られた結晶を濾過し、エタノールで洗浄し、50 の減圧オープン中で乾燥した。

30

【0425】

参照標準としての使用に適した十分な純度の物質が得られた。

【0426】

MCQEE は、以下に詳述するように、NMR、MS、元素分析および FT-IR によって特徴付けされた。

40

【0427】

< 核磁気共鳴 (NMR) 分光分析 >

MCQEE の  $^1H$ -NMR および  $^{13}C$ -NMR による特徴付けは、Bruker・300 MHz 装置において、 $CDCl_3$  の中で行われた。ピークの割当てが表 18 に要約されている。 $^1H$ -NMR および  $^{13}C$ -NMR スペクトルは、それぞれ図 17 および図 18 に提示されている。

## 【表 19】

表18. MCAEEのための<sup>13</sup>Cおよび<sup>1</sup>H-NMR ピーク割り当て

	<sup>13</sup> C (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	多重度(Hz)*
N-CH <sub>3</sub>	30.08	3H 3.63	s
C # 2	158.76	--	--
C # 3	98.18	--	--
C # 4	172.99	--	--
C # 4a	112.48	--	--
C # 5	134.50	--	--
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 # 1'	62.56	2H 4.51	q (7.0)
C # 2'	14.20	3H 1.48	t (7.0)

\* d=2重線、t=3重線、s=1重線、q=4重線

10

## 【0428】

&lt; 質量分光分析 (MS) &gt;

MCQEEの質量スペクトルは、電子スプレーイオン化を陽イオンモード(ES<sup>+</sup>)で使用するQ-TOFマイクロ-TM-MICROMASS(TOF)質量分光分析機上で得られた。<sup>35</sup>Clおよび<sup>37</sup>Clを含むNS信号間の比は、これら同位体の天然の存在比(約3:1)に対応する。図19に示したスペクトルはMCQEEの分子量と一致している。MCQCAのES<sup>+</sup>質量スペクトルにおける主信号の属性が表19に提示されている。

20

## 【表 20】

表19. MCQEEのES<sup>+</sup>質量スペクトルにおける主信号の属性

m/z	属性
236	[M( <sup>35</sup> Cl)+H-(CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -OH)] <sup>+</sup>
238	[M( <sup>37</sup> Cl)+H-(CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -OH)] <sup>+</sup>
282	[M( <sup>35</sup> Cl)+H] <sup>+</sup>
284	[M( <sup>37</sup> Cl)+H] <sup>+</sup>
304	[M( <sup>35</sup> Cl)+Na] <sup>+</sup>
306	[M( <sup>37</sup> Cl)+Na] <sup>+</sup>

30

## 【0429】

&lt; 元素分析 &gt;

元素分析のための試験は、パーキン-エルマー2400シリーズII・CHNアナライザーで行われた。C、HおよびNの重量パーセンテージは正確であり、±0.3%以内で再現可能である。ハロゲンについての精度は±0.5%である。

40

## 【0430】

MCQEEについての結果は表20に提示されている。

## 【表 21】

表20. MCQEEについての元素分析結果

元素	%C	%H	%N	%Cl
理論値	55.43	4.29	4.97	12.59
実験値	55.44	4.25	4.87	12.57

## 【0431】

50

## &lt; 赤外分光分析 &gt;

MCQEEのFT-IRスペクトルを、Nicolet 6700「サーモ・サイエンティフィック」FT-IR装置で測定した。代表的なスペクトルを図20に示す。バンド割当ての要約が表21において提供される。

## 【表22】

表21. KBr中におけるMCQEEのIRバンド割当ての要約

遷移エネルギー( $\text{cm}^{-1}$ )	バンド割当て
676-1213	芳香族C-H変形振動
1019-1092	C-Cl伸縮
1145-1438	C-N伸縮
1145-1270	芳香族C-OH伸縮
1438-1603	芳香族C-C伸縮、芳香族C=C伸縮
1656	C=O伸縮

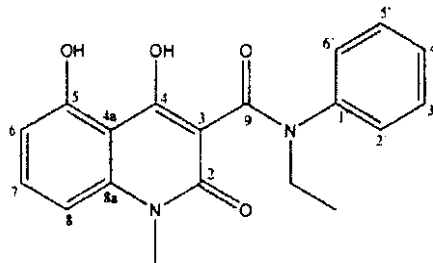
10

## 【0432】

実施例11： 5-HLAQの調製

5-HLAQは、白色固体である。5-HLAQの分子構造、化学式および分子量が下記に与えられる。

## 【化27】



20

N-エチル-4,5-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド

化学式:  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$

分子量: 338.357

30

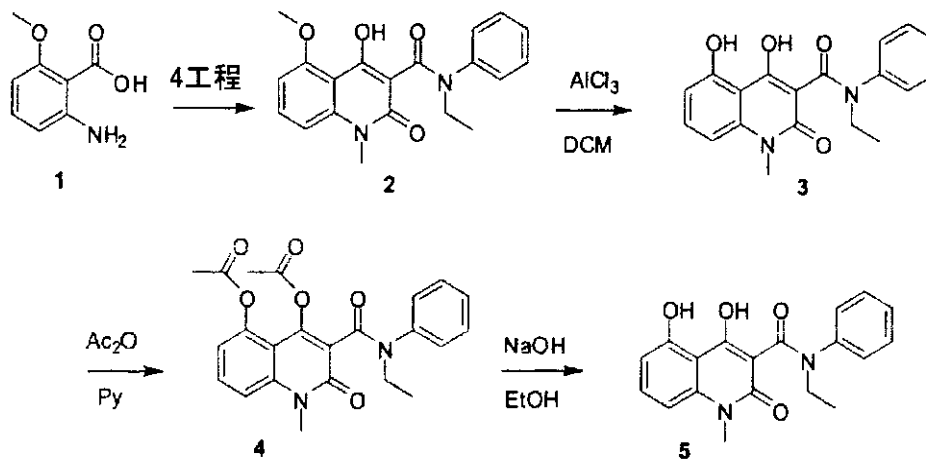
## 【0433】

5-HLAQは、殆どの有機溶媒ならび酸性水媒質中において不安定である。従って、通常用いられる方法による精製は極めて困難である。結局、物質の精製は、二酸誘導体の形成と、それに続く塩基性加水分解、酸による沈殿および迅速な濾過により行われた。

## 【0434】

5-HLAQは、以下に記載する多段階法により調製された。

## 【化 2 8】



10

## 【0435】

この合成には次のことが含まれる：1) 2 - アミノ - 6 - メトキシ安息香酸 (化合物 1) からの 5 - MeO - ラキニモド (化合物 2) の調製；2) 5 - HLAQ (化合物 3) の調製；3) 二酢酸ラキニモド誘導体 (化合物 4) を製造するためのフェノール基のアセチル化；4) 精製された 5 - HLAQ (化合物 5) を製造するための二酢酸誘導体の加水分解。

20

## 【0436】

5 - HLAQ の調製のための手順を、以下の段落で更に段階的に説明する：

< 5 - MeO - ラキニモド (化合物 2) >

5 - MeO - ラキニモドは、2 - アミノ - 6 - メトキシ安息香酸 (化合物 1) から出発する 4 段階合成法によって得られた。これらの 4 段階は、ACBA から出発するラキニモドの製造方法と同一である。

## 【0437】

< 粗製 5 - HLAQ (化合物 3) >

5 - MeO - ラキニモドをジクロロメタン中に溶解し、該溶液を 0 ~ 5 °C に冷却した。 $\text{AlCl}_3$  を加え、反応混合物を 0 ~ 5 °C で 0.5 時間攪拌し、続いて周囲温度で 7 時間攪拌した。該溶液を 30 °C (水浴中) で蒸発乾固し、水を加えた。得られた灰色固体を濾過し、1 N・HCl で洗浄し、減圧オープン中において 30 °C で乾燥した。

30

## 【0438】

< 二酢酸ラキニモド (化合物 4) >

無水酢酸を、ピリジン中の粗製 5 - HLAQ の溶液に加え、該反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。ピリジンを蒸発乾固させ、油状残渣をジクロロメタン中に溶解させた。この有機溶液を 1 N・HCl で洗浄し、続いて水で洗浄した。この粗生成物 2 を、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (移動相：ジクロロメタン中の 1 % メタノール) により精製した。

40

## 【0439】

< 5 - HLAQ (化合物 5) >

1 N・NaOH 溶液を、エタノール中の 4 の懸濁液に加えた。この反応混合物を 40 分間攪拌し、エタノールを蒸発させた。残渣を 5 N・HCl で pH 1 ~ 2 まで酸性化し白色固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥した。5 - HLAQ が、HPLC による純度 99 % を持った白色固体として得られた。

## 【0440】

参照標準として使用するために適した十分な純度の物質が得られた。

## 【0441】

5 - HLAQ は、下記に詳述するように、NMR、MS、元素分析および FT-IR によ

50

って特徴付けされた。

#### 【0442】

<核磁気共鳴(NMR)分光分析>

MCQEEの $^1\text{H}$ -NMRおよび $^{13}\text{C}$ -NMRによる特徴付けは、Bruker・300MHz装置において、DMSOの中で行われた。ピークの割当てが表22に要約されている。 $^1\text{H}$ -NMRおよび $^{13}\text{C}$ -NMRスペクトルは、それぞれ図21および図22に提示されている。

#### 【表23】

表22. 5-HLAQのための $^{13}\text{C}$ および $^1\text{H}$ -NMRピーク割り当て

	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm)	多重度(Hz)*
N-CH <sub>3</sub>	29.09	3H 3.39	brs
C # 2	157.95	--	--
C # 3	102.85	--	--
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 # 8a	140.47	--	--
C # 9	158.79	--	--
N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	42.81	2H 3.76	dq (7)
N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	12.91	3H 1.08	t (7)
C # 1'	141.59	--	--
C # 2'/6'	126.84	1H 7.3	m
C # 3'/5'	128.46	1H 7.3	m
C # 4'	127.31	1H 7.18	m

\* brs=広い1重線、d=2重線、t=3重線、s=1重線、m=多重線、dq=二重4重線

10

20

#### 【0443】

<質量分光分析(MS)>

5-HLAQの質量スペクトルは、電子スプレーイオン化を陽イオンモード(ES+)で使用するQ-TOFマイクロ-TM-MICROMASS(TOF)質量分光分析機上で得られた。

#### 【0444】

図23に示したスペクトルは5-HLAQの分子量と一致している。5-HLAQのES+質量スペクトルにおける主信号の属性が表23に提示されている。

#### 【表24】

表23. 5-HLAQのES+質量スペクトルにおける主信号の属性

m/z	属性
339	[M+H] <sup>+</sup>
361	[M+Na] <sup>+</sup>

40

#### 【0445】

<元素分析>

元素分析のための試験は、パーキン-エルマー2400シリーズII・CHNアナライザーで行われた。C, HおよびNの重量パーセンテージは正確であり、±0.3%以内で再現可能である。ハロゲンについての精度は±0.5%である。5-HLAQについての結果が表24に提示されている。



## 【表 2 5】

表24. 5-HLAQについての  
元素分析結果

元素	%C	%H	%N
理論値	67.44	5.36	8.28
実験値	67.05	5.06	8.07

## 【 0 4 4 6 】

&lt; 赤外分光分析 &gt;

10

5 - H L A Qの減衰全反射 ( A T R ) F T - I Rスペクトルを、N i c o l e t 6 7 0 0「サーモ・サイエンティフィック」F T - I R装置で測定した。代表的なスペクトルを図 2 4 に示す。バンド割当ての要約が表 2 5 に提供される。

## 【表 2 6】

表25. 5-HLAQのIRバンド割当ての要約

遷移エネルギー(cm <sup>-1</sup> )	バンド割当て
686-1257	芳香族C-H変形振動
1019-1416	C-N伸縮
1157-1249	芳香族C-OH伸縮
1586-1631	芳香族C-C伸縮、芳香族C=C伸縮
1659	C=O伸縮

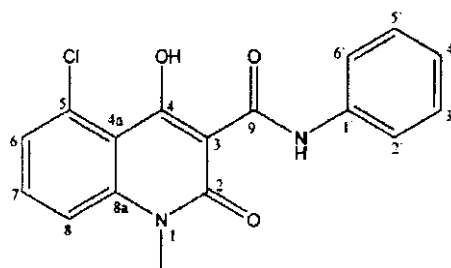
20

## 【 0 4 4 7 】

実施例 1 2 : D E L A Q の 調 製

D E L A Qはオフ ホワイトないし淡黄色の固体である。D E L A Qの分子構造、化学式および分子量は以下の通りであった。

## 【化 2 9】



30

5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド

化学式:C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

分子量:328.750

## 【 0 4 4 8 】

D E L A Qは次のようにして調製された。

40

## 【 0 4 4 9 】

M C Q M E、n - ヘプタン、n - オクタンおよびアニリンをジャケット付リアクタの中でT<sub>j</sub> = 1 3 5 に加熱し、揮発物を3時間蒸留した。蒸留を停止し、この混合物にn - ヘプタンおよびアニリンの追加部分を加えた。蒸留を更に2時間、T<sub>j</sub> = 1 3 5 で継続した。該反応混合物を室温に冷却し、n - ヘプタンを加えた。形成された結晶性固体を濾過により回収し、n - ヘプタンで洗浄した。この湿った物質を、5 0 の減圧オープン中で乾燥した。

## 【 0 4 5 0 】

参照標準としての使用に適した十分な純度の物質が得られた。

## 【 0 4 5 1 】

50

DELAQは、以下に詳述するように、NMR、MS、元素分析およびFT-IRによって特徴付けされた。

#### 【0452】

<核磁気共鳴(NMR)分光分析>

MCQEEの $^1\text{H}$ -NMRおよび $^{13}\text{C}$ -NMRによる特徴付けは、Bruker・300MHz装置において、 $\text{CDCl}_3$ の中で行われた。ピークの割当てが表26に要約されている。 $^1\text{H}$ -NMRおよび $^{13}\text{C}$ -NMRスペクトルは、それぞれ図25および図26に提示されている。

#### 【表27】

表26. DELAQのための $^{13}\text{C}$ および $^1\text{H}$ -NMRピーク割り当て

	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm)	多重度(Hz)*
N-CH <sub>3</sub>	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
C #8a	142.08	--	--
C #9	169.61	--	--
C #1'	137.01	--	--
C #2'/6'	121.29	1H 7.65	m
C #3'/5'	129.02	1H 7.36	m
C #4'	124.95	1H 7.17	m

\* brs=広い1重線、s=1重線、m=多重線

#### 【0453】

<質量分光分析(MS)>

DELAQの質量スペクトルは、電子スプレーイオン化を陽イオンモード(ES<sup>+</sup>)で使用するQ-TOFマイクロ-TM-MICROMASS(TOF)質量分光分析機上で得られた。 $^{35}\text{Cl}$ および $^{37}\text{Cl}$ を含むNS信号間の比は、これら同位体の天然の存在比(約3:1)に対応する。図27に示したスペクトルはDELAQの分子量と一致している。DELAQのES<sup>+</sup>質量スペクトルにおける主信号の属性が表27に提示されている。

#### 【表28】

表27. MCQEEのES<sup>+</sup>質量スペクトルにおける主信号の属性

m/z	属性
236	$[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}-(\text{CH}_3)-(\text{Ph})]^+$
238	$[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}-(\text{CH}_3)-(\text{Ph})]^+$
329	$[\text{M}(^{35}\text{Cl})+\text{H}]^+$
331	$[\text{M}(^{37}\text{Cl})+\text{H}]^+$

#### 【0454】

<元素分析>

元素分析のための試験は、パーキン-エルマー2400シリーズII・CHNアナライザーで行われた。C、HおよびNの重量パーセンテージは正確であり、 $\pm 0.3\%$ 以内で再現可能である。ハロゲンについての精度は $\pm 0.5\%$ である。DELAQについての結果は表28に提示されている。

## 【表 2 9】

表28. DELAQについての元素分析結果

元素	%C	%H	%N	%Cl
理論値	62.11	3.99	8.52	10.78
実験地	61.90	3.83	8.38	10.96

## 【 0 4 5 5 】

< 赤外分光分析 >

DELAQのFT-IRスペクトルを、Nicolet 6700「サーモ・サイエンティフィック」FT-IR装置で測定した。代表的なスペクトルを図28に示す。バンド割当ての要約が表29において提供される。

10

## 【表 3 0】

表29. KBr中におけるDELAQのIRバンド割当ての要約

遷移エネルギー(cm <sup>-1</sup> )	バンド割当て
686-1203	芳香族C-H変形振動
735-833	N-H変形振動
1077-1089	C-Cl伸縮
1203-1449	C-N伸縮
1203	芳香族C-OH伸縮
1489-1620	芳香族C-C伸縮、芳香族C=C伸縮
1659	C=O伸縮
2951	COO-H伸縮

20

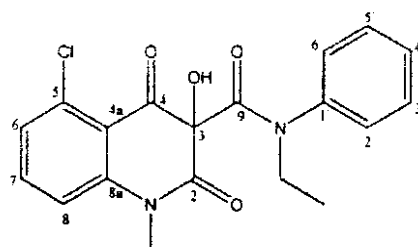
## 【 0 4 5 6 】

実施例 1 3 : 3 - H L A Q の 調 製

3 - H L A Q は黄色の固体である。3 - H L A Q の分子構造、化学式および分子量は以下の通りであった。

## 【化 3 0】

30



5-クロロ-N-エチル-3-ヒドロキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-N-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボキサミド

化学式:C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量:372.802

40

## 【 0 4 5 7 】

3 - H L A Q は次のようにして調製された。

## 【 0 4 5 8 】

水中のラクニモドナトリウムの溶液を、水中のリン酸水素二ナトリウム2水和物およびオキソン(2KHSO<sub>5</sub>・KHSO<sub>4</sub>・K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)の溶液に滴下により加えた。10% NaOHを、pHが8.0になるまで加えた。この溶液を室温で30分間混合した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、50の減圧オープン中で乾燥した。この粗製生成物を、酢酸エチルおよびn-ヘプタン混合物から2回再結晶させた。それぞれの時点で、混合物を10に冷却し1時間攪拌することにより生成物を単離した。得られた結晶を濾別

50

し、*n*-ヘプタンで洗浄し、50 の減圧オープン中で乾燥させた。

【0459】

参照標準としての使用に適した十分な純度の物質が得られた。

【0460】

3-HLAQは、以下に詳述するように、NMR、MS、元素分析およびFT-IRによって特徴付けされた。

【0461】

<核磁気共鳴(NMR)分光分析>

3-HLAQの<sup>1</sup>H-NMRおよび<sup>13</sup>C-NMRによる特徴付けは、Bruker・300MHz装置において、CDCl<sub>3</sub>の中で行われた。ピークの割当てが表30に要約されている。<sup>1</sup>H-NMRおよび<sup>13</sup>C-NMRスペクトルは、それぞれ図29および図30に提示されている。

10

【表31】

表30. 3-HLAQのための<sup>13</sup>Cおよび<sup>1</sup>H-NMRピーク割り当て

	<sup>13</sup> C (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	多重度(Hz)*
N-CH <sub>3</sub>	30.56	3H 3.21	s
C#2	165.45	--	--
C#3	77.92	--	--
C#4	188.90	--	--
C#4a	136.16	--	--
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 <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	46.96	2H 3.79	q (6.0)
N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	12.55	3H 1.16	bt (6.0)
C#1'	137.19	--	--
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

20

\* d=2重線、t=3重線、s=1重線、m=多重線、q=4重線、bt=広い3重線

30

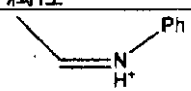
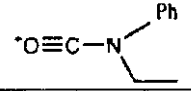
【0462】

<質量分光分析(MS)>

3-HLAQの質量スペクトルは、電子スプレーイオン化を陽イオンモード(ES+)で使用するQ-TOFマイクロ-TM-MICROMASS(TOF)質量分光分析機上で得られた。<sup>35</sup>Clおよび<sup>37</sup>Clを含むNS信号間の比は、これら同位体の天然の存在比(約3:1)に対応する。図31に示したスペクトルは3-HLAQの分子量と一致している。3-HLAQのES+質量スペクトルにおける主信号の属性が表31に提示されている。

## 【表 3 2】

表31. 3-HLAQのES<sup>+</sup>質量スペクトルにおける主信号の属性

m/z	属性
120	
148	
373	[M( <sup>35</sup> Cl)+H] <sup>+</sup>
375	[M( <sup>37</sup> Cl)+H] <sup>+</sup>
395	[M( <sup>35</sup> Cl)+Na] <sup>+</sup>
397	[M( <sup>37</sup> Cl)+Na] <sup>+</sup>

10

## 【0 4 6 3】

## &lt; 元素分析 &gt;

元素分析のための試験は、パーキン・エルマー 2 4 0 0 シリーズ I I ・ C H N アナライザーで行われた。C , H および N の重量パーセンテージは正確であり、± 0 . 3 % 以内で再現可能である。ハロゲンについての精度は± 0 . 5 % である。3 - H L A Q についての結果は表 3 2 に提示されている。

20

## 【表 3 3】

表32. 3-HLAQについての元素分析結果

元素	%C	%H	%N	%Cl
理論値	61.21	4.60	7.51	9.51
実験地	61.09	4.68	7.38	9.30

## 【0 4 6 4】

## &lt; 赤外分光分析 &gt;

3 - H L A Q の F T - I R スペクトルを、N i c o l e t 6 7 0 0 「サーモ・サイエンティフィック」F T - I R 装置で測定した。代表的なスペクトルを図 3 2 A に示す。バンド割当ての要約が表 3 3 において提供される。

30

## 【表 3 4】

表33. KBr中における3-HLAQのIRバンド割当ての要約

遷移エネルギー(cm <sup>-1</sup> )	バンド割当て
794-1244	芳香族C-H変形振動
1035-1116	C-Cl伸縮
1061-1417	C-N伸縮
1458-1480	CH <sub>2</sub> 変形振動
1583	芳香族C-C伸縮、芳香族C=C伸縮
1663-1693	C=O伸縮
2979	N-CH <sub>2</sub> におけるC-H伸縮

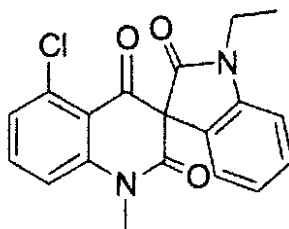
40

## 【0 4 6 5】

## 実施例 1 4 : スピロ - L A Q の調製

スピロ - L A Q は白色の粉末である。スピロ - L A Q の分子構造、化学式および分子量は下記に与えられる。

## 【化 3 1】



1H,3H-スピロ[5-クロロ-1-メチルキノリン-2,4-  
ジオン-3,3'-[1]エチルインドリン-[2]-オン]  
化学式:C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
分子量:354.787

10

## 【0466】

スピロ-LAQは次のようにして調製された。

## 【0467】

水中のラクニモド（遊離酸）、硝酸アンモニウムセリウム（IV）、エタノールおよび酢酸の溶液を、1時間撹拌した。次いで、沈殿を濾別し、水に続いてエタノールで洗浄し、50の減圧オープン中で乾燥させた。

## 【0468】

参照標準としての使用に適した十分な純度の物質が得られた。

20

## 【0469】

スピロ-LAQは、以下に詳述するように、NMR、MS、元素分析およびFT-IRによって特徴付けされた。

## 【0470】

<核磁気共鳴（NMR）分光分析>

スピロ-LAQの<sup>1</sup>H-NMRおよび<sup>13</sup>C-NMRによる特徴付けは、Bruker・300MHz装置において、DMSOの中で行われた。ピークの割当てが表34に要約されている。<sup>1</sup>H-NMRおよび<sup>13</sup>C-NMRスペクトルは、それぞれ図33および図34に提示されている。

30

## 【表 3 5】

表34. スピロ-LAQのための<sup>13</sup>Cおよび<sup>1</sup>H-NMR ピーク割り当て

	<sup>13</sup> C (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	多重度(Hz)*
N-CH <sub>3</sub>	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 <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	34.90	2H 3.75	q (8.0)
N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	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
C # 7'	109.64	1H 7.0-7.1	m
C # 7'a	143.17	--	--

\* brs=広い1重線、d=2重線、t=重線、s=1重線、m=多重線、  
dd=二重の2重線、ddd=二重の二重2重線、q=4重線

10

20

## 【0 4 7 1】

## &lt; 質量分光分析 (MS) &gt;

スピロ-LAQの質量スペクトルは、電子スプレーイオン化を陽イオンモード (ES+) で使用するQ-TOFマイクロ-TM-MICROMASS (TOF) 質量分光分析機上で得られた。<sup>35</sup>Clおよび<sup>37</sup>Clを含むNS信号間の比は、これら同位体の天然の存在比 (約3:1) に対応する。図35に示したスペクトルはスピロ-LAQの分子量と一致している。スピロ-LAQのES+質量スペクトルにおける主信号の属性が表35に提示されている。

## 【表 3 6】

表35. スピロ-LAQのES+質量スペクトルにおける主信号の属性

m/z	属性
311	[M( <sup>35</sup> Cl)+H-(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup>
313	[M( <sup>37</sup> Cl)+H-(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>3</sub> )] <sup>+</sup>
355	[M( <sup>35</sup> Cl)+H] <sup>+</sup>
357	[M( <sup>37</sup> Cl)+H] <sup>+</sup>

30

## 【0 4 7 2】

## &lt; 元素分析 &gt;

元素分析のための試験は、パーキン-エルマー2400シリーズII・CHNアナライザーで行われた。C, HおよびNの重量パーセンテージは正確であり、±0.3%以内で再現可能である。ハロゲンについての精度は±0.5%である。スピロ-LAQについての結果は表36に提示されている。

40

## 【表 3 7】

表36. スピロ-LAQについての  
元素分析結果

元素	%C	%H	%N	%Cl
理論値	64.32	4.26	7.90	9.99
実験地	64.08	4.22	7.75	10.12

## 【0 4 7 3】

&lt; 赤外分光分析 &gt;

スピロ-LAQのFT-IRスペクトルを、Nicolet 6700「サーモ・サイエ  
ンティフィック」FT-IR装置で測定した。代表的なスペクトルを図36に示す。バン  
ド割当ての要約が表37において提供される。

## 【表 3 8】

表37. KBr中におけるスピロ-LAQのIRバンド割当ての要約

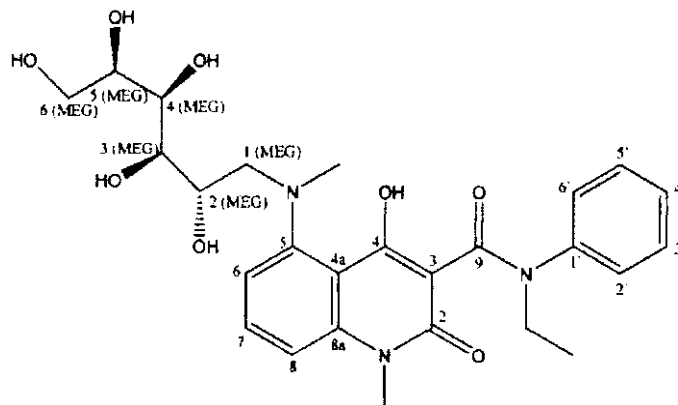
遷移エネルギー(cm <sup>-1</sup> )	バンド割当て
687-1244	芳香族C-H変形振動
1020-1091	C-Cl伸縮
1020-1454	C-N伸縮
1153-1278	芳香族C-OH伸縮
1582	芳香族C-C伸縮、芳香族C=C伸縮
1667-1738	C=O伸縮

## 【0 4 7 4】

実施例 1 5 : MEG-LAQの調製

MEG-LAQの分子構造、化学式および分子量は以下の通りであった。

## 【化 3 2】



N-エチル-4-ヒドロキシ-1-メチル5-(2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシルアミノ)-  
2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド

化学式: C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>

分子量: 515.556

## 【0 4 7 5】

ラキニモドナトリウムおよびメグルミンの水世言う咳を還流し、空気を用いて約1月の  
間バブリングさせた。得られた溶液を水で二回希釈し、濃塩酸でpH 1~2に酸性化した  
。該水溶液を濾過し、続いてクロロホルムで抽出した。次いで、この水溶液に、中和され  
るまで濃縮された水酸化アンモニウム溶液を加えた。該溶液を蒸発させ、得られた茶色の  
シロップをメタノールで洗浄した。メグルミンが固化し、濾過された後、このメタノール



溶液にシリカゲルを加えた。溶媒を蒸発させ、得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した（移動相：ジクロロメタン中の20%メタノール）。

【0476】

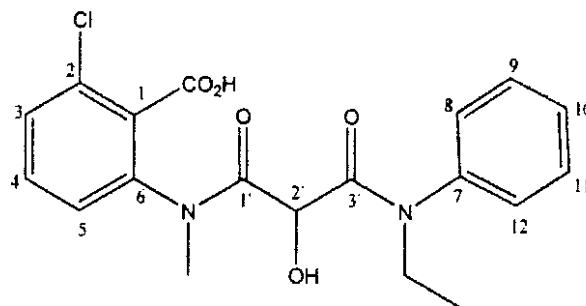
この合成および精製は、標準としての使用に適した十分な純度を与えた。

【0477】

実施例16：BH-3-HLAQの調製

BH-3-HLAQの分子構造、化学式および分子量が下記に与えられる。

【化33】



2-クロロ-6-(3-(エチル(フェニル)アミノ)-2-ヒドロキシ-  
N-メチル-3-オキソプロパンアミド)安息香酸  
化学式:  $C_{19}H_{19}ClN_2O_5$   
分子量: 390.818

10

20

【0478】

1NのNaOH溶液を、水の中の3-HLAQの懸濁液に加えた。黄色の溶液を0.5時間攪拌し、続いて1NのHCl溶液を加えた。白色固体を含有するこの水溶液を、酢酸エチルで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。この懸濁液を濾過し、蒸発乾固させ、固体残渣をIPA：水混合物（1：3.75 v/v）からの結晶化によって精製した。得られた白色の固体を50の減圧オープン中で乾燥した。

【0479】

初期の定性時において、このBH-3-HLAQ標準は、IR、元素分析、MSおよびNMRにより前記分子構造に一致することが示された。更なる試験には、クロマトグラフィー精製および乾燥時のロスが含まれる。

30

【0480】

この合成および精製は、標準としての使用に適した十分な純度の物質を与える。

【0481】

構造解明の目的のために、BH-3-HLAQのサンプルを、下記の通りNMR、MS、元素分析およびFT-IRにより特徴付けした。

【0482】

<核磁気共鳴(NMR)分光分析>

BH-3-HLAQの $^1H$ -NMRおよび $^{13}C$ -NMRによる特徴付けは、Bruker・300MHz装置において、DMSOの中で行われた。ピークの割当てが表38に要約されている。 $^1H$ -NMRおよび $^{13}C$ -NMRスペクトルは、それぞれ図37および図38に提示されている。

40

【表 3 9】

表38. BH-3-HLAQのための<sup>13</sup>Cおよび  
<sup>1</sup>H-NMR ピーク割り当て

	<sup>13</sup> C (ppm)	<sup>1</sup> H (ppm)	多重度(Hz)*
CO <sub>2</sub> H	165.62	--	--
C # 1	130.08	--	--
C # 2	135.13	--	--
C # 3	130.20	1H 7.77	d (8.0)
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 <sub>3</sub>	37.43	3H 3.09	--
C # 1'	167.55	--	--
C # 2'	68.67	1H 4.25	s
C # 3'	168.93	--	--
NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	43.43	2H 3.43, 3.38	ABq of q (14.0, 7.0, 2.0)
NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	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=1重線、br=広い、m=多重線、d=2重線、t=3重線、q=4重線

10

20

## 【 0 4 8 3 】

## &lt; 質量分光分析 (MS) &gt;

BH-3-HLAQの質量スペクトルは、電子スプレーイオン化を陽イオンモード(E<sup>+</sup>S<sup>+</sup>)で使用するQ-TOFマイクロ-TM-MICROMASS(TOF)質量分光分析機上で得られた。図39に示したスペクトルはBH-3-HLAQの分子量と一致している。BH-3-HLAQのE<sup>+</sup>S<sup>+</sup>質量スペクトルにおける主信号の属性が表39に提示されている。

## 【表 4 0】

表39. BH-3-HLAQの  
ES<sup>+</sup>質量スペクトルに  
おける主信号の属性

m/z	属性
391	[M+H] <sup>+</sup>
413	[M+Na] <sup>+</sup>

30

## 【 0 4 8 4 】

## &lt; FT-IR &gt;

BH-3-HLAQに減衰全反射(ATR)FT-IRスペクトルを、Nicolet 6700「サーモ・サイエンティフィック」FT-IR装置で測定した。図40は典型的なスペクトルを示している。バンド割当ての要約が表40に示されている。

40

## 【表 4 1】

表40. BH-3-HLAQのIRバンド割当ての要約

遷移エネルギー(cm <sup>-1</sup> )	バンド割当て
703, 737, 769	芳香族C-H変形振動
1090	芳香族C-Cl伸縮
1492	芳香族C=C伸縮
1586	C-N伸縮
1652, 1728	C=O伸縮
3081	芳香族C-H伸縮
3442	O-H伸縮

10

## 【0 4 8 5】

## &lt; 元素分析 &gt;

元素分析のための試験は、パーキン・エルマー 2400 シリーズ II・CHNアナライザーで行われた。C, HおよびNの重量パーセンテージは正確であり、±0.3%以内で再現可能である。ハロゲンについての精度は±0.5%である。BH-3-HLAQについての結果は表36に提示されている。

## 【表 4 2】

表41. BH-3-HLAQについての  
元素分析結果

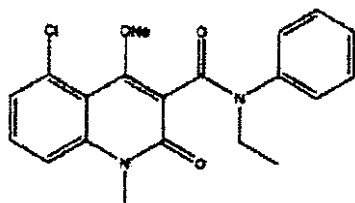
20

元素	%C	%H	%N	%Cl
理論値	58.39	4.90	7.17	9.07
実験地	58.31	4.79	7.15	9.56

## 【0 4 8 6】

実施例 17 : ラキニモドナトリウム薬剤物質の仕様

## 【化 3 4】



30

化学式:C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub>

正確な質量:378.07

分子量:378.78

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

元素分析:C,60.25;H,4.26;Cl,9.36;N,7.40;Na,6.07;O,12.67

40

## 【0 4 8 7】

ラキニモドナトリウムは、水中で自由に溶解する白色ないしオフホワイトの粉末であり、これは光から保護された壁を閉じた容器内において室温で保存されるべきである。

## 【0 4 8 8】

ラキニモドナトリウムの仕様は次の通りである。

【表 4 3】

表42

試験 記述	仕様
同定: a) HPLC(実施例19参照)	白色ないしオフホワイトの粉末 サンプルクロマトグラムにおける 主ピークの保持時間は、標準の それに対応する(実施例19参照)
b) 赤外スペクトル	透過スペクトルは、参照標準としての 同じ波長における最小を示す
c) 紫外スペクトル	透過スペクトルは、参照標準としての 同じ波長における最大を示す
d) ナトリウム同定	準拠
LAQ-Naの検定 (HPLCによる、実施例19参照)	98.0-102.0%
関連物質 a) 極性不純物(表43参照)	MCQ - NMT 0.15% MCQCA - NMT 0.15% MCQME - NMT 0.12% 5-HLAQ - NMT 0.10% MCQEE - NMT 0.10% 何れか他の不純物 - NMT 0.10% 総計 - NMT 1.00%
b) N-エチルアニリンおよび 非極性不純物(表43参照)	N-エチルアニリン - NMT 0.10% 何れか他の不純物 - NMT 0.10% 総計 - NMT 0.50%
c) DELAQ含量(HPLCによる)	DELAQ - NMT 0.1%
LAQ含量(HPLCによる)	NMT 1.0%
マロン酸ジメチル含量(HPLCによる)	NMT 0.1%
硫酸ジメチル含量(LC-MSによる)	NMT 1ppm
水含量(KF電量測定による)	NMT 1.5% (w/w)
重金属	NMT 20 ppm
ナトリウム含量	5.8-6.4%
溶液の色	参照溶液BY <sub>7</sub> よりも強くは着色しない
遊離の塩化物	NMT 0.1%
残留溶媒(GCによる)	エタノール - NMT 5000 ppm n-ヘプタン - NMT 5000 ppm n-オクタン - NMT 2000 ppm メタノール - NMT 5000 ppm アセトン - NMT 5000 ppm ジオキサン - NMT 380 ppm
残留溶媒-DMF(HS GCによる)	NMT 880 ppm
微生物純度試験	生きた好気菌の総数 - NMT 10 <sup>3</sup> cfu/g 真菌/酵母および黴 - NMT 10 <sup>2</sup> cfu/g 大腸菌 - 存在せず/g

10

20

30

40

【0489】

MCQMEについて、別の仕様はNMT 10%およびLT 10%である。

【0490】

50

表 4 3 は、放出時および安全性試験の際の薬剤物質中の不純物レベルを決定するために現在使用されている非薬局方的分析法を列挙している。各不純物についての方法番号ならびに検出限界および定量限界も列挙されている。

【表 4 4】

表43. 不純物測定のための分析方法

パラメータ	方法 <sup>1</sup>	方法タイプ	定量限界	検出限界
MCQ	実施例19	RP-HPLC	0.05%	0.02%
MCQCA	実施例19	RP-HPLC	0.05% <sup>2</sup>	0.02%
MCQME	実施例19	RP-HPLC	0.05%	0.02%
5-HLAQ	実施例19	RP-HPLC	0.05%	0.02%
MCQEE	実施例19	RP-HPLC	0.05%	0.02%
LAQ	実施例19	RP-HPLC	0.2%	0.03%
NEA	実施例20	RP-HPLC	0.06%	0.02%

10

【 0 4 9 1 】

実施例 1 8 : ラキニモドナトリウム薬剤製品の仕様

ラキニモド薬剤製品は、ラキニモドナトリウムの 0 . 6 m g カプセルとして調製された。ラキニモドナトリウム ( 0 . 6 m g ) カプセルの仕様は次の通りである。

【表 4 5】

表44. 放出および棚置き寿命の仕様

試験 説明	用途 <sup>1</sup>	容認基準
外観	R	オフホワイトの不透明なキャップおよび本体、白色ないしオフホワイト顆粒を充填した硬質ゼラチンカプセル。本体には「0.6mg」と印刷され、キャップには「LAQ」と印刷される
同定	S	オフホワイトの不透明なキャップおよび本体、白色ないしオフホワイト顆粒を充填した硬質ゼラチンカプセル。本体には「0.6mg」と印刷され、キャップには「LAQ」と印刷される。クラック、脱色および他の外観的血管は観察されない
溶解	R	HPLCによる(実施例21): 主ピークの保持時間は標準製剤のクロマトグラムにおけるそれに対応する
	R	UVスペクトルによる: サンプルスペクトルは標準品のそれと同じ最大値を示す
含量の均一性による製剤の均一性	R+S	ラベル表示された量の70%以上が30分で溶解する。現在のPh.Eur. (2.9.3)に準拠する
検定	R	現在のPh.Eur. (2.9.40)に準拠する
不純物/分解 製品 決定 方法については表46参照	R+S	ラベル表示された量の95.0-105.0 % (HPLCによる、実施例21)
		MCQ <sup>2</sup> およびMCQCA <sup>3</sup> の合計:NMT 0.5% 5-HLAQ <sup>4</sup> : NMT 0.5% 他の何れか: NMT 0.5%
		MEG-LAQ <sup>5</sup> : NMT 1.0% BH-3-HLAQ <sup>6</sup> : NMT 1.0%
水含量	R	NMT 0.8%
	S	NMT 1.5%
色の同定 <sup>7</sup>	R	正しい色についてポジティブ
非滅菌製品の微生物学的試験 <sup>8</sup>	R+S	好気菌の総数(TAMC)-NMT 10 <sup>3</sup> cfu/g 酵母および黴の組合せ総数-NMT 10 <sup>2</sup> cfu/g 1g中に大腸菌は存在せず

<sup>1</sup> R = 放出; S = 安定性<sup>2</sup> MCQ: 5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン<sup>3</sup> MCQCA: 5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸<sup>4</sup> 5-HLAQ: N-エチル-4,5-ジヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド<sup>5</sup> MEG-LAQ: N-エチル-4-ヒドロキシ-1-メチル-5-(メチル(2,3,4,5,6-

ペンタヒドロキシヘキシル)アミノ)-2-オキソ-N-フェニル1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド

<sup>6</sup> BH-3-HLAQ: 2-クロロ-6-(3-(エチル(フェニル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メチル-3-オキソプロパンアミド)安息香酸<sup>7</sup> 頻度: パイロットバッチ、最初の三つの製造バッチおよびその後は要求時に不定期な試験<sup>8</sup> 頻度: 放出について: パイロットバッチ、最初の三つの製造バッチおよびその後の5バッチ毎、または年間5バッチ未満を製造する場合には少なくとも1バッチ。安定性について:

a) 長期試験の場合、時間ゼロの時点および毎年、および/または期限満了時。b) 中期試験の場合、時間ゼロおよび12月の時点。c) 加速試験の場合、時間ゼロおよび6月の時点

【 0 4 9 2 】

完成品の安定性プロトコルパッケージサイズは、各市販の容器 / クロージャーおよび / またはユニدوز構成の最大および最小のものであった。

## 【表 4 6】

表45

保存条件	試験間隔	安定性バッチ頻度
長期試験 25±2°C/60±5%RH	0,3,6,9,12,18,24および36月 および/または期間満了日 <sup>9</sup>	パイロットバッチ、最初の 3つの製造バッチ、その後は 年1回のバッチ、および 必要に応じて変動
加速試験 40±2°C/75±5%RH	0,1,2,3,および6月	パイロットバッチ、および 必要に応じて変動
加速試験 40±2°C/75±5%RH	0,3,および6月	最初の3つの製造バッチ
中期試験 <sup>10</sup> 30±2°C/65±5%RH	0,3,6,9および12月	パイロットバッチ、3つの 製造バッチ、および必要に 応じて変動

<sup>9</sup> 確認バッチおよび商業的バッチのみについて

<sup>10</sup> 加速試験が失敗するときのみ

10

## 【0 4 9 3】

以下の実施例は、放出の時点および安定性試験の際における薬剤製品中の不純物レベル測定のための非薬局方的分析法を記載するものである。方法番号並びに検出限界および定量限界もまた、対応の確認番号と共に列記される。

20

## 【表 4 7】

表46. 薬剤製品中の不純物測定のための分析方法

パラメータ	実施例番号	方法タイプ	定量限界	検出限界
MCQ & MCQCA	実施例21	RP-HPLC	0.1%	0.03%
5-HLAQ	実施例21	RP-HPLC	0.05%	0.02%
NEA <sup>1</sup>	実施例22	RP-HPLC	0.1%	0.03%
3-HLAQ <sup>1</sup>	実施例22	RP-HPLC	0.1%	0.03%
MEG-LAQ	実施例23	RP-HPLC	0.2%	0.1%
BH-3-HLAQ	実施例23	RP-HPLC	0.05%	0.02%

<sup>1</sup> NEAおよび3-HLAQは、殆ど観察されなかったもので商業的仕様から除外された。一次安定性バッチにおけるこれらの不純物のモニタリングは、列記した方法を用いた安定性プログラムの完了まで継続される

30

## 【0 4 9 4】

実施例 19 : ラキニモド薬剤物質サンプル中のMCQ、MCQCA、5-HLAQ、MCQMEおよびMCQEEの量を測定する方法

40

ラキニモドナトリウム薬剤物質をHPLCにより分析した。MCQ、MCQCA、MCQME、MCQEEおよび5-HLAQの量を、以下のHPLC法を用いて測定した。

## 【0 4 9 5】

1. HPLC条件

【表 4 8】

カラム&パッキング	Inertsil ODS-3V, 5 $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250mm, GL Sciences
ガードカラム	Opti-Guard C 18, 1mm
検出	UV at 240nm
流量	1.5mL/min
注入溶液	50 $\mu$ L
カラム温度	40°C
自動サンプラー温度	5°C
ラン時間	30分 (標準品のラン時間は少なくとも25分に短縮されてよい)
移動相	800mLの酢酸アンモニウムバッファー1溶液、pH 7.0; および200mLアセトニトリル:十分に混合および 脱ガスする
バッファー pH 7.0	7.7gの酢酸アンモニウムを2000mLの水中に 溶解し、水性アンモニアまたは氷酢酸でpH7.0 $\pm$ 0.05に 調節する。0.45 $\mu$ mの膜フィルタを用いて濾過する
希釈液A	アセトニトリル/水 (1:1)
希釈液B	移動相
ブランク溶液	希釈液A / 希釈液B (3:7)
注: 要求されるシステム適性パラメータを達成するために、 流量および移動相粗製を調節する	

10

20

## 【0496】

全ての調製は、不透明なキャップを備えた茶色のフラスコ中で行われる。調製の直後に、この溶液を冷蔵庫の中、または5 に冷却された自動サンプラーラックに配置する。

## 【0497】

## 2. 標準溶液の調製

## 2.1 貯蔵標準溶液(溶液S)

約15mgのラキニモドナトリウム標準品を、50mL容積のフラスコ内に正確に秤量する。希釈液Aを用いて前記容積の2/3にまで希釈し、冷超音波処理浴中で約2分間超音波処理し、希釈液Aを用いて前記容積にまで希釈する。貯蔵標準溶液の濃度は約300 $\mu$ g/mLである。貯蔵標準溶液は、冷蔵庫内で1月保存されてよい。

30

## 【0498】

## 2.2 検定のための標準溶液(溶液A)

3mLの貯蔵標準溶液を、希釈液Bで10mLに希釈する(希釈倍率3.33)。ラキニモドナトリウムの濃度は約90 $\mu$ g/mLである。標準溶液Aは、冷蔵庫内で保存したときは7日間使用してよい。

## 【0499】

## 2.3 MCQCA貯蔵標準溶液

18mgのMCQCA標準を100mL容積のフラスコの中に正確に秤量する。アセトニトリルで規定容積まで希釈し、物質が完全に溶解するまで超音波処理する...貯蔵MCQCA溶液。

40

## 【0500】

MCQCAの濃度は約180 $\mu$ g/mLである。

## 【0501】

MCQCA貯蔵標準溶液は、新鮮に調製されるべきである。

## 【0502】

## 2.4 不純物測定のための標準溶液(溶液I)

希釈液Bの中において、標準溶液Aにおけるラキニモドの作業濃度に関して、0.2%

50



濃度のラキニモドおよび 0.1% 濃度の MCQCA を含有する溶液を調製する。一例として、以下の方法を適用する。

【0503】

4. 0 mL の検定用ラキニモドナトリウム標準溶液（溶液 A）および 1.0 mL の MCQCA 貯蔵世液を、100 mL 容積のフラスコに移し、希釈液 B（中間希釈溶液）を用いて規定の容積にする。

【0504】

2. 5 mL のこの中間希釈液を、50 mL 容積のフラスコに入れ、希釈液 B で規定の容積にする。

【0505】

ラキニモド標準品についての総希釈倍率は、1666.67 倍、MCQCA については 2000 である。

【0506】

ラキニモドナトリウムの濃度は約 0.18  $\mu\text{g/mL}$  (0.2%) である。

【0507】

MCQCA の濃度は約 0.9  $\mu\text{g/mL}$  (0.1%、QL レベル) である。

【0508】

標準溶液 I は、冷蔵庫内に保存したときは 24 時間使用してよい。

【0509】

3. 解像溶液の調製

3.1 混合溶液

以下の不純物の希釈液 A 中の溶液を調製する。

【表 49】

略語	完全名称
MCQ	5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン
MCQCA	5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
MCQME	5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチル
5-HLAQ	N-エチル-4,5-ジヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド
MCQEE	5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル

【0510】

混合溶液は次のように調製してよい：

約 3 mg の各不純物を 100 mL 容積のフラスコ中に秤量し、希釈液 A を用いて溶解および規定の容積まで希釈する... 混合溶液。該混合溶液中の各不純物の濃度は約 30  $\mu\text{g/mL}$  である。この混合溶液は、既知不純物の正確な保持時間の測定のためだけに使用され、約 -20 で保存されたときは 4 月まで使用してよい。

【0511】

この目的のために、新鮮に調製された混合溶液は複数のアリコートに分割され、直ちに約 -20 で保存される。解凍の後には、これらアリコートは再凍結されるべきでない。

【0512】

3.2 解像溶液

3 mL の貯蔵標準溶液（溶液 S）および 0.3 mL の混合溶液位を 10 mL 容積のフラスコに移し、希釈液 B で規定の容積まで希釈する。ラキニモドナトリウム形態の濃度は約 90  $\mu\text{g/mL}$  である。各不純物の濃度は約 0.9  $\mu\text{g/mL}$ （ラキニモドナトリウムに対して 1%）である。解像溶液は、冷蔵庫内に保存すれば 9 日間使用してよい。

【0513】

4. サンプル調製

約 15 mg のラキニモドナトリウム結晶または DS を、50 mL 容積のフラスコの中に

10

20

30

40

50

正確に秤量する。規定の容積の 2 / 3 まで希釈液 A で希釈し、冷超音波処理浴中で約 2 分間超音波処理し、希釈液 A で規定の容積まで希釈する...貯蔵サンプル溶液。

【 0 5 1 4 】

該貯蔵サンプル溶液 3 m L を希釈液 B で 1 0 m L にまで希釈する...作業サンプル溶液 (希釈倍率 3 . 3 3 ) 。

【 0 5 1 5 】

ラキニモドナトリウムの濃度は約 9 0 μ g / m L である。

【 0 5 1 6 】

該サンプルは、調製後 2 4 時間以内またはそれ以前に分析しなければならない。

【 0 5 1 7 】

5 . 手順

前記解像溶液、ブランク溶液、検定および I D D のための標準溶液、関連の S O P に従うラキニモドサンプル溶液を注入する。

【 0 5 1 8 】

6 . システム適性試験

6 . 1 解像試験

1 ) ラキニモドピークの典型的な保持時間は、 1 5 . 5 ± 2 . 0 分である。

【 0 5 1 9 】

2 ) ラキニモドピークについてのテーリング因子は、 2 . 0 以下であるべきである。

【 0 5 2 0 】

3 ) ピーク間の解像因子 N L T 2 が達成されるべきである。

【 0 5 2 1 】

4 ) 特定の不純物ピークの典型的な R R T は、以下の通りであるべきである。

【表 5 0 】

不純物	典型的なRRT
MCQME	0.33 – 0.38
MCQ	0.49 – 0.58
MCQEE	0.56 – 0.65
MCQCA	0.72 – 0.85
5-HLAQ	1.2 – 1.4*

\* 5-HLAQの保持時間は23分以下であるべきである

【 0 5 2 2 】

6 . 2 システム精度試験

関連の S O P に従ってシステム精度を試験するために、検定および I D D についてラキニモド標準を評価する。

【 0 5 2 3 】

溶液 I 中の M C Q C A を用いて、当該システムの感度を試験する。S t d の 6 回の注入の面積の R S D、並びに S t d 1 と S t d w の間の差は、N M T 2 0 % であるべきである。

【 0 5 2 4 】

7 . 保持時間 ( R T ) による同定

サンプルクロマトグラムにおいていられた主ピーク ( ラキニモド ) の R T は、標準溶液について得られたそれに対応すべきである。

【 0 5 2 5 】

8 . 計算および報告

8 . 1 ラキニモドナトリウムについての検定計算

10

20

30

40

## 【数 4】

$$\frac{\text{smpの面積} \times \text{stdの濃度} \times 100}{\text{stdの面積(溶液A)} \times \text{smpの濃度}} = \text{ラキニモドナトリウムの検定\%}$$

## 【0526】

ラキニモド酸含量を差し引いた後の乾燥ベースで、当該検定の計算結果を報告する。

## 【0527】

## 8.2 不純物の評価および計算

希釈されたラキニモドナトリウム標準（溶液Ⅰ）に関して、計算が行われる。

10

## 【0528】

MCQME、MCQ、MCQEE、5-HLAQおよび未知不純物の定量レベルは、0.05%である。

## 【0529】

MCQME、MCQ、MCQEE、5-HLAQおよび未知不純物の検出レベルは、0.02%である。

## 【0530】

MCQCAの報告レベルは0.10%である。

## 【0531】

MCQCAの検出レベルは0.03%である。

20

## 【0532】

積分パラメータを調節して、面積がラキニモドナトリウム標準（溶液Ⅰ）平均面積の10%未満のピークを排除する。

## 【0533】

既知の不純物ピークを、当該システム適性クロマトグラムにおけるそれと、実際の対応する保持時間の±5%以内で関連させる。

## 【0534】

ラキニモドナトリウムにおける不純物の計算：

## 【数 5】

30

$$\frac{\text{不純物の面積} \times \text{RRF} \times \text{stdの濃度} \times 100}{\text{ラキニモドNa(溶液I)標準の面積} \times \text{smpの濃度}} = \text{ラキニモドナトリウムの不純物\%}$$

## 【0535】

RRF...以下の比率として計算された不純物の相対的応答因子：ラキニモドナトリウム回帰直線の勾配 / 不純物回帰直線の勾配

ラキニモドナトリウムに関する相対的応答因子（RRF）の値は次の通りである：

## 【表 5 1】

不純物	MCQME	MCQ	MCQEE	MCQCA	未知不純物/ 分解生成物
RRF	0.70	0.60	0.80	0.58	1.0

40

## 【0536】

## 9. 不純物の報告

不純物は次の通り報告される：

【表 5 2】

	結果	報告
MCQME, MCQ, MCQEE, 5-HLAQ	$\geq 0.05\%$ $< 0.05\%$ $< 0.02\%$ (またはND)	計算された結果 $< 0.05\%$ $< 0.02\%$
MCQCA	$\geq 0.10\%$ $< 0.10\%$ $< 0.03\%$ (またはND)	計算された結果 $< 0.10\%$ $< 0.03\%$
未知の不純物	$\geq 0.05\%$ $< 0.05\%$ $< 0.02\%$ (またはND)	計算された結果 $< 0.05\%$ 報告すべきでないもの*
総計	変形1 変形2 変形3 変形4	計算された結果の合計 $< 0.10\%$ $< 0.05\%$ $< 0.03\%$

\* 未知の不純物が検出されなければ他の何れか $< 0.02\%$ を報告する

変形1: 少なくとも一つの不純物  $\geq 0.05\%$  または MCQCA  $\geq 0.10\%$

変形2: 全ての不純物  $< 0.05\%$  および MCQCA  $< 0.10\%$

変形3: 全ての不純物  $< 0.05\%$  および MCQCA  $< 0.03\%$

変形4: 全ての不純物  $< 0.02\%$  および MCQCA  $< 0.03\%$

【0 5 3 7】

図 4 1 は、上記方法に従う解像試験クロマトグラムを提示している。

【表 5 3】

図41についてのシステム適性結果

	名称	RT	RRT	面積	USP解像	USP テーリング	Int型
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	0.75	228929	3.8	1.6	BB
5	Laq	15.481		13270800	6.1	1.6	BB
6	5-HLAQ	20.482	1.32	129109	6.6	1.0	BB

【0 5 3 8】

図 4 2 は、上記方法に従う希釈溶液クロマトグラムを提示している

図 4 3 は、上記方法に従う検定についての典型的なクロマトグラムを提示している。

【表 5 4】

図43についてのピーク結果

	名称	RT	面積	%面積	Int型
1	Laq	15.598	12787417	100.00	BB

【0 5 3 9】

図 4 4 は、上記方法に従う不純物試験についての典型的なクロマトグラムを提示している。

## 【表 5 5】

図44についてのピーク結果

	名称	RT	面積	%面積	Int型
1	Laq	15.598	12790697	100.00	BB

## 【0 5 4 0】

実施例 2 0 : ラキニモド薬剤物質サンプル中の N E A、3 - H L A Q およびスピロ - L A Q の量を決定する方法

ラキニモドナトリウム薬剤物質を H P L C により分析した。N E A、3 - H L A Q およびスピロ - L A Q の量は、以下の H P L C 法を用いて決定した。 10

## 【0 5 4 1】

1 . H P L C 条件

## 【表 5 6】

カラム&パッキング	Inertsil ODS-3V, 5 $\mu$ m, 4.6x250mm, GL Sciences
ガードカラム	Opti-Guard C 18, 1mm (推奨)
検出	UV at 240nm
流量	1.5mL/min
注入容積	50 $\mu$ L
カラム温度	40°C
大気温度	5°C
ラン時間	30分(標準品についてのラン時間は、少なくとも18分まで減縮してよい)
移動相	50% 溶液A - 50% 溶液B
溶液A	800mLの酢酸アンモニウムバッファー溶液、pH 7.0; および200mLのアセトニトリル、脱ガス
溶液B	350mLの酢酸アンモニウムバッファー溶液、pH 7.0;および650mLのアセトニトリル。磁気スターラ上で溶液Bを約0.5時間混合し、次いで脱ガスする
バッファー pH 7.0	7.7gの酢酸アンモニウムを2000mLの中に溶解し、水性アンモニアまたは氷酢酸でpH 7.0 $\pm$ 0.05に調節する。0.45 $\mu$ mの膜フィルタを通して濾過する
希釈液A	アセトニトリル/水(1:1)
希釈液B	溶液B
注: 流量および移動相粗製を調節して、必要なシステム適性パラメータを達成する	

20

30

## 【0 5 4 2】

全ての準備は、茶色のフラスコ内で行われるべきである。メスフラスコおよびピペットは、使用前にアセトニトリルで洗浄することが推奨される。プラスチック製バスツールピペットの使用は排除されるべきである。 40

## 【0 5 4 3】

2 . 標準溶液調製

2 , 1 N E A 標準貯蔵溶液

約 2 5  $\mu$  L ( 約 2 5 m g ) の N - エチルアニリン ( N E A ) 標準品を 5 0 m L 容量のフラスコ内に秤量する。希釈液 A で規定の容積まで希釈する。

## 【0 5 4 4】

貯蔵標準溶液の濃度は約 5 0 0  $\mu$  g / m L である。

## 【0 5 4 5】

50

NEA 貯蔵標準溶液は、冷蔵庫内に保存したときには 3 週間使用してよい。

【0546】

2.2 NEA 標準一次希釈溶液

0.5 mL の NEA 標準貯蔵溶液を、希釈液 B で 50 mL まで希釈する。

【0547】

N - エチルアニリンの濃度は約  $5 \mu\text{g} / \text{mL}$  である。

【0548】

2.3 NEA 作業標準溶液

0.5 mL の NEA 標準貯蔵溶液を、希釈液 B で 25 mL まで希釈する（総希釈倍率... 5000）。

【0549】

N - エチルアニリンの濃度は約  $0.1 \mu\text{g} / \text{mL}$ （作業濃度の約 0.1%）である。

【0550】

NEA 作業標準溶液は、冷蔵庫内に保存したときは 4 日間使用してよい。

【0551】

3. 解像溶液調製

3.1 ラキニモドナトリウム貯蔵溶液

15 mg のラキニモドナトリウム標準を 50 mL 容積のフラスコの中に正確に秤量する。希釈液 A で規定容積の 2/3 にまで希釈し、冷超温和处理浴中で約 2 分間超音波処理し、希釈塩基 A で規定容積まで希釈する。

【0552】

ラキニモド貯蔵溶液は、冷蔵庫内に保存したときは 1 月間使用してよい。

【0553】

3.2 スピロ - LAQ 貯蔵溶液

約 2.5 mg のスピロ - LAQ を 50 mL のメスフラスコ中に秤量する。95% アセトニトリル - 5% 水の混合物を用いて溶解および希釈する。

【0554】

3.3 3 - HLAQ 貯蔵溶液

約 2.5 mg の 3 - HLAQ を 50 mL メスフラスコ中に秤量し、95% アセトニトリル - 5% 水の混合物を用いて溶解および規定容積まで希釈する。

【0555】

3.4 解像溶液

以下のアリコート を 50 mL メスフラスコに移し、希釈液 B を用いて規定容積まで希釈する：15 mL のラキニモドナトリウム貯蔵溶液、1.0 mL のスピロ - LAQ 貯蔵溶液、1.0 mL の 3 - HLAQ 貯蔵溶液、および 0.1 mL の NEA 標準貯蔵溶液。

【0556】

ラキニモドナトリウムの濃度は約  $90 \mu\text{g} / \text{mL}$  である。

【0557】

NEA、スピロ - LAQ および 3 - HLAQ の濃度は、約 1 ミクロン  $\text{g} / \text{mL}$ （1%）である。

【0558】

この解像溶液は、ラキニモド、NEA、3 - HLAQ およびスピロ - LAQ の保持時間の決定のためにのみ使用され、また - 20 で保存したときには 38 日間使用してよい。この目的のために、新鮮に調製された解像溶液は、複数のアリコートに分割して、直ちに - 20 で保存すべきである。解凍の後、該溶液アリコートは再凍結すべきでない。

【0559】

回答後、注入前に、該像溶液を激しく混合する。

【0560】

回答後、冷蔵庫内に保存するときは、該解像溶液は 4 日間使用してよい。

【0561】

10

20

30

40

50

#### 4. サンプル溶液調製

15 mg のラキニモドナトリウム結晶または DS を、50 mL メスフラスコの中に正確に秤量する。希釈液 B を用いて規定容積の 2 / 3 まで希釈し、該物質が完全に溶解するまで超音波処理し、希釈液 B で規定容積に希釈する... サンプル貯蔵溶液。

【0562】

3 mL のサンプル貯蔵溶液を、希釈液 B で 10 mL まで希釈する（希釈倍率 3 . 33 ）。

【0563】

ラキニモドナトリウムの濃度は約 90 µg / mL である。

【0564】

注： 調製の特後に、該サンプル溶液を冷蔵庫、または 5 に冷却された自動サンプラーに置く。該サンプルは、調製後 12 時間以内に分析しなければならない。

【0565】

#### 5. 手順

関連の SOP に従って、解像溶液、希釈液 B（2 または 3 倍）、標準溶液およびサンプル溶液を注入する。

【0566】

#### 6. システム適性試験

##### 6.1 解像試験

ラキニモドピークについて、典型的な保持時間は 2 . 2 ± 0 . 5 分である。

【0567】

NEA ピークについてについて、典型的な保持時間は 12 . 2 ± 1 . 5 分である。

【0568】

特定された不純物ピークのクロマトグラフィーマッピングは、次の順序であろう：3 - HLAQ、NEA およびスピロ - LAQ。

【0569】

##### 6.2 システム精度試験

関連の SOP に従ってシステム精度を試験するために、標準品を評価する。

【0570】

##### 2.3 ブランク

希釈液 B を注入して、システムピークを検出する。

【0571】

#### 7. 評価および計算

NEA および何れか他の不純物についての定量限界は 0 . 06 % である。

【0572】

NEA および何れか他の不純物についての検出限界は 0 . 02 % である。

【0573】

標準面積の 15 % 未満の面積を持ったピークを排除するために、積分パラメータを調節する。

【0574】

0 分からラキニモドの RT + 1 分までの間で溶出する全ての不純物ピークを無視する。

【0575】

次式に従って非極性不純物の含量を計算する：

【数 6】

$$\frac{\text{smp中の不純物の面積} \times \text{stdの濃度} \times 100 \times \text{RRF}}{\text{stdの面積} \times \text{smpの濃度}} = \text{不純物\%}$$

【0576】

RRF が相対的応答因子である場合、不純物に対する NEA の倍率は表に示す通り：

10

20

30

40

50

【表 5 7】

不純物	NEA	3-HLAQ	スピロ-LAQ	未知の不純物
RRF	1.00	1.37	0.92	1.23

【 0 5 7 7】

8. 報告モード

【表 5 8】

	結果	報告
NEA, 3-HLAQまたは スピロ-LAQ	$\geq 0.06\%$ $< 0.06\%$ $< 0.02\%$ (またはND)	計算結果 $< 0.06\%$ $< 0.02\%$
未知の不純物 (ラキニモードに対する RRTによる)	$\geq 0.06\%$ $< 0.06\%$ $< 0.02\%$ (またはND)	計算結果 $< 0.06\%$ 報告されるべきでない*
総計	$\geq 0.06\%$ $< 0.06\%$ $< 0.02\%$ , またはND	計算結果の合計 $< 0.06\%$ $< 0.02\%$

\* 未知の不純物が検出されなければ、報告は:他の何れか&lt;0.02%

【 0 5 7 8】

図 4 5 は、上記方法に従う解像試験クロマトグラムを提示している。

【表 5 9】

図45についてのシステム適性分離結果

	名称	Int型	RT	高さ ( $\mu$ V)	面積	USP解像
1	Laq	bb	2.156	1098982	12220719	
2	システム ピーク	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	スピロ- LAQ	BB	12.496	8797	146324	3.6

【 0 5 7 9】

図 4 6 は、上記方法に従う希釈クロマトグラムを提示している。

【表 6 0】

図46についてのピーク結果

	名称	Int型	RT	高さ( $\mu$ V)	面積	%面積
1	システムピーク	BB	3.423	313	2191	100.00

【 0 5 8 0】

図 4 7 は、上記方法に従う典型的なサンプルクロマトグラムを提示している。

【表 6 1】

図47についてのピーク結果

	名称	Int型	RT	高さ( $\mu$ V)	面積	%面積
1	ラキニモード	bb	2.145	96369	11564891	99.99
2	システムピーク	BB	3.421	166	1216	0.01

10

20

30

40

50



## 【 0 5 8 1 】

実施例 2 1 : ラキニモド薬剤製品のサンプル中における M C Q、M C Q C A、5 - H L A Q、M C Q M E および M C Q E E の量を決定する方法

0 . 6 m g のラキニモドを含有するラキニモドカプセルを、H P L C により分析した。M C Q、M C Q C A、5 - H L A Q、M C Q M E および M C Q E E は、以下の H P L C 方法を用いて測定された。

## 【 0 5 8 2 】

## 1 . H P L C 条件

## 【表 6 2 】

カラム & パッキング	Inertsil ODS-3V, 5 $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250mm, GL Sciences Inc.
ガードカラム	Opti-Guard C 18, 1 $\times$ 10mm
移動相	アセトニトリル : バッファー pH 7.0 - 20:80 (v/v). 混合および脱ガス
バッファー pH7.0の調製	7.7gの酢酸アンモニウムを水2000mL中に溶解し、水性アンモニアまたは氷酢酸を用いてpH 7.0 $\pm$ 0.05 に調節する。0.45 $\mu$ mの膜フィルターを通して濾過する
流量	1.5mL/min
検出	UV at 240nm
注入容積	50 $\mu$ L
希釈液A	アセトニトリル/水 - 50:50 (v/v)
希釈液B (およびブランク)	移動相
カラム温度	40°C
自動サンプラー温度	5°C
ラン時間	40分
標準品についてのラン時間	23分まで短縮してよい
注: 流量、必要なシステム適合性パラメータを達成するために、流量、移動相組成およびカラム温度は変化させてよい	

10

20

## 【 0 5 8 3 】

全ての製剤は光から保護されるべきである。液体製剤には不透明のキャップを備えた茶色のフラスコを使用する。ガラス製バスターールピペットのみを使用する。標準溶液およびサンプル溶液は、調製後は 2 ~ 8 の冷蔵を維持するべきである。

30

## 【 0 5 8 4 】

## 2 . 標準溶液調製

## 2 . 1 ラキニモド標準貯蔵溶液 ( 溶液 S )

約 1 5 g のラキニモドナトリウム標準を、二つ重複して、5 0 m L メスフラスコの中に正確に秤量する。希釈液 A を用いて規定の容積の 2 / 3 まで希釈し、冷超音波処理浴中で 2 分間超音波処理し、希釈液 A で規定容積まで希釈する。

## 【 0 5 8 5 】

標準貯蔵溶液の濃度は、約 3 0 0  $\mu$  g / m L のラキニモドナトリウムである。

## 【 0 5 8 6 】

標準貯蔵溶液は、冷蔵庫内 ( 2 ~ 8 ) に保存したときには 1 月間使用してよい。

40

## 【 0 5 8 7 】

## 2 , 2 検定のためのラキニモド標準作業溶液 ( 溶液 A )

3 m L の標準貯蔵溶液を、希釈液 B を用いて 1 0 m L に希釈する ( 希釈倍率 3 . 3 3 )

。

## 【 0 5 8 8 】

ラキニモドナトリウムの濃度は約 9 0  $\mu$  g / m L である。ラキニモド ( 酸 ) として表される濃度は約 8 5  $\mu$  g / m L である。

## 【 0 5 8 9 】

標準作業溶液 A は、冷蔵庫内 ( 2 ~ 8 ) に保存したときには 7 日間使用してよい。

## 【 0 5 9 0 】

50

### 2.3 MCQCA 標準貯蔵溶液

約 18 g の MCQCA 標準を、100 mL メスフラスコの中に正確に秤量する。アセトニトリルを用いて規定の容積まで希釈し、物質が完全に溶解するまで間超音波処理する（冷超音波処理浴中で）... 貯蔵 MCQCA 溶液

MCQCA の濃度は約 180  $\mu\text{g/mL}$  である。

【0591】

MCQCA 貯蔵標準溶液は、新鮮に調製されるべきである。

【0592】

### 2.4 不純物の測定のための標準溶液（溶液 I）

標準溶液 A におけるラキニモドの作業濃度に関して、0.2% の濃度のラキニモドおよび 0.1% の濃度の MCQCA を含有する希釈液 B 中の溶液を調製する。一例として、以下の手順を適用する。

【0593】

4.0 mL の検定用ラキニモドナトリウム標準溶液（溶液 A）および 1.0 mL の MCQCA 貯蔵標準溶液を、100 mL のメスフラスコに移し、希釈液 B を用いて規定容積に希釈する（中間希釈）。

【0594】

この中間希釈液 2.5 mL を 50 mL メスフラスコ内に配置し、希釈液 B を用いて規定の容積にする。

【0595】

ラキニモド標準についての総希釈倍率は 1666.67 であり、MCQCA については 2000 である。

【0596】

ラキニモドナトリウムの濃度は約 0.18  $\mu\text{g/mL}$  (0.2%) である。

【0597】

MCQCA の濃度は約 0.09  $\mu\text{g/mL}$  (0.1%、QL レベル) である。

【0598】

標準溶液 I は、冷蔵庫内で保存するときは 24 時間使用してよい。

【0599】

### 3. 解像溶液調製

#### 3.1 混合溶液

溶媒として希釈液 A を使用して、以下の潜在的な不純物標準（マーカー）を含有する溶液を調製する。

【表 63】

#### 混合溶液:

不純物	
略語	完全な名称
MCQ	5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチルキノリン-2(1H)-オン
MCQCA	5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸
MCQME	5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸メチル
5-HLAQ	N-エチル-4,5-ジヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド

【0600】

上記混合溶液は次のようにして調製すればよい。

【0601】

約 3 mg の各不純物標準 / マーカーを、100 mL のメスフラスコの中に秤量し、溶解

し（超音波処理は許容可能）、希釈液 A で規定容積まで希釈する。

【0602】

該混合溶液中の各不純物の濃度は、約  $30 \mu\text{g/mL}$  である。

【0603】

混合溶液は、約  $-20^\circ\text{C}$  で凍結保存したときは 4 月までの間は使用してよい。

【0604】

この目的のために、新鮮に調製された混合溶液は、複数のアリコートに分割死、直ちに凍結して  $-20^\circ\text{C}$  で保存すべきである。解凍の後、当該アリコートは十分に混合すべきであり、また再凍結すべきではない。

【0605】

10

### 3.2 追加の不純物の貯蔵溶液

約  $3 \text{ mg}$  の MCQEE (5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸エチル) を  $100 \text{ mL}$  のメスフラスコの中に秤量し、溶解し（超音波処理が許容可能）、希釈液 A で規定容積まで希釈する。これは MCQEE 貯蔵溶液である。

【0606】

この溶液は、約  $-20^\circ\text{C}$  で凍結保存したときは 4 月間は使用してよい。

【0607】

この目的のために、新鮮に調製された MCQEE 貯蔵溶液は複数のアリコートに分割し、直ちに凍結して  $-20^\circ\text{C}$  で保存すべきである。解凍の後、該アリコートは十分に混合すべきであり、また再凍結はすべきでない。

20

【0608】

約  $3 \text{ mg}$  の MEG-LAQ (ラキニモドのメグルミン付加物) を、 $100 \text{ mL}$  のメスフラスコの中に秤量し、溶解し（超音波処理が許容可能である）、希釈液 A で規定容積にまで希釈する。これが MEG-LAQ 貯蔵溶液である。

【0609】

この溶液は、冷蔵庫内 ( $2 \sim 8^\circ\text{C}$ ) に保存したときは 1 週間使用してよい。

【0610】

### 3.3 解像溶液

混合された溶液を用いて、次のように別途二つの解像溶液を調製する。

30

【0611】

#### 3.3.1 解像溶液 1

$3 \text{ mL}$  のラキニモド標準貯蔵溶液 (溶液 S)、 $0.3 \text{ mL}$  の混合溶液および  $0.3 \text{ mL}$  の MCQEE 貯蔵溶液を  $10 \text{ mL}$  のメスフラスコに移送し、希釈液 B を用いて規定の容積まで希釈する。これが解像溶液 1 である。

【0612】

その中のラキニモドナトリウムの濃度は約  $90 \mu\text{g/mL}$  である。各不純物の濃度は、約  $0.9 \mu\text{g/mL}$  (ラキニモドの作業濃度に関して約 1%) である。

【0613】

解像溶液 1 は、解像試験 (システム適性について) のため、および 5 つの既知不純物: MCQ、MCQCA、MCQME、MCQEE および 5 - HLAQ の保持時間 (RT) / 相対的保持時間 (RRT) の決定に使用される。

40

【0614】

解像溶液 1 は、冷蔵庫 ( $2 \sim 8^\circ\text{C}$ ) 内に保存すれば 9 日間は使用してよい。

【0615】

注: 解像溶液 1 の代わりに、実施例 19 の方法の通りに調製された解像溶液を使用してよい。

【0616】

#### 3.3.2 解像溶液 2

$3 \text{ mL}$  のラキニモド標準貯蔵溶液 (溶液 S)、 $0.3 \text{ mL}$  の混合溶液および  $0.3 \text{ mL}$

50

の M E G - L A Q 貯蔵溶液を、10 mL のメスフラスコに移し、希釈液 B を用いて規定容量にまで希釈する。これが解像溶液 2 である。

【0617】

その中のラキニモドナトリウムの濃度は約  $90 \mu\text{g/mL}$  である。各不純物の濃度は、約  $0.9 \mu\text{g/mL}$  (ラキニモドの作業濃度に関して約 1%) である。

【0618】

解像溶液 2 は、M E G - L A Q の保持時間の決定のために使用される。

【0619】

解像溶液 2 は、冷蔵庫 (2 ~ 8 ) 内に保存されれば 1 週間は使用してよい。

【0620】

#### 4. サンプル溶液調製

20 カプセルを正確に秤量し、それらの内容物を乳鉢の中に完全に空ける。必要なときはスパチュラを用いて、カプセルの内容物を完全に乳鉢の中に空けるように注意する。からのカプセルを秤量する。カプセル内容物の平均重量を計算する。

【0621】

入梅地の科のカプセル内容物を混合および粉碎し、この粉末を、光から保護され且つ緊密に閉鎖された容器の中に保持する。

【0622】

7 カプセルに対応する量の粉末を、二連で正確に、50 mL のメスフラスコの中に秤量する。

【0623】

希釈液 B を規定容量の 2 / 3 になるまで加え、200 回 (mot) / 分で 30 分間振盪する。希釈液 B で規定の容積にまで希釈する。十分に混合する。使用前に、 $0.45 \mu\text{m}$  の G H P ・ A C R O D I S C ・ G F フィルタまたは均等物を通して濾過し、最初の 0.5 ~ 1 mL を廃棄する。

【0624】

ラキニモド (酸) の作業濃度は約  $84 \mu\text{g/mL}$  である。

【0625】

注： 調製の直後にサンプル溶液を冷蔵庫または 5 に冷却された大気中に置く。該サンプル溶液は、2 ~ 8 の温度に維持するときには 24 時間使用してよい。

【0626】

#### 5. 手順

関連の S O P に従って、前記解像溶液、希釈液 B (ブランク)、検定および I D D のための標準溶液、およびサンプル溶液を注入する。

【0627】

同定および検定のために、サンプルおよび標準溶液のクロマトグラムにおけるラキニモドピークの保持時間 (R T) および面積を決定する。

【0628】

不純物 / 分解生成物の含量の計算のために、全ての既知の不純物および何れか他の不純物のクロマトグラムにおけるラキニモドピークの保持時間 (R T) および面積を決定する。

【0629】

賦形剤の早期溶出ピークおよびシステムピーク (不純物 / 分解生成物の決定のためのクロマトグラム参照) を無視する。例えば、0 と R R T 0.15 (約 2.5 分) の間の積分阻害を使用する。

【0630】

標準溶液 I (不純物 / 分解生成物の決定のため) の注入において、ラキニモドピークの平均応答の 10% 未満の面積を持ったピークを排除するように、積分パラメータを調節する。

【0631】

10

20

30

40

50

サンプル注入における M E G - L A Q のピーク（解像溶液 2 に従って同定される）を無視する。M E G - L A Q の含量は、異なる方法により試験されるであろう。

【 0 6 3 2 】

6 . システム適性試験

6 . 1 解像試験

ラキニモードピークの典型的な保持時間は、1 5 . 5 ± 2 . 0 分である。

【 0 6 3 3 】

ラキニモードピークについてのテーリング係数（U S P ）は、2 . 0 以下であるべきである。

【 0 6 3 4 】

全てのピークについて解像係数は、N L T 2 であるべきである。

【 0 6 3 5 】

既知不純物 / 分解生成物のピークの R R T は、次の通りになる。

【表 6 4 】

不純物	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*

\* 5-HLAQ の保持時間は、23 分を超えることはないであろう

【 0 6 3 6 】

M E G - L A Q ピークは、隣接ピークに比較して実質的に幅広になる。M E G - L A Q ピークの保持時間は可変であり、クロマトグラフィー条件（p H , % アセトニトリル、温度等）における極僅かな変化に対して非常に敏感であり、従って解像溶液 2 のクロマトグラムにおけるそのピークを使用して定義されるべきである。典型的には、その R R T は約 0 . 6 6 である。

【 0 6 3 7 】

6 . 2 システム精度試験

関連の粗 p に従ってシステム精度を試験するために、検定および I D D のためのラキニモード標準を評価する。

【 0 6 3 8 】

溶液 I 中の M C Q C A は、システムの感度を試験するために使用される。S t d 1 の 6 回の注入の面積の R S D 、並びに S t d 1 と S t d 2 の間の差は、N M T 2 0 % であるべきであろう。

【 0 6 3 9 】

6 . 3 ブランク

希釈液 B を注入して、システムピークを検出する。

【 0 6 4 0 】

7 . 保持時間（R T ）による同定

サンプルクロマトグラムにおいて得られた主ピークの R T は、標準溶液の注入においてラキニモードピークについて得られたものに対応すべきである。

【 0 6 4 1 】

8 . 計算および報告

8 . 1 検定計算

## 【数 7】

$$\% \text{アッセイ(ラベル表示値に対して)} = \frac{\text{面積}_{\text{smp}} \times \text{濃度}_{\text{std}} \times 0.94 \times V_{\text{smp}} \times \text{平均重量}_{\text{CapsContent}}}{\text{面積}_{\text{std}} \times W_{\text{smp}} \times \text{ラベル表示値}}$$

## 【0 6 4 2】

ここで、0.94 はラキニモドナトリウム塩のラキニモド（酸）への変換係数

8.2 不純物の計算および評価 / 分解生成物

8.2.1 相対的保持時間（RRT）の計算

## 【数 8】

10

$$\text{RRT不純物} = \frac{\text{RT不純物}}{\text{RTラキニモド}}$$

## 【0 6 4 3】

8.2.2 不純物の含量 / 分解生成物の計算

## 【数 9】

$$\% \text{不純物} = \frac{\text{面積}_{\text{不純物}} \times \text{濃度}_{\text{std}} \times V_{\text{smp}} \times \text{平均重量}_{\text{CapsContent}} \times 0.94 \times \text{RRF}}{\text{面積}_{\text{std}} \times W_{\text{smp}} \times \text{ラベル表示値}}$$

## 【0 6 4 4】

20

面積<sub>不純物</sub>： 不純物の面積 / サンプル溶液中の分解生成物（既知または未知）ピーク

面積<sub>std</sub>： 標準溶液 I のクロマトグラムにおけるラキニモドピークの面積

0.94： ラキニモドナトリウム塩のラキニモド（酸）への変換係数

RRF： ラキニモド回帰直線の勾配 / 不純物回帰直線の勾配として計算された、不純物の相対的応答因子 / 不純物回帰直線の勾配

ラキニモドに対する相対的応答因子の値は次の通りである：

## 【表 6 5】

不純物	MCQME	MCQ	MCQEE	MCQCA	5-HLAQ
RRF	0.74	0.65	0.85	0.62	1.0

30

未知不純物/分解生成物についてのRRFを1.0とする

## 【0 6 4 5】

未知不純物 / 分解生成物についてのRRFを1.0とする。

## 【0 6 4 6】

8.2.3 不純物 / 分解生成物の評価および報告

MCQME、MCQ、MCQEE、5-HLAQおよび未知不純物の定量レベル（QL）は、0.05%である。

## 【0 6 4 7】

MCQME、MCQ、MCQEE、5-HLAQおよび未知不純物の検出レベル（DL）は、0.05%である。

40

## 【0 6 4 8】

MCQCAのQLは0.1%である。MCQCAのDLは0.03%である。

## 【0 6 4 9】

サンプルクロマトグラムにおける全てのピークを、実際の対応する保持時間の±4%以内で、システム適性クロマトグラムにおけるピークと相関させる。

## 【0 6 5 0】

報告は次の通りで：

【表 6 6】

	結果	報告
特定された不純物:		
5-HLAQ	$\geq 0.05\%$ $< 0.05\%$ $< 0.02\%$ (またはND)	計算結果 $< 0.05\%$ $< 0.02\%$
MCQおよびMCQCA合計	$\geq 0.1\%$ $< 0.1\%$ $< 0.03\%$ (またはND)	計算結果 $< 0.1\%$ $< 0.03\%$
他の不純物:		
MCQME, MCQEE	$\geq 0.05\%$ $< 0.05\%$ $< 0.02\%$ (またはND)	計算結果 $< 0.05\%$ $< 0.02\%$
未知ピーク (ラキニモードに対するRRTによる)	$\geq 0.05\%$ $< 0.05\%$ $< 0.02\%$ (またはND)	計算結果 $< 0.05\%$ 報告されるべきでない*
総計	$\geq 0.05\%$ $< 0.05\%$ (または $< 0.02\%$ またはND)	計算結果の合計 $< 0.05\%$

\* 不純物が検出されなければ次のように報告する: 他の何れか $< 0.02\%$

【0 6 5 1】

図 4 8 は、上記方法に従う解像試験（解像溶液 1）クロマトグラムを提示している。

【表 6 7】

図48についてのシステム適性分離結果

	名称	RT	RT比	面積	USP解像	USP テーリング	Int型
1	MCQME	5.460	0.36	35801		1.07	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	18609	5.7	1.34	BB
5	Laq	15.332		12332469	5.2	1.84	BB
6	5-HLAQ	20.451	1.33	89463	7.3	1.04	BB

【0 6 5 2】

図 4 9 は上記方法に従う解像試験（解像溶液 2）クロマトグラムを提示している。

【表 6 8】

図49についてのシステム適性分離結果

	名称	RT	RT比	面積	USP解像	USP テーリング	Int型
1	MCQME	5.457	0.36	151440		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

【0 6 5 3】

図 5 0 は、上記方法に従う希釈ブランククロマトグラムを提示している。

【0 6 5 4】

図 5 1 は、上記方法に従う検定のためのサンプルクロマトグラムを提示している。

【0 6 5 5】

図 5 2 は、上記方法に従う不純物 / 分解生成物の決定のためのサンプルクロマトグラム

10

20

30

40

50

を提示している。

【 0 6 5 6 】

実施例 2 2 : ラキニモド薬剤製品のサンプルにおいて NE A、3 - H L A Q およびスピロ - L A Q の量を決定するための方法

0 . 6 m g のラキニモドを含有するラキニモドカプセルを H P L C により分析した。NE A、3 - H L A Q およびスピロ - L A Q の量を、次の H P L C 法を使用して決定した。

【 0 6 5 7 】

1 . 略 語

【 表 6 9 】

10

略語	完全名称
NEA	N-エチルアニリン
3-HLAQ	5-クロロ-N-エチル-3-ヒドロキシ-1-メチル-2,4-ジオキソN-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-カルボキサミド
スピロ-LAQ	1H,3H-スピロ[5-クロロ-1-メチルキノリン-2,4-ジオン-3,3'-[1]-エチルインドリン-[2]-オン]

【 0 6 5 8 】

2 . H P L C 条件

【 表 7 0 】

20

カラム&パッキング	Inertsil ODS-3V, 5 $\mu$ m, 4.6 $\times$ 250mm, GL Sciences
ガードカラム	Opti-Guard C 18, 1 $\times$ 10mm
UV検出	240nm
移動相:	50%溶液A - 50%溶液B (v/v)
溶液A:	アセトニトリル:バッファーpH 7.0 - 20 : 80 (v/v)
溶液B:	アセトニトリル:バッファーpH 7.0 - 65 : 35 (v/v) 磁気攪拌機により約0.5時間十分に混合する
バッファー溶液 pH 7.0	7.7gの酢酸アンモニウムを2000mLの水に溶解し、 水性アンモニアまたは氷酢酸を用いてpH 7.0 $\pm$ 0.05に 調節する。0.45 $\mu$ mの膜フィルターを用いて濾過する
流量	1.5mL/min
注入容積	20 $\mu$ L
希釈液A	メタノール/アセトニトリル - 50:50 (v/v)
ブランク(最終希釈液)	メタノール/アセトニトリル - 10:90 (v/v)
カラム温度	40 $^{\circ}$ C
大気温度	5 $^{\circ}$ C
ラン時間	20分
針およびシール洗浄	アセトニトリル/水 - 50:50 (v/v)
注: 流量、移動相組成およびカラム温度は、要求されるシステム適性パラメータを達成するために変化されてよい	

30

40

【 0 6 5 9 】

全ての製剤は光から保護されるべきである。液体製剤については、不透明のキャップを備えた茶色のフラスコを使用する。

【 0 6 6 0 】

ガラス製のパスツールピペットのみを使用する。

【 0 6 6 1 】

標準溶液およびサンプル溶液は、調製後は 2 ~ 8 で冷蔵保存すべきである。

【 0 6 6 2 】

50



### 3. 標準溶液の調製

#### 3.1 NEA 標準貯蔵溶液

約 18  $\mu$ L (約 18 mg) の N - エチルアニリン (NEA) 標準を、二連で、50 mL メスフラスコの中に正確に秤量する。アセトニトリルで規定の容積にまで希釈する。

【0663】

標準貯蔵溶液の濃度は、約 360  $\mu$ g / mL である。

【0664】

NEA 標準貯蔵溶液は、冷蔵庫内 (2 ~ 8 ) に保存したときには 3 週間は使用してよい。

【0665】

#### 3.2 NEA 標準一次希釈溶液

0.5 mL の NEA 標準貯蔵溶液を、アセトニトリルを用いて 50 mL にまで希釈する。

【0666】

標準一次希釈溶液の濃度は、約 3.6  $\mu$ g / mL である。

【0667】

#### 3.3 NEA 標準作業溶液

0.5 mL の NEA 標準一次希釈溶液を 20 mL のメスフラスコに移す。4 mL の希釈液 A を加え、アセトニトリルを用いて規定容積にまで希釈する。

【0668】

NEA の濃度は、約 0.09  $\mu$ g / mL (ラキニモド作業濃度の約 0.1 %) である。

【0669】

NEA 作業標準溶液は、冷蔵庫内 (2 ~ 8 ) に保存したときには 1 週間使用してよい。

【0670】

### 4. 解像溶液の調製

実施例 20 からの解像溶液が使用されてよい。

【0671】

#### 4.1 解像試験のためのラキニモド貯蔵溶液

15 mg のラキニモドナトリウム標準を、50 mL のメスフラスコの中に正確に秤量する。アセトニトリル：水 [50 : 50 (v / v)] を用いて規定容積の 2 / 3 にまで希釈し、冷超音波処理浴中で 2 分間超音波処理し、アセトニトリル：水 [50 : 50 (v / v)] を用いて規定の容積にまで希釈する。

【0672】

ラキニモド貯蔵溶液の濃度は、約 300  $\mu$ g / mL である。

【0673】

ラキニモド貯蔵溶液は、冷蔵庫内 (2 ~ 8 ) に保存したときには 1 月は使用してよい。

【0674】

#### 4.2 解像試験のための NEA 貯蔵溶液

約 25  $\mu$ L (約 25 mg) の N - エチルアニリン (NEA) 標準を、50 mL のメスフラスコの中に正確に秤量する。アセトニトリル：水 [50 : 50 (v / v)] を用いて規定容積まで希釈する。

【0675】

NEA 貯蔵溶液の濃度は、約 500  $\mu$ g / mL である。

【0676】

NEA 貯蔵溶液は、冷蔵庫内 (2 ~ 8 ) に保存すれば 3 週間は使用してよい。

【0677】

#### 4.3 解像試験のためのスピロ - LAQ 貯蔵溶液

約 2.5 mg のスピロ - LAQ を、50 mL のメスフラスコの中に秤量する。アセトニ

10

20

30

40

50

トリル：水 [ 50 : 50 ( v / v ) ] を用いて規定容積まで希釈する。

【 0 6 7 8 】

スピロ - L A Q 貯蔵溶液の濃度は、約 50  $\mu$  g / m L である。

【 0 6 7 9 】

#### 4 . 4 解像試験のための 3 - H L A Q 貯蔵溶液

約 2 . 5 m g の 3 - H L A Q を、50 m L のメスフラスコの中に秤量する。アセトニトリル：水 [ 50 : 50 ( v / v ) ] を用いて溶解し、規定容積まで希釈する。

【 0 6 8 0 】

3 - H L A Q 貯蔵溶液の濃度は、約 50  $\mu$  g / m L である。

【 0 6 8 1 】

#### 4 . 5 解像溶液

以下のアリコート を 50 m L のメスフラスコに移し、移動相溶液 B [ アセトニトリル：バッファ - p H 7 . 0 ( 65 : 35 v / v ) ] を用いて規定容積まで希釈する。

【 0 6 8 2 】

解像試験のための 15 m L のラキニモド貯蔵溶液

解像試験のための 1 . 0 m L のスピロ - L A Q 貯蔵溶液

解像試験のための 1 . 0 m L の 3 - H L A Q 貯蔵溶液

解像試験のための 0 . 1 m L の N E A 貯蔵溶液

ラキニモドナトリウムの濃度は約 90  $\mu$  g / m L である。

【 0 6 8 3 】

N E A、スピロ - L A Q および 3 - H L A Q の濃度は、約 1  $\mu$  g / m L ( ラキニモド作業濃度の約 1 % ) である。

【 0 6 8 4 】

解像溶液は、ラキニモドおよび既知の潜在的な不純物 / 分解生成物の保持時間の決定のためにのみ使用され、- 20 で保存されたときには 38 日間使用してよい。この目的のために、新鮮に調製された解像溶液は、複数のアリコートに分割し、直ちに - 20 で保存すべきである。解凍後は、該溶液アリコートを激しく混合すべきであり、また再凍結すべきでない。該解像溶液は、冷蔵庫内 ( 2 ~ 8 ) に保存したときには 4 日間は使用してよい。

【 0 6 8 5 】

#### 5 . サンプル溶液の調製

少なくとも 10 カプセルを正確に秤量し、内容物を乳鉢の中に空ける。からのカプセルを秤量する。カプセル内容物の平均重量を計算する。

【 0 6 8 6 】

乳鉢の中のサンプルを粉砕し、その粉末を光から保護された緊密に閉鎖した容器内に維持する。

【 0 6 8 7 】

3 ラキニモドカプセルに対応する粉末の量を、二連で、20 m L のメスフラスコの中に正確に秤量する。

【 0 6 8 8 】

4 ~ 10 m L の希釈液 A を加え、200 回 / 分で 15 分間震盪して溶解させる。アセトニトリルを用いて規定の容積にませ希釈する。十分に混合する。使用前に 0 . 45  $\mu$  m の G H P アクロディスク G F フィルタまたは均等物を通して濾過し、最初の 2 m L を廃棄する。

【 0 6 8 9 】

ラキニモドの濃度は約 90  $\mu$  g / m L である。

【 0 6 9 0 】

注： 調製の直後に、サンプル溶液を冷蔵庫または 5 に冷却された自動サンプラーの中に置く。該サンプルは、調製後 24 時間以内に分析すべきである。

【 0 6 9 1 】

10

20

30

40

50

## 6. 手順

不純物 / 分解生成物測定のための関連の S O P に従って、前記解像溶液、ブランク溶液、標準溶液およびサンプル溶液を注入する。

### 【0692】

標準作業溶液中の N E A のピーク面積を決定する。

### 【0693】

解像溶液およびサンプル溶液からのクロマトグラムにおけるラキニモドピークの保持時間 ( R T ) を決定する。

### 【0694】

サンプル溶液からのクロマトグラムにおける、全ての既知不純物および未知不純物の R T、ラキニモドピークに対する相対的保持時間 ( R R T )、およびピーク面積を決定する。

### 【0695】

0 と 1 . 6 × ラキニモドピークの R T ( システムピークの R T ) の間の積分障害を適用する。

### 【0696】

不純物 / 分解生成物の含量の計算のために、全ての既知の不純物および何れか他の不純物のクロマトグラムにおけるラキニモドピークの保持時間 ( R T ) および面積を決定する。

### 【0697】

賦形剤の早期溶出ピークおよびシステムピーク ( 不純物 / 分解生成物の決定のためのクロマトグラム参照 ) を無視する。例えば、0 と R R T 0 . 1 5 ( 約 2 . 5 分 ) の間の積分障害を使用する。

### 【0698】

標準溶液 I ( 不純物 / 分解生成物の決定のため ) の注入において、ラキニモドピークの平均応答の 1 0 % 未満の面積を持ったピークを排除するように、積分パラメータを調節する。

### 【0699】

サンプル注入における M E G - L A Q のピーク ( 解像溶液 2 に従って同定される ) を無視する。M E G - L A Q の含量は、異なる方法により試験されるであろう。

### 【0700】

N E A 標準の 2 0 % 未満の面積を持ったピークを除外するように、積分パラメータを調節する。

### 【0701】

#### 7. システム適性試験

##### 7. 1 解像試験

ラキニモドについての典型的な保持時間は 2 . 2 ± 0 . 5 分である。

### 【0702】

N E A についての典型的な保持時間は 1 2 . 2 ± 1 . 5 分である。

### 【0703】

N E A に対する特定の不純物 / 分解生成物ピークの R R T は、以下の通りであろう。

### 【表 7 1】

不純物/分解生成物	NEAに対するRRT
3-HLAQ	0.85 – 0.95
スピロ-LAQ	1.05 – 1.20

### 【0704】

N E A ピークからの既知不純物 / 分解生成物の両方ピークについて、N L T 2 の解像因子が達成されるべきである。

## 【 0 7 0 5 】

## 7 . 2 システム精度試験

不純物 / 分解生成物決定について、関連の S O P に従ってシステム精度を試験するために標準を評価する。

## 【 0 7 0 6 】

## 7 . 3 ブランク

システムピークを検出するためにブランクを注入する。

## 【 0 7 0 7 】

## 8 . 評価、計算および報告

## 8 . 1 不純物 / 分解生成物の R R T

10

## 【 数 1 0 】

$$RRT_{Imp} = \frac{RT_{Imp}}{RT_{Laq}}$$

## 【 0 7 0 8 】

## 8 . 2 不純物 / 分解生成物の含量の計算

ラキニモドカプセル中の % I D D を次のようにして計算する：

## 【 数 1 1 】

$$\% \text{不純物} = \frac{\text{面積}_{\text{不純物}} \times \text{濃度}_{\text{std}} \times V_{\text{smp}} \times \text{平均重量}_{\text{CapsContent}} \times 0.94 \times \text{RRF}}{\text{面積}_{\text{std}} \times W_{\text{smp}} \times \text{ラベル表示値}}$$

20

## 【 0 7 0 9 】

面積<sub>I m p</sub>： サンプル溶液における N E A、3 - H L A Q または未知不純物 / 分解生成物ピークの面積、8 . 3 における注を参照のこと

面積<sub>S t d N E A</sub>： 標準作業溶液における N E A の面積

R R F： 下記の比率として計算された不純物の相対的応答因子

N E A 回帰直線の勾配 / 不純物回帰直線の勾配

注： 未知不純物 / 分解生成物については、ラキニモド回帰直線の勾配が使用された。

## 【 0 7 1 0 】

30

N E A に関する相対的応答因子の値は次の通り

## 【 表 7 2 】

不純物	NEA	3-HLAQ	未知
RRF	1.0	1.39	1.15

## 【 0 7 1 1 】

## 8 . 4 評価および報告

N E A、3 - H L A Q、および何れか他の不純物 / 分解生成物についての定量限界 ( Q L ) は、ラキニモド作業濃度に対して 0 . 1 % である。

40

## 【 0 7 1 2 】

N E A、3 - H L A Q、および何れか他の不純物 / 分解生成物についての検出限界 ( D L ) は、ラキニモド作業濃度に対して 0 . 0 3 % である。

## 【 0 7 1 3 】

不純物 / 分解生成物の報告含量は次の通りである：

【表 7 3】

	結果	報告
NEAまたは3-HLAQ	$\geq 0.1\%$ $< 0.1\%$ $< 0.03\%$ または ND	計算結果 $< 0.1\%$ $< 0.03\%$
何れか他の不純物ピーク (ラキニモードに対するRRTによる)	$\geq 0.1\%$ $< 0.1\%$ $< 0.03\%$ または ND	計算結果 $< 0.1\%$ 報告すべきでない**
総計	ピーク $\geq 0.1\%$ であれば、 全ピーク $< 0.1\%$ または $< 0.03\%$ ならば	計算結果の合計 $< 0.1\%$

\* サンプルクロマトグラムにおけるNEAおよび3-HLAQピークを、実際の保持時間の $\pm 5\%$ 以内で、システム適性クロマトグラムにおけるそれらと関連させる

\*\* 未知不純物がなければ、報告は「他の何れか  $< 10.03\%$ 」

注:スピロ-LAQのRTで(システム適性試験における実際の保持時間の $\pm 5\%$ )溶出するピークは、「何れか他の不純物」ピークとして報告する

## 【0714】

注: スピロ-LAQのRTで(システム適性試験における実際の保持時間の $\pm 5\%$ )溶出するピークは、「何れか他の不純物」ピークとして報告する。

## 【0715】

図53は、上記方法に従う解像試験クロマトグラムを提示している。

【表 7 4】

図53についてのシステム適性分離結果

	名称	RT	RRT	面積	高さ ( $\mu V$ )	USP テーリング	USP解像
1	LAQ	2.166		5587169	964422	1.22	
2	3-HLAQ	11.228	0.92	81831	4436	1.35	28.23
3	NEA	12.226		63991	4744	1.06	2.34
4	スピロ-LAQ	1.14	78255	78255	4725	1.02	4.26

## 【0716】

図54は、上記方法に従うブランク(希釈液)クロマトグラムを提示している。

【表 7 5】

図54についてのピーク結果

	名称	Int型	RT	高さ( $\mu V$ )	面積	%面積
1	システムピーク	BB	3.508	116	858	52.53
2	システムピーク	BB	5.740	41	775	47.47

## 【0717】

図55は、上記方法に従うサンプルクロマトグラムを提示している。

【表 7 6】

図55についてのピーク結果

	名称	Int型	RT	高さ( $\mu V$ )	面積	%面積
1	ラキニモード	BB	2.1459	923247	4717424	99.97
2	システムピーク	BB	3.499	71	666	0.01
3	システムピーク	BB	5.736	38	642	0.01

## 【0718】

実施例 23 : ラキニモド薬剤製品のサンプルにおいて MEG-LAQ および BH-3-HLAQ の量を決定する方法

【表 77】

パラメータ	実施例番号	方法タイプ	定量限界	検出限界
MEG-LAQ	実施例23	RP-HPLC	0.2%	0.1%
BH-3-HLAQ	実施例23	RP-HPLC	0.05%	0.02%

10

【0719】

0.6 mg のラキニモドを含有するラキニモドカプセルを、HPLC により分析した。MEG-LAQ および HB-3-HLAQ の量は、以下の HPLC 法を用いて決定した。

【0720】

1. クロマトグラフィーシステム

【表 78】

カラム&パッキング	Inertsil ODS-3 V, 5 $\mu$ m, 3.0 $\times$ 150mm, GL Sciences Inc.
ガードカラム (推奨)	Opti-Guard C 18, 1 mm, Optimize Technologies
カラム温度	43°C $\pm$ 4°C
バッファー溶液 調製	5.75 g のリン酸二水素アンモニウムを 300mL の水に溶解する。0.45 $\mu$ m の膜フィルターを通して濾過する。水で 2000mL まで希釈し、水性アンモニアまたはリン酸を用いて pH7.0 $\pm$ 0.10 に調節する。容積が異なる調製のための比例調節を適用する
溶媒A	Mixture of 80% (v/v) バッファー溶液および 20% (v/v) アセトニトリルの混合物。脱ガス
溶媒B	Mixture of 70% (v/v) バッファー溶液および 30% (v/v) メタノールの混合物。脱ガス
移動相	オプション1: 二つの容器から作業: 60% (v/v) 溶媒A および 40% (v/v) 溶媒B; システム適性要件を達成するように調節。 オプション2: 一つの容器から作業: Mix: 溶媒A および 溶媒B を 60:40 (v/v) の比率で混合する; 混合後に脱ガスする
流量:	1.0 mL/min
検出器	UV at 212 nm, 10 mm フローセル経路長
大気温度	5°C
注入容積	35 $\mu$ L
希釈剤1	アセトニトリル / 水 - 50:50 (v/v)
希釈剤2/ブランク溶液	溶媒 A
注入器洗浄溶液	アセトニトリル / 水 - 50:50 (v/v)
ラン時間	30分

20

30

40

50

## 【0721】

移動相、流量およびカラム温度は、システム適性要件を達成するために変更されてよい。移動相パラメータは下記範囲で変更されてよい：55%～62%(v/v)の溶媒Aおよび45%～38%(v/v)の溶媒B。全ての溶媒は、HPLC等級またはこれと均等なものでなければならない。全ての調整剤は、2～8℃で冷蔵されるべきであり、また光～保護されるべきである。不透明キャップを備えた茶色のフラスコ（防化学線ガラス）を使用する。超音波浴の加熱を回避する。

## 【0722】

## 2. 略語リスト

## 【表79】

10

略語	完全名称
MEG-LAQ	N-エチル-4-ヒドロキシ-1-メチル-5-(メチル(2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキシル)アミノ)-2-オキソ-N-フェニル-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド
BH-3-HLAQ	2-クロロ-6-(3-(エチル(フェニル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メチル-3-オキソプロパンアミド)安息香酸

## 【0723】

## 3. 標準溶液の調製

## 3.1 BH-3-HLAQの貯蔵溶液

20

2重に調製する。約11.5mgのBH-3-HLAQを50mLのメスフラスコの中に正確に秤量し、超音波処理して養鶏し、希釈液1を用いて規定の容積にまで希釈する。

## 【0724】

BH-3-HLAQ貯蔵溶液の濃度は、約230μg/mLである。

## 【0725】

BH-3-HLAQ貯蔵溶液は、冷蔵保存(2～8℃)すれば1週間は使用してよい。

## 【0726】

## 3.2 MEG-LAQの貯蔵溶液

二連で調製する。約11.5mgのMEG-LAQを50mLのメスフラスコの中に正確に秤量し、超音波処理して世y開始、また希釈液1を用いて規定の容積にまで希釈する。MEG-LAQ貯蔵溶液の濃度は約230μg/mLである。

30

## 【0727】

MEG-LAQ貯蔵溶液は、冷蔵保存(2～8℃)すれば1週間は使用してよい。

## 【0728】

注：MEG-LAQの高い吸湿性に起因して、その空気に対する露出は最小限にすべきである：秤量の直後に標準に従って瓶を閉鎖する；MEG-LAQを制御された低湿度条件下で秤量することが推奨される。

## 【0729】

## 3.3 BH-3-HLAQの一次希釈溶液

40

2.0mLのBH-3-HLAQ貯蔵溶液を、50mLのメスフラスコに移し、希釈液2を用いて規定の容積にまで希釈する。BH-3-HLAQの濃度は約9.2μg/mLである。

## 【0730】

## 3.4 MEG-LAQの一次希釈溶液

2.0mLのMEG-LAQ貯蔵溶液を50mLのメスフラスコに移し、希釈液2を用いて規定の容積にまで希釈する。MEG-LAQの濃度は約9.2μg/mLである。

## 【0731】

## 3.5 標準溶液

BH-3-HLAQの1.0mLの一次希釈溶液およびMEGLAQの2.5mLの一

50

次希釈溶液を 50 mL のメスフラスコに移し、希釈液 2 を用いて規定の容積まで希釈する。

【0732】

この標準溶液の総希釈係数は、BH-3-HLAQ については 1250、MEG-LAQ については 500（貯蔵溶液から）である。

【0733】

BH-3-HLAQ の濃度は約  $0.18 \mu\text{g/mL}$ （ラキニモド作業濃度の 0.2%）であり、MEG-LAQ の濃度は約  $0.45 \mu\text{g/mL}$ （ラキニモド作業濃度の 0.5%）である。

【0734】

標準溶液は、冷蔵保存（2 ～ 8 ）すれば 1 週間は使用してよい。

【0735】

3.6 QL 溶液

1 回で調製する。BH-3-HLAQ の 0.5 mL の一次希釈溶液および MEG-LAQ のおよび 2.0 mL の維持時希釈溶液（それぞれ二連で調製したうちの一方）を、100 mL のメスフラスコに移し、希釈液 2 で規定の容積まで希釈する。

【0736】

BH-3-HLAQ の濃度は約  $0.045 \mu\text{g/mL}$ （ラキニモド作業濃度の 0.05%）であり、MEG-LAQ の濃度は約  $0.18 \mu\text{g/mL}$ （ラキニモド作業濃度の 0.2%）である。

【0737】

4. 解像溶液の調製

4.1 ラキニモド貯蔵溶液

1 回で調製する。約 15 mg のラキニモドナトリウム標準を 50 mL のメスフラスコの中に秤量する。希釈液 1 を用いて規定容積の 2/3 にまで希釈し、超音波処理浴中で 2 分間超音波処理し、希釈液 1 を用いて規定の容積まで希釈する。ラキニモド貯蔵溶液の濃度は、約  $300 \mu\text{g/mL}$  ラキニモドナトリウムであった。

【0738】

ラキニモド貯蔵溶液は、冷蔵保存（2 ～ 8 ）すれば 1 月間は使用してよい。

【0739】

4.2 解像溶液

3 mL のラキニモド貯蔵溶液および 1 mL の各一次希釈溶液（それぞれ二連で調製したうちの一方）を、10 mL のメスフラスコに移す。希釈液 2 で規定の容積にまで希釈する。十分に混合する。

【0740】

解像溶液中のラキニモドナトリウムの濃度は、約  $90 \mu\text{g/mL}$ （ラキニモド - 遊離酸として表せば約  $85 \mu\text{g/mL}$ ）である。各不純物の濃度は約  $0.9 \mu\text{g/mL}$ （ラキニモドの作業濃度に対して約 1%）である。

【0741】

解像溶液は、冷蔵保存（2 ～ 8 ）すれば 1 週間は使用してよい。

【0742】

5. サンプル溶液の調製

20 カプセルを正確に秤量し、それらの内容物を乳鉢の中に完全に空ける。必要であればスパチュラを用いて、カプセル内容物を完全に乳鉢の中に空けるように注意する。

【0743】

モルタルの中のカプセル内容物を混合および粉碎し、その粉末を、光保護された緊密に閉鎖した容器の中に維持する。

【0744】

7 カプセルに対応する量の粉末を、二連で、それぞれ別々の 50 mL メスフラスコの中に正確に秤量する。

10

20

30

40

50



## 【 0 7 4 5 】

希釈剤 2 を規定の容積の 2 / 3 まで加え、2 0 0 回 / 分で 3 0 分間震盪する。希釈液 2 を用いて規定の容積まで希釈する。十分に混合する。使用の前に、0 . 4 5 μ m の A C R O D I S C ・ G H P ・ G F フィルタを通して濾過し、最初の 0 . 5 ~ 1 m L を廃棄する。

## 【 0 7 4 6 】

調製の直後に、サンプル溶液を冷蔵庫内または 5 0 に冷却された大気中に置く。

## 【 0 7 4 7 】

ラキニモド ( 酸 ) の作業濃度は約 8 4 μ g / m L である。

## 【 0 7 4 8 】

サンプル溶液は、2 ~ 8 の温度に維持されるときは、2 4 時間使用してよい。

10

## 【 0 7 4 9 】

## 6 . システム適性試験

## 6 . 1 解像試験

解像溶液を 1 回注入する。

## 【 0 7 5 0 】

ラキニモドピーク \* の典型的な保持時間は、1 2 ~ 1 8 分の範囲内である。

## 【 0 7 5 1 】

解像溶液の注入におけるピークの溶出順序、およびラキニモドピークに対する不純物ピークの典型的な R R T は次の通りである。

## 【 表 8 0 】

20

ピーク	MEG-LAQ	BH-3-HLAQ	ラキニモド
典型的なRRT*	0.55 - 0.75	0.80 - 0.95	1.0

\* 情報のためだけであるが、種々のロットのカラムについて、または実際の移動相の組成 ( 溶液 A / 溶液 B の比 ) および pH の変動の結果として異なる可能性がある

## 【 0 7 5 2 】

容認基準：

・ M E G - L A Q および B H - 3 - H L A Q ピークについてのテーリング因子 ( U S P ) は、0 . 8 ~ 1 . 5 の範囲内であるべきである。

## 【 0 7 5 3 】

30

・ 三つの全てのピーク ( M E G - L A Q 、 B H - 3 - H L A Q およびラキニモド ) の間の解像因子は、1 . 5 以上であるべきである。

## 【 0 7 5 4 】

流量、温度および移動相組成 ( 溶液 A / 溶液 B の比 ) は、要求されるシステム適性パラメータを達成するように調節されてよい。

## 【 0 7 5 5 】

## 6 . 2 ブランク注入

ブランク ( 希釈液 2 ) を 2 回注入して、システムピークを検出する。システムピークを無視する。

## 【 0 7 5 6 】

40

## 6 . 3 感度試験

Q L 溶液の 6 回の反復注入から、B H - 3 - H L A Q および M E G - L A Q ピークの面積を評価する。

## 【 0 7 5 7 】

6 回の反復において、各々のピークの R S D は 2 0 % 以下であるべきである。

## 【 0 7 5 8 】

## 6 . 4 システム精度試験

関連の S O P に従ってシステム精度を試験するために、標準品注入のクロマトグラムにおける B H - 3 - H L A Q および M E G - L A Q ピークの面積を評価する。

## 【 0 7 5 9 】

50

## 7. 手順

## 7. 1 注入シーケンス

関連の SOP に従って、解像溶液、ブランク - 2 回、Q L 溶液（6 回反復）、標準溶液およびサンプル溶液を注入する。

【0760】

## 7. 2 クロマトグラムの処理

標準溶液およびサンプル溶液の注入において、MEG - L A Q および B H - 3 - H L A Q 以外の全てのピークを無視する。

【0761】

同定および定量のために、サンプル溶液のクロマトグラムにおける M E G - L A Q および B H - 3 - H L A Q のピーク保持時間（R T）および面積を決定する。

【0762】

最初の調製の標準溶液の 6 回連続注入のクロマトグラムにおいて、B H - 3 - H L A Q の平均応答の 10 % 未満の面積を持ったピーク排除するために積分パラメータを調節する。

【0763】

これは、ラキニモドの作業濃度に対して 0.02 %（B H - 3 - H L A Q の D L）に対応する。

【0764】

## 8. 計算および報告

## 8. 1 計算

標準溶液のクロマトグラムにおける対応のピークに関して、各々の不純物（MEG - L A Q および B H - 3 - H L A Q）の定量を行う。

【0765】

以下の式を使用して、MEG - L A Q および B H - 3 - H L A Q の含量を計算する。

【数 12】

$$\% \text{BH-3-HLAQ/MEG-LAQ} = \frac{\text{面積}_{\text{smp}} \times \text{濃度}_{\text{std}} \times V_{\text{smp}} \times \text{平均重量}_{\text{CapsContent}}}{\text{面積}_{\text{std}} \times W_{\text{smp}} \times \text{ラベル表示値}} \times 100$$

【0766】

面積<sub>smp</sub>：サンプル溶液のクロマトグラムにおける、MEG - L A L Q または B H - 3 - H L A Q ピークの面積

面積<sub>std</sub>：標準溶液のクロマトグラムにおける、それぞれ M E G - L A L Q ピーク（平均）または B H - 3 - H L A Q ピーク（平均）の面積

ラベル表示値：0.6 mg

## 8. 2 評価および報告

B H - 3 - H L A Q の Q L（定量限界）は 0.05 % である； M E G - L A Q の Q L は 0.2 % である。

【0767】

B H - 3 - H L A Q の D L（検出限界）は 0.02 % である； M E G - L A Q の D L は 0.1 % である。

【0768】

Q L に等しいかまたはそれを超える値については、前記計算された結果を報告する。

【0769】

Q L 未満であるが D L を超える値については、B H - 3 - H L A Q について「0.05 %（Q L）未満」、および M E G - L A Q について「0.2 %（Q L）未満」と報告する。

【0770】

D L 未満の値については、B H - 3 - H L A Q について「0.02 %（D L）未満」、および M E G - L A Q について「0.1 %（Q L）未満」と報告する。

## 【 0 7 7 1 】

図 5 6 は、上記方法に従う解像溶液の典型的なクロマトグラムを提示している。

## 【 表 8 1 】

図56についてのピーク結果

	名称	RT	RTT	面積	%面積	Int型	USP解像	幅 (50%)	USP テーリング	高さ ( $\mu$ V)
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

10

## 【 0 7 7 2 】

図 5 7 は、上記方法に従うブランク（希釈液 2）のクロマトグラムを提示している。

## 【 表 8 2 】

図57についてのピーク結果

	名称	RT	面積	%面積	Int型
1	システムピーク	2.944	12.128	100.00	BB

## 【 0 7 7 3 】

図 5 8 は、上記方法に従う Q L 溶液のクロマトグラムを提示している。

## 【 表 8 3 】

図58についてのピーク結果

	名称	RT	Int型	高さ( $\mu$ V)	面積	%面積
1	Meg-LAQ	10.080	BB	303	15402	75.11
2	BH-3HLAQ	15.313	BB	201	5777	23.89

20

## 【 0 7 7 4 】

図 5 9 は、上記方法に従う標準溶液のクロマトグラムを提示している。

## 【 表 8 4 】

図59についてのピーク結果

	名称	RT	Int型	高さ( $\mu$ V)	面積	%面積
1	Meg-LAQ	10.177	BB	760	45319	54.89
2	BH-3HLAQ	15.293	BB	814	25059	31.11

30

## 【 0 7 7 5 】

図 6 0 は、上記方法に従う典型的なサンプルクロマトグラムを提示している。

## 【 表 8 5 】

図60についてのピーク結果

	名称	RT	Int型	面積	%面積
1	Meg-LAQ	10.503	BB	20741	68.17
2	BH-3HLAQ	13.952	BB	9683	31.83

40

## 【 0 7 7 6 】

実施例 2 4 : ラキニモド薬剤物質および中間体における潜在的な遺伝毒性不純物のコンピュータによる毒物学的評価

DEREK 予測ソフトウェア (DEREK Nexus、バージョン 2.0.0, 2011i、LHASA Ltd、Leeds、UK) を使用して、MCQ および MCQME の遺伝毒性能を評価した。コンピュータによる毒物学的評価を表 4 7 に要約する。

【表 8 6】

表47. MCQおよびMCQMEのコンピュータによる毒物学的評価

潜在的な不純物	起源	トキシコフォア	エンドポイント	可能性 <sup>1</sup>
MCQ	副生成物 および 潜在的な分解 生成物	キノリン	突然変異原性	信頼性あり
		プレインキュベーション法におけるAMESデータ陰性 (CRL研究No. 962723)		
MCQME	合成における 中間体および DS中のプロセス 関連の不純物	構造的警告なし		
		インビトロAMES試験における弱い遺伝毒性 (CRL 研究No. 963892)、しかしインビボMNでは陰性 (Covance 研究 No. 8246631)		

10

## 【0777】

構造が毒性である可能性レベルのDEREK定義は次の通りである：

一応の信頼性あり：証拠の重みが提案を支持する

不確か：提案を支持および反対する証拠が等しい重さで存在する。

## 【0778】

実施例 25： ラキニモドナトリウム薬剤物質のバッチ分析

20

種々の製造施設において多数のバッチのラキニモドナトリウムを製造し、続いて分析した。製造および分析の際に、サンプルの十分な光保護が与えられた。薬剤物質の全てンバッチは、実施例 17 に与えられた仕様の範囲内であった。

## 【0779】

表 48 および表 49 は、ラキニモドナトリウム薬剤物質バッチのバッチ分析を示している。表 50 はラキニモド酸のバッチ分析を示している。

【表 8 7】

表48. ラキニモドナトリウム薬剤物質バッチ1～12の分析

バッチ No.	極性不純物					NEAおよび非極性不純物		
	MCQ	MCQC A	MCQ&MCQCAの 合計	MCQM E	MCQE E	何れか 他の 不純物	総計	NEA 何れか 他の 不純物
分析方法	実施例19					実施例20		
仕様	NMT 0.15	NMT 0.15	NA	NMT 0.12	NMT 0.10	NMT 0.10	NMT 1.00	NMT 0.10
バッチ1	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05
バッチ2	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05	LT 0.05
バッチ3	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.05
バッチ4	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.05
バッチ5	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.06
バッチ6	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.06
バッチ7	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.06
バッチ8	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.06
バッチ9	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02
バッチ10	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02
バッチ11	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02
バッチ12	LT 0.02	LT 0.03	NA	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02	LT 0.02

【表 8 8】

表48に列記した不純物のQLおよびDL値:

	定量限界	検出限界
MCQ	0.05%	0.02%
MCQCA	0.05% <sup>1</sup>	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	適用不能(limit test)	0.03%
DMM	適用不能(limit test)	0.03%
DMS	適用不能(limit test)	0.5 ppm
アセトン	250 ppm	25 ppm
ジオキサン	20 ppm	10 ppm
エタノール	25 ppm	5 ppm
n-ヘプタン	250 ppm	10 ppm
メタノール	150 ppm	30 ppm
n-オクタン	100 ppm	10 ppm
DMF	190 ppm	50 ppm

<sup>1</sup>限界0.10%を報告する

10

20

【0781】

【表 8 9】

表49. 追加のラキニモドナトリウム薬剤物質バッチ13~18の分析

バッチNo.	関連物質[%]				不純物の合計
	何れか個々の不純物				
仕様	≤ 1.0				≤ 2.0
	MCQ	MCQCA	MCQME		
13	何れか単一の不純物 <0.05				
14	何れか単一の不純物 <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

30

【0782】

【表 9 0】

表50. ラキニモド(酸型)薬剤物質バッチ(バッチ19～22)の分析

バッチ No.	NEA [%]	関連物質[%]				総計
		MCQ	MCQC A	MCQM E	何れか 未知の もの	
19	-	0.75	-	-	1.2	1.95
20	-	-	-	0.24 <sup>4</sup>	0.05 <sup>4</sup> 0.05 <sup>4</sup> 0.07 <sup>4</sup> 0.14 <sup>4</sup>	0.55
21	-	-	-	0.26 <sup>4</sup>	0.05 <sup>4</sup> 0.05 <sup>4</sup> 0.07 <sup>4</sup> 0.13 <sup>4</sup>	0.56
22	<0.05	0.19				<0.5

<sup>4</sup> 方法からの逸脱 異なる移動相および波長を使用

## 【 0 7 8 3 】

実施例 2 6 : ラキニモド薬剤物質のリリース時、並びに長期保存および加速保存の後に観察された不純物

リリース時、並びに長期保存および加速保存の後に、ラキニモドナトリウムバッチの中に、不純物が観察された。

## 【 0 7 8 4 】

ラキニモドナトリウムバッチにおいて観察された不純物レベルの範囲が、一次安定性および実証バッチを含めて、表 5 1 に要約されている。

## 【表 9 1】

表51. リリース時、並びに長期保存および加速保存の後に、ラキニモドナトリウムバッチの中に観察された不純物レベルの範囲

パラメータ	現在の仕様	観察された不純物 レベルの範囲
MCQ	NMT 0.15%	LT 0.02-LT 0.05%
MCQCA	NMT 0.15%	LT 0.03-LT 0.05%
MCQME	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
エタノール	NMT 5000 ppm	LT 5-LT 25 ppm
n-ヘプタン	NMT 5000 ppm	LT 10-LT 250 ppm
メタノール	NMT 3000 ppm	LT 30-LT 150 ppm
ジオキサン	NMT 380 ppm	LT 10 ppm
DMF	NMT 880 ppm	LT 40-93 ppm
アセトン	NMT 5000 ppm	LT 250 ppm
n-オクタン	NMT 2000 ppm	LT 10-LT 20 ppm
重金属	NMT 20 ppm	NMT 20 ppm
遊離塩化物	NMT 0.1%	LT 0.1%

## 【 0 7 8 5 】

実施例 2 7 : ラキニモドナトリウム薬剤製品のバッチ分析

多くのバッチのラキニモドナトリウム薬剤製品が種々の製造施設で製造され、続いて分析された。製造および分析に際して、サンプル溶液の十分な光保護が与えられた。

## 【 0 7 8 6 】

全てのバッチの薬物製品が、仕様の範囲内であった。

## 【 0 7 8 7 】

リリースデータの評価は、全てのバッチが、それらのリリース時点において有効なきかっくの何以内であったことを示している。更に、商業化のために提案されたラキニモド（例えばラキニモド 0.6 mg カプセル）の全ての製造されたバッチは、提案された商業化仕様に適合することが示されている。全ての測定されたパラメータについての結果において、バッチ対バッチでの経時的な一貫性が見られた。このバッチ分析結果により、全てのバッチの品質が相互に有意には異ならないこと、また異なる製造サイトでの製造が同じ品質の物質を与えることが示された。

10

## 【 0 7 8 8 】

表 5 2、表 5 3、表 5 4、表 5 5、表 5 6 および表 5 7 は、ラキニモドナトリウム薬剤製品バッチのバッチ分析に関するものである。



【表 9 2】

表52. ラギニモド 0.6 mg カプセル/バッチ23～31についてのバッチ分析

バッチ番号	極性不純物/分解生成物[%]			非極性不純物/分解生成物[%]			BH-3-HLAQ [%]
	MCQ&MCQCA の合計	他の 何れか	総 不純物	NEA	他の 何れか	総 不純物	
現在の方法	実施例21			実施例22			実施例23
現在の仕様	NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 2.0	NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 1.0	NMT 1.0
バッチ 23	<0.03	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 <sup>5</sup>
バッチ 24	<0.03	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 <sup>5</sup>
バッチ 25	<0.03	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 <sup>5</sup>
バッチ 26	<0.03	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 <sup>5</sup>
バッチ 27	<0.03	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 <sup>5</sup>
バッチ 28	<0.03	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 <sup>5</sup> 0.06 <sup>5,6</sup>
バッチ 29	<0.03	<0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 <sup>5</sup>
バッチ 30	<0.03	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 <sup>5</sup>
バッチ 31	<0.03	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	<0.02 <sup>5</sup>

<sup>4</sup> 該分析は、MEG-LAQの決定のための先の方法を使用して行われた

<sup>5</sup> BH-3-HLAQについての試験は、これらバッチのリリース後に導入された。列記された結果は、一つの例外を除き（脚注6を参照のこと）、全ての包装形態について、25°C/60%RHにおいて最後の利用可能な安定性時点（バッチ23およびバッチ27～30については18月、バッチ24～26については9月、バッチ31については3月）、BH-3-HLAQについて得られた

<sup>6</sup> Alu/Aluブリストター包装中のバッチ27については、0.06%の結果が得られた

## 【表 9 3】

表52についての現在のQLおよびDL値:

	定量限界	検出限界
MCQおよび MCQCAの合計	0.1%	0.03%
5-HLAQ	0.05%	0.02%
NEA <sup>1</sup>	0.1%	0.03%
3-HLAQ <sup>1</sup>	0.1%	0.03%
MEG-LAQ	0.2%	0.1%
BH-3-HLAQ	0.05%	0.02%

<sup>1</sup> NEAおよび3-HLAQ は、それらがバッチリリースの際、および全ての試験された保存条件において今日までに完了した安定性試験では観察されなかったので、商業的仕様から省かれた。一次安定性バッチにおけるこれら不純物のモニタリングは、列記した方法を使用して、安定性プログラムの終了時まで継続されるであろう

10

【 0 7 9 0 】

【表 9 4】

表53. ラキニモド0.6mgカプセル(バッチ32～38)についてのバッチ分析

バッチ番号	極性不純物/分解生成物[%]			非極性不純物/分解生成物[%]			BH-3-HLAQ [%]
	MCQ&MCQCA の合計	他の何れか	総 不純物	NEA	他の 何れか	総 不純物	
現在の仕様	NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 2.0	NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 1.0	NMT 1.0
バッチ 32	<0.03	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	NA <sup>6</sup>
バッチ 33	<0.03	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	NA <sup>6</sup>
バッチ 34	<0.03	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	NA <sup>6</sup>
バッチ 35	<0.03	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	NA <sup>6</sup>
バッチ 36	<0.03	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	NA <sup>6</sup>
バッチ 37	<0.03	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02 RRT 0.23: 0.05	0.05	<0.03	<0.03	<0.1	NA <sup>6</sup>
バッチ 38	<0.03	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1	NA <sup>6</sup>

<sup>6</sup> BH-3-HLAQ および水の含量の決定は、このバッチのリリース後に該仕様に導入された

## 【表 9 5】

表53の現在のQLおよびDL値:

	定量限界	検出限界
MCQおよび MCQCAの合計	0.1%	0.03%
5-HLAQ	0.05%	0.02%
NEA <sup>1</sup>	0.1%	0.03%
3-HLAQ <sup>1</sup>	0.1%	0.03%
MEG-LAQ	0.2%	0.1%
BH-3-HLAQ	0.05%	0.02%

<sup>1</sup> NEAおよび3-HLAQ は、それらがバッチリリースの際、および全ての試験された保存条件において今日までに完了した安定性試験では観察されなかったので、商業的仕様から省かれた。一次安定性バッチにおけるこれら不純物のモニタリングは、列記した方法を使用して、安定性プログラムの終了時まで継続されるであろう

10

## 【 0 7 9 2 】

【表 9 6】

表54. ラキニモドカプセル0.3mg(バッチ39～42)についてのバッチ分析

バッチ番号	極性不純物/分解生成物[%]				非極性不純物/分解生成物[%]		
	MCQ&MCQCA の合計	MCQEE	他の何れか	総不純物	NEA	他の何れか	総不純物
現在の仕様	NMT 0.5	NA	NMT 0.5	NMT 2.0	NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 1.0
バッチ39	MCQ: <0.02 MCQCA: <0.03	<0.02	RRT 0.35: <0.05	<0.05	<0.02	<0.02	<0.05
バッチ40	<0.03	NA	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1
バッチ41	<0.03	NA	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1
バッチ42	<0.03	NA	MCQME: <0.02 MCQEE: <0.02	<0.05	<0.03	<0.03	<0.1

【表 9 7】

表55. ラキニモドカプセル0.3 mg(バッチ 43)についてのバッチ分析

バッチ番号	強さ(式)	極性不純物/分解生成物[%]				非極性不純物/分解生成物[%]		
		MCQ	MCQEE	MCQCA	他の何れか	総不純物	NEA	他の何れか
仕様		NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 0.5	NMT 2.0	NMT 0.5	NMT 0.5
バッチ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: 0.09
								0.1

10

20

30

40

## 【表 9 8】

表56. ラキニモド錠剤0.05mg、0.25mgおよび0.3mg(バッチ44～49)についてのバッチ分析

バッチ 番号	強さ	関連物質[%]				
		NEA	MCQ & MCQCA	MCQE E	何れか 未知の もの	不純物 の合計
最新の有効仕様		NMT 0.1	NMT 0.5	NMT 0.1	NMT 0.2	NMT 1.5
バッチ44	0.05 mg	<0.0080	各々<1.0	各々<1.0	各々<1.0	<0.10
バッチ45	0.25 mg	0.009	各々<1.0	各々<1.0	各々<1.0	<0.10
バッチ46	0.3 mg	0.031	0.22	<0.02	最大 <0.03	0.22 <sup>4</sup>
バッチ47	0.3 mg	0.04	0.05	<0.020	適合する	0.05
バッチ48	0.3 mg	0.03	0.05	<0.020	適合する	0.05
バッチ49	0.3 mg	0.016	0.17	<0.020	<0.030	0.20

<sup>4</sup> 追加の特定の不純物が報告された: 0.03%のMCQME

【 0 7 9 5 】

【表 9 9】

表57. ラキニモド経口溶液1mg/mL(バッチ50)についてのバッチ分析

バッチ 番号	強さ	関連物質[%]	N-エチルアニリン[%]
仕様		NMT 4.0	NMT 0.1
バッチ50	1 mg/mL	<4.0	<0.01

【 参 照 文 献 】

【 0 7 9 6 】

1. U.S. Patent No. 6,077,851;
2. U.S. Patent No. 6,875,869;
3. U.S. Patent No. 7,560,557;
4. U.S. Patent No. 7,589,208;
5. U.S. Patent No. 7,884,208;
6. U.S. Patent No. 7,989,473;
7. U.S. Patent No. 8,178,127;
8. U.S. Patent Application Publication No. 2006/0188581 A1;
9. U.S. Patent Application Publication No. 2012/0010239 A1;
10. U.S. Patent Application Publication No. 2013/0217724 A1;
11. U.S. Patent Application Publication No. 2013/00345256;
12. PCT International Application Publication No. WO 2005/074899;
13. PCT International Application Publication No. WO 2003/106424 A1;
14. PCT International Application Publication No. WO 2007/047863 A22;
15. 21 C.F.R. §211.166;
16. Felmeister, A. Chpt 88, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15<sup>th</sup> Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1975);
17. Hausner, "The Role of Particle Size in the Development of Generic Products" 2003;
18. Brumfit, W. and J. M. T. Hamilton-Miller, *J. Antimicrobial Chemotherapy* 42:363:371 (1998);

10

20

(つづく)



(つづき)

19. Rudnic et al. Chpt. 45, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD. (2000);
20. United States Pharmacopeia XXV (2000);
21. United States Pharmacopeia 34/National Formulary 29, (2011);
22. 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979);
23. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981);
24. Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976);
25. Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985);
26. Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992);
27. Advances in Pharmaceutical Sciences Vol. 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995);
28. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989);
29. Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993);
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);
31. Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.)(1996);
32. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. 5<sup>th</sup> edition. Longman Scientific & Technical, 1989;
33. Polman, C. et al., (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", *Neurology*. 64:987-991;

10

20

30

(つづく)

(つづき)

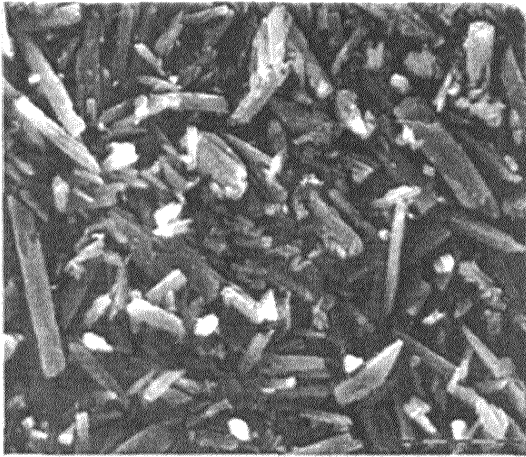
34. Sandberg-Wollheim M, et al. (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients", *Mult Scler*. 11:S154; and
35. K. Jansson et al., "Synthesis and Reactivity of Laquinimod, a Quinoline-3-carboxamide: Intramolecular Transfer of the Enol Proton to a Nitrogen Atom as a Plausible Mechanism for Ketene Formation (2006) *J. Org. Chem.*, 71, 1658-1667.

40

【図 1】

図 1

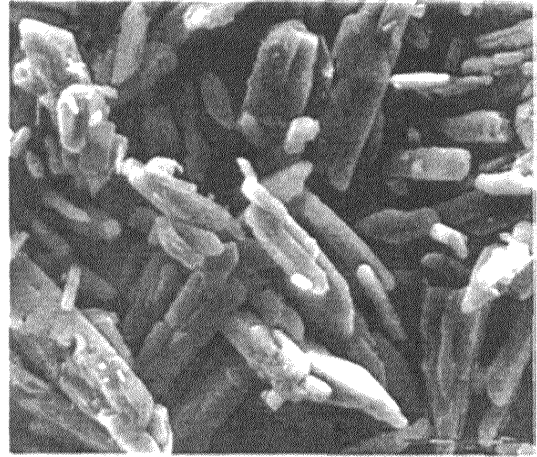
Figure 1.



【図 2】

図 2

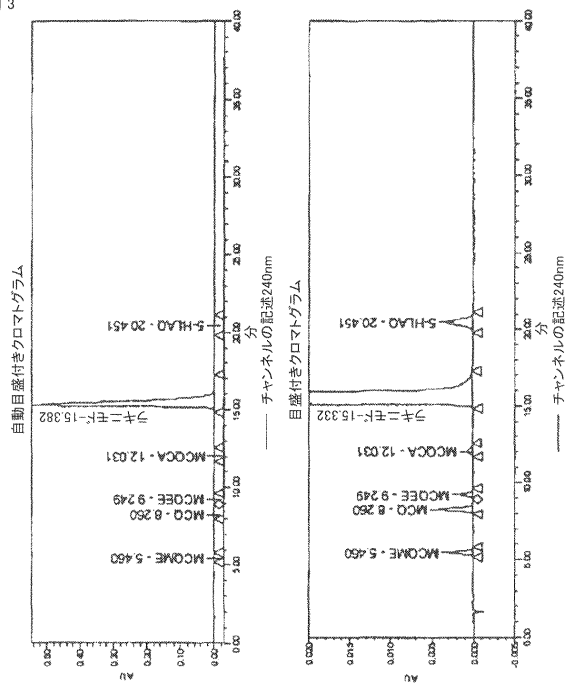
Figure 2.



【図 3】

図 3

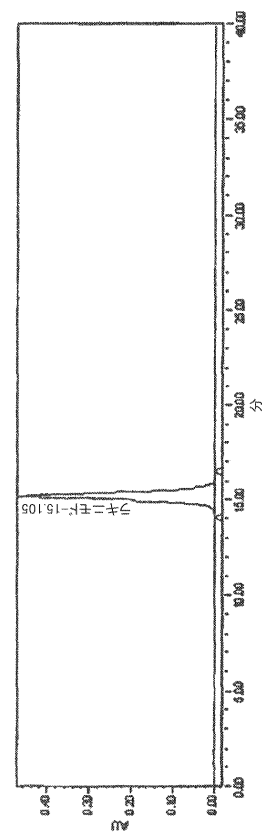
Figure 3.



【図 4】

図 4

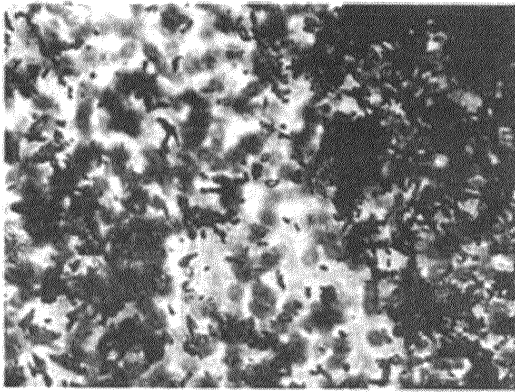
Figure 4.



【図 5】

図 5

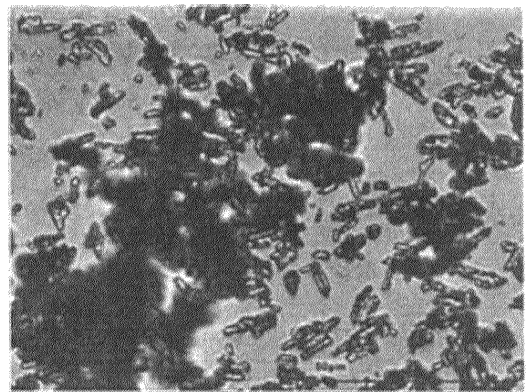
Figure 5.



【図 6】

図 6

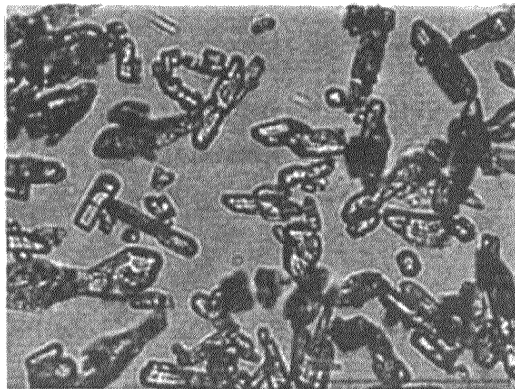
Figure 6.



【図 7】

図 7

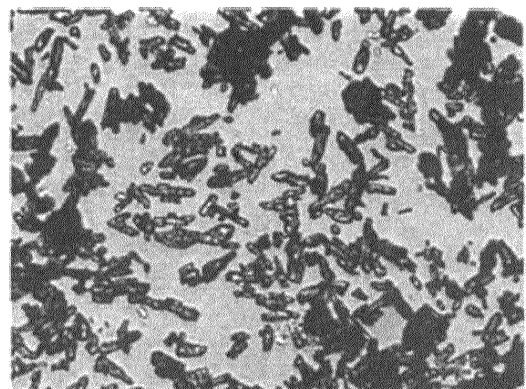
Figure 7.



【図 8】

図 8

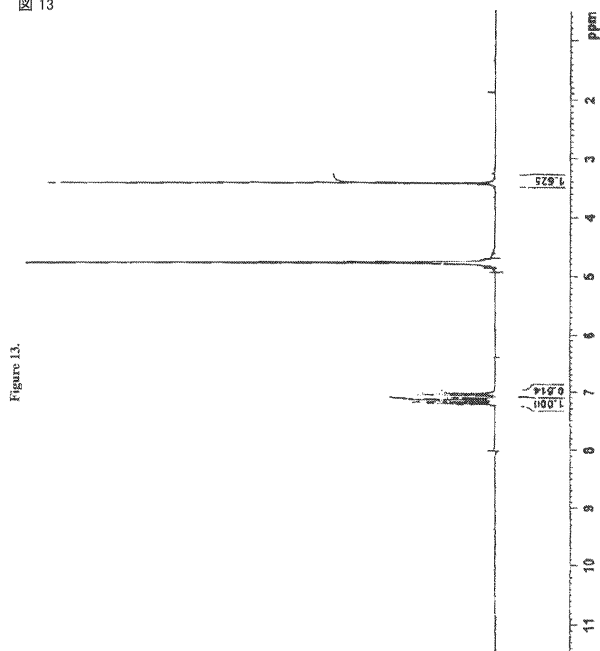
Figure 8.





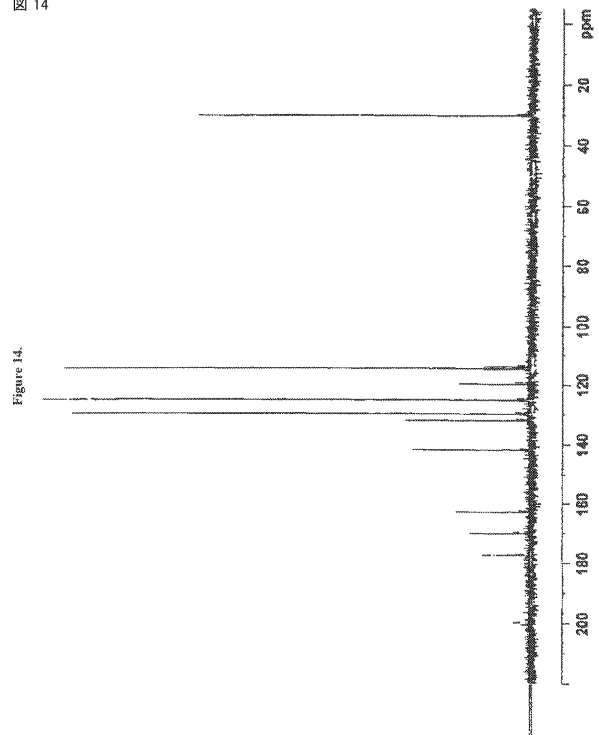
【図 13】

図 13



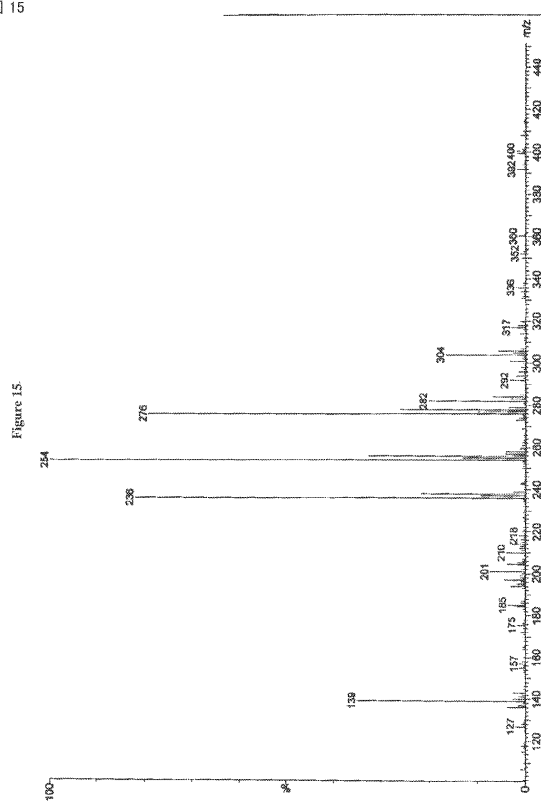
【図 14】

図 14



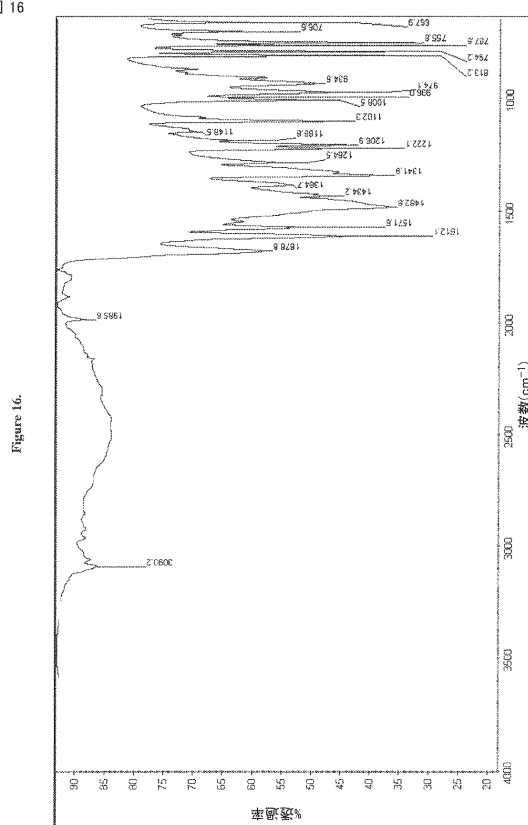
【図 15】

図 15



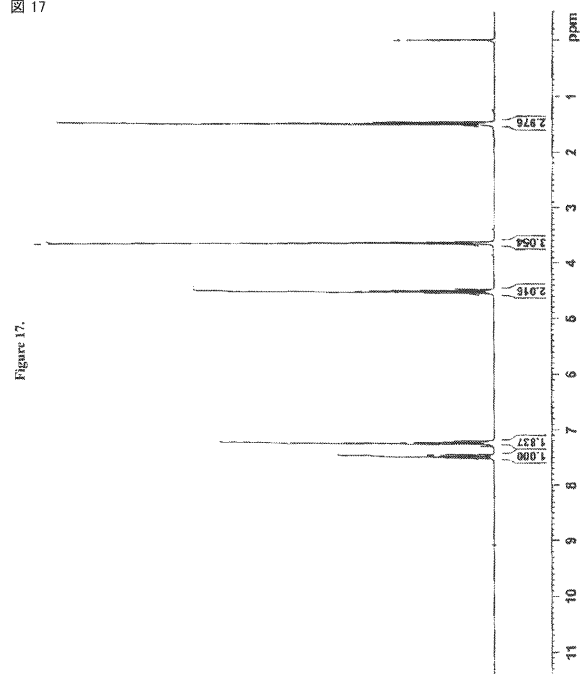
【図 16】

図 16



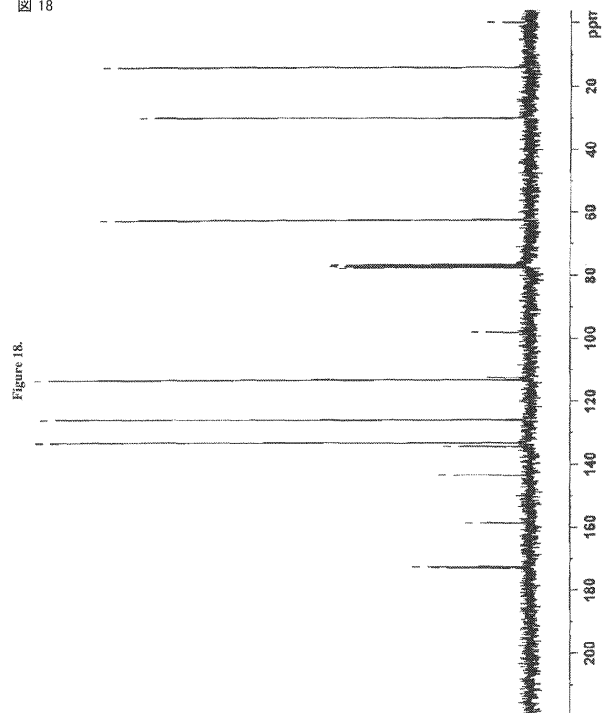
【図 17】

図 17



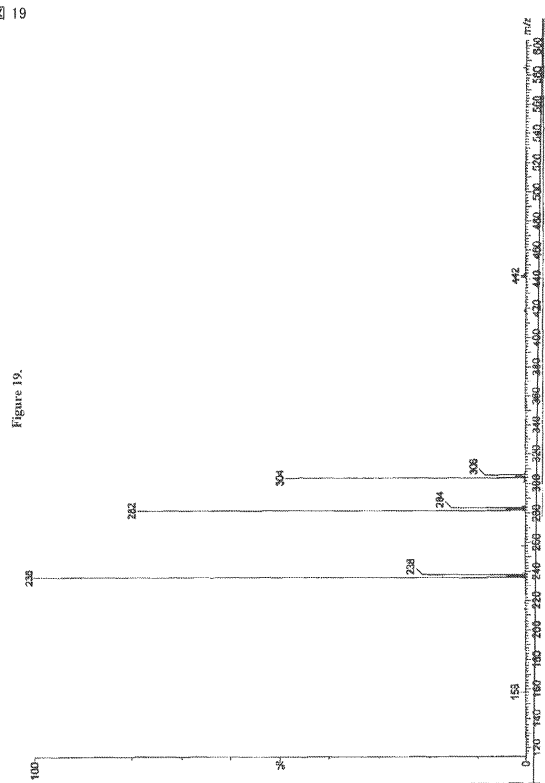
【図 18】

図 18



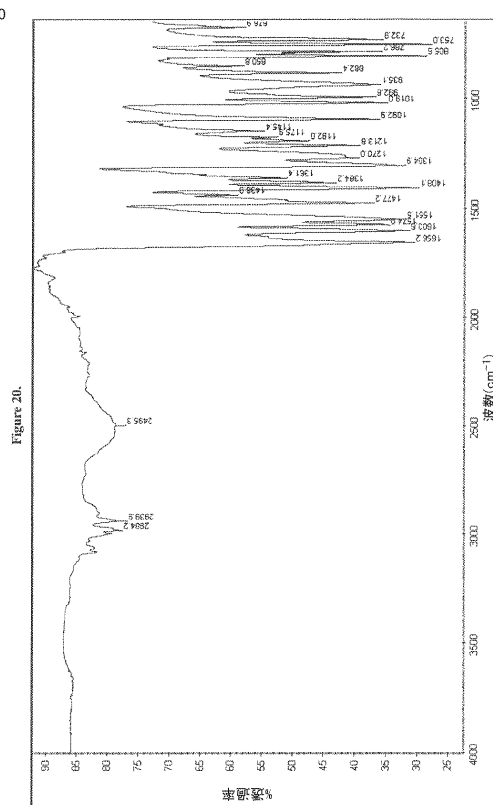
【図 19】

図 19



【図 20】

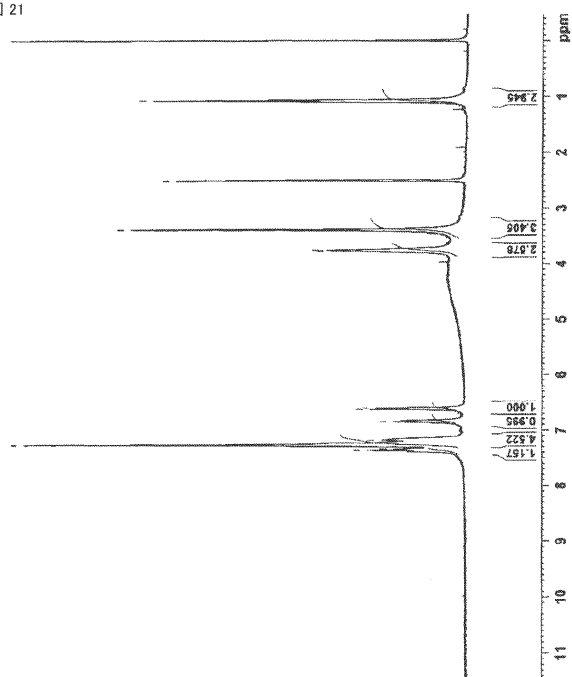
図 20



【図 2 1】

図 21

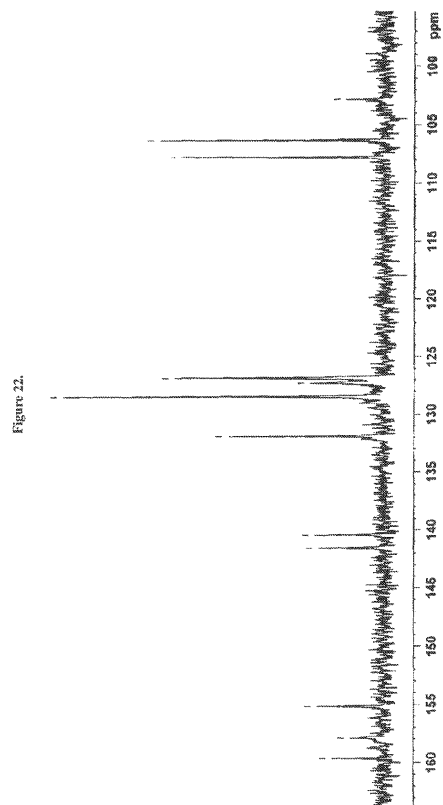
Figure 21.



【図 2 2】

図 22

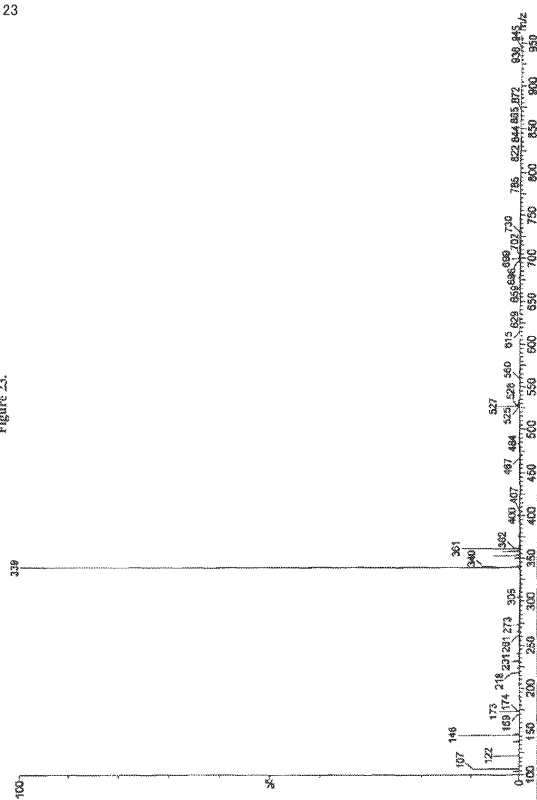
Figure 22.



【図 2 3】

図 23

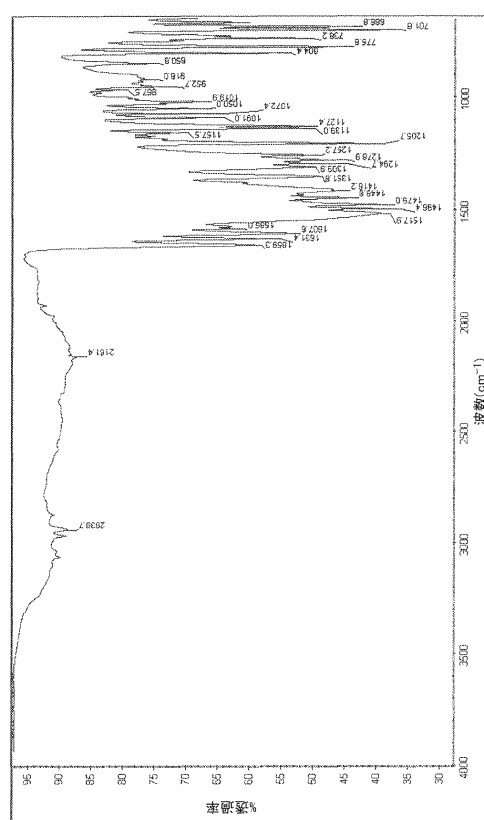
Figure 23.



【図 2 4】

図 24

Figure 24.







【 図 3 0 】

图 30

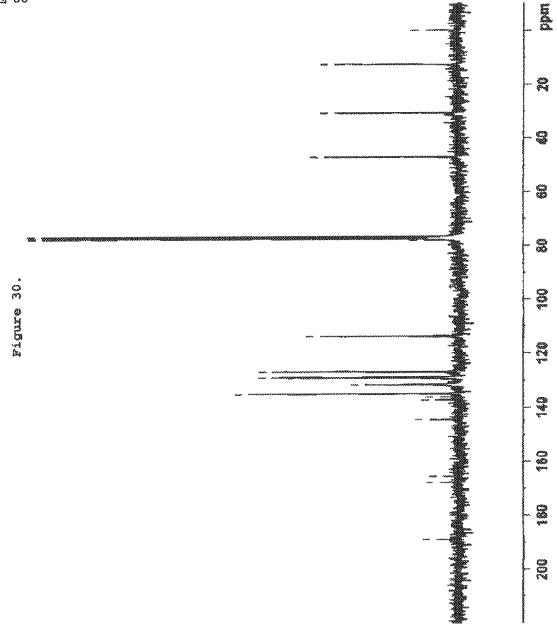
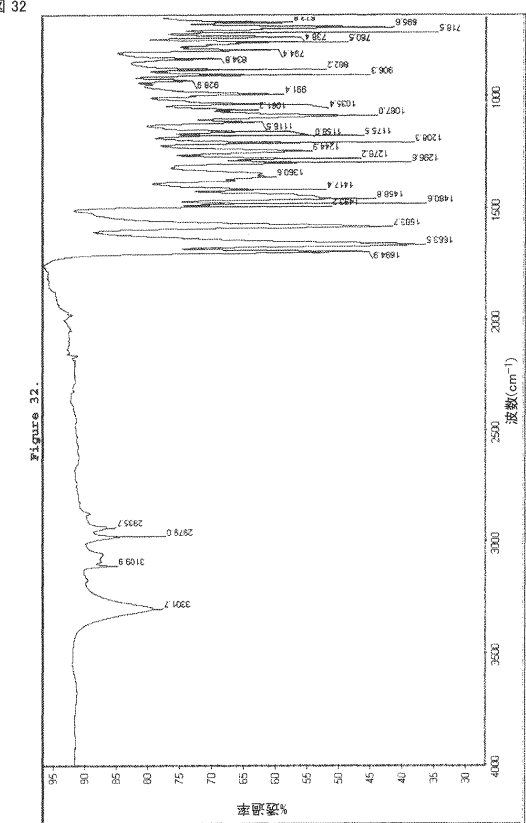


Figure 30.

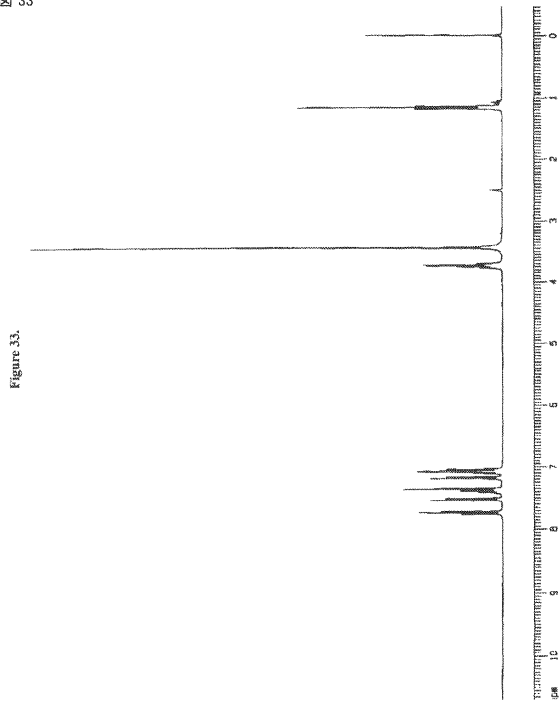
【 図 3 2 】

图 32



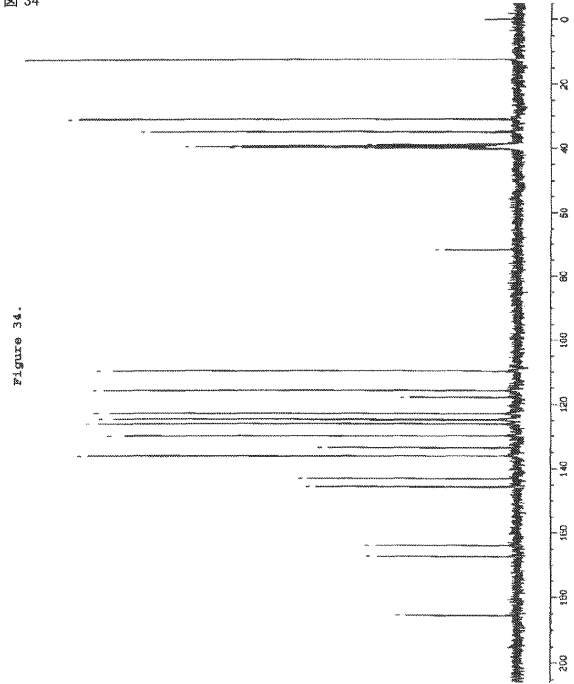
【図 3 3】

図 33



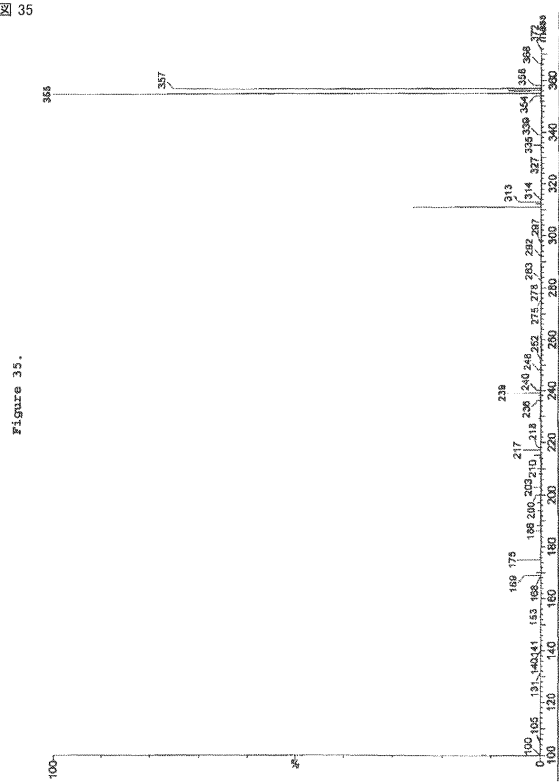
【図 3 4】

図 34



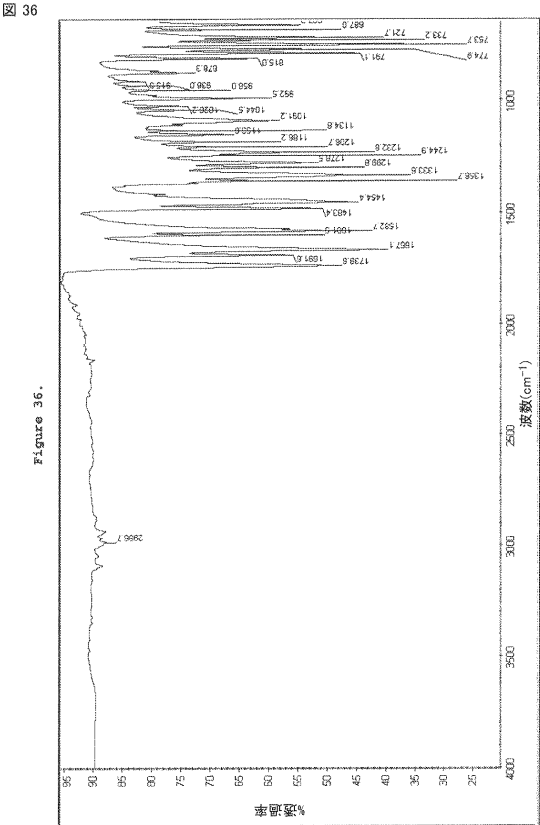
【図 3 5】

図 35



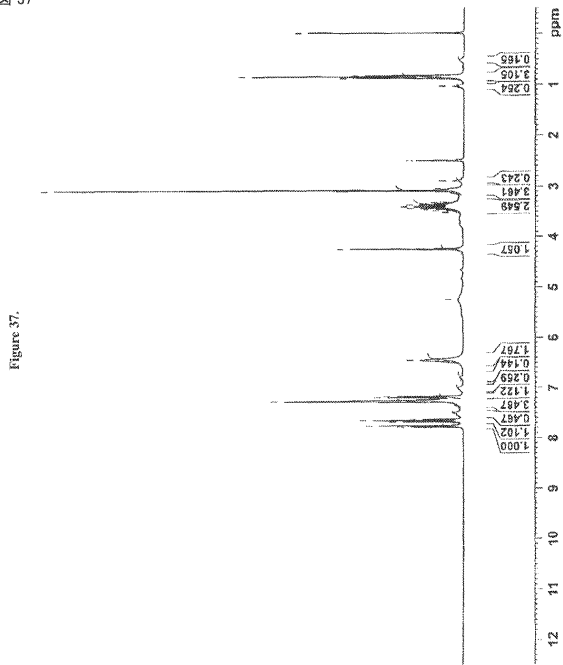
【図 3 6】

図 36



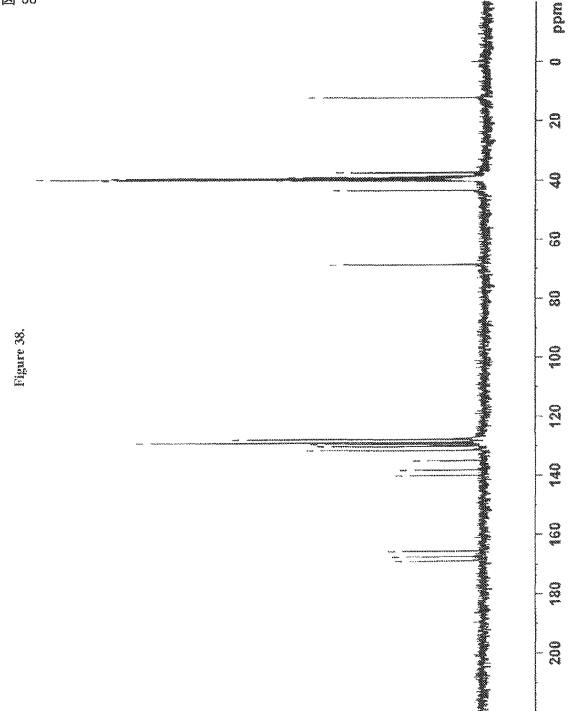
【図 37】

図 37



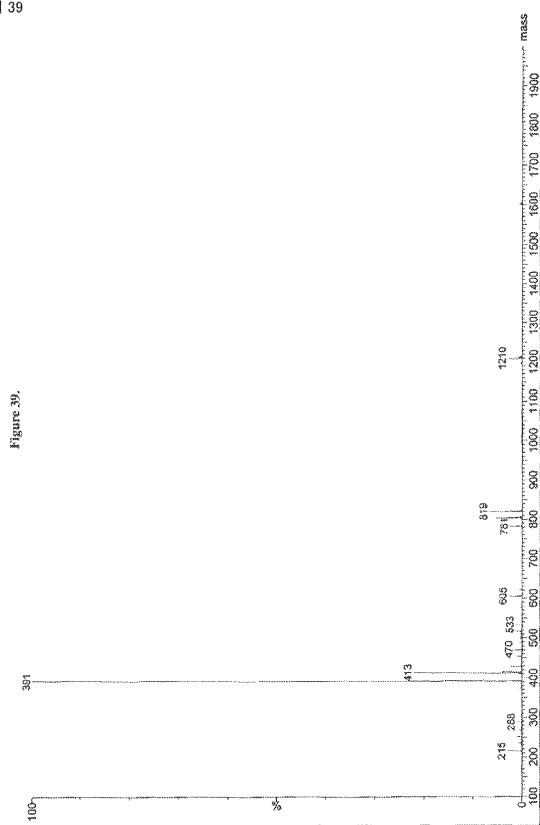
【図 38】

図 38



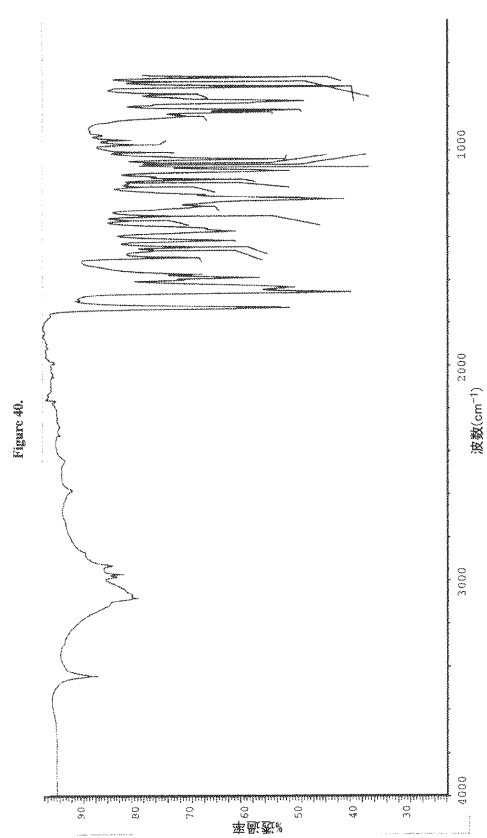
【図 39】

図 39



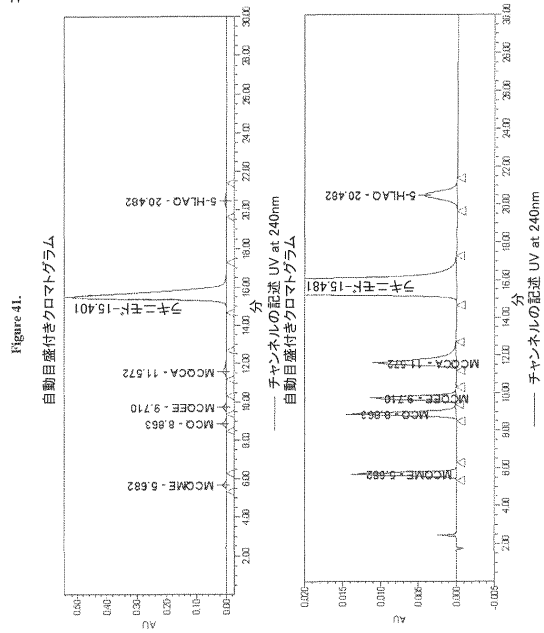
【図 40】

図 40



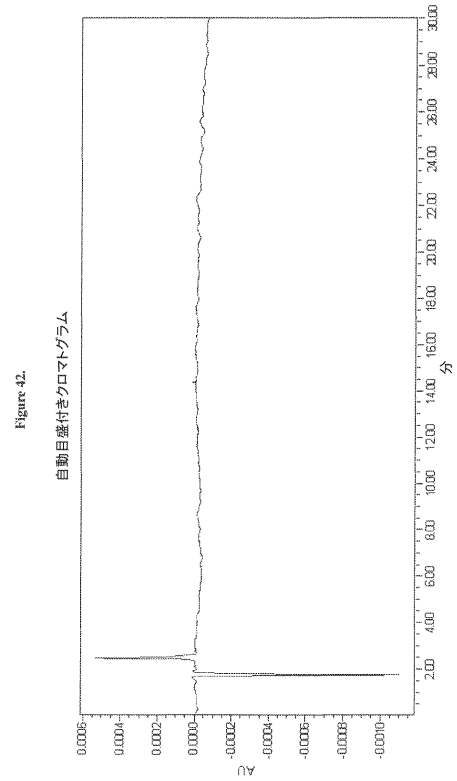
【図 4 1】

図 41



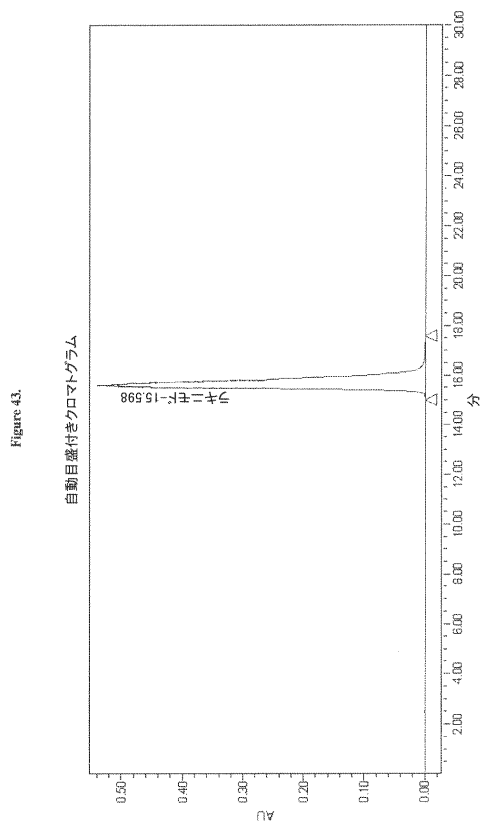
【図 4 2】

図 42



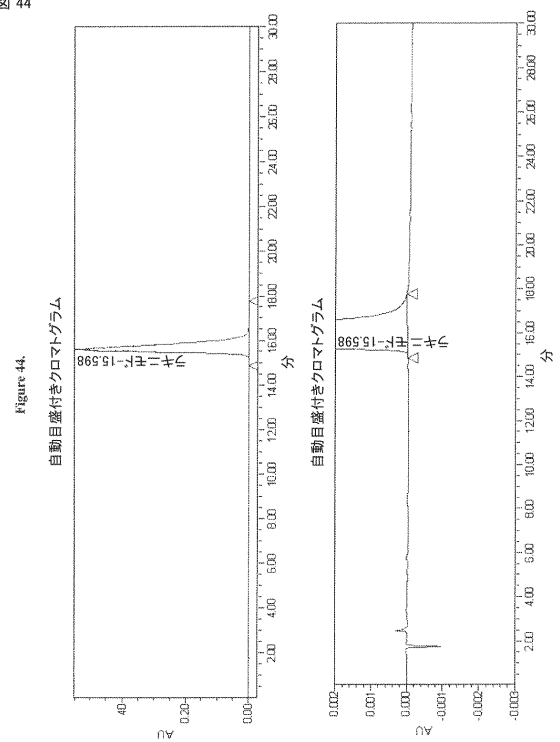
【図 4 3】

図 43



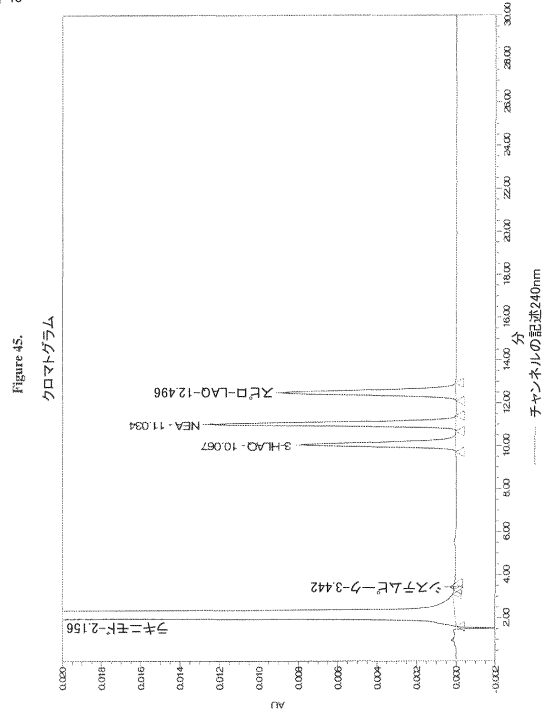
【図 4 4】

図 44



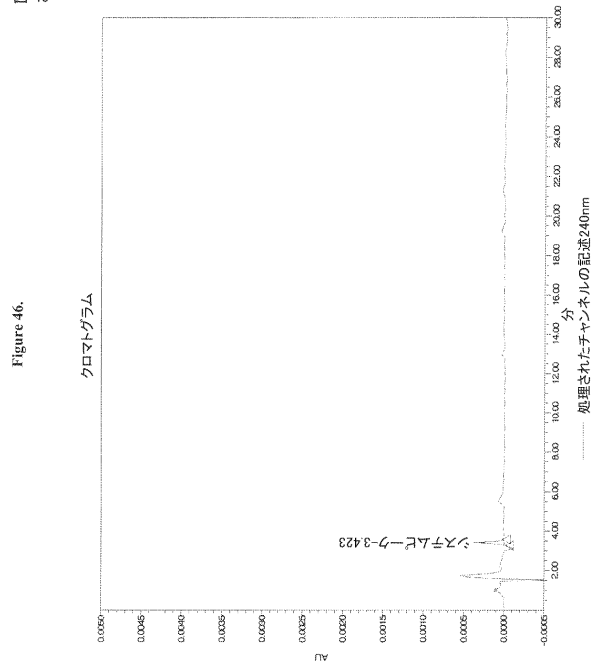
【図 45】

図 45



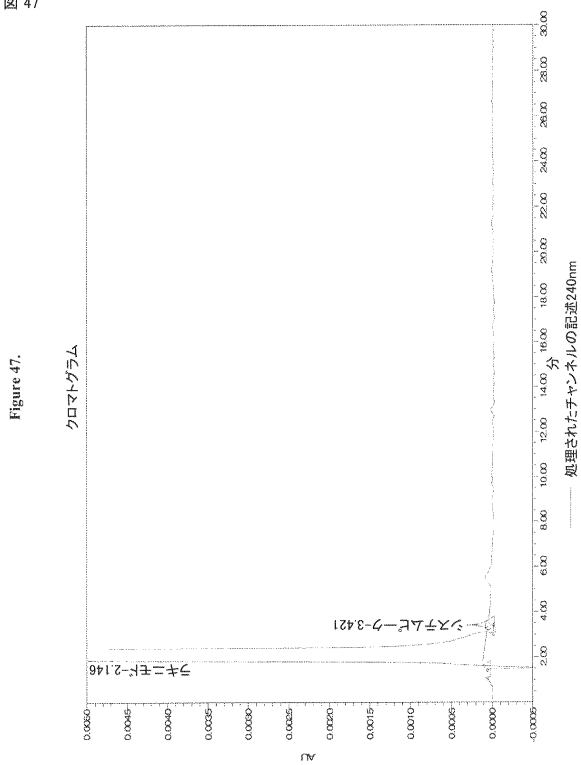
【図 46】

図 46



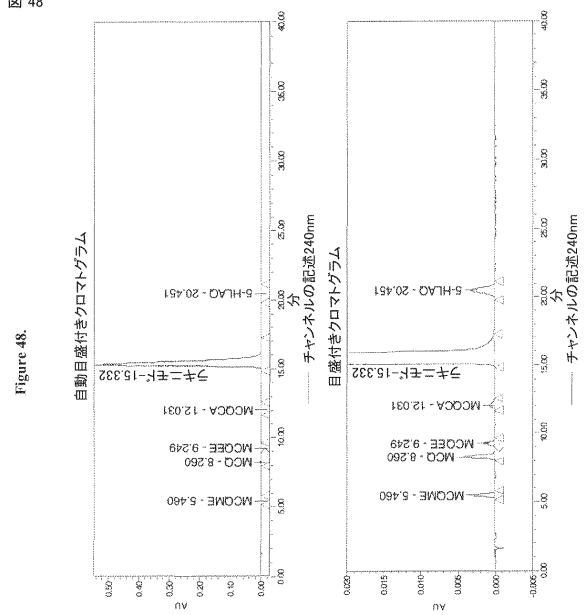
【図 47】

図 47



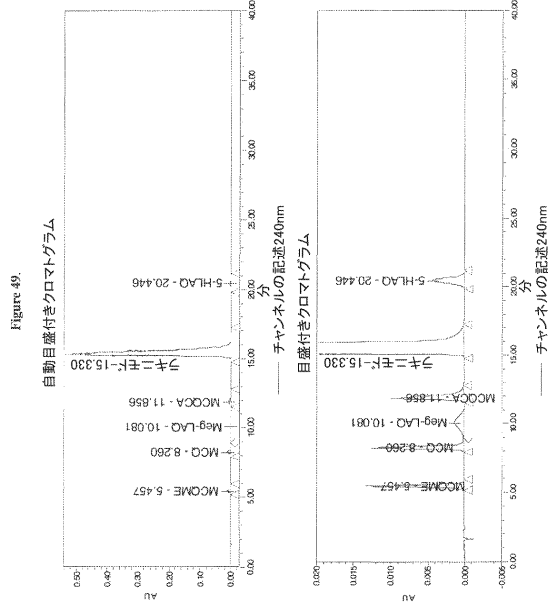
【図 48】

図 48



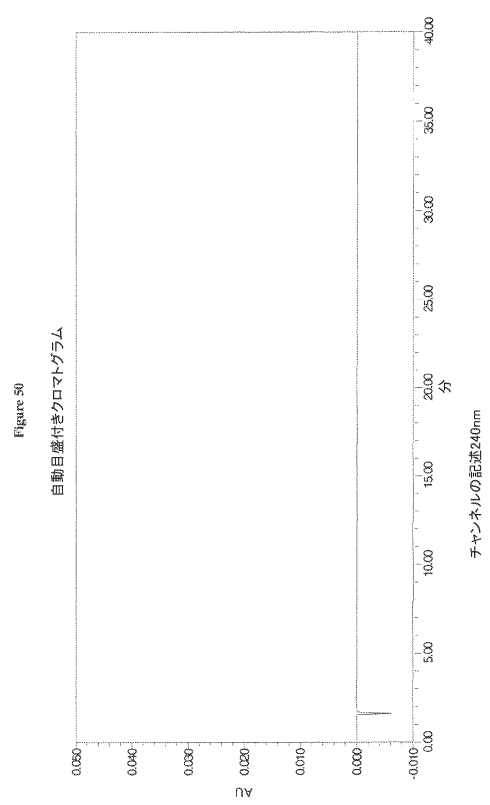
【図 49】

図 49



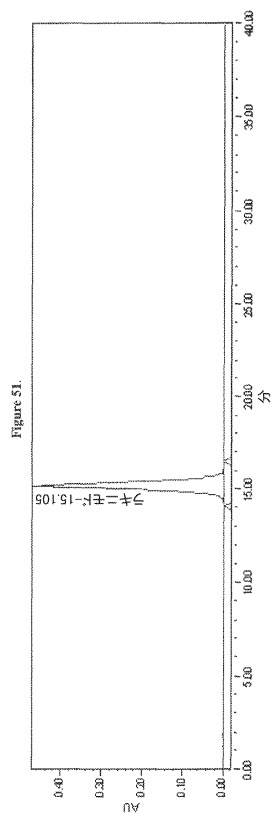
【図 50】

図 50



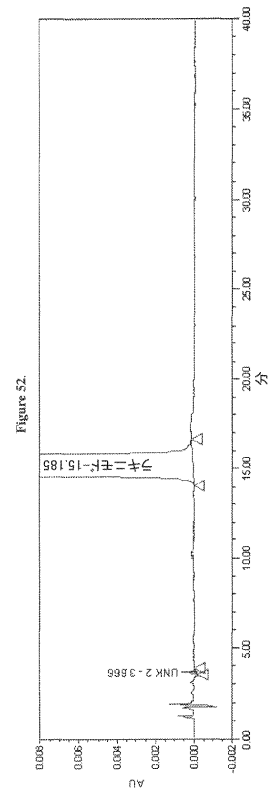
【図 51】

図 51



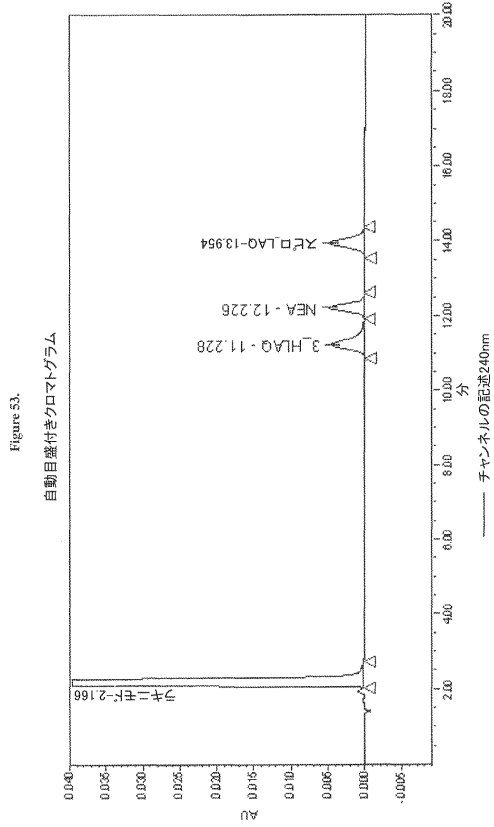
【図 52】

図 52



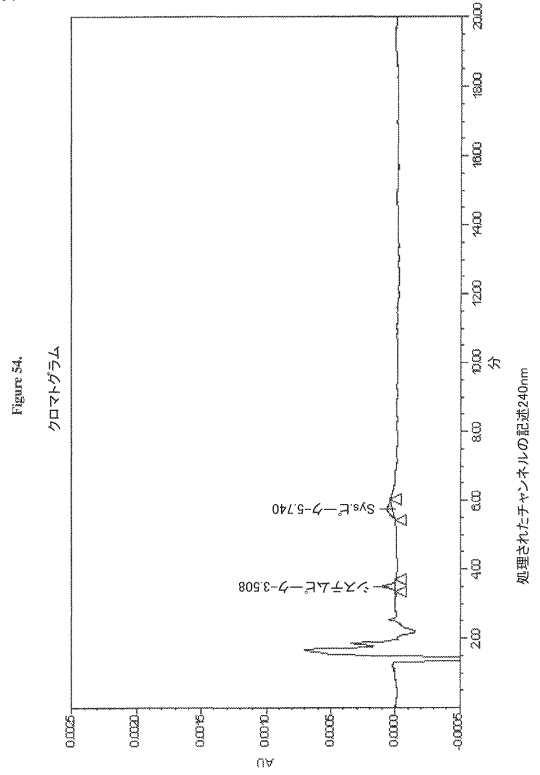
【図 53】

図 53



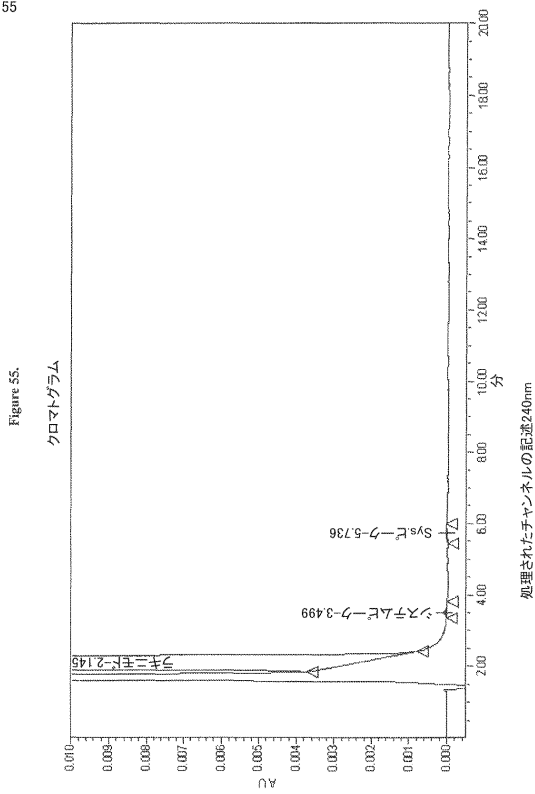
【図 54】

図 54



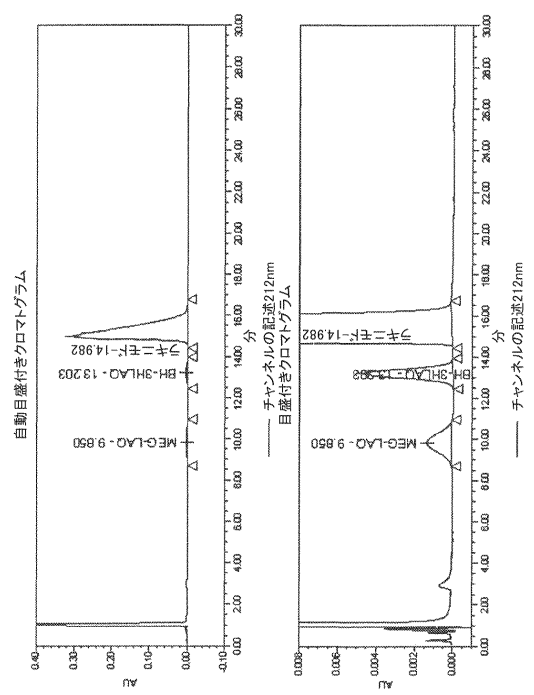
【図 55】

図 55



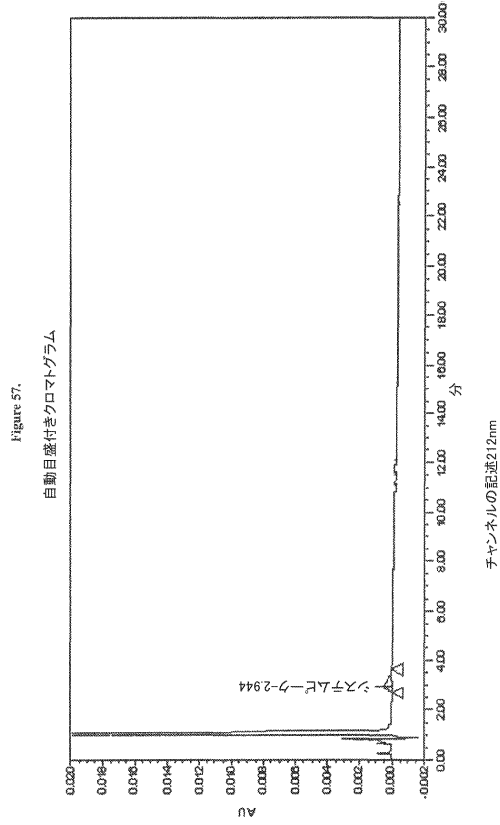
【図 56】

図 56



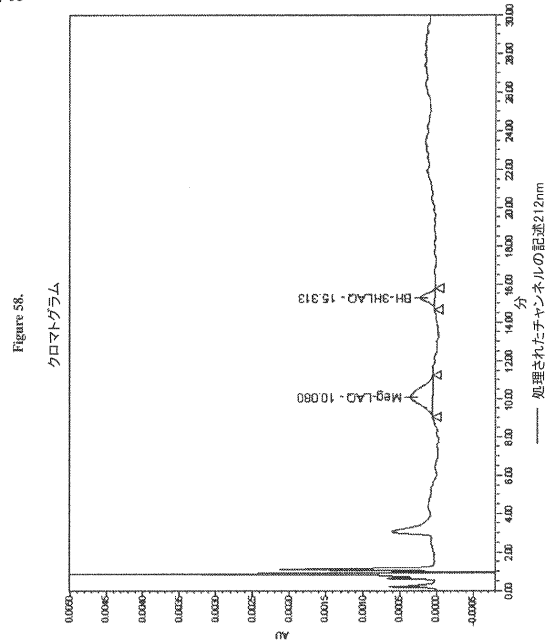
【図 57】

図 57



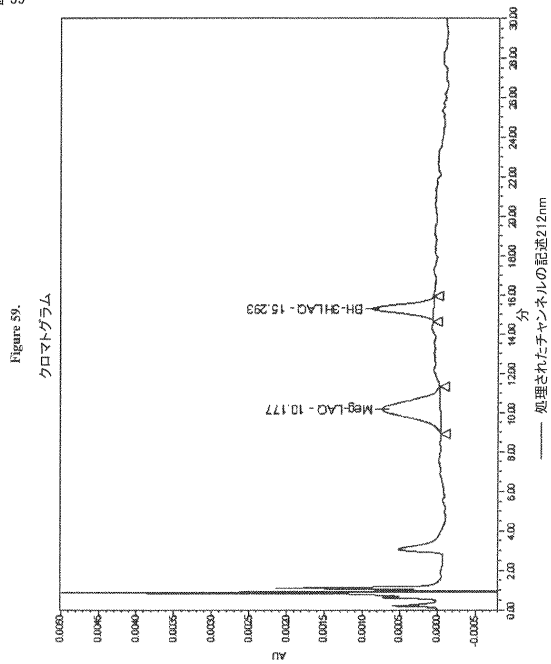
【図 58】

図 58



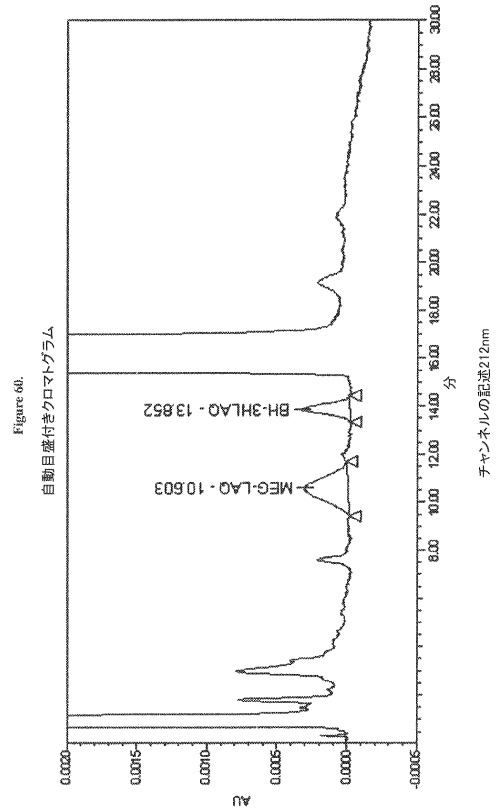
【図 59】

図 59



【図 60】

図 60





## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/029292

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D215/56  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 7 884 208 B2 (FRENKEL ANTON [IL] ET AL) 8 February 2011 (2011-02-08) cited in the application claims; examples -----	1-22, 30-38
A	WO 2012/006544 A1 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; FRISTEDT ULF TOMAS [SE]) 12 January 2012 (2012-01-12) claims -----	1-22, 30-38
A	US 6 875 869 B2 (JANSSON KARL [SE]) 5 April 2005 (2005-04-05) cited in the application table 1 -----	1-22, 30-38
A	WO 2009/082471 A1 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]) 2 July 2009 (2009-07-02) claims -----	1-22, 30-38



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 December 2014

Date of mailing of the international search report

10/03/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stroeter, Thomas

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2014/029292**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-22, 30-38

**Remark on Protest**

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/029292

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 7884208	B2	08-02-2011	AR 056708 A1 17-10-2007
			AU 2006304672 A1 26-04-2007
			BR P10617477 A2 26-07-2011
			CA 2625287 A1 26-04-2007
			CN 101291911 A 22-10-2008
			CN 103333107 A 02-10-2013
			DK 1937642 T3 15-12-2014
			EP 1937642 A2 02-07-2008
			EP 2687512 A1 22-01-2014
			ES 2523762 T3 01-12-2014
			HR P20141160 T1 16-01-2015
			JP 2009512708 A 26-03-2009
			JP 2013100299 A 23-05-2013
			KR 20080064978 A 10-07-2008
			NZ 567088 A 29-06-2012
			NZ 592897 A 21-12-2012
			PT 1937642 E 25-11-2014
			SI 1937642 T1 30-01-2015
			UA 92761 C2 10-12-2010
			US 2007088050 A1 19-04-2007
			US 2011112141 A1 12-05-2011
			US 2011118308 A1 19-05-2011
			US 2014171647 A1 19-06-2014
			WO 2007047863 A2 26-04-2007
			ZA 200803527 A 30-09-2009
-----			
WO 2012006544	A1	12-01-2012	AU 2011274502 A1 28-02-2013
			CA 2804989 A1 12-01-2012
			CN 102985090 A 20-03-2013
			EA 201390074 A1 28-06-2013
			EP 2590653 A1 15-05-2013
			JP 2013534536 A 05-09-2013
			KR 20130041193 A 24-04-2013
			US 2012010239 A1 12-01-2012
			WO 2012006544 A1 12-01-2012
-----			
US 6875869	B2	05-04-2005	NONE
-----			
WO 2009082471	A1	02-07-2009	DK 2234485 T3 10-02-2014
			EP 2234485 A1 06-10-2010
			EP 2682120 A1 08-01-2014
			ES 2445451 T3 03-03-2014
			HR P20140138 T1 11-04-2014
			PT 2234485 E 17-02-2014
			RS 53199 B 30-06-2014
			SI 2234485 T1 31-03-2014
			US 2009162432 A1 25-06-2009
			US 2012225124 A1 06-09-2012
			US 2014024678 A1 23-01-2014
			WO 2009082471 A1 02-07-2009
-----			

International Application No. PCT/ US2014/ 029292

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-22, 30-38

Mixtures of crystalline laquinimod sodium particles,  
pharmaceutical compositions comprising such a mixture and  
further subject-matter related to the use of such a mixture

---

2. claims: 23-29

Process for recrystallisation of laquinimod sodium

---

3. claims: 39, 40, 69, 70(completely); 41-68, 79, 85-90,  
93(partially)

An isolated compound BH-3-HLAQ and a composition comprising  
it, a process for preparing BH-3-HLAQ and the product  
prepared by said process as well as further subject-matter  
related to its presence as an impurity in laquinimod  
products

---

4. claims: 71, 72(completely); 41-68, 79-91, 94(partially)

A process for preparing MCQ and the product prepared by said  
process as well as further subject-matter related to its  
presence as an impurity in laquinimod products

---

5. claims: 73, 74(completely); 41-68, 79-91, 94(partially)

A process for preparing MCQCA and the product prepared by  
said process as well as further subject-matter related to  
its presence as an impurity in laquinimod products

---

6. claims: 75, 76(completely); 79-91, 94(partially)

A process for preparing MCQME and the product prepared by  
said process as well as further subject-matter related to  
its presence as an impurity in laquinimod products

---

7. claims: 77, 78(completely); 41-68, 79-91, 94(partially)

A process for preparing MCQEE and the product prepared by  
said process as well as further subject-matter related to  
its presence as an impurity in laquinimod products

---

8. claims: 41-68, 80-90, 92, 95(all partially)

International Application No. PCT/ US2014/ 029292

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Subject-matter related to the presence of NEA as an impurity  
in laquinimod products

---

9. claims: 92, 95(all partially)

Subject-matter related to the presence of SPIRO-LAQ as an  
impurity in laquinimod products

---

10. claims: 92, 95(all partially)

Subject-matter related to the presence of 3-HLAQ as an  
impurity in laquinimod products

---

11. claims: 91, 94(all partially)

Subject-matter related to the presence of 5-HLAQ as an  
impurity in laquinimod products

---

12. claim: 93(partially)

Subject-matter related to the presence of MEG-LAQ as an  
impurity in laquinimod products

---

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P</b>	<b>1/04</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>1/04</b>
<b>A 6 1 P</b>	<b>27/02</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>27/02</b>

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

(72) 発明者 イオッフエ、ブラジミール  
イスラエル国、4 4 2 3 1 クファール・サバ、バイツマン・ストリート 1 4 3 / 9

(72) 発明者 ヤンソン、カール - エリック  
スウェーデン国、エス - 2 4 7 5 5 ダルビー、スパンマルスバーゲン 1 1

(72) 発明者 フリストッド、ウルフ、トーマス  
スウェーデン国、エス - 2 5 6 5 6 ヘルシンクボルグ、バイアラグスガータン 5 4

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA04 BC28 GA15 MA01 MA04 NA06 ZA02 ZA33  
ZA68 ZA81 ZA96 ZB15

## 【要約の続き】

び医薬的に許容可能な担体を含有する医薬組成物のバッチを流通流通のためにバリデートする方法、並びにラキニモドを含有する包装された医薬組成物を調製する方法であって、各々がサンプルまたはバッチの中のBH - 3 - HLAQ、MCQ、MCQCA、MCQME、NEA、およびMCQEEの少なくとも一つの量を決定することを含んだ方法が提供される。本発明は更に、ラキニモドを含有してなる医薬組成物中の痕跡量の不純物を検出するための参照標準としてのBH - 3 - HLAQ、MCQ、MCQCA、MCQME、NEA、MCQEEを提供する。最後に、本発明はラキニモドを含有する医薬組成物における、BH - 3 - HLAQ、MCQ、MCQCA、MCQME、NEA、またはMCQEEの濃度を決定する方法を提供する。