

(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2014-534196

(P2014-534196A)

(43) 公表日 平成26年12月18日(2014.12.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 233/03 (2006.01)	C O 7 C 233/03 C S P	4 C O 7 6
A 6 1 K 31/16 (2006.01)	A 6 1 K 31/16	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 H O 0 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-535789 (P2014-535789)	(71) 出願人	501079705
(86) (22) 出願日	平成24年10月9日 (2012.10.9)		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26年5月27日 (2014.5.27)		トリーズ リミティド
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/059356		イスラエル国, 4 9 1 3 1 ペターーティ
(87) 国際公開番号	W02013/055687		クバ, ピー. オー. ボックス 3 1 9 0,
(87) 国際公開日	平成25年4月18日 (2013.4.18)		バーゼル ストリート 5
(31) 優先権主張番号	61/545, 422	(74) 代理人	100108855
(32) 優先日	平成23年10月10日 (2011.10.10)		弁理士 蔵田 昌俊
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100109830
			弁理士 福原 淑弘
		(74) 代理人	100103034
			弁理士 野河 信久
		(74) 代理人	100075672
			弁理士 峰 隆司
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダン

(57) 【要約】

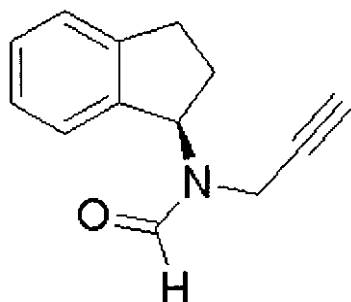
本発明は、R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダン、および N - プロパルギル - 1 (R) - アミノインダンまたは薬学的に許容されるその塩を含有する組成物、および R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンの化合物を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の構造：

【化 1】



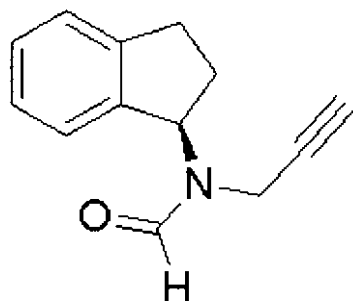
10

を有する単離された化合物。

【請求項 2】

次の構造：

【化 2】



30

を有する化合物を含む組成物であって、
ラサギリンまたはその塩を含まない、組成物。

【請求項 3】

R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダン製造する方法であって、
e) 第 1 の溶媒中で、30 未満の温度にて、ギ酸を R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンと混合するステップと、
f) 前記第 1 の溶媒を蒸発させて、油状物を得るステップと、
g) 前記油状物を第 2 の溶媒に溶解して、溶液を形成するステップと、
h) 前記溶液から R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダン単離して得るステップとを含む、方法。

40

【請求項 4】

前記第 1 の溶媒が、無水酢酸である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記第 2 の溶媒が、エチル酢酸塩である、請求項 3 または 4 に記載の方法。

【請求項 6】

ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩、クエン酸、R (+) - N - ホルミル - プ

50

ロパルギル - アミノインダン、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、

R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンが、H P L C 法による測定に基づき、ラサギリンの量に対して約 0 . 0 4 重量 % より多い量で医薬組成物中に存在する、医薬組成物。

【請求項 7】

R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンの前記量が、H P L C 法による測定に基づき、ラサギリンの量に対して約 0 . 5 重量 % 以下である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

製造後 1 週間未満であり、前記 1 週間未満の間の温度が、周囲温度を超えなかった、請求項 6 または 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

遊離塩基としてのラサギリンを含む、請求項 6 ~ 8 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

薬学的に許容されるラサギリンの塩を含み、その塩が、ラサギリンシトレートである、請求項 6 ~ 8 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

固形医薬組成物である、請求項 6 ~ 10 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

錠剤形態である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

コアとコーティングとを含む医薬組成物であって、前記錠剤のコアが、遊離塩基としての、ある量のラサギリン、クエン酸、およびマンニトールを含む、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記錠剤のコアにおいて、マンニトール対クエン酸の重量比が、45 対 1 ~ 10 対 1 である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記錠剤のコアにおいて、マンニトール対クエン酸の重量比が、30 対 1 ~ 25 対 1 である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

コアとコーティングとを含み、前記錠剤のコアが、ある量のラサギリンおよびクエン酸、前記錠剤のコアの重量に対して、約 59 . 9 重量 % のマンニトール、約 0 . 53 重量 % のアエロジル、約 6 . 6 重量 % のデンプン N F、約 26 . 3 重量 % の 化デンプン、約 2 . 0 重量 % のステアリン酸、ならびに約 2 . 0 重量 % のタルクを含む、請求項 12 ~ 15 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記錠剤のコアが、ある量のラサギリンおよびクエン酸、45 . 5 m g のマンニトール、0 . 4 m g のアエロジル、5 . 0 m g のデンプン N F、20 . 0 m g の 化デンプン、1 . 5 m g のステアリン酸、1 . 5 m g のタルクを含み、前記錠剤のコーティングが、2 つのコーティング層を含み、そのうち、前記 2 つのコーティング層の内層が、3 . 5 m g のヒプロメロースを含み、前記 2 つのコーティング層の外層が、4 . 0 m g のメタクリル酸アクリル酸エチルコポリマー、0 . 8 m g のクエン酸トリエチル、および 1 . 9 m g の超微細タルクを含む、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記コア中のラサギリンの量が、0 . 5 m g である、請求項 12 ~ 17 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

コアとコーティングとを含み、前記錠剤のコアが、ある量のラサギリンおよびクエン酸

10

20

30

40

50

、前記錠剤のコアの重量に対して、約 5.9.2 重量%のマンニトール、約 0.53 重量%のアエロジル、約 6.6 重量%のデンプン NF、約 26.3 重量%の 化デンプン、約 2.0 重量%のステアリン酸、ならびに約 2.0 重量%のタルクを含む、請求項 12 ~ 15 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記錠剤のコアが、ある量のラサギリンおよびクエン酸、45.0 mg のマンニトール、0.4 mg のアエロジル、5.0 mg のデンプン NF、20.0 mg の 化デンプン、1.5 mg のステアリン酸、1.5 mg のタルクを含み、前記錠剤のコーティングが、2 つのコーティング層を含み、そのうち、前記 2 つのコーティング層の内層が、3.5 mg のヒプロメロースを含み、前記 2 つのコーティング層の外層が、4.0 mg のメタクリル酸アクリル酸エチルコポリマー、0.8 mg のクエン酸トリエチル、および 1.9 mg の超微細タルクを含む、請求項 19 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 21】

前記コア中のラサギリンの量が、1.0 mg である、請求項 12 ~ 15、19 または 20 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

ラサギリンの量に対して、HPLC 法による測定に基づき、約 1.0 重量%以下のラサギリンシトルアミドまたはその塩が、医薬組成物中に存在する、請求項 6 ~ 21 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

ラサギリンの量に対して、HPLC 法による測定に基づき、約 1.0 重量%以下の R (+) - N - メチル - プロパルギル - アミノインダンまたはその塩が、医薬組成物中に存在する、請求項 6 ~ 22 の何れか 1 項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 24】

ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を製造する方法であって、

- a) ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩のバッチを得ることと、
- b) バッチを、R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンの存在について、適切な装置により分析することと、
- c) 前記バッチが、ラサギリンの量に対して約 0.5 重量%未満の R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンを含むと測定された場合のみ、前記医薬組成物を前記バッチから調製することとを含む、方法。

30

【請求項 25】

ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩を含む包装された医薬組成物を製造する方法であって、

- a) ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩の医薬組成物を得ることと、
- b) 前記医薬組成物を、R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンの存在について、適切な装置により分析することと、
- c) R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンの量が、ラサギリンの量に対して約 0.5 重量%以下である場合のみ、前記医薬組成物を包装することとを含む、方法。

40

【請求項 26】

ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物の検証済みバッチを配送する方法であって、

- a) 前記医薬組成物のバッチを得ることと、
- b) 前記バッチのサンプルを用いて安定性試験を実施することと、
- c) 安定性試験の後、前記バッチの前記サンプル中の R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンの総量を、適切な装置により測定することと、
- d) 安定性試験後の前記バッチの前記サンプルが、ラサギリンの量に対して約 1.0 重量

50

%以下のR(+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンを含むと測定された場合のみ、配送のために前記バッチを検証することと、

e) 前記検証済みバッチを配送することと

を含む、方法。

【請求項27】

前記医薬組成物が、ラサギリン遊離塩基を含む、請求項24～26の何れか1項に記載の方法。

【請求項28】

前記医薬組成物が、ラサギリンシトレートを含む、請求項24～26の何れか1項に記載の方法。

【請求項29】

ラサギリンまたは薬学的に許容されるラサギリンの塩を含む医薬組成物中の痕跡量のN R(+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンを検出するための参照標準として使用するための、R(+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダン。

【請求項30】

患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、前記患者においてパーキンソン病を治療するのに有効な量の請求項6～23の何れか1項に記載の医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【優先権の主張】

【0001】

本出願は、2011年10月10日に出願された米国特許仮出願第61/545,422号の優先権を主張し、その全内容はここで参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本出願全体にわたって、様々な刊行物、公開された特許出願、および特許が参照される。これらの文献の開示は、その全体が、本発明が属する技術分野の現状をより完全に記載するために、ここで参照により本出願に組み込まれる。

【発明の背景】

【0003】

米国特許第5,532,415号、第5,387,612号、第5,453,446号、第5,457,133号、第5,599,991号、第5,744,500号、第5,891,923号、第5,668,181号、第5,576,353号、第5,519,061号、第5,786,390号、第6,316,504号、第6,630,514号、第7,750,051号、および第7,855,233号は、ラサギリンとしても知られているR(+) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダン(「R - PAI」)、および薬学的に許容されるその塩を開示している。これらの米国特許は、ラサギリンが酵素モノアミノオキシダーゼのB型(「MAO-B」)の選択的阻害剤であり、パーキンソン病および様々な他の状態の、脳におけるMAO-Bの阻害による治療において有用であることも開示している。

【0004】

ここで参照により組み込まれる、米国特許第6,126,968号、第7,572,834号、および第7,598,420号、米国特許出願第12/283,022号および第12/283,107号、ならびにPCT公開WO95/11016およびWO2006/014973は、ラサギリンを含む医薬組成物およびそれらの調製方法を開示している。

【0005】

AZILECT(登録商標)は、初期の単剤療法として、およびレボドパの補助療法として、特発性パーキンソン病の、徴候および症状の治療に適応される市販のラサギリンメシレート即放性製剤である。現在市販されているラサギリン製剤(Azilect(登録商標))は、急速に吸収され、ピーク血漿濃度に達する時間(t_{max})がほぼ1時間であ

10

20

30

40

50

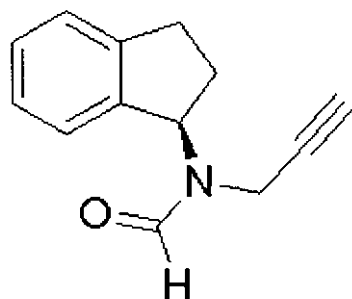
る。ラサギリンの絶対的バイオアベイラビリティは、約 36% である (AZILECT (登録商標) 製品ラベル、2006 年 5 月)。

【発明の概要】

【0006】

本発明は、次の構造：

【化 1】



10

【0007】

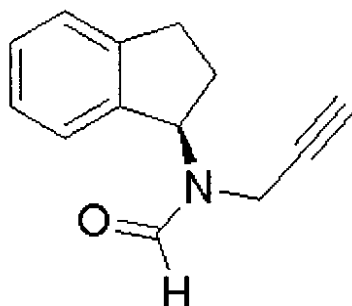
を有する単離された化合物またはその塩を提供する。

20

【0008】

本発明は、次の構造：

【化 2】



30

【0009】

を有する化合物またはその塩を含む組成物であって、ラサギリンまたはその塩を含まない、組成物も提供する。

【0010】

本発明は、R(+)-N-ホルミル-プロパルギル-アミノインダン製造する方法であって、

40

- a) 第 1 の溶媒中で、30 未満の温度にて、R-(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンをギ酸と混合するステップと、
- b) 第 1 の溶媒を蒸発させて、油状物を得るステップと、
- c) 油状物を第 2 の溶媒に溶解して、溶液を形成するステップと、
- d) 溶液から R(+)-N-ホルミル-プロパルギル-アミノインダンを単離して得るステップと

を含む、方法をさらに提供する。

【0011】

本発明は、ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩、クエン酸、R(+)-N-ホルミル-プロパルギル-アミノインダン、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される担

50

体を含む医薬組成物であって、R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンが、H P L C 法による測定に基づき、ラサギリンの量に対して約 0 . 0 4 重量 % より多い量で医薬組成物中に存在する、医薬組成物をさらに提供する。

【 0 0 1 2 】

本発明は、錠剤形態のここで開示される医薬組成物をさらに提供する。

【 0 0 1 3 】

本発明は、ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を製造する方法であって、

- a) ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩のバッチを得ることと、
 - b) バッチを、R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンの存在について、適切な装置により分析することと、
 - c) バッチが、ラサギリンの量に対して約 0 . 5 重量 % 未満の R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンを含むと測定された場合のみ、医薬組成物をバッチから調製することと
- を含む、方法をさらに提供する。

10

【 0 0 1 4 】

本発明は、ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩を含む包装された医薬組成物を製造する方法であって、

- a) ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩の医薬組成物を得ることと、
 - b) 医薬組成物を、R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンの存在について、適切な装置により分析することと、
 - c) R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンの量が、ラサギリンの量に対して約 0 . 5 重量 % 以下である場合のみ、医薬組成物を包装することと
- を含む、方法をさらに提供する。

20

【 0 0 1 5 】

本発明は、ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物の検証 (validate) 済みバッチを配送する (distribute) 方法であって、

- a) 医薬組成物のバッチを得ることと、
 - b) バッチのサンプルを用いて安定性試験を実施することと、
 - c) 安定性試験の後、バッチのサンプル中の R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンの総量を、適切な装置により測定することと、
 - d) 安定性試験後のバッチのサンプルが、ラサギリンの量に対して約 1 . 0 重量 % 以下の R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンを含むと測定された場合のみ、配送のためにバッチを検証することと、
 - e) 検証済みバッチを配送することと
- を含む、方法をさらに提供する。

30

【 0 0 1 6 】

本発明は、ラサギリンまたは薬学的に許容されるラサギリンの塩を含む医薬組成物中の痕跡量の R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンを検出するための参照標準として使用するための、R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンを含む、方法をさらに提供する。

40

【 0 0 1 7 】

本発明は、患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、患者においてパーキンソン病を治療するのに有効な量のここで開示される医薬組成物を患者に投与することを含む、方法をさらに提供する。

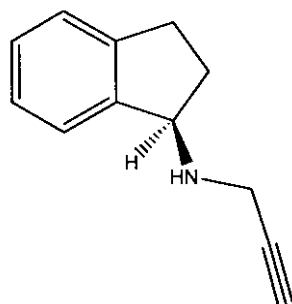
【 発明の詳細な説明 】

【 0 0 1 8 】

R (+) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダン (「 R - P A I 」) は、ラサギリンとしても知られ、以下の化学構造を有する小分子である。

50

【化 3】



ラサギリン

10

【0019】

ラサギリンは、酵素モノアミンオキシダーゼのB型（「MAO-B」）の選択的阻害剤であると報告されており、パーキンソン病および様々な他の状態の、脳におけるMAO-Bの阻害による治療において有用である。

【0020】

薬学的に許容されるラサギリンの塩であるラサギリンシトレートおよびそれを調製する方法は、米国特許第7,855,233号に記載されており、その全内容はここで参照により組み込まれる。

20

【0021】

結晶性ラサギリンおよびそれを調製する方法は、米国特許第7,750,051号および第7,968,749号に記載されており、その全内容はここで参照により組み込まれる。

【0022】

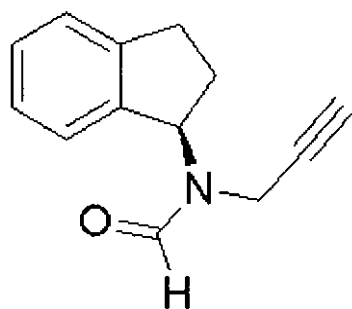
遅延放出ラサギリン製剤は、米国特許出願公開第2009/0181086号、第2010/0189790号、第2010/0189788号、第2010/0189787号、および第2010/0189791号に記載されており、そのそれぞれの全内容はここで参照により組み込まれる。

30

【0023】

ラサギリン原薬または製剤品が、高温など、ある極端な条件にさらされると、不純物が形成されることが見出された。この不純物は、R(+)-N-ホルミル-プロパルギル-アミノインダンであると同定され、それは以下の構造を有する。

【化 4】



10

R(+)-N-ホルミル-プロパルギル-アミノインダン

【 0 0 2 4 】

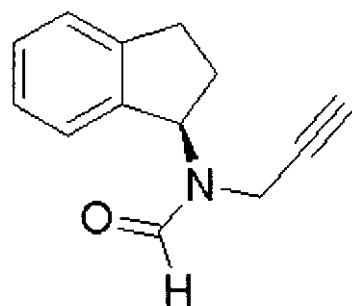
ラサギリン製剤中の他の不純物、たとえば、ラサギリンシトルアミドおよび R (+) - N - メチル - プロパルギル - アミノインダン は避けられるべきである。

【 0 0 2 5 】

本発明は、次の構造：

20

【化 5】



30

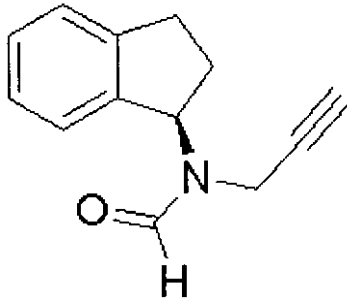
【 0 0 2 6 】

を有する単離された化合物またはその塩を提供する。

【 0 0 2 7 】

本発明は、次の構造：

【化 6】



10

【 0 0 2 8 】

を有する化合物を含む組成物であって、
ラサギリンまたはその塩を含まない、組成物も提供する。

【 0 0 2 9 】

本発明は、R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダン製造する方法であって、

20

- a) 第 1 の溶媒中で、30 未満の温度にて、ギ酸を R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンと混合するステップと、
- b) 第 1 の溶媒を蒸発させて、油状物を得るステップと、
- c) 油状物を第 2 の溶媒に溶解して、溶液を形成するステップと、
- d) 溶液から R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンを単離して得るステップと

を含む、方法をさらに提供する。

【 0 0 3 0 】

本方法の一態様では、第 1 の溶媒は、酢酸無水物である。

【 0 0 3 1 】

30

本方法の別の態様では、第 2 の溶媒は、エチル酢酸塩である。

【 0 0 3 2 】

本発明は、ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩、クエン酸、R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダン、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンが、HPLC 法による測定に基づき、ラサギリンの量に対して約 0 . 0 4 重量 % より多い量で医薬組成物中に存在する。

【 0 0 3 3 】

医薬組成物の一態様では、R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンの量は、HPLC 法による測定に基づき、ラサギリンの量に対して約 0 . 5 重量 % 以下である。

40

【 0 0 3 4 】

医薬組成物の別の態様では、医薬組成物は、製造後 1 週間未満であり、その 1 週間未満の間の温度は、周囲温度を超えなかった。

【 0 0 3 5 】

医薬組成物のさらに別の態様では、医薬組成物は、遊離塩基としてのラサギリンを含む。

【 0 0 3 6 】

医薬組成物のさらに別の態様では、医薬組成物は、薬学的に許容されるラサギリンの塩を含み、その塩は、ラサギリンシトレートである。

50

【 0 0 3 7 】

医薬組成物のさらに別の態様では、医薬組成物は、固形医薬組成物である。

【 0 0 3 8 】

医薬組成物のさらに別の態様では、医薬組成物は、錠剤形態である。

【 0 0 3 9 】

錠剤形態の医薬組成物の一態様では、錠剤がコアとコーティングとを含み、錠剤のコアが、遊離塩基としての、ある量のラサギリン、クエン酸、およびマンニトールを含む。

【 0 0 4 0 】

錠剤形態の医薬組成物の別の態様では、錠剤のコアにおいて、マンニトール対クエン酸の重量比は、45対1～10対1である。

10

【 0 0 4 1 】

錠剤形態の医薬組成物のさらに別の態様では、錠剤のコアにおいて、マンニトール対クエン酸の重量比は、30対1～25対1である。

【 0 0 4 2 】

錠剤形態の医薬組成物のさらに別の態様では、錠剤はコアとコーティングとを含み、錠剤のコアは、ある量のラサギリンおよびクエン酸、錠剤のコアの重量に対して、約59.9重量%のマンニトール、約0.53重量%のアエロジル、約6.6重量%のデンプンNF、約26.3重量%の化デンプン、約2.0重量%のステアリン酸、ならびに約2.0重量%のタルクを含む。

【 0 0 4 3 】

20

錠剤形態の医薬組成物のさらに別の態様では、錠剤のコアは、ある量のラサギリンおよびクエン酸、45.5mgのマンニトール、0.4mgのアエロジル、5.0mgのデンプンNF、20.0mgの化デンプン、1.5mgのステアリン酸、1.5mgのタルクを含み、錠剤のコーティングは、2つのコーティング層を含み、そのうち、2つのコーティング層の内層は、3.5mgのヒプロメロースを含み、2つのコーティング層の外層は、4.0mgのメタクリル酸アクリル酸エチルコポリマー、0.8mgのクエン酸トリエチル、および1.9mgの超微細タルクを含む。

【 0 0 4 4 】

錠剤形態の医薬組成物のさらに別の態様では、コア中のラサギリンの量は、0.5mgである。

30

【 0 0 4 5 】

錠剤形態の医薬組成物のさらに別の態様では、錠剤はコアとコーティングとを含み、錠剤のコアは、ある量のラサギリンおよびクエン酸、錠剤のコアの重量に対して、約59.2重量%のマンニトール、約0.53重量%のアエロジル、約6.6重量%のデンプンNF、約26.3重量%の化デンプン、約2.0重量%のステアリン酸、ならびに約2.0重量%のタルクを含む。

【 0 0 4 6 】

錠剤形態の医薬組成物のさらに別の態様では、錠剤のコアは、ある量のラサギリンおよびクエン酸、45.0mgのマンニトール、0.4mgのアエロジル、5.0mgのデンプンNF、20.0mgの化デンプン、1.5mgのステアリン酸、1.5mgのタルクを含み、錠剤のコーティングは、2つのコーティング層を含み、そのうち、2つのコーティング層の内層は、3.5mgのヒプロメロースを含み、2つのコーティング層の外層は、4.0mgのメタクリル酸アクリル酸エチルコポリマー、0.8mgのクエン酸トリエチル、および1.9mgの超微細タルクを含む。

40

【 0 0 4 7 】

錠剤形態の医薬組成物のさらに別の態様では、コア中のラサギリンの量は、1.0mgである。

【 0 0 4 8 】

医薬組成物のさらに別の態様では、HPLC法による測定に基づいて、ラサギリンの量に対して約1.0重量%以下のラサギリンシトルアミドまたはその塩が、医薬組成物中に

50

存在する。

【0049】

医薬組成物のさらに別の態様では、HPLC法による測定に基づいて、ラサギリンの量に対して約1.0重量%以下のR(+)-N-メチル-プロパルギル-アミノインダンまたはその塩が、医薬組成物中に存在する。

【0050】

本発明は、ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩、および少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を製造する方法であって、

- a) ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩のバッチを得ることと、
 - b) バッチを、R(+)-N-ホルミル-プロパルギル-アミノインダンの存在について、適切な装置により分析することと、
 - c) バッチが、ラサギリンの量に対して約0.5重量%未満のR(+)-N-ホルミル-プロパルギル-アミノインダンを有すると測定された場合のみ、医薬組成物をバッチから調製することと
- を含む、方法をさらに提供する。

10

【0051】

本発明は、ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩を含む包装された医薬組成物を製造する方法であって、

- a) ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩の医薬組成物を得ることと、
 - b) 医薬組成物を、R(+)-N-ホルミル-プロパルギル-アミノインダンの存在について、適切な装置により分析することと、
 - c) R(+)-N-ホルミル-プロパルギル-アミノインダンの量が、ラサギリンの量に対して約0.5重量%以下である場合のみ、医薬組成物を包装することと
- を含む、方法をさらに提供する。

20

【0052】

本発明は、ラサギリンまたは薬学的に許容されるその塩、および少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物の検証済みバッチを配送する方法であって、

- a) 医薬組成物のバッチを得ることと、
 - b) バッチのサンプルを用いて安定性試験を実施することと、
 - c) 安定性試験の後、バッチのサンプル中のR(+)-N-ホルミル-プロパルギル-アミノインダンの総量を、適切な装置により測定することと、
 - d) 安定性試験後のバッチのサンプルが、ラサギリンの量に対して約1.0重量%以下のR(+)-N-ホルミル-プロパルギル-アミノインダンを有すると測定された場合のみ、配送のためにバッチを検証することと、
 - e) 検証済みバッチを配送することと
- を含む、方法をさらに提供する。

30

【0053】

ここで開示される方法の一態様では、医薬組成物は、ラサギリン遊離塩基を含む。

【0054】

ここで開示される方法の別の態様では、医薬組成物は、ラサギリンシトレートを含む。

40

【0055】

本発明は、ラサギリンまたは薬学的に許容されるラサギリンの塩を含む医薬組成物中の痕跡量のR(+)-N-ホルミル-プロパルギル-アミノインダンを検出するための参照標準として使用するための、R(+)-N-ホルミル-プロパルギル-アミノインダンをさらに提供する。

【0056】

本発明は、患者においてパーキンソン病を治療するための方法であって、患者においてパーキンソン病を治療するのに有効な量のここで開示される医薬組成物を患者に投与することを含む、方法をさらに提供する。

【0057】

50

ここで開示されるあらゆる態様は、別段の指定がない限り、本発明のあらゆる他の態様と組み合わせることができる。

【0058】

ここで開示される範囲は何れも、その範囲内のすべての、100分の1、10分の1、および整数の単位量が、本発明の一部として具体的に開示されることを意味する。したがって、たとえば、0.01mg~50mgとは、0.02、0.03...0.09、0.1、0.2...0.9、および1、2...49mgの単位量が、本発明の態様として包含されることを意味する。

【0059】

なお、本発明の化合物の構造は、不斉炭素原子を包含し、したがって、化合物は、ラセミ体、ラセミ混合物、および単離された単一のエナンチオマーとして存在する。これらの化合物のすべてのそのような異性体形態は、本発明に明確に包含される。各ステレオジェン炭素は、RまたはS立体配置であってよい。したがって、そのような不斉から生じる異性体（たとえば、すべてのエナンチオマーおよびジアステレオマー）は、別段の指示がない限り、本発明の範囲内に包含されることが理解されよう。そのような異性体は、実質的に純粋な形態で、古典的な分離技法により、また立体化学的に制御された合成、たとえば、「Enantiomers, Racemates and Resolutions」J. Jacques, A. ColletおよびS. Wilen著、出版John Wiley & Sons, NY、1981に記載されているものにより得ることができる。たとえば、分割は、キラルカラムでの分取クロマトグラフィーにより行ってもよい。

10

20

【0060】

本発明はまた、ここで開示される化合物に存在する原子のすべての同位体を包含することも意図される。同位体は、原子番号が同じであるが、質量数が異なる原子を包含する。一般的な例として、また限定するものではないが、水素の同位体としては、トリチウムおよびジウテリウムが挙げられる。炭素の同位体としては、C-13およびC-14が挙げられる。

【0061】

なお、本出願全体にわたる構造における炭素の表記は何れも、さらなる表記なしで使用される場合、炭素のすべての同位体、たとえば、 ^{12}C 、 ^{13}C 、または ^{14}C を表すことが意図される。さらに、 ^{13}C または ^{14}C を含有する化合物は何れも、ここで開示される化合物の何れかの構造を具体的に有していてもよい。

30

【0062】

なおまた、本出願全体にわたる構造における水素の表記は何れも、さらなる表記なしで使用される場合、水素のすべての同位体、たとえば、 ^1H 、 ^2H 、または ^3H を表すことが意図される。さらに、 ^2H または ^3H を含有する化合物は何れも、ここで開示される化合物の何れかの構造を具体的に有していてもよい。

【0063】

同位体標識された化合物は、一般的に、当業者に公知の従来の技法により、またはここで開示される例に記載されているものに類似の方法により、適当な同位体標識された試薬を、用いられている標識されていない試薬の代わりに使用して調製することができる。

40

【0064】

化合物の特性とは、化合物が示すあらゆる性質、たとえば、 ^1H 核磁気分光法、質量分析、赤外、紫外または蛍光分光光度法、ガスクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定した場合のピークまたは保持時間、元素分析、Ames試験、溶解性、安定性、および分析方法により測定され得る他のあらゆる性質を指す。化合物の特性がわかったら、その情報を用いて、たとえば、サンプル中の化合物の存在について、スクリーニングまたは試験することができる。サンプル中に存在する化合物の、分量または重量パーセンテージは、適切な装置、たとえばHPLCにより、測定することができる。

【0065】

50

ここで使用される場合、ラサギリンの「薬学的に許容される塩」としては、クエン酸塩、タンニン酸塩、リンゴ酸塩、メシル酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、エシル酸塩(esylate)、p - トルエンスルホン酸塩、安息香酸塩、酢酸塩、リン酸塩、および硫酸塩が挙げられる。本発明の化合物の薬学的に許容される酸付加塩の調製のために、遊離塩基を、適切な溶媒の存在下で、従来の方法により、所望の酸と反応させることができる。

【0066】

ラサギリンは、その遊離塩基形態で使用することもできる。ラサギリン遊離塩基の製造方法は、米国特許第7,750,051号および第7,968,749号に記載されており、その内容はここで参照により組み込まれる。

10

【0067】

ここで使用される場合、「原薬」とは、製剤品中の活性成分であって、疾患の、診断、治癒、緩和、治療、もしくは予防において、薬理学的活性もしくは他の直接的効果を提供するもの、またはヒトもしくは動物の体の、構造もしくは何れかの機能に影響を及ぼすものを指す。

【0068】

ここで使用される場合、「製剤品」とは、原薬および少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む最終剤形を指す。

【0069】

ここで使用される場合、「単離された」化合物とは、粗反応混合物から、積極的な単離行為の後に単離された化合物である。単離行為は、化合物を、粗反応混合物のその他の既知の構成成分から分離することを必ず伴うが、いくらかの不純物、未知の副生成物、および残留量の粗反応混合物のその他の既知の構成成分が残ることは容認される。精製は、積極的な単離行為の例である。

20

【0070】

ここで使用される場合、化学的構成体を「含まない」組成物とは、組成物が、化学的構成体を組成物から分離することにより組成物を精製することを意図した積極的行為の後、仮に化学的構成体を含むとしても、避けることができない量を含むことを意味する。ラサギリンまたはその塩を「含まない」組成物とは、存在するとすれば、ここで使用される場合、ラサギリンまたはその塩が、重量で、R(+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンの量に対して少数の構成成分であることを意味する。

30

【0071】

ここで使用される場合、「安定性試験」とは、特定の時間間隔および様々な環境条件(たとえば、温度および湿度)で、製剤品がその指定された保存寿命期間にわたって分解するかどうか、およびどの程度分解するかを確かめるために行われる試験を指す。試験の具体的な条件および時間は、製剤品がその保存寿命にわたって遭遇すると予想される条件を加速するようなものである。たとえば、最終医薬品のための安定性試験の詳細な要件は、21CFR § 211.166に体系化され、その全内容はここで参照により組み込まれる。

【0072】

ここで使用される場合、「製造後X週間」である医薬組成物とは、医薬組成物が作製されてからの期間、この場合、1週間経過している経過していることを指す。

40

【0073】

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られる分析方法の「検出限界」とは、その値未満で、サンプル中の化合物を、たとえばHPLC、MS、NMR、またはFT - IR法などの分析方法により検出することができない閾値である。

【0074】

ここで使用される場合、「周囲温度」とは、約20 ~ 約30 の温度を指す。

【0075】

50

ここで使用される場合、測定可能な数値に関する「約」とは、測定に用いられる分析方法の標準誤差内の数値を意味する。

【0076】

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

【0077】

ここで使用される場合、「薬学的に許容される」担体または賦形剤とは、過度の有害な副作用（たとえば、毒性、刺激、およびアレルギー応答）を伴わず、妥当なベネフィット／リスク比と釣り合った、ヒトおよび／または動物での使用に適切なものである。

10

【0078】

経口剤形を製剤化するのに使用してもよい、薬学的に許容される、担体および賦形剤の具体例は、たとえば、2000年10月3日に発行されたPeskiraの米国特許第6,126,968号に記載されている。本発明において有用な剤形を作製するための、技法および組成物は、以下の参考文献に記載されている：7 Modern Pharmaceuticals、第9章および第10章（Banker & Rhodes 編、1979）；Pharmaceutical Dosage Forms：Tablets（Liebermanら、1981）；Ansel、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms、第2版（1976）；Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版（Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985）；Advances in Pharmaceutical Sciences（David Ganderton、Trevor Jones 編、1992）；Advances in Pharmaceutical Sciences、第7巻（David Ganderton、Trevor Jones、James McGinity 編、1995）；Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms（Drugs and the Pharmaceutical Sciences、シリーズ36（James McGinity 編、1989）；Pharmaceutical Particulate Carriers：Therapeutic Applications：Drugs and the Pharmaceutical Sciences、第61巻（Alain Rolland 編、1993）；Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract（Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology；J.G. Hardy、S.S. Davis、Clive G. Wilson 編）；Modern Pharmaceuticals Drugs and the Pharmaceutical Sciences、第40巻（Gilbert S. Banker、Christopher T. Rhodes 編）。

20

30

【0079】

錠剤は、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、着香剤、流動誘導剤（flow-inducing agent）、溶融剤、安定剤、可溶化剤、酸化防止剤、緩衝剤、キレート剤、フィラー、および可塑剤を含有していてもよい。たとえば、錠剤またはカプセル剤の単位剤形での経口投与のために、活性薬物構成成分を、経口用の非毒性の薬学的に許容される不活性担体、たとえば、ゼラチン、寒天、デンプン、メチルセルロース、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどと組み合わせることができる。適切な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖、たとえばコーンスターチ、天然および合成ゴム、たとえばアカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウム、ポビドン、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。酸化防止剤としては、アスコルビン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、没食子酸、ならびにその塩およびエステル、ブチルヒドロキシアニソール、エデト酸が挙げられる。これらの剤形

40

50

に用いられる滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、タルクなどが挙げられる。崩壊剤としては、限定するものではないが、デンプン、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、デンプングリコール酸ナトリウムなどが挙げられ、適切な可塑剤としては、トリアセチン、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

【 0 0 8 0 】

本発明は、以下の実験の詳細を参照することによってより良く理解されるが、当業者には、詳述される具体的な実験は、その後に続く特許請求の範囲においてより完全に記載される本発明の例示にすぎないことが容易に認識されよう。

10

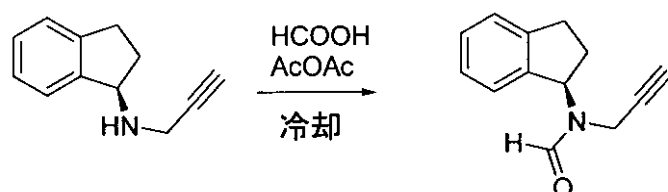
【 0 0 8 1 】

実験の詳細：

例 1

R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンの調製

【 化 7 】



20

【 0 0 8 2 】

15.4 g (0.09 モル) のラサギリン塩基 (R - (+) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダン) を、無水酢酸 (11.4 ml、0.12 モル) とギ酸 (5.7 ml、0.15 モル) との混合物に、攪拌下小分けにして 15 分かけて冷却下で加えた。混合物を 0 ~ 5 で 1 / 2 時間、次いで室温で 20 時間攪拌した。

【 0 0 8 3 】

反応混合物を真空下で蒸発乾固させた。残留油状物を酢酸エチルに溶解し、クロマトグラフィーカラムに移した。

30

【 0 0 8 4 】

クロマトグラフィーによる単離：カラム 120.0 g、移動相 EtOAc : ヘキサン 30 : 70。

【 0 0 8 5 】

R (+) - N - ホルミル - プロパルギル - アミノインダンを含む、クロマトグラフィーカラムからの単離された画分を蒸発させた。残留物 (15.2 g の油状物) を 250 ml の EtOAc に溶解し、水、10% NaHCO₃、およびブラインで洗浄した。有機溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残留物 (油状物) を高真空下 (2 mbar) で乾燥させた。

40

【 0 0 8 6 】

収量 - 12.0 g の帯黄色油状物。

【 0 0 8 7 】

例 2

ラセミ体の N - ホルミル - N - プロパルギル - 1 - アミノインダンの調製

15.4 g (0.09 モル) のラセミ体の PAI 塩基 (ラセミ体の N - プロパルギル - 1 - アミノインダン) を、無水酢酸 (11.4 ml、0.12 モル) とギ酸 (5.7 ml、0.15 モル) との混合物に、攪拌下小分けにして 15 分かけて冷却下で加えた。混合物を 0 ~ 5 で 1 / 2 時間、次いで室温で 20 時間攪拌した。

【 0 0 8 8 】

50

反応混合物を真空下で蒸発乾固させた。残留物を酢酸エチルに溶解し、クロマトグラフィーカラムに移した。

【 0 0 8 9 】

クロマトグラフィーによる単離：カラム 1 2 0 . 0 g、移動相 E t O A c : ヘキサン 3 0 : 7 0。

【 0 0 9 0 】

ラセミ体の N - ホルミル - プロパルギル - 1 - アミノインダンを含む、クロマトグラフィーカラムからの単離された画分を蒸発させ、固体生成物が得られた。固体を真空下で乾燥させて、恒量とした。

【 0 0 9 1 】

収量 - 1 5 . 1 g の白色固体

【表 1 】

元素分析:

元素:	C, %	H, %	N, %	O, %
計算値	78.36	6.58	7.03	8.03
実測値	78.42	6.42	7.26	該当なし

10

20

【 0 0 9 2 】

クロマトグラフィーによる精製：

ラセミ体の N - ホルミル - P A I (9 . 0 g、上記で得られた) を 1 0 0 m l の E t O A c に溶解し、3 0 m l のシリカゲル (0 . 0 6 ~ 0 . 2 m m) を加え、溶媒を蒸発乾固させた。

【 0 0 9 3 】

クロマトグラフィーによる単離：カラム 8 0 . 0 g、移動相 E t O A c : ヘキサン 1 : 1。

【 0 0 9 4 】

単離された画分を蒸発させ、固体生成物が得られた。固体を真空下で乾燥させて、恒量とした。

【 0 0 9 5 】

収量 - 8 . 7 g の白色固体、m . p . 6 8

NMR 分光法

C D C l ₃ 中の R (+) - N - ホルミル - P A I の、¹H - NMR および ¹³C - NMR スペクトルを、B r u k e r 3 0 0 M H z NMR 機器で得た。

【 0 0 9 6 】

NMR ピーク割当を、¹H - NMR スペクトルについては表 1 に、また ¹³C - NMR スペクトルについては表 2 に、下でリスト化する。

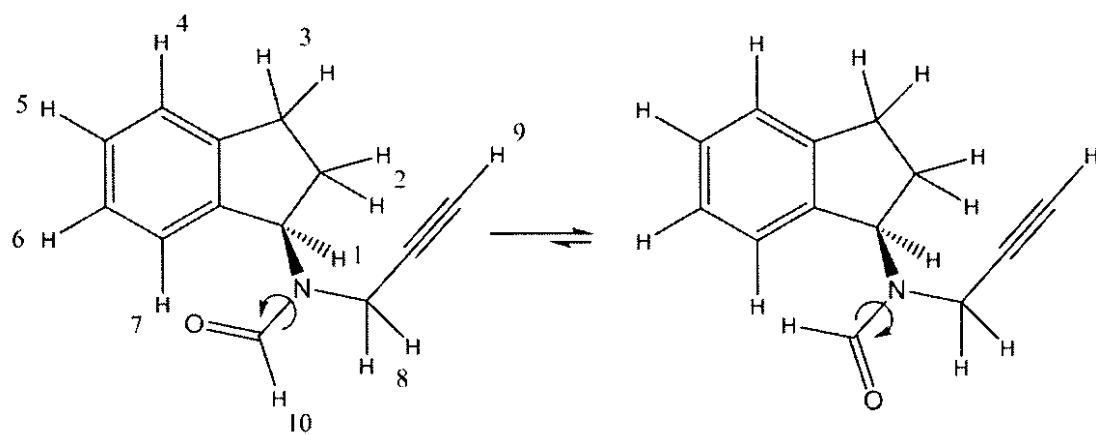
【 0 0 9 7 】

R (+) - N - ホルミル - P A I の構造および ¹H - NMR シフトの帰属に用いられる記号

30

40

【化 8】



【表 2】

表1 CDCl₃中のR(+)-N-ホルミル-PAIの¹H-NMR化学シフト

プロトン	δ (ppm)	多重度 ¹	カップリング 定数 (J、Hz)
1 (1H)	回転異性体1、5.23 (0.78H)	t	7.2
	回転異性体2、6.06 (0.22H)		
2 (2H)	2.18-2.58	m	-
3 (2H)	2.86-1.98, 3.06-3.17	m	-
4, 5, 6, 7 (4H)	7.13-7.33	m	-
8 (2H)	回転異性体1、3.58, 4.31 (0.78H)	dd	J ₁ =17.5, J ₂ = 2.5
	回転異性体2、3.67, 3.88 (0.22H)		
9 (1H)	回転異性体1、2.17 (0.78H)	t	J= 2.5
	回転異性体2、2.28 (0.22H)		
10 (1H)	回転異性体1、8.27 (0.78H)	s	-
	回転異性体2、8.45 (0.22H)		

¹ s=一重線、dd=二重の二重線、t=三重線、m=多重線

【 0 0 9 8 】

R (+) - N - ホルミル - P A I の構造および¹³C - N M R シフトの帰属に用いられる
記号

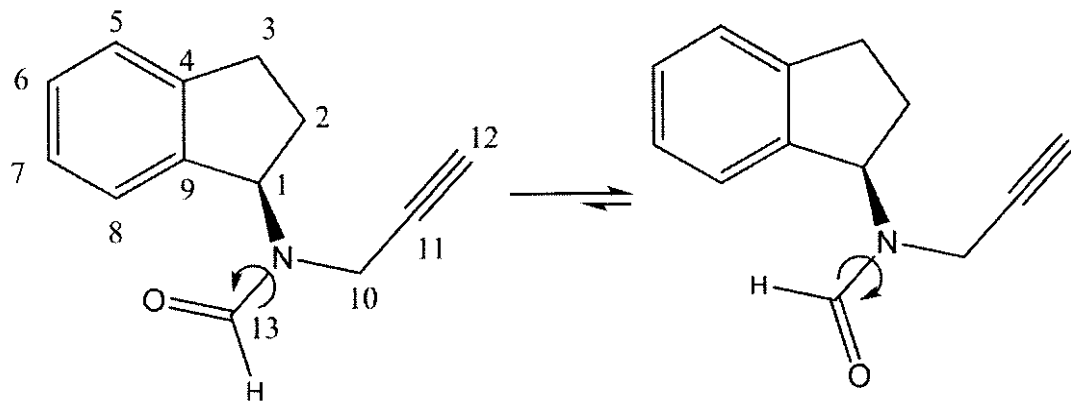
10

20

30

40

【化 9】



10

【表 3】

表2 CDCl₃中のR(+)-N-ホルミル-PAIの¹³C-NMR化学シフト

20

炭素	δ (ppm)	
	回転異性体1(主)	回転異性体2(副)
1	63.72	57.48
2, 3	30.19, 30.32	29.49, 30.58
4	139.65	139.72
5, 6, 7, 8	124.21, 125.24, 127.08, 128.71	124.37, 125.08, 126.81, 128.29
9	143.77	144.34
10	31.27	33.51
11	79.47	79.34
12	70.91	72.88
13	162.35	163.27

30

40

【0099】

FT-IRスペクトル

R(+)-N-ホルミル-PAIのFT-IR(ATRを用いる)スペクトルを、Th

50

ermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR 装置を用いて測定した。IR スペクトルは、 1658 cm^{-1} におけるカルボニル振動ならびに 2118 および 3228 におけるアセチレン振動の典型的な吸収帯を示す。

【0100】

質量分析 (MS)

R (+) - N - ホルミル - PAI の質量スペクトルを、エレクトロスプレーポジティブモードで作動する、Finnigan 4000 Quadrupole Low Resolution Mass Spectrometer で実施した。

【0101】

スペクトルは、 $m/z\ 200\ [M + H]^+$ および $222\ [M + Na]^+$ の擬分子イオンを示す。このスペクトルは、R (+) - N - ホルミル - PAI の分子式と一致する。

10

【0102】

例 3

ラサギリン塩基原薬の安定性研究

ラサギリン塩基原薬および遅延放出錠剤を、様々な条件下で安定性試験に供した。ラサギリン塩基原薬は、米国特許第 7,968,749 号の、例 1 から 3 に記載されている手順に従い調製した。

【0103】

3.1. 高温における溶融ラサギリン塩基の分解

ラサギリン塩基の観察される融点は $38 \sim 41$ であることから、それは、高温で液体溶融物の外観を呈する。このため、ラサギリン塩基の分解研究は、 $78 \sim 90$ にて融液相で実施する。

20

【0104】

ラサギリン塩基のサンプルを褐色ガラスバイアルに導入し、ストッパーで閉じ、光から保護するためにアルミ箔で覆った。不活性雰囲気下での分解を目的とするサンプルは、窒素で 5 分間フラッシュした後にストッパーで閉じた。

【0105】

サンプルを予熱したオープンに導入し、 78 および 90 の一定温度で、 24 、 72 、または 137 時間保持した。処理の完了後、サンプルを冷蔵し、分析した。結果を下の表 3 にまとめる。

30

【表 4】

表3 ラサギリン塩基の融液相での分解

実験番号	雰囲気	温度	時間	R(+)-N-ホルミル-PAI、ラサギリンに対する%
		°C	時間(hr)	
1	N ₂	78	24	N.D.
2	N ₂	78	72	N.D.
3	空気	78	24	0.14
4	空気	78	72	0.10
5	空気	90	24	0.08
6	空気	90	72	0.07
7	空気	90	137	0.07

N.D.-検出されず

【0106】

3.2. 溶液中のラサギリン塩基の分解

3.2.1. T = 70 ~ 78 における分解

一連の実験を実施して、溶液中のラサギリン塩基の強力な分解下での R (+) - N - ホルミル - P A I の形成について研究し、また種々の pH で 70 を超える温度における、有機溶媒および水性媒体中のラサギリン塩基の安定性を評価した。

【0107】

ラサギリン塩基の初期濃度は、試験したすべての溶液において 1 m g / m l であった。溶液を、褐色ガラスバイアルに入れてテフロンストッパーで閉じ、光から保護するためにアルミ箔で覆って、空気雰囲気下、オープン加熱にさらした。処理の完了後、サンプルを 2 ~ 8 で冷蔵し、後に H P L C を用いて分析した。結果を下の表 4 にまとめる。

10

20

30

【表 5】

表4 空気雰囲気、濃度-1mgラサギリン/ml溶液での、溶液中のラサギリン塩基分解

実験番号	溶媒	温度	時間	R(+)-N-ホルミル-PAI、ラサギリンに対する%
		°C	時間(hr)	
1	硫酸20%	室温	48	N.D.
2	過塩素酸緩衝液、pH=2.5	70	93	N.D.
		78	168	N.D.
3	クエン酸水溶液、pH=3.6*	78	168	N.D.
4	酢酸緩衝液、pH=4.1	70	93	N.D.
		78	168	N.D.
5	リン酸緩衝液、pH=6.0	70	93	N.D.
		78	168	N.D.
6	水、pH約8	70	93	N.D.
		78	168	N.D.
7	エタノール	70	93	N.D.
		78	168	0.04未満
8	ヘプタン	70	93	N.D.

N.D.-検出されず、*-クエン酸より多いラサギリンモノシトレート

【0108】

3.2.2. T = 90 における水溶液中の分解

水溶液中のラサギリンのさらに高度な分解を実現するために、追加の一連の分解実験を90 で実施した。

【0109】

この一連の実験については、処理時間は1および2週間であり、リン酸 - クエン酸緩衝液 (pH = 2.6) およびリン酸緩衝液 (pH = 8.0) を用いた。

【0110】

ラサギリン塩基の初期濃度は、すべての溶液において1mg/mlであった。溶液を、褐色ガラスバイアルに入れてテフロンストッパーで閉じ、光から保護するためにアルミ箔

10

20

30

40

50

で覆って、空気雰囲気下、オープン加熱にさらした。

【 0 1 1 1 】

サンプルを 90 に予熱したオープンに導入し、この温度で、7または14日間保持した。処理の完了後、サンプルを 2 ~ 8 で冷蔵し、分析した。結果を下の表 5 にまとめる。

【表 6】

表5 90℃、空気雰囲気、濃度-1mgラサギリン/ml溶液での、水溶液中のラサギリン塩基におけるR(+)-N-ホルミル-PAI形成

実験 番号	溶媒	時間	R(+)-N-ホルミル-PAI、 ラサギリンに対する%
		週	
1	リン酸-クエン酸緩衝液、pH=2.6	1	0.17
		2	0.26
2	リン酸-クエン酸緩衝液 3.6	1	0.13
		2	0.11
3	酢酸緩衝液、pH=4.1	1	0.05
		2	N.D.
4	リン酸緩衝液、pH=6.0	1	0.07
		2	0.16
5	リン酸緩衝液、pH=8.0	1	0.22
		2	0.19

N.D.-検出されず

【 0 1 1 2 】

90 において、R (+) - N - ホルミル - P A I は、溶液中に、ラサギリンに対して 0 . 1 面積 % を超えるレベルで見出された。R (+) - N - ホルミル - P A I は、p H が低い方が形成する可能性が高い。p H = 4 . 1 において、R (+) - N - ホルミル - P A I の形成の割合は最小であり、これは、この溶液で用いられた酢酸緩衝液と関連し得る。

【 0 1 1 3 】

3 . 2 . 3 . 水溶液中の過酸化物による酸化

ラサギリン塩基の濃度は、すべての酸化実験において 1 m g / m l であった。

【 0 1 1 4 】

アセトニトリルを、固体ラサギリン塩基を過酸化物水溶液中に高速かつ完全に溶解するための共溶媒として用いた。溶液は、褐色ガラスフラスコ中で、16 ~ 20 m g のラサギリン塩基および 2 ~ 3 m l のアセトニトリルを用いて調製した。次いで、過酸化物および

水を加え、固体の完全な溶解が、振とうにより実現された。

【 0 1 1 5 】

室温で 1 0 分 ~ 2 0 時間 (酸化時間) 保持した後、溶液を移動相で希釈し、H P L C により分析した。結果を下の表 6 にまとめる。

【表 7】

表6 室温における水溶液中の過酸化水素によるラサギリン塩基の酸化

実験番号	初期過酸化物濃度(%)	酸化時間	R(+)-N-ホルミル-PAI 、ラサギリンに対する%
		時間:分	
1	3	5:00	0.17
	3	20:00	0.23
2	1	0:35	N.D.
3	0.1	0:10	N.D.
	0.1	0:50	N.D.

N.D.-検出されず

【 0 1 1 6 】

4 . 湿度ストレス

ラサギリン塩基を、室温で 7 日間高湿度 (R H = 1 0 0 %) にさらした。湿度ストレス後のラサギリン塩基のサンプルおよび初期物質 (0 時間のサンプル) を、純度アッセイのために分析した。分析結果は、R (+) - N - ホルミル - P A I が検出されなかったことを示した。

【 0 1 1 7 】

5 . 考察

データにより、R (+) - N - ホルミル - P A I は、ラサギリン塩基を高温に供し、かつ不活性環境下でない場合に形成することが実証される。

【 0 1 1 8 】

また、データにより、R (+) - N - ホルミル - P A I は、ラサギリン塩基が 7 8 以下の温度で種々の溶液中に存在する場合には検出されないことも実証される。9 0 において、R (+) - N - ホルミル - P A I は溶液中に見出され、R (+) - N - ホルミル - P A I は、p H が低い方が形成する可能性が高い。

【 0 1 1 9 】

R (+) - N - ホルミル - P A I はまた、ラサギリン塩基を、酸化剤、たとえば 3 % の濃度の過酸化物と、長時間溶液中で混合した場合にも形成することが見出された。

【 0 1 2 0 】

また、R (+) - N - ホルミル - P A I は、固体ラサギリン塩基を室温で長時間高湿度にさらした場合には形成しないことも見出された。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 12/59356
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/11, A61K 31/21, A61K 31/135, A61P 25/00 (2013.01) USPC - 514/647, 514/657, 564/308 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) USPC: 514/647, 514/657, 564/308 IPC: A61K 31/11, A61K 31/21, A61K 31/135, A61P 25/00 (2013.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/647, 514/657, 564/308 (See Search Words below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PUBWEST: PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB; Google: Scholar/Patents - n-formyl propargyl aminolindan Indanamine rasagiline formic acid anhydride ethyl acetate batch impurity HPLC reference standard		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,877,221 A (COHEN et al.) 02 March 1999 (02.03.1999), Col 9, In 45-66; Col 10; In 22-24; Col 11, In 10-16; Col 54, In 1-3; Col 54, Table 15, Compound 8; Col 23, In 31-40; Col 56, In 16-24	1-2
X	US 6,492,426 B1 (BARAK et al.) 10 December 2002 (10.12.2002), entire document	1-2
A	US 2011/0152381 A1 (FRENKEL et al.) 23 June 2011 (23.06.2011) entire document	1-2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 February 2013 (19.02.2013)		Date of mailing of the international search report 11 MAR 2013
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/59356

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.: 9-23 and 30
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:

*** Please See Extra 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 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.:
1-2

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/US 12/58356

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-2 relate to formyl-propargyl-aminoindan compounds.

Group II: Claims 3-5 relate to processes for preparing formyl-propargyl-aminoindan.

Group III: Claims 6-8 and 24-28 relate to compositions comprising rasagiline in combination with formyl-propargyl-aminoindan compounds in various concentrations.

Group IV: Claim 29 relates to a formyl-propargyl-aminoindan reference standard used to detect trace formyl-propargyl-aminoindan in a pharmaceutical composition comprising rasagiline.

The inventions listed as Groups I-IV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Group I relates to formyl-propargyl-aminoindan compounds; Group II relates to processes for preparing formyl-propargyl-aminoindan compounds. Groups I and II do not include the inventive concept of a formyl-propargyl-aminoindan reference standard used to detect trace formyl-propargyl-aminoindan in a pharmaceutical composition comprising rasagiline, as required by Group IV. Groups I, II and IV do not include the inventive concept of compositions comprising rasagiline in combination with formyl-propargyl-aminoindan compounds in various concentrations, as required by Group III.

Groups I, II, III and IV share the technical features of being related to formyl-propargyl-aminoindan compounds, as seen in claim 1. However, the shared technical features fail to make a contribution over the prior art US 5,877,221 A to Cohen et al., which discloses a formyl-propargyl-aminoindan compound as in claim 1 (col 6, ln 50; with col 6, ln 57 and 60: defining R1, R2 and R3 each as Hydrogen; with col 6, ln 57: defining 'n' as 1; with col 6, ln 63-67: defining R4 as COR6, with R6 defined as Hydrogen; with col 6, ln 64 and col 10, ln 23-24: defining R5 as C3 alkyl, such as propargyl; and with col 11, ln 5-8: disclosing the use of either R or S isomers).

Specifically, Cohen discloses the preferred use of a (R)-formyl-1-aminoindan moiety (col 9, ln 32-33 and Example 9), with a preferred embodiment in which R5 is a propargyl group (col 10, ln 23-24); thus, in combination, disclosing the preferred use of the specific R(+)-N-formyl-propargyl-aminoindan species claimed herein. As the specific formyl-propargyl-aminoindan compounds of claim 1 were known, as evidenced by the disclosure of Cohen, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.

Groups I-IV therefore lack unity under PCT Rule 13.1 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Claims 9-23 and 30 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 9/32 (2006.01)	A 6 1 K 9/32	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 K 31/136 (2006.01)	A 6 1 K 31/136	
C 0 7 C 231/02 (2006.01)	C 0 7 C 231/02	
C 0 7 B 53/00 (2006.01)	C 0 7 B 53/00	G

(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,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,IS,JP,KE,KG,KM,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,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(74)代理人 100140176

弁理士 砂川 克

(72)発明者 サファディ、ムハンマド

イスラエル国、1 6 1 0 3 ナザレ、ピーオー・ボックス 3 8 5、ストリート 5 0 0 5、パノ
ラマ・サレジアン、5 エー

(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・ベ・タマル・ストリート 1 5 / 1 0

(72)発明者 カイザー、マイケル

イスラエル国、4 0 3 0 0 クファー ヨナ、パーケット・ストリート 8

(72)発明者 リチト、ダニト

イスラエル国、5 4 0 4 1 ギバット・シュメール、ラマット・イラン、ケレン・ハリエソド・ス
トリート 1

(72)発明者 パハー、エリーザー

イスラエル国、6 9 3 4 5 テル・アビブ、ハイム・レバノン・ストリート 9 5

(72)発明者 リドー ハダス、ラミー

イスラエル国、4 4 2 4 2 クファー サバ、モル・ストリート 1 9

(72)発明者 ジョルコフスキー、マリナ

イスラエル国、パット ヤム、ハハシュモナイム・ストリート 5 3 / 2

(72)発明者 コーエン、レイチェル

イスラエル国、3 8 2 4 4 1 7 ハデラ、アル・アッジル・ストリート (番地なし)

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA44 BB01 CC01 DD28 DD29 DD38 DD41 DD43 DD47

EE10K EE11K EE32H EE38 FF36

4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 FA31 GA01 MA03 MA05 NA03 ZA22

4H006 AA01 AA02 AB20 AC53 AC81 AD17 BB17 BC10 BJ50 BV15