

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5934202号
(P5934202)

(45) 発行日 平成28年6月15日 (2016. 6. 15)

(24) 登録日 平成28年5月13日 (2016. 5. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/56 (2006. 01)

C O 7 D 215/56

A 6 1 K 31/4704 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4704

請求項の数 1 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2013-519726 (P2013-519726)
 (86) (22) 出願日 平成23年7月8日 (2011. 7. 8)
 (65) 公表番号 特表2013-534536 (P2013-534536A)
 (43) 公表日 平成25年9月5日 (2013. 9. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/043391
 (87) 国際公開番号 W02012/006544
 (87) 国際公開日 平成24年1月12日 (2012. 1. 12)
 審査請求日 平成26年7月3日 (2014. 7. 3)
 (31) 優先権主張番号 61/399, 264
 (32) 優先日 平成22年7月9日 (2010. 7. 9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 501079705
 テバ ファーマシューティカル インダス
 トリーズ リミティド
 イスラエル国, 4 9 1 3 1 ペターーティ
 クバ, ピー. オー. ボックス 3 1 9 0,
 バーゼル ストリート 5
 (74) 代理人 100108855
 弁理士 蔵田 昌俊
 (74) 代理人 100109830
 弁理士 福原 淑弘
 (74) 代理人 100088683
 弁理士 中村 誠
 (74) 代理人 100103034
 弁理士 野河 信久

最終頁に続く

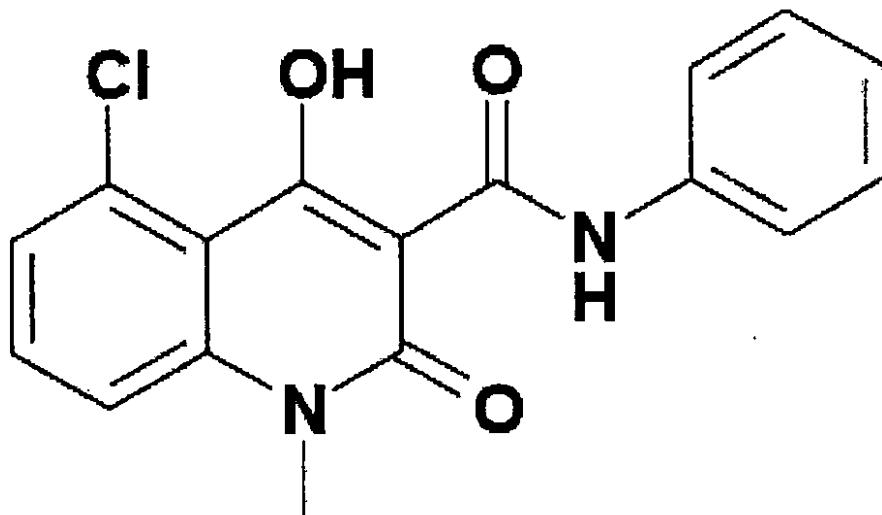
(54) 【発明の名称】 5-クロロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-N-フェニル-1, 2-ジヒドロキノ
 リン-3-カルボキサミドと、その塩及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

固体組成物であって、構造：

【化 1】



を有する化合物を、該組成物の全重量に基づいて、3 ppmを超えて90重量%未満の量で、及び担体を含む固体組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0001】

本願は、2010年7月9日に提出した米国仮特許出願番号第61/399264号の優先権を主張し、その内容はこれに援用される。

【0002】

本願を通して、様々な刊行物、公開特許公報及び特許が参照される。これら文献の全体の開示は、本発明に関連する技術の現状をさらに完全に記述するために本願に援用される。

10

【0003】

[発明の背景]

ラキニモドは、急性実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルにおいて有効であることが示されている化合物である。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。ラキニモドの合成方法、及びそのナトリウム塩の製造方法は、米国特許第6077851号に開示されている。ラキニモドのさらなる合成方法は、米国特許第6875869号に開示されている。

【0004】

20

ラキニモドナトリウムを含む薬学的組成物は、PCT国際出願公開第WO2005/074899号に開示されている。

【0005】

ラキニモドナトリウムは、高い経口性生物学的利用能を有する新規合成化合物であり、多発性硬化症(MS)の治療のための経口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 - Wollheim M, et al. (2005) "48 - week open safety study with high - dose oral laquinimod in patients", Mult Scler. 11:S154)。また、研究によれば、ラキニモドは再発性MSにおいてアクティブMRI障害の発生を低減し得ることが示されている(Polman, C. et al., (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS", Neurology. 64:987 - 991)。

30

【0006】

薬学的製剤としてのラキニモドを製造するためには、本明細書で記載している不純物を考慮に入れたプロセスが求められている。

【0007】

[発明の概要]

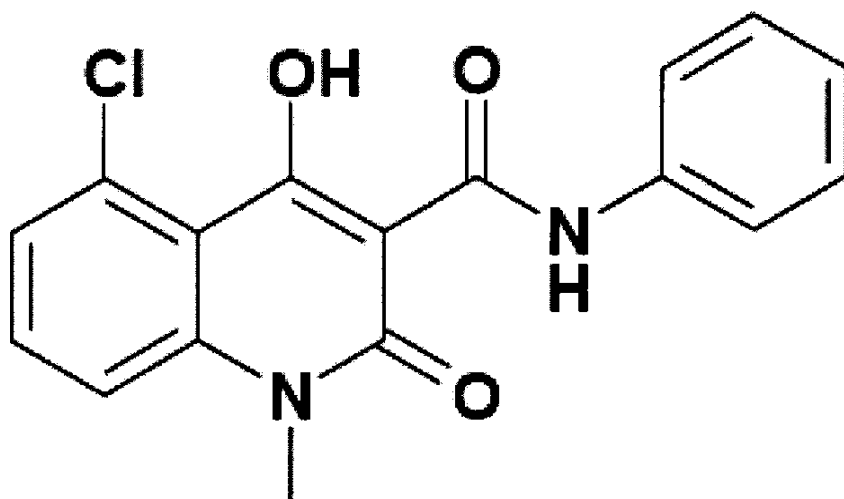
ラキニモドの製造において、望ましくない不純物が確認されている。

【0008】

本発明は、組成物であって、構造：

40

【化 1】



10

【0009】

を有する化合物を、該組成物の全重量に基づいて、3 ppmを超えて90重量%未満の量で、及び担体を含む組成物を提供する。

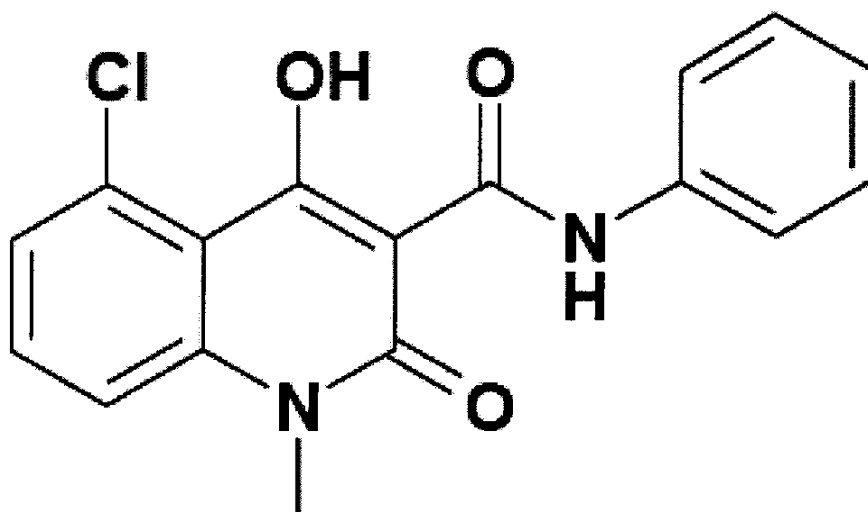
【0010】

20

本発明はまた、

- a) ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩；
- b) 少なくとも1種の薬学的に許容可能な担体；及び
- c) 構造：

【化 2】



30

40

【0011】

を有する化合物であって、該化合物とラキニモドとの合計重量に基づいて、0.1%未満の量で存在する化合物の混合物を含む薬学的組成物を提供する。

【0012】

本発明はさらに、本明細書で記載されている薬学的組成物の製造方法であって、

- a) ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩のバッチを得ること；
- b) 機器により、前記ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩のバッチ中に存在する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

50

ロキノリン - 3 - カルボキサミドの全量を決定すること；及び

c) 前記バッチが、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 0.10 重量%未満で含んでいる場合のみ、前記バッチを用いて薬学的組成物を製造することを含む製造方法を提供する。

【0013】

本発明はさらに、ラキノモド又は薬学的に許容可能なその塩、及び少なくとも1種の薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物の配給用に認可された (validated) バッチの製造方法であって、

a) 前記薬学的組成物のバッチを得ること；

10

b) 機器により、前記バッチの試料中の 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 - カルボキサミドの全量を決定すること；及び

c) 前記バッチの試料が、ラキノモドと 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 - カルボキサミドとの合計重量に対して、0.1 重量%未満の 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 - カルボキサミドを含むと決定された場合にのみ、前記バッチを配給用に認可することを含む製造方法を提供する。

【0014】

20

本発明はさらに、ラキノモド又は薬学的に許容可能なその塩の製造方法であって、

a) N - エチルアニリンのバッチを得ること；

b) 機器により、前記 N - エチルアニリンのバッチ中のアニリンの全量を決定すること；及び

c) 前記 N - エチルアニリンのバッチが 0.5 重量%未満のアニリンを含有している場合にのみ、前記 N - エチルアニリンのバッチを使用して、ラキノモド又は薬学的に許容可能なその塩を製造することを含む製造方法を提供する。

【0015】

本発明はさらに、ラキノモド又は薬学的に許容可能なその塩の製造方法であって、

30

a) N - エチルアニリンのバッチを得ること；

b) 前記 N - エチルアニリンのバッチからアニリンを分離することにより、前記 N - エチルアニリンのバッチを精製すること；及び

c) 工程 b) からの前記精製された N - エチルアニリンのバッチを使用して、ラキノモド又は薬学的に許容可能なその塩を製造することを含む製造方法を提供する。

【0016】

本発明はさらに、ラキノモド又は薬学的に許容可能なその塩の製造方法であって、

a) アニリンを 0.5 重量%未満含む N - エチルアニリンのバッチを得ること；及び

b) 前記 N - エチルアニリンのバッチを使用して、ラキノモド又は薬学的に許容可能なその塩を製造することを含む製造方法を提供する。

40

【0017】

本発明はさらに、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 - カルボキサミドの製造方法であって、

a) 5 - クロロ - 1, 2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸のメチルエステルとアニリンとを適切な条件で反応させること；及び

b) 前記反応から、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 - カルボキサミドを得ること

50

を含む製造方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】図1は、HPLC分析条件1を用いた、DELAQ不純物を含むラキニモド試料のHPLCクロマトグラムである。

【図2】図2は、HPLC分析条件2を用いた、DELAQ不純物を含むラキニモド試料のHPLCクロマトグラムである。

【図3】図3は、アニリン不純物を含むN-エチルアニリン（NEA）試料のHPLCクロマトグラムである。

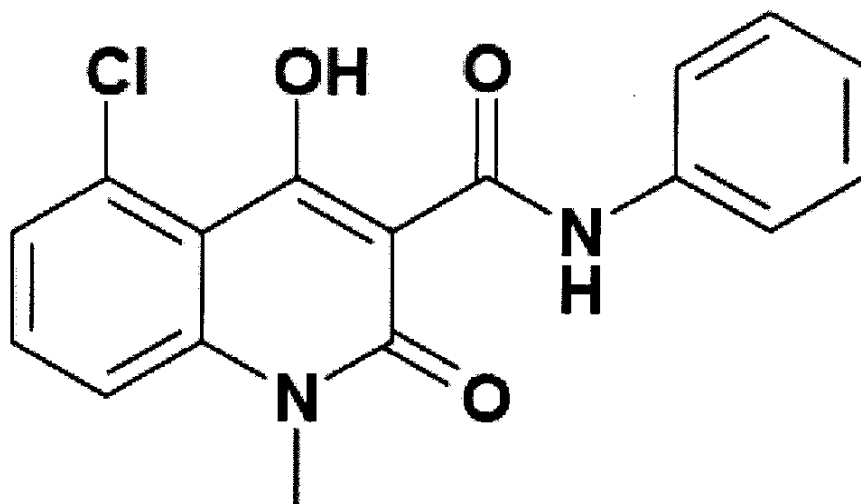
【発明の詳細な説明】

10

【0019】

本発明は、組成物であって、構造：

【化3】



20

【0020】

を有する化合物を、該組成物の全重量に基づいて、3 ppmを超えて90重量%未満の量で、及び担体を含む組成物を提供する。

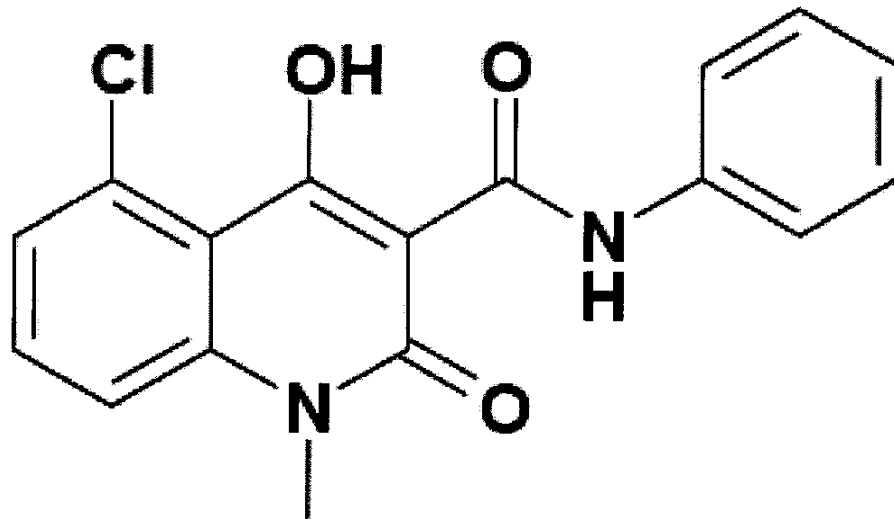
30

【0021】

本発明はまた、

- a) ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩；
- b) 少なくとも1種の薬学的に許容可能な担体；及び
- c) 構造：

【化 4】



10

【 0 0 2 2 】

を有する化合物であって、該化合物とラキニモドとの合計重量に基づいて、0.1%未満の量で存在する化合物

20

の混合物を含む薬学的組成物を提供する。

【 0 0 2 3 】

上記医薬組成物の実施形態において、前記化合物は、該化合物とラキニモドとの合計重量に基づいて、3 ppm未満又は2 ppm未満の量で存在している。

【 0 0 2 4 】

上記医薬組成物の他の実施形態において、上記薬学的組成物は錠剤形状である。

【 0 0 2 5 】

本発明はさらに、本明細書で記載されている薬学的組成物の製造方法であって、

a) ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩のバッチを得ること；

b) 機器により、前記ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩のバッチ中に存在する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-カルボキサミドの全量を決定すること；及び

30

c) 前記バッチが、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0.10重量%未満で含んでいる場合のみ、前記バッチを用いて薬学的組成物を製造すること

を含む製造方法を提供する。

【 0 0 2 6 】

本発明はさらに、ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩、及び少なくとも1種の薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物の配給用に認可された (validated) バッチの製造方法であって、

40

a) 前記薬学的組成物のバッチを得ること；

b) 機器により、前記バッチの試料中の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-カルボキサミドの全量を決定すること；及び

c) 前記バッチの試料が、ラキニモドと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-カルボキサミドとの合計重量に対して、0.1重量%未満の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-カルボキサミドを含むと決定された場合にのみ、前記バッチを配給用に認可すること

を含む製造方法を提供する。

50

【 0 0 2 7 】

本発明はさらに、ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩の製造方法であって、

a) N - エチルアニリンのバッチを得ること；

b) 機器により、前記 N - エチルアニリンのバッチ中のアニリンの全量を決定すること；及び

c) 前記 N - エチルアニリンのバッチが 0 . 5 重量 % 未満のアニリンを含有している場合にのみ、前記 N - エチルアニリンのバッチを使用して、ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩を製造すること

を含む製造方法を提供する。

【 0 0 2 8 】

10

本発明はさらに、ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩の製造方法であって、

a) N - エチルアニリンのバッチを得ること；

b) 前記 N - エチルアニリンのバッチからアニリンを分離することにより、前記 N - エチルアニリンのバッチを精製すること；及び

c) 工程 b) からの前記精製された N - エチルアニリンのバッチを使用して、ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩を製造すること

を含む製造方法を提供する。

【 0 0 2 9 】

本発明はさらに、ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩の製造方法であって、

a) アニリンを 0 . 5 重量 % 未満含む N - エチルアニリンのバッチを得ること；及び

20

b) 前記 N - エチルアニリンのバッチを使用して、ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩を製造すること

を含む製造方法を提供する。

【 0 0 3 0 】

本発明はさらに、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 - カルボキサミドの製造方法であって、

a) 5 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸のメチルエステルとアニリンとを適切な条件で反応させること；及び

b) 前記反応から、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 - カルボキサミドを得ること

30

を含む製造方法を提供する。

【 0 0 3 1 】

前記方法の実施形態において、前記反応工程はヘプタンとオクタンとの混合物中で行われる。

【 0 0 3 2 】

本明細書で開示されるいずれもの範囲により、その範囲内の全ての 1 0 0 分の 1、1 0 分の 1 及び整数単位の量が、具体的に本発明の一部として開示されていることを意味する。従って、例えば、0 . 0 1 m g ~ 5 0 m g とは、0 . 0 2、0 . 0 3 . . . 0 . 0 9 ; 0 . 1、0 . 2 . . . 0 . 9 ; 及び 1、2 . . . 4 9 m g 単位の量が本発明の実施形態として含まれていることを意味する。

40

【 0 0 3 3 】

化合物の特性は、化合物が示すいずれかの性質、例えば、¹H 核磁気分光法、質量分析法、赤外、紫外又は蛍光分光光度法、ガスクロマトグラフィ - 、薄層クロマトグラフィ - 、高速液体クロマトグラフィ - 、元素分析並びにエイムス試験によって決定されるピーク又は保持時間、溶解性、安定性及びその他の分析手法によって決定され得るいずれかの他の性質を引用する。一度化合物の特性が知られば、その情報は、例えばサンプル中でのその化合物の存在についてスクリーニング又はテストするために使用され得る。

【 0 0 3 4 】

本明細書で用いられている「薬学的に許容可能な」担体又は賦形剤は、人間及び / 又は

50

動物への使用に適したものであり、過度の不都合な副作用（毒性、炎症及びアレルギー - 反応のような）がなく、妥当な利益／リスク比と釣り合うものである。

【 0 0 3 5 】

本明細書で用いられている「薬剤物質」は、病気の診断、治癒、緩和、治療若しくは予防において薬理活性又は他の直接的な効果を提供するか、又は人或いは動物の体の構造又はいずれかの機能に影響を与える、製剤中の有効成分をいう。

【 0 0 3 6 】

本明細書で用いられている「製剤」は、薬剤物質及び少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体を含む完成した剤形をいう。

【 0 0 3 7 】

本明細書で用いられている「単離された」化合物は、積極的な単離行為により粗反応混合物から単離された化合物である。前記単離行為は、当該化合物から前記反応混合物の他の既知の成分を分離することを必然的に含み、反応混合物のいくつかの不純物、未知の副生成物及び残存量の前記他の既知の成分は残っていてもよい。精製は、積極的な単離行為の一例である。

【 0 0 3 8 】

本明細書で用いられている「組成物」は「医薬組成物」とは区別され、1 日の間は実質的に安定かつ不変である。従って、本明細書で用いられている組成物は、不活性な環境に存在すべきであると理解される。本明細書で用いられている化学的な存在物の「ない」組成物は、仮に含んでいたとしても、組成物中の化学的存在物の存在を排除することを意図した積極的行為によって回避できない量の化学的存在物を含んでいることを意味する。

【 0 0 3 9 】

本明細書で用いられている「安定性試験」は、特定の時間間隔及び様々な環境条件（例えば、温度及び湿度）で、薬剤製品がその指定有効期限の間に劣化するか、そして、どの程度劣化するかを確かめるために行われる試験をさしている。その試験の特定の条件及び時間は、有効期限の間に薬剤が遭遇することが予想される条件を促進するようなものである。例えば、完成した医薬品の安定性試験の詳細な要件は、第 2 1 米国連邦規則のセクション 2 1 1 . 1 6 6 に成文化されており、その全体の内容は本願に援用される。

【 0 0 4 0 】

本明細書で用いられている、数字の値又は範囲との関連で「約」は記載されたか又は請求項に記載された数字の値又は範囲の $\pm 10\%$ であることを意味する。

【 0 0 4 1 】

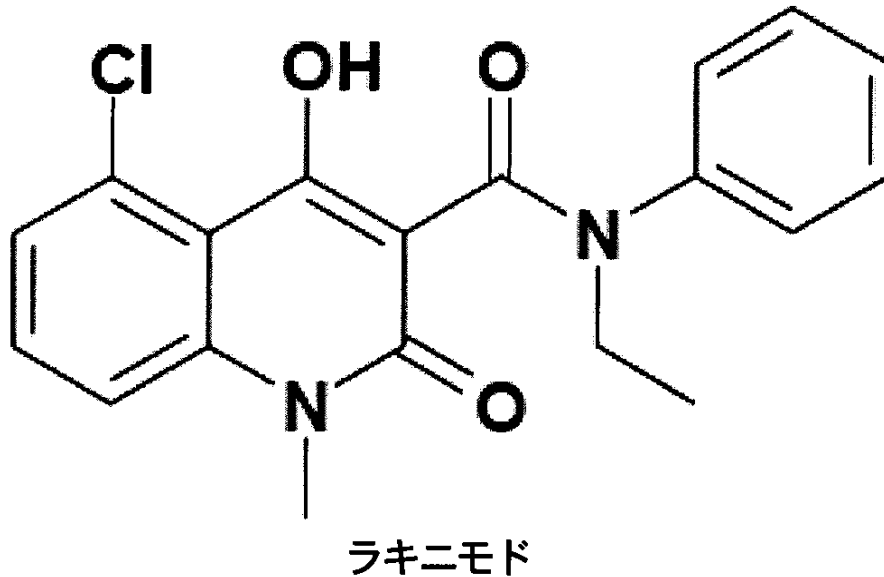
ラキニモドは以下の化学構造を有する小分子である。

10

20

30

【化 5】



10

【 0 0 4 2 】

それは、経口の免疫調整剤であり、例えば、実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）、多発性硬化症に起因する動物モデル、炎症性腸疾患に起因するデキストラン硫酸ナトリウム誘導性大腸炎、1型糖尿病に起因する非肥満糖尿病マウス、ギランバレ - 症候群に起因する実験的自己免疫性神経炎（EAN）、全身性エリテマト - デス（SLE）、多発性硬化症、ル - プス腎炎、ル - プス関節炎、クロ - ン病及びリウマチ性関節炎といった、種々の実験的炎症 / 自己免疫動物モデルに治療効果を実証している。これらのモデルにおけるラキニモドの治療活性は、ケモカインが媒介するT細胞の接着の調節による標的組織中への白血球浸潤の低減、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の下向き調節、及び樹状細胞亜集団に対する効果を含む、種々の機制的効果に起因する。

20

【 0 0 4 3 】

薬学的に許容可能なラキニモドの塩は、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、アルミニウム及び鉄を含んでいる。ラキニモドの塩調合物及びその製造方法は、例えば、米国特許出願公開第2005/0192315号とPCT国際出願公開第WO2005/074899号とに記載されており、これらを参照することにより本願に援用される。

30

【 0 0 4 4 】

服用単位は、単一の化合物又はそれら化合物の混合物を含んでいてもよい。服用単位は、例えば錠剤、カプセル、ピル、粉末及び顆粒といった剤形用に製造することができる。

【 0 0 4 5 】

ラキニモドは、適切な薬学的希釈剤、増量剤、賦形剤又は担体（ここでは薬学的に許容可能な担体と総称されている）と混合して投与することができる。その単位は、好ましくは経口投与のために適した形態である。ラキニモドは、単独で投与することができるが、一般的には薬学的に許容可能な担体と混合して投与され、錠剤又はカプセル、リポソ - ムの形態で、若しくは凝集した粉末として共投与することができる。適切な固体担体の例は、ラクト - ス、スクロ - ス、ゼラチン及び寒天を含む。カプセル又は錠剤は簡易に調合され、簡単に飲み込むか又は噛めるように作ることができる；その他の固体形態は、微粒及びバルク粉末を含む。錠剤は、適切な接合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、芳香剤、流動誘起剤及び溶融剤を含んでいてもよい。例えば、錠剤又はカプセルの服用単位形態での経口投与のために、活性薬剤成分は、ラクト - ス、ゼラチン、寒天、澱粉、スクロ - ス、グルコ - ス、メチルセルロ - ス、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニト - ル、ソル

40

50

ビト - ル、微結晶セルロ - ス等のような経口用の無毒で薬学的に許容可能で不活性な担体と組み合わせることができる。適切な接合剤は、澱粉、ゼラチン、自然糖（グルコ - ス又はベータ - ラクト - スなど）、コ - ンスタ - チ、天然及び合成ガム（アカシア、トラガン ト又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 - ス、ポリエチレン グリコ - ル、ワックス等を含む。これらの剤形に使用される滑沢剤は、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、塩化ナトリウム 、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク等を含む。崩壊剤は、限定しな いが、澱粉、メチルセルロ - ス、寒天、ベントナイト、キサンタンガム、クロスカルメロ - ゼナトリウム、デンプングリコール酸サトリウム等を含む。

【 0 0 4 6 】

10

本発明の経口剤形を調製するために用いることのできる技術、薬学的に許容可能な担体 及び賦形剤の具体例は、例えば、米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 9 2 3 1 5 号、P C T 国際出願公開第 W O 2 0 0 5 / 0 7 4 8 9 9 号、第 W O 2 0 0 7 / 0 4 7 8 6 3 号及び 第 W O 2 0 0 7 / 1 4 6 2 4 8 号に記載されている。

【 0 0 4 7 】

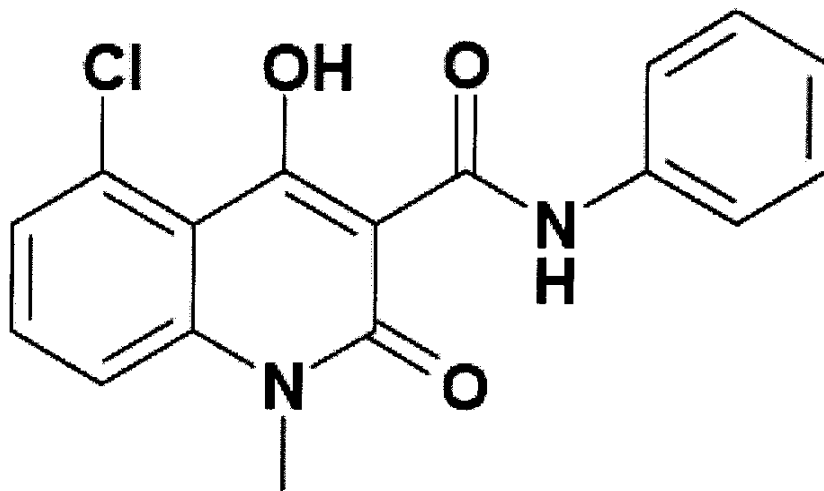
本発明において有用な剤形を作るための一般的な技術及び組成物は、以下の参考文献： 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979) ; Phar maceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981) ; Ansel, Introduction t o Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976) ; Remington's Pharmaceutical Sci ences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985) ; Advances in Pharma 20 ceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992) ; Advances in Pharm aceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995) ; Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989) ; Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sci ences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993) ; Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.) ; Modern Pharmaceuti cs Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christophe r T. Rhodes, Eds.) に記載されている。これらの参考文献はその全体が本願に援用される 30 。

【 0 0 4 8 】

不純物としての D E L A Q

以下の化学構造を有す D E L A Q（デスエチルラキニモド；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）は、ラキニモド合成の望ましくない合成副生成物であり、ラキニモドの潜在的な 分解副生成物である。

【化 6】



10

【 0 0 4 9 】

DEL AQ のどのような活性も、十分に明らかにされた訳ではない。従って、一般的にはラキニモド薬剤物質及びラキニモドを含んでいる最終製剤中の、DEL AQ のような不純物の量は最小化することが望ましい。

20

【 0 0 5 0 】

ラキニモドナトリウム薬剤物質中の不純物としてのDEL AQ は、HPLC 法によって検査され、この不純物の規格は 0.1% 以下として与えられる。ラキニモドナトリウムの GMP 薬剤物質バッチは検査されており、これらのバッチ中のDEL AQ 濃度は 3 ppm 未満であると見出されている。

【 0 0 5 1 】

いくつかの分析法及び生体分析法が、DEL AQ の濃度の決定のために開発されてきている。様々な基質中のDEL AQ 分析のための現在の生体分析法は、LC-MS に基づいており、低い pg/mL 血漿レベルで感度を有している。

【 0 0 5 2 】

本発明は、以下に記載する実験の詳細を参照することによってさらによく理解されるであろう。しかし、当業者は、特定の実験の詳細はこれ以降に続く請求項においてより完全に記述されるように、本発明の単なる例証にすぎないことを容易に認識するであろう。

30

【 0 0 5 3 】

[実験の詳細]

例 1 : DEL AQ の調製

5 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルからのDEL AQ の合成

5 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルの調製は、全体の内容を本願に援用する米国特許第 7 5 6 0 5 5 7 号の例 1 に記載されている。

40

【 0 0 5 4 】

5 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル (1 0 . 0 g) 、アニリン (1 . 5 当量) 、ヘプタン (6 0 m l) 及びオクタン (6 0 m l) を混合し、加熱した。主にヘプタン及び生成したメタノールである揮発性物質を、5 時間で留去した。室温まで冷却した後、結晶の懸濁液を濾過し、その結晶をヘプタンで洗浄し、真空中で乾燥してDEL AQ を得た (1 0 . 4 g 、収率 8 5 % 、HPLC による純度 > 9 9 %) 。

【 0 0 5 5 】

例 2 : ラキニモド中の不純物としてのDEL AQ の分析

50

出発物質であるN - エチルアニリン (N E A) が不純物としてアニリンを含む場合、D E L A Q は、ラキニモドの製造において不純物として生成し得る。それ故、出発物質であるN - エチルアニリン中のアニリンのレベルをモニターし、アニリンの量が0 . 5 % 未満である場合のみ、ラキニモドの製造にN - エチルアニリンを使用する。

【 0 0 5 6 】

出発物質であるN - エチルアニリンへのアニリンのド - ピングは、下表に示すように、粗ラキニモドナトリウム中の高いレベルのD E L A Q をもたらした。

【表 1】

ドーピング条件	NEA中の アニリンの 実際の重量%	粗LAQ-Na中の DELAQの重量%	結晶化した LAQ-Na中の DELAQの重量%
0.54%のアニリンと 1.08%のジエチルアニリン によるドーピング	0.69	0.48	ND
0.54%のアニリンによる ドーピング	0.69	0.66	ND

10

20

【 0 0 5 7 】

出発物質であるN - エチルアニリン中のアニリンの量を以下のH P L C 条件で分析する。

【 0 0 5 8 】

カラム及び充填剤：Inertsil ODS - 3V, 5 μm, 4.6x250mm, GL Sciences

ガードカラム：Opti - Guard C 18, 1mm

検出：240 nmのUV

流量：1 . 5 mL / min

注入量：50 μL

カラム温度：40

オートサンブラ - 温度：5

移動相：30 % の溶液A - 70 % の溶液B (A C N の合計濃度 55 %)

溶液A：800 mL 酢酸アンモニウム緩衝液 - 200 mL A C N

溶液B：300 mL 酢酸アンモニウム緩衝液 - 700 mL A C N

緩衝液 pH 7 . 0 : 2000 mL の水に 7 . 7 g の酢酸アンモニウムを溶かし、アンモニア水又は氷酢酸で pH を 7 . 0 ± 0 . 05 に調整する。

【 0 0 5 9 】

希釈液A：アセトニトリル / 水 1 : 1

希釈液B：移動相

実行時間：少なくとも35分間

N - エチルアニリンの試料は、アニリンの存在について上述したH P L C 法を用いて分析した。図3は、そのようなH P L C 条件の下でのN - エチルアニリンの試料の分析結果を示すH P L C クロマトグラムである。図3に示すように、上記H P L C 法を用いて、アニリンは3 . 003分の保持時間でN - エチルアニリンの試料中に存在していた。

【 0 0 6 0 】

ラキニモドナトリウム薬剤物質中の不純物としてのD E L A Q をモニターした。ラキニモドナトリウム薬剤物質のパッチは、H P L C 分析を用いてD E L A Q 不純物が0 . 1 % 以下である場合のみ、最終製剤の製造のために認可される。

30

40

50

【 0 0 6 1 】

ラキニモドナトリウム薬剤物質中の D E L A Q 不純物の分析に用いられる H P L C 法は、高い親油性と非常に低いシラノ - ル活性とを有する逆相カラム、アセトニトリル及び水性酢酸アンモニウム緩衝液を含む移動相、そして 2 4 0 n m の波長で動作する U V - v i s 検出器を備える逆相 H P L C に基づいている。D E L A Q 不純物は、以下の条件下での H P L C を用いて分析した。

【 0 0 6 2 】

条件 1

カラム及び充填剤：Inertsil ODS - 3V, 5 μ m, 4.6x250mm, GL Sciences

ガ - ドカラム：Opti - Guard C 18, 1mm

U V 検出：2 4 0 n m

流量：1 . 5 m L / m i n

注入量：5 0 μ L

カラム温度：4 0

オ - トサンブラ - 温度：5

実行時間：1 2 分間

移動相：8 5 0 m L の A C N - 1 5 0 m L の酢酸アンモニウム緩衝液

酢酸アンモニウム緩衝液：2 0 0 0 m L の水に 7 . 7 g の酢酸アンモニウムを溶かし、アンモニア水又は氷酢酸で p H 7 . 0 \pm 0 . 0 5 に調整する。

【 0 0 6 3 】

ラキニモド薬剤物質の試料は、上述した H P L C 条件 1 を用いて D E L A Q の存在について分析した。図 1 は、そのような H P L C 条件下でのラキニモド薬剤物質の試料の分析結果を示す H P L C クロマトグラムである。図 1 に示されているように、D E L A Q は H P L C 条件 1 の下で、6 . 0 4 2 分の保持時間でラキニモド薬剤物質の試料中に存在した。

【 0 0 6 4 】

条件 2

カラム及び充填剤：Inertsil ODS - 3V, 5 μ m, 4.6x250mm, GL Sciences

ガ - ドカラム：Opti - Guard C 18, 1mm

検出：2 4 0 n m での U V

流量：1 . 5 m L / m i n

注入量：5 0 μ L

カラム温度：4 0

オ - トサンブラ - 温度：5

実行時間：1 2 分間

移動相：7 5 0 m L のアセトニトリル及び 2 5 0 m L の酢酸アンモニウム緩衝液をよく攪拌し、使用前に脱ガスする。

【 0 0 6 5 】

酢酸アンモニウム緩衝液：2 0 0 0 m L の水に 7 . 7 g の酢酸アンモニウムを溶かし、アンモニア水又は氷酢酸で p H 7 . 0 \pm 0 . 0 5 に調整する。

【 0 0 6 6 】

ラキニモド薬剤物質の試料は、上述した H P L C 条件 2 を用いて D E L A Q の存在について分析した。図 2 は、そのような H P L C 条件下でのラキニモド薬剤物質の試料の分析結果を示す H P L C クロマトグラムである。図 2 に示されているように、D E L A Q は H P L C 条件 2 の下で、1 0 . 1 4 4 分の保持時間でラキニモド薬剤物質の試料中に存在した。

以下に、当初の特許請求の範囲に記載していた発明を付記する。

[1]

本発明は、組成物であって、構造：

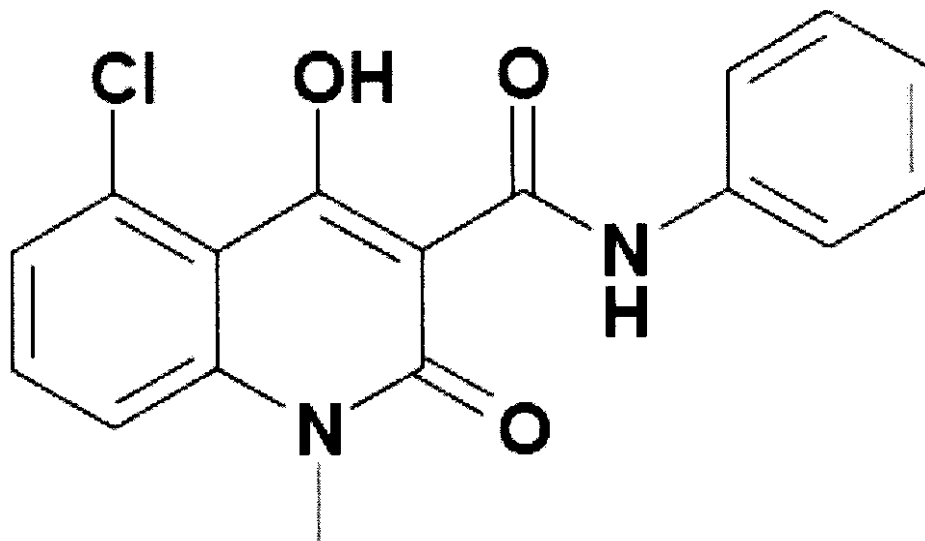
10

20

30

40

【化 7】



10

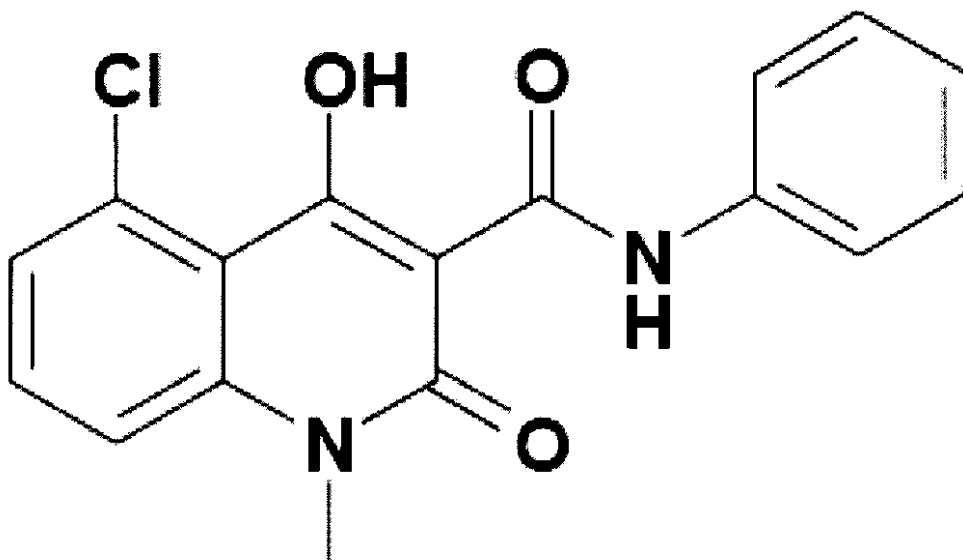
を有する化合物を、該組成物の全重量に基づいて、3 p p mを超えて9 0 重量%未満の量
で、及び担体を含む組成物。

20

[2]

- a) ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩；
- b) 少なくとも1種の薬学的に許容可能な担体；及び
- c) 構造：

【化 8】



30

40

を有する化合物であって、該化合物とラキニモドとの合計重量に基づいて、0 . 1 % 未満
の量で存在する化合物
の混合物を含む薬学的組成物。

[3]

[2] に記載の薬学的組成物であって、前記化合物は、該化合物とラキニモドとの合計

50

重量に基づいて 3 p p m 未満の量で存在している薬学的組成物。

[4]

[3] に記載の薬学的組成物であって、前記化合物は、該化合物とラキニモドとの合計重量に基づいて 2 p p m 未満の量で存在している薬学的組成物。

[5]

錠剤形状の [2] 乃至 [4] の何れか 1 に記載の薬学的組成物。

[6]

[2] 乃至 [5] の何れか 1 に記載の薬学的組成物を製造する方法であって、

a) ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩のバッチを得ること；

b) 機器により、前記ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩のバッチ中に存在する 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 - カルボキサミドの全量を決定すること；及び

c) 前記バッチが、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 0 . 1 0 重量 % 未満で含んでいる場合のみ、前記バッチを用いて薬学的組成物を製造することを含む製造方法。

[7]

ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩、及び少なくとも 1 種の薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物の配給用に認可された (validated) バッチの製造方法であって

、

a) 前記薬学的組成物のバッチを得ること；

b) 機器により、前記バッチの試料中の 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 - カルボキサミドの全量を決定すること；及び

c) 前記バッチの試料が、ラキニモドと 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 - カルボキサミドとの合計重量に対して、0 . 1 重量 % 未満の 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 - カルボキサミドを含むと決定された場合にのみ、前記バッチを配給用に認可することを含む製造方法。

[8]

ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩の製造方法であって、

a) N - エチルアニリンのバッチを得ること；

b) 機器により、前記 N - エチルアニリンのバッチ中のアニリンの全量を決定すること；及び

c) 前記 N - エチルアニリンのバッチが 0 . 5 重量 % 未満のアニリンを含有している場合にのみ、前記 N - エチルアニリンのバッチを使用して、ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩を製造することを含む製造方法。

[9]

ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩の製造方法であって、

a) N - エチルアニリンのバッチを得ること；

b) 前記 N - エチルアニリンのバッチからアニリンを分離することにより、前記 N - エチルアニリンのバッチを精製すること；及び

c) 工程 b) からの前記精製された N - エチルアニリンのバッチを使用して、ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩を製造することを含む製造方法。

[1 0]

ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩の製造方法であって、

a) アニリンを 0 . 5 重量 % 未満含む N - エチルアニリンのバッチを得ること；及び

b) 前記 N - エチルアニリンのバッチを使用して、ラキニモド又は薬学的に許容可能なその塩を製造することを含む製造方法。

[1 1]

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 - カルボキサミドの製造方法であって、

a) 5 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸のメチルエステルとアニリンとを適切な条件で反応させること ; 及び

b) 前記反応から、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 - カルボキサミドを得ることを含む製造方法。

[1 2]

[1 1] に記載の方法であって、前記反応工程はヘプタンとオクタンとの混合物中で行われる方法。

10

【 図 1 】

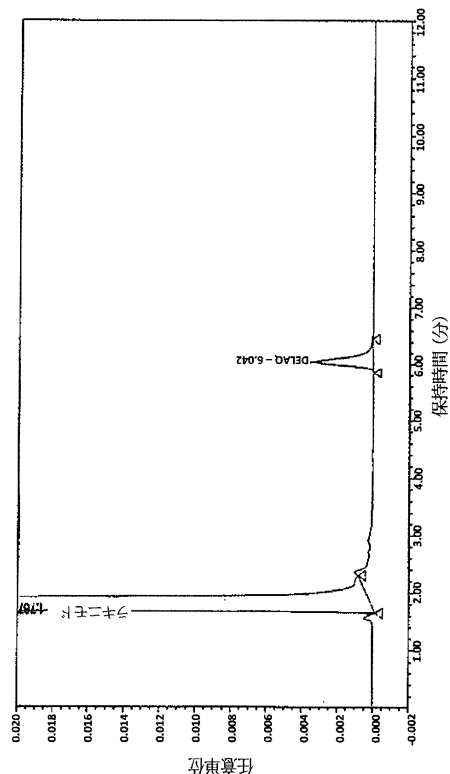


図 1

【 図 2 】

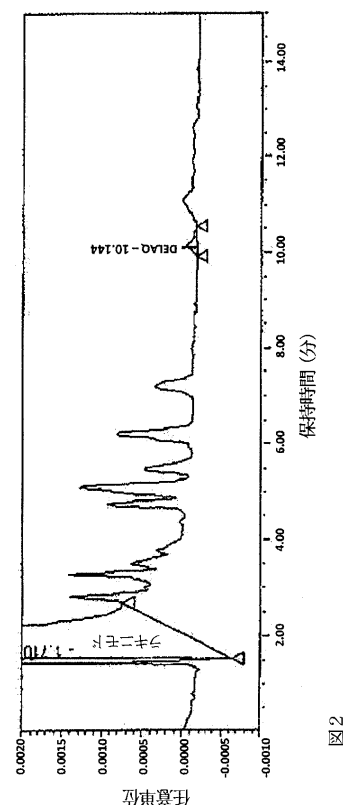
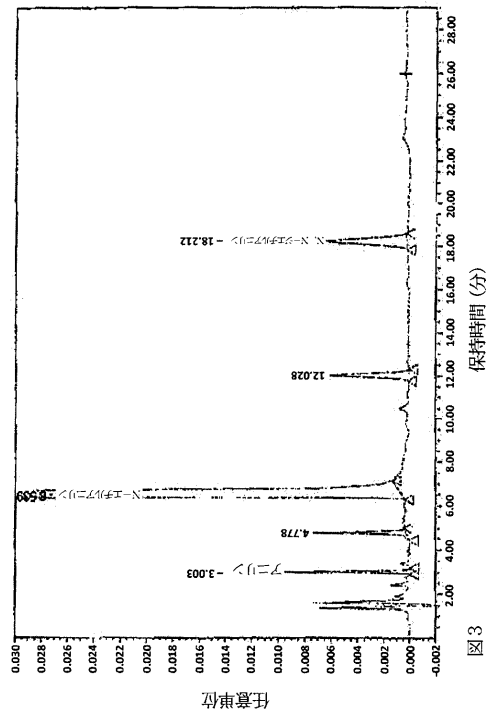


図 2

【図 3】



フロントページの続き

(74)代理人 100095441

弁理士 白根 俊郎

(74)代理人 100075672

弁理士 峰 隆司

(74)代理人 100140176

弁理士 砂川 克

(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 ヘルシングボリ、バヤラグスガタン 5 4

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第2010/070449(WO, A2)

特表2002-513006(JP, A)

特開昭64-031750(JP, A)

米国特許出願公開第2005/0215586(US, A1)

国際公開第2009/082471(WO, A1)

国際公開第2010/001257(WO, A2)

特表2005-535612(JP, A)

特表2009-539984(JP, A)

特開昭57-171975(JP, A)

特表2007-520529(JP, A)

Journal of organic chemistry, 2006年, Vol.71, No.4, p.1658-1667

Organic process research & development, 2007年, Vol.11, No.4, p.674-680

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 215/56

A61K 31/33-31/80

CAplus/REGISTRY(STN)