



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0090996
 (43) 공개일자 2014년07월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 211/42 (2006.01) *C07C 233/03* (2006.01)
C07C 231/22 (2006.01) *A61K 31/11* (2006.01)
A61K 31/21 (2006.01) *A61K 31/135* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-7012454
 (22) 출원일자(국제) 2012년10월09일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2014년05월08일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2012/059356
 (87) 국제공개번호 WO 2013/055687
 국제공개일자 2013년04월18일
 (30) 우선권주장
 61/545,422 2011년10월10일 미국(US)

(71) 출원인
테바 파마슈티컬 인터스트리즈 리미티드
 이스라엘 파타크-티크바 49131 피.오.박스 3190
 바젤 스트리트 5
 (72) 발명자
사파디, 무함마드
 이스라엘 16103 나사렛 피오 박스 385 스트리트
 5005 5에이 파노라마 살레지안
프렌켈, 앤튼
 이스라엘 42202 네타냐 아몬 베 타마르 스트리트
 15/10
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
특허법인아주양현

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단**

(57) 요약

본 발명은 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단; N-프로파길-1(R)-아미노인단 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유하는 조성물; 그리고 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 화합물을 제공한다.

(72) 발명자

케이사르, 미갈

이스라엘 40300 케파르-요나 베어켓 스트리트 8

리히트, 대니트

이스라엘 54041 기바트 사무엘 라맛 일란 케렌 하
예소드 스트리트 1

바하르, 엘리에제르

이스라엘 69345 텔 아비브 하임 레바논 스트리트
95

리도르-하다스, 라미

이스라엘 44242 케파르-사바 모르 스트리트 19

줄코브스키, 마리나

이스라엘 바트얌 53/2 하하쉬모나임 스트리트

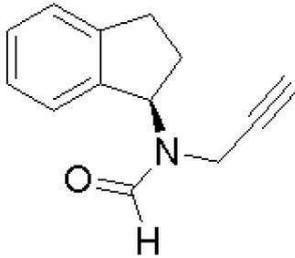
코헨, 라헬

이스라엘 3824417 하데라 아르 아트질 스트리트

특허청구의 범위

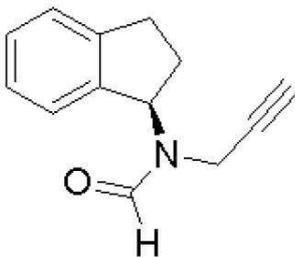
청구항 1

하기 구조를 갖는 단리된 화합물:



청구항 2

조성물로서, 하기 구조:



를 갖는 화합물을 포함하되,

상기 조성물은 라사길린 또는 그의 염이 없는(free) 것인 조성물.

청구항 3

R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 제조하는 방법으로서,

- e) 30℃ 미만의 온도에서 제1 용매 중에서 R-(+)-N-프로파길-1-아미노인단을 폼산(formic acid)과 혼합하는 단계;
- f) 상기 제1 용매를 증발시켜 오일을 얻는 단계;
- g) 상기 오일을 제2 용매 중에 용해시켜 용액을 형성하는 단계; 및
- h) 상기 용액으로부터 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 단리시켜 획득하는 단계를 포함하는, R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 제조 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 제1 용매는 무수 아세트산인 것인, R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 제조 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 제2 용매는 에틸 아세테이트인 것인, R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 제조 방법.

청구항 6

라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 시트르산, R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서,

R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단이, HPLC법에 의한 결정에 의거해서, 라사길린의 양에 대해서 약 0.04중량%보다 많은 양으로 상기 약제학적 조성물 중에 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 R(+)-N-폴일-프로파길-아미노인단의 양은, HPLC법에 의한 결정에 의거해서, 라사길린의 양에 대해서 약 0.5중량% 이하인 것인 약제학적 조성물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 제조한 지 1주 미만밖에 되지 않은 것이며, 해당 1주 미만 동안의 온도는 주위 온도를 초과하지 않았던 것인 약제학적 조성물.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 라사길린을 유리 염기로서 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 10

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 라사길린의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하되, 해당 염은 라사길린 시트레이트인 것인 약제학적 조성물.

청구항 11

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 고형 약제학적 조성물인 것인 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 정제 형태(tablet form)인 것인 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 코어와 코팅을 구비하되, 상기 정제의 코어는 유리 염기로서의 소정량의 라사길린, 시트르산 및 만니톨을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 정제의 코어에서, 만니톨 대 시트르산의 중량비가 45 대 1 내지 10 대 1 사이인 것인 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 정제의 코어에서, 만니톨 대 시트르산의 중량비가 30 대 1 내지 25 대 1 사이인 것인 약제학적 조성물.

청구항 16

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 코어와 코팅을 구비하되, 상기 정제의 코어는, 상기 정제의 코어의 중량에 대해서, 소정량의 라사길린과 시트르산, 약 59.9중량%의 만니톨, 약 0.53중량%의 에어로실, 약 6.6중량%의 전분 NF, 약 26.3중량%의 전산화 전분, 약 2.0중량%의 스테아르산 및 약 2.0중량%의 텔크를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 정제의 코어는, 소정량의 라사길린과 시트르산, 45.5mg의 만니톨, 0.4mg의 에어로실, 5.0mg의 전분 NF, 20.0mg의 전산화 전분, 1.5mg의 스테아르산, 1.5mg의 텔크를 포함하고, 상기 정제의 코팅은 2개의 코팅층을 포함하되, 해당 2개의 코팅층 중 내층은 3.5mg의 하이프로멜로스를 포함하고, 상기 2개의 코팅층 중 외층은 4.0mg의 메타크릴산 에틸 아크릴레이트 공중합체, 0.8mg의 트라이에틸 시트레이트 및 1.9mg의 텔크 초미세분(talc extra fine)를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 18

제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코어 내의 라사길린의 양은 0.5mg인 것인 약제학적 조성물.

청구항 19

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 코어와 코팅을 구비하되, 상기 정제의 코어는, 상기 정제의 코어의 중량에 대해서, 소정량의 라사길린과 시트르산, 약 59.2중량%의 만니톨, 약 0.53중량%의 에어로실, 약 6.6중량%의 전분 NF, 약 26.3중량%의 전산화 전분, 약 2.0중량%의 스테아르산 및 약 2.0중량%의 탭크를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 정제의 코어는 소정량의 라사길린 및 시트르산, 45.0mg의 만니톨, 0.4mg의 에어로실, 5.0mg의 전분 NF, 20.0mg의 전산화 전분, 1.5mg의 스테아르산, 1.5mg의 탭크를 포함하고, 상기 정제의 코팅은 2개의 코팅층을 포함하되, 상기 2개의 코팅층 중 내층은 3.5mg의 하이프로멜로스를 포함하고, 상기 2개의 코팅층 중 외층은 4.0mg의 메타크릴산 에틸 아크릴레이트 공중합체, 0.8mg의 트라이에틸 시트레이트 및 1.9mg의 탭크 초미세분을 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 21

제12항 내지 제15항, 제19항 및 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코어 내의 라사길린의 양이 1.0mg인 것인 약제학적 조성물.

청구항 22

제6항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, HPLC법에 의한 결정에 의거해서, 라사길린의 양에 대해서 상기 약제학적 조성물 중에 약 1.0중량% 이하의 라사길린 시트라마이드 또는 그의 염이 있는 것인 약제학적 조성물.

청구항 23

제6항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, HPLC법에 의한 결정에 의거해서, 라사길린의 양에 대해서 상기 약제학적 조성물 중에 약 1.0중량% 이하의 R(+)-N-메틸-프로파길-아미노인단 또는 그의 염이 있는 것인 약제학적 조성물.

청구항 24

라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법으로서,

- a) 라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 배취(batch)를 획득하는 단계;
- b) 적절한 장치에 의해 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 존재에 대해 상기 배취를 분석하는 단계; 및
- c) 상기 배취가 라사길린의 양에 대해서 약 0.5중량% 미만의 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 지니는 것으로 결정된 경우에만 상기 배취로부터 상기 약제학적 조성물을 제조하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 25

라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 포장된(packaged) 약제학적 조성물을 제조하는 방법으로서,

- a) 라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물을 획득하는 단계;
- b) 적절한 장치에 의해 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 존재에 대해 상기 약제학적 조성물을 분석하는 단계; 및
- c) R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 양이 라사길린의 양에 대해서 약 0.5중량% 이하인 경우에만 상기 약제학적 조성물을 포장하는 단계를 포함하는, 포장된 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 26

라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물의 승인된 배취(validated batch)를 배포하는(distributing) 방법으로서,

- a) 상기 약제학적 조성물의 배취를 획득하는 단계;
- b) 상기 배취의 샘플에 대해 안정성 테스트를 수행하는 단계;
- c) 안정성 테스트 후 적절한 장치에 의해 상기 배취의 샘플 중의 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 총량을 결정하는 단계;
- d) 안정성 테스트 후의 상기 배취의 샘플이 라사길린의 양에 대해서 약 1.0중량% 이하의 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 지니는 것으로 결정된 경우에만 상기 배취를 배포용으로 승인하는 단계; 및
- e) 상기 승인된 배취를 배포하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물의 승인된 배취의 배포 방법.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 라사길린 유리 염기를 포함하는 것인 방법.

청구항 28

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 라사길린 시트레이트를 포함하는 것인 방법.

청구항 29

라사길린 또는 라사길린의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물 중에서 미량(trace amount)의 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 검출하기 위한 표준 시료로서 사용하기 위한 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단.

청구항 30

환자의 파킨슨병을 치료하는 방법으로서, 상기 환자의 파킨슨을 치료하는데 유효한 양의 제6항 내지 제23항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 파킨슨병의 치료 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2011년 10월 10일자로 출원된 미국 특허 가출원 제61/545,422호의 우선권을 주장하며, 이 기초출원의 내용은 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0002] 본 출원 전체에 걸쳐서 각종 간행물, 특허 공개 공보 및 특허 공보가 인용되어 있다. 이들 문헌의 개시 내용은 본 발명이 속하는 기술 분야의 상황을 더욱 충분히 기술하기 위하여 그들의 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.

배경기술

[0003] 미국 특허 제5,532,415호, 제5,387,612호, 제5,453,446호, 제5,457,133호, 제5,599,991호, 제5,744,500호, 제5,891,923호, 제5,668,181호, 제5,576,353호, 제5,519,061호, 제5,786,390호, 제6,316,504호, 제6,630,514호, 제7,750,051호 및 제7,855,233호는 라사길린으로서도 알려져 있는 R(+)-N-프로파길-1-아미노인단("R-PAI") 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 개시하고 있다. 이들 미국 특허는 또한, 라사길린이 효소인 모노아민 옥시다제("MAO-B")의 B-형태의 선택적 저해제이고, 파킨슨병 및 뇌에서의 MAO-B의 저해에 의한 기타 각종 병태를 치료하는데 유용하다는 것을 개시하고 있다.

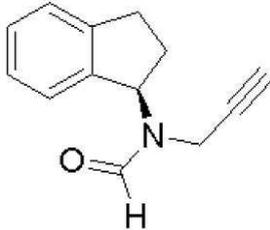
[0004] 미국 특허 제6,126,968호, 제7,572,834호 및 제7,598,420호, 미국 특허 출원 제12/283,022호 및 제12/283,107호, 그리고 PCT 공개 제WO 95/11016호 및 제WO 2006/014973호(참조로 본 명세서에 포함됨)는 라사길린을 포함하는 약제학적 조성물들 및 그들의 제조방법을 개시하고 있다.

[0005] 아질렉트(AZILECT)(등록상표)는 초기 단일요법으로서 그리고 레보도파(levodopa)에 대한 보조요법으로서 특별성

파킨슨병의 증상 및 증후군의 치료를 위해 권고되는 상업적으로 입수가 가능한 라사길린 메실레이트 중간생성물 방출 제형이다. 라사길린의 현재 시판되는 제형(아질렉트(Azilect)(등록상표))은 신속하게 흡수되어, 대략 1시간에 최대 혈장 농도(t_{max})에 도달한다. 라사길린의 절대 생체 이용률(absolute bioavailability)은 약 36%이다 (AZILECT[®] Product Label, May 2006).

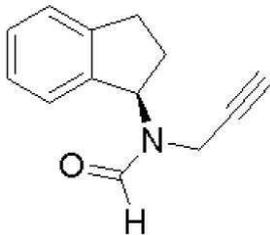
발명의 내용

[0006] 본 발명은 하기 구조를 갖는 단리된 화합물을 제공한다:



[0007]

[0008] 본 발명은 또한 하기 구조를 갖는 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다:



[0009]

[0010] 여기서, 상기 조성물은 라사길린 또는 그의 염이 없는(free) 것이다.

[0011] 본 발명은 또한 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은,

- [0012] a) 30°C 미만의 온도에서 제1 용매 중에서 R-(+)-N-프로파길-1-아미노인단을 폼산(formic acid)과 혼합하는 단계;
- [0013] b) 제1 용매를 증발시켜 오일을 얻는 단계;
- [0014] c) 오일을 제2 용매 중에 용해시켜 용액을 형성하는 단계; 및
- [0015] d) 용액으로부터 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 단리시켜 획득하는 단계를 포함한다.

[0016] 본 발명은 또한 라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 시트르산, R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단, 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하되, 여기서 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단은, HPLC법에 의한 결정에 의거해서, 라사길린의 양에 대해서 약 0.04중량%보다 많은 양으로 약제학적 조성물 중에 존재한다.

[0017] 본 발명은 정제 형태(tablet form)의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 제공한다.

[0018] 본 발명은 또 라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은,

- [0019] a) 라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 배취(batch)를 획득하는 단계;
- [0020] b) 적절한 장치에 의해 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 존재에 대해 배취를 분석하는 단계; 및
- [0021] c) 배취가 라사길린의 양에 대해서 약 0.5중량% 미만의 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 지니는 것으로 결정된 경우에만 배취로부터 약제학적 조성물을 제조하는 단계를 포함한다.

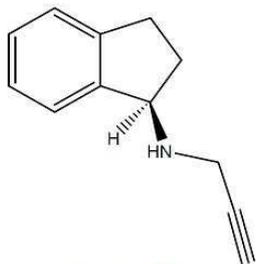
[0022] 본 발명은 또한 라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 포장된(packaged) 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은,

- [0023] a) 라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물을 획득하는 단계;

- [0024] b) 적절한 장치에 의해 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 존재에 대해 약제학적 조성물을 분석하는 단계; 및
- [0025] c) R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 양이 라사길린의 양에 대해서 약 0.5중량% 이하인 경우에만 약제학적 조성물을 포장하는 단계를 포함한다.
- [0026] 본 발명은 또한 라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물의 검증 혹은 승인된 배취(validated batch)를 배포하는(distributing) 방법을 제공하되, 해당 방법은,
- [0027] a) 약제학적 조성물의 배취를 획득하는 단계;
- [0028] b) 배취의 샘플에 대해 안정성 테스트를 수행하는 단계;
- [0029] c) 안정성 테스트 후 적절한 장치에 의해 배취의 샘플 중의 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 총량을 결정하는 단계;
- [0030] d) 안정성 테스트 후의 배취의 샘플이 라사길린의 양에 대해서 약 1.0중량% 이하의 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 지니는 것으로 결정된 경우에만 배취를 배포용으로 승인하는 단계; 및
- [0031] e) 승인된 배취를 배포하는 단계를 포함한다.
- [0032] 본 발명은 또한 라사길린 또는 라사길린의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물 중에서 미량(trace amount)의 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 검출하기 위한 표준 시료로서 사용하기 위한 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 제공한다.
- [0033] 본 발명은 또한 환자의 파킨슨을 치료하는데 유효한 양의 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 파킨슨병을 치료하는 방법을 제공한다.

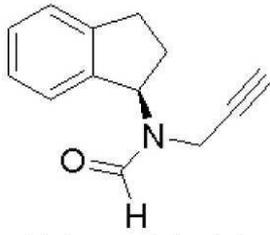
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 라사길린으로서도 알려져 있는 R(+)-N-프로파길-1-아미노인단("R-PAI")은 이하의 화학 구조를 지니는 소분자이다:



라사길린

- [0035]
- [0036] 라사길린은 효소인 모노아민 옥시다제("MAO-B")의 B-형태의 선택적 저해제이고, 파킨슨병 및 뇌에서의 MAO-B의 저해에 의한 기타 각종 병태를 치료하는데 유용한 것으로 보고되어 있다.
- [0037] 라사길린의 약제학적으로 허용가능한 염인 라사길린 시트레이트, 및 그의 제조방법은, 미국 특허 제7,855,233호에 기재되어 있으며, 이들 특허 문헌의 전체 내용은 참조로 본 명세서에 포함된다.
- [0038] 결정성 라사길린 및 그의 제조방법은, 미국 특허 제7,750,051호 및 제7,968,749호에 기재되어 있으며, 이 특허 문헌의 전체 내용은 참조로 본 명세서에 포함된다.
- [0039] 자연 방출형 라사길린 제형은 미국 특허 출원 공개 공보 제2009/0181086호, 제2010/0189790호, 제2010/0189788호, 제2010/0189787호 및 제2010/0189791호에 기재되어 있으며, 이들 특허 문헌의 각각의 전체 내용은 참조로 본 명세서에 포함된다.
- [0040] 라사길린 약물 물질 혹은 약물 제품이 소정의 극한 조건, 예컨대, 고온에 노출된 경우, 불순물이 형성되는 것으로 판명되어 있었다. 이 불순물은 이하의 구조를 지니는 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단인 것으로 확인되었다:



R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단

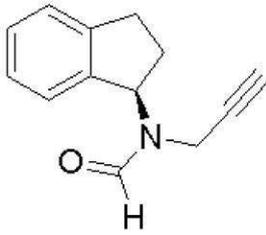
[0041]

[0042]

라사길린 시트라마이드 및 R(+)-N-메틸-프로파길-아미노인단 등과 같은, 라사길린 제형 중의 기타 불순물은 회피되어야만 한다.

[0043]

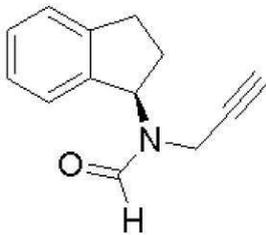
본 발명은 하기 구조를 갖는 단리된 화합물을 제공한다:



[0044]

[0045]

본 발명은 또한 하기 구조를 갖는 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다:



[0046]

[0047]

여기서, 상기 조성물은 라사길린 또는 그의 염이 없는 것이다.

[0048]

본 발명은 또한 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은,

[0049]

a) 30°C 미만의 온도에서 제1 용매 중에서 R(+)-N-프로파길-1-아미노인단을 폼산(formic acid)과 혼합하는 단계;

[0050]

b) 제1 용매를 증발시켜 오일을 얻는 단계;

[0051]

c) 오일을 제2 용매 중에 용해시켜 용액을 형성하는 단계; 및

[0052]

d) 용액으로부터 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 단리시켜 획득하는 단계를 포함한다.

[0053]

상기 방법의 일 실시형태에 있어서, 제1 용매는 무수 아세트산이다.

[0054]

상기 방법의 다른 실시형태에 있어서, 제2 용매는 에틸 아세테이트이다.

[0055]

본 발명은 또한 라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 시트르산, R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하되, 여기서 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단은, HPLC법에 의한 결정에 의거해서, 라사길린의 양에 대해서 약 0.04중량%보다 많은 양으로 약제학적 조성물 중에 존재한다.

[0056]

약제학적 조성물의 일 실시형태에 있어서, R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 양은, HPLC법에 의한 결정에 의거해서, 라사길린의 양에 대해서 약 0.5중량% 이하이다.

[0057]

약제학적 조성물의 다른 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 제조한 지 1주 미만밖에 되지 않은 것이며, 1주 미만 동안의 온도는 주위 온도를 초과하지 않았다.

[0058]

약제학적 조성물의 또 다른 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 라사길린을 유리 염기로서 포함한다.

- [0059] 약제학적 조성물의 또 다른 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 라사길린의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하되, 해당 염은 라사길린 시트레이트이다.
- [0060] 약제학적 조성물의 또 다른 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 고형 약제학적 조성물이다.
- [0061] 약제학적 조성물의 또 다른 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 정제 형태이다.
- [0062] 정제 형태의 약제학적 조성물의 일 실시형태에 있어서, 정제는 코어와 코팅을 구비하되, 정제의 코어는 유리 염 기로서의 소정량의 라사길린, 시트르산 및 만니톨을 포함한다.
- [0063] 정제 형태의 약제학적 조성물의 다른 실시형태에 있어서, 정제의 코어에서, 만니톨 대 시트르산의 중량비는 45 대 1 내지 10 대 1 사이이다.
- [0064] 정제 형태의 약제학적 조성물의 또 다른 실시형태에 있어서, 정제의 코어에서, 만니톨 대 시트르산의 중량비는 30 대 1 내지 25 대 1 사이이다.
- [0065] 정제 형태의 약제학적 조성물의 또 다른 실시형태에 있어서, 정제는 코어와 코팅을 구비하되, 정제의 코어는, 정제의 코어의 중량에 대해서, 소정량의 라사길린과 시트르산, 약 59.9중량%의 만니톨, 약 0.53중량%의 에어로실, 약 6.6중량%의 전분 NF, 약 26.3중량%의 전호화 전분, 약 2.0중량%의 스테아르산 및 약 2.0중량%의 텔크를 포함한다.
- [0066] 정제 형태의 약제학적 조성물의 또 다른 실시형태에 있어서, 정제의 코어는, 소정량의 라사길린과 시트르산, 45.5mg의 만니톨, 0.4mg의 에어로실, 5.0mg의 전분 NF, 20.0mg의 전호화 전분, 1.5mg의 스테아르산, 1.5mg의 텔크를 포함하고, 정제의 코팅은 2개의 코팅층을 포함하되, 해당 2개의 코팅층 중 내층은 3.5mg의 하이프로멜로스 를 포함하고, 2개의 코팅층 중 외층은 4.0mg의 메타크릴산 에틸 아크릴레이트 공중합체, 0.8mg의 트라이에틸 시트레이트 및 1.9mg의 텔크 초미세분(talc extra fine)를 포함한다.
- [0067] 정제 형태의 약제학적 조성물의 또 다른 실시형태에 있어서, 코어 내의 라사길린의 양은 0.5mg이다.
- [0068] 정제 형태의 약제학적 조성물의 또 다른 실시형태에 있어서, 정제는 코어와 코팅을 구비하되, 정제의 코어는, 정제의 코어의 중량에 대해서, 소정량의 라사길린과 시트르산, 약 59.2중량%의 만니톨, 약 0.53중량%의 에어로실, 약 6.6중량%의 전분 NF, 약 26.3중량%의 전호화 전분, 약 2.0중량%의 스테아르산 및 약 2.0중량%의 텔크를 포함한다.
- [0069] 정제 형태의 약제학적 조성물의 또 다른 실시형태에 있어서, 정제의 코어는 소정량의 라사길린 및 시트르산, 45.0mg의 만니톨, 0.4mg의 에어로실, 5.0mg의 전분 NF, 20.0mg의 전호화 전분, 1.5mg의 스테아르산, 1.5mg의 텔크를 포함하고, 정제의 코팅은 2개의 코팅층을 포함하되, 2개의 코팅층 중 내층은 3.5mg의 하이프로멜로스를 포함하고, 2개의 코팅층 중 외층은 4.0mg의 메타크릴산 에틸 아크릴레이트 공중합체, 0.8mg의 트라이에틸 시트레이트 및 1.9mg의 텔크 초미세분을 포함한다.
- [0070] 정제 형태의 약제학적 조성물의 또 다른 실시형태에 있어서, 코어 내의 라사길린의 양은 1.0mg이다.
- [0071] 약제학적 조성물의 또 다른 실시형태에 있어서, HPLC법에 의한 결정에 의거해서, 라사길린의 양에 대해서 약제학적 조성물 중에 약 1.0중량% 이하의 라사길린 시트라마이드 또는 그의 염이 있다.
- [0072] 약제학적 조성물의 또 다른 실시형태에 있어서, HPLC법에 의한 결정에 의거해서, 라사길린의 양에 대해서 약제학적 조성물 중에 약 1.0중량% 이하의 R(+)-N-메틸-프로파길-아미노인단 또는 그의 염이 있다.
- [0073] 본 발명은 또한 라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은,
- [0074] a) 라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 배취를 획득하는 단계;
- [0075] b) 적절한 장치에 의해 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 존재에 대해 배취를 분석하는 단계; 및
- [0076] c) 배취가 라사길린의 양에 대해서 약 0.5중량% 미만의 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 지니는 것으로 결정된 경우에만 배취로부터 약제학적 조성물을 제조하는 단계를 포함한다.
- [0077] 본 발명은 또한 라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 포장된 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공하되, 해당 방법은,

- [0078] a) 라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 약제학적 조성물을 획득하는 단계;
- [0079] b) 적절한 장치에 의해 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 존재에 대해 약제학적 조성물을 분석하는 단계; 및
- [0080] c) R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 양이 라사길린의 양에 대해서 약 0.5중량% 이하인 경우에만 약제학적 조성물을 포장하는 단계를 포함한다.
- [0081] 본 발명은 또한 라사길린 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물의 승인된 배치를 배포하는 방법을 제공하되, 해당 방법은,
- [0082] a) 약제학적 조성물의 배치를 획득하는 단계;
- [0083] b) 배치의 샘플에 대해 안정성 테스트를 수행하는 단계;
- [0084] c) 안정성 테스트 후 적절한 장치에 의해 배치의 샘플 중의 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 총량을 결정하는 단계;
- [0085] d) 안정성 테스트 후의 배치의 샘플이 라사길린의 양에 대해서 약 1.0중량% 이하의 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 지니는 것으로 결정된 경우에만 배치를 배포용으로 승인하는 단계; 및
- [0086] e) 승인된 배치를 배포하는 단계를 포함한다.
- [0087] 본 명세서에 개시된 방법들 중의 하나의 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 라사길린 유리 염기를 포함한다.
- [0088] 본 명세서에 개시된 방법들 중의 다른 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 라사길린 시트레이트를 포함한다.
- [0089] 본 발명은 또한 라사길린 또는 라사길린의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물 중에서 미량의 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 검출하기 위한 표준 시료로서 사용하기 위한 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 포함한다.
- [0090] 본 발명은 또한 환자의 파킨슨을 치료하는데 유효한 양의 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 파킨슨병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0091] 본 명세서에 개시된 모든 실시형태는, 달리 특정되지 않는 한, 본 발명의 다른 실시형태와 조합될 수 있다.
- [0092] 본 명세서에 개시된 임의의 범위란, 그 범위 내의 모든 1/100, 1/10 및 정수 단위량이 본 발명의 부분으로서 구체적으로 개시되는 것을 의미한다. 이와 같이 해서, 예를 들어, 0.01mg 내지 50mg이란, 0.02, 0.03 ... 0.09; 0.1, 0.2 ... 0.9; 및 1, 2 ... 49mg 단위량이 본 발명의 실시형태로서 포함된다.
- [0093] 본 발명의 화합물의 구조는 비대칭 탄소 원자를 포함하며, 따라서 이 화합물은 라세미체, 라세미 혼합물 및 단리된 단일 거울상이성질체로서 생기는 것에 유의할 필요가 있다. 이들 화합물의 이러한 모든 이성질체 형태는 본 명세서에 명시적으로 포함된다. 각 입체 탄소는 R 또는 S 배치형태일 수 있다. 따라서, 이러한 비대칭으로부터 생기는 이성질체(예컨대, 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체)는, 달리 표시되지 않는 한, 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 이성질체는 고전적인 분리 수법으로부터 그리고 입체화학적으로 제어된 합성, 예컨대, 문헌["Enantiomers, Racemates and Resolutions", J. Jacques, A. Collet and S. Wilen, Pub. John Wiley & Sons, NY, 1981]에 기재된 것들에 의해 실질적으로 순수한 형태로 얻어질 수 있다. 예를 들어, 분해(resolution)는 카이럴 칼럼 상에서의 분취 크로마토그래피에 의해 수행될 수 있다.
- [0094] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 화합물에서 발견되는 원자들의 모든 동위원소를 포함하도록 의도된다. 동위원소는 원자번호는 동일하지만 질량수가 상이한 원자들을 포함한다. 일반적인 예로서 제한없이, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 이중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 C-13 및 C-14를 포함한다.
- [0095] 본 출원 전체를 통해서 구조 중의 탄소의 임의의 표기는, 추가의 표기 없이 이용될 경우, 탄소의 모든 동위원소, 예컨대, ¹²C, ¹³C 또는 ¹⁴C를 나타내는 것으로 의도되는 것임에 유의할 필요가 있다. 또한, ¹³C 또는 ¹⁴C를 함유하는 임의의 화합물은 구체적으로 본 명세서에 개시된 화합물들 중 어느 하나의 구조를 지닐 수 있다.
- [0096] 또, 본 출원 전체를 통해서 구조 중의 수소의 임의의 표기는, 추가의 표기 없이 이용될 경우, 수소의 모든 동위원소, 예컨대, ¹H, ²H 또는 ³H를 나타내는 것으로 의도되는 것임에 유의할 필요가 있다. 또한, ²H 또는 ³H를 함유하는 임의의 화합물은 구체적으로 본 명세서에 개시된 화합물들 중 어느 하나의 구조를 지닐 수 있다.

- [0097] 동위원소-표지된 화합물은, 일반적으로, 당업자에게 공지된 통상의 수법에 의해, 또는 이용되는 표지되지 않은 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 이용해서 본 명세서에 개시된 실시예에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0098] 화합물의 특징이란, 화합물이 1H 핵 자기 분광, 질량 분광, 적외선, 자외선 혹은 형광 분광측정, 기체 크로마토그래피, 박막 크로마토그래피, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 원소 분석, 에임스 테스트(Ames test), 용해, 안정성, 및 분석법에 의해 결정될 수 있는 기타 임의의 품질에 의해 결정되는 바와 같은, 예컨대, 피크 혹은 체류 시간을 나타내는 품질이라면 어떠한 것이라도 지칭한다. 일단 화합물의 특징이 알려지면, 그 정보는 예를 들어 샘플 내 화합물의 존재에 대한 선별 혹은 테스트에 이용될 수 있다. 샘플 내에 존재하는 화합물의 양 혹은 중량 퍼센트는 적절한 장치, 예를 들어, HPLC에 의해 결정될 수 있다.
- [0099] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 라사길린의 "약제학적으로 허용가능한 염"으로는 시트레이트, 탄네이트, 말레이트, 메실레이트, 말레이트, 푸마레이트, 타르타레이트, 에실레이트, p-톨루엔설포네이트, 벤조에이트, 아세테이트, 포스페이트 및 설페이트 염을 포함한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 산 부가염의 제조를 위하여, 유리 염기는 종래의 방법에 의해 적절한 용매의 존재 중에 바람직한 산과 반응될 수 있다.
- [0100] 라사길린은 또한 그의 유리 염기 형태로 이용될 수도 있다. 라사길린 유리 염기의 제조 방법은 미국 특허 제 7,750,051호 및 제7,968,749호에 기술되어 있으며, 이들 특허문헌은 참조로 본 명세서에 포함된다.
- [0101] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "약물 물질"이란, 질환의 진단, 치유, 경감, 치료 혹은 예방에 있어서 약리학적 활성 또는 기타 직접적인 효과를 제공하거나, 인간 혹은 동물의 신체의 구조 혹은 임의의 기능에 영향을 미치는, 약물 제품 내 활성 성분을 지칭한다.
- [0102] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "약물 제품"이란 약물 물질뿐만 아니라 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 완성된 투약 형태를 지칭한다.
- [0103] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "단리된" 화합물은 단리의 적극적인 행위를 수반하는 조질의 반응 혼합물로부터 단리된 화합물을 지칭한다. 단리의 작용은 반드시 일부 불순물을 지니는 조질의 반응 혼합물의 기타 알려진 성분, 미지의 부수적인 생성물 및 남아 있도록 허용된 조질의 반응 혼합물의 기타 알려진 성분의 잔류량으로부터 화합물을 분리하는 것을 포함한다. 정제(purification)는 단리의 적극적인 행위의 일례이다.
- [0104] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 화학적 엔티티(chemical entity)가 "없는"(free) 조성물이란, 조성물이, 적어도 있다면, 해당 조성물로부터 화학적 엔티티를 분리함으로써 해당 조성물을 정제시키도록 의도된 적극적인 행위에 따라 피할 수 없는 화학적 엔티티의 양을 포함하는 것을 의미한다. 라사길린 또는 그의 염이 "없는" 조성물이란, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 존재한다면, 라사길린 또는 그의 염이 중량에 기반한 R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 양에 관하여 최소의 성분인 것을 의미한다.
- [0105] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "안정성 테스트"란 약물 제품이 그의 표시된 보존 수명에 걸쳐서 분해되는(degrade)지의 여부, 그리고 어느 정도로 진행되는지를 알기 위하여 특정 시간 간격 및 각종 환경 조건(예컨대, 온도 및 습도)에서 수행되는 테스트를 지칭한다. 이 테스트의 특정 조건 및 시간은, 약물 제품이 그의 보존 수명에 걸쳐서 집할 것으로 예상되는 조건을 가속시키는 것이다. 예를 들어, 완성된 약제의 안정성 테스트의 상세한 요건은 21 C.F.R § 211.166에 성문화되어 있고, 그의 전체 함량은 본 명세서에 참조로 병합된다.
- [0106] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "제조한 지 X주밖에 되지 않은" 약제학적 조성물이란, 해당 약제학적 조성물이 제조된 이래로, 소정 기간, 이 경우에, 1주를 지칭한다.
- [0107] 샘플 중 화합물의 존재에 대한 선별 혹은 테스트에 이용되는 분석법을 위한 "검출 한계"는, 샘플 중 화합물이 분석법, 예컨대, HPLC, MS, NMR 또는 FT-IR법에 의해 검출될 수 없는 조건 하의 임계치이다.
- [0108] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "주위 온도"란 약 20°C 내지 약 30°C의 온도를 지칭한다.
- [0109] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 측정가능한 수치의 맥락에서의 "약"이란 측정에 이용되는 분석방법의 표준 오차 내의 수치를 의미한다.
- [0110] 용량 단위는 단일 화합물 또는 그의 화합물들의 혼합물을 포함할 수 있다. 용량 단위는 경구 투약 형태, 예컨대, 정제, 캡슐, 환제, 분말 또는 과립으로 제조될 수 있다.
- [0111] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한" 담체 혹은 부형제는 합리적인 유익/유해비에 상

응하는 과도한 부작용(독성, 자극 및 알레르기 반응) 없이 인간 및/또는 동물에 사용하기에 적합한 것이다.

[0112] 경구 투약 형태를 조제하는데 이용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 담체 및 부형제의 구체예는, 예컨대, 미국 특허 제6,126,968호(발명자: Peskin et al., 공고일: 2000년 10월 3일)에 기술되어 있다. 본 발명에 유용한 투약 형태를 제조하는 수법 및 조성물은 이하의 문헌들에 기술되어 있다: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

[0113] 정제는 적절한 결합제, 윤활제, 붕해제, 착색제, 풍미제, 유동 유도제, 용융제, 안정제, 가용화제, 산화방지제, 완충제, 킬레이트제, 충전제 및 가소제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐제의 투약 단위 형태에서 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 젤라틴, 한천, 전분, 메틸 셀룰로스, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 솔비톨 등과 같은 경구용으로 비독성이면서 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체와 조합될 수 있다. 적합한 결합제로는 전분, 젤라틴, 천연당, 예컨대, 옥수수 전분, 천연 및 합성 검, 예컨대, 아카시아, 트래거캔스 (tragacanth) 또는 알긴산 나트륨, 포비돈, 카복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글라이콜, 왁스 등을 포함한다. 황산화제로는 아스코르브산, 푸말산, 시트르산, 말산, 갈산 및 이들의 염 및 에스터, 뷰틸화 하이드록시아니솔, 에디트산을 포함한다. 이들 투약 형태에 이용되는 윤활제로는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 텔크 등을 들 수 있다. 붕해제로는 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 검, 크로스카멜로스 나트륨(croscarmellose sodium), 나트륨 전분 글라이콜레이트 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 적절한 가소제로는 트라이아세틴, 트라이에틸 시트레이트, 다이부틸 세바케이트, 폴리에틸렌 글라이콜 등을 포함한다.

[0114] 본 발명은 이하의 실험 상세를 참조하면 더욱 잘 이해될 것이지만, 당업자라면 기술된 특정 실험은 이후에 첨부된 특허청구범위에서 더욱 충분히 설명되는 바와 같은 본 발명의 예시에 불과하다는 것을 용이하게 이해할 것이다.

[0115] 실험 상세:

[0116] 실시예 1: R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단의 제조



[0117]

[0118] 라사길린 염기(R-(+)-N-프로파길-1-아미노인단) 15.4g(0.09몰)을 무수 아세트산(11.4ml, 0.12몰)과 폼산(5.7ml, 0.15몰)의 혼합물에 냉각 중에 15분에 걸쳐서 조금씩 교반 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 0 내지 5℃에서 ½시간 동안 이어서 실온에서 20시간 동안 교반하였다.

[0119] 반응 혼합물을 진공 하에 건조 상태로 증발시켰다. 잔류 오일을 에틸아세테이트에 용해시키고, 크로마토그래피 칼럼으로 옹겼다.

[0120] 크로마토그래피 단리: 칼럼 120.0g, 이동상 EtOAc:헥산 30:70.

[0121] R(+)-N-폼일-프로파길-아미노인단을 수용하고 있는 크로마토그래피 칼럼으로부터의 단리된 분획을 증발시켰다. 이 잔류물(오일 15.2g)을 250ml의 EtOAc에 용해시키고, 물, 10% NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기 용액을

Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물(오일)을 고진공(2mbar) 하에 건조시켰다.

[0122] 수득량 - 황색 오일 12.0g.

[0123] 실시예 2: 라세미 N-폼일-N-프로파길-1-아미노인단의 제조

[0124] 라세미 PAI 염기(rac. N-프로파길-1-아미노인단) 15.4g(0.09몰)을 무수 아세트산(11.4ml, 0.12몰)과 폼산(5.7 ml, 0.15몰)의 혼합물에 냉각 중에 15분에 걸쳐서 조금씩 교반 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 0 내지 5°C에서 ½시간 동안 이어서 실온에서 20시간 동안 교반하였다.

[0125] 반응 혼합물을 진공 하에 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트에 용해시키고, 크로마토그래피 칼럼으로 옮겼다.

[0126] 크로마토그래피 단리: 칼럼 120.0g, 이동상 EtOAc:헥산 30:70.

[0127] 라세미 N-폼일-프로파길-1-아미노인단을 수용하고 있는 크로마토그래피 칼럼으로부터의 단리된 분획을 증발시켜, 고체 생성물을 얻었다. 이 고체 생성물을 진공 하 일정 중량으로 건조시켰다.

[0128] 수득량 - 백색 고체 15.1g

[0129] **원소 분석:**

위소:	C, %	H, %	N, %	O, %
계산치	78.36	6.58	7.03	8.03
확인치	78.42	6.42	7.26	N.A.

[0130]

[0131] 크로마토그래피 정제:

[0132] 라세미 N-폼일-PAI(9.0g, 위에서 얻어진 것)는 100ml의 EtOAc 중에 용해시키고, 30ml의 실리카겔(0.06 내지 0.2 mm)을 첨가하고 용매를 건조 상태로 증발시켰다.

[0133] 크로마토그래피 단리: 칼럼 80.0g, 이동상 EtOAc:헥산 1:1.

[0134] 단리된 분획을 증발시켜, 고체 생성물을 얻었다. 이 고체 생성물을 진공 하 일정 중량으로 건조시켰다.

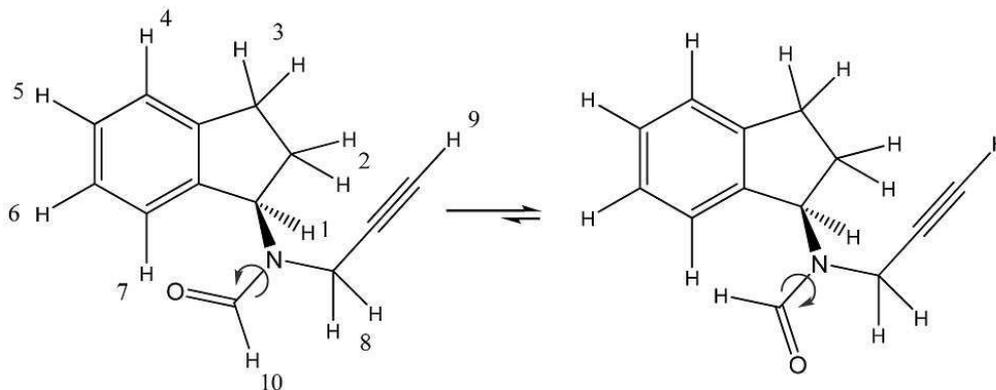
[0135] 수득량 - 백색 고체 8.7g, m.p. 68°C

[0136] **NMR 분광법**

[0137] CDCl₃ 중 R(+)-N-폼일-PAI의 ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 스펙트럼은 브루커(Bruker) 300 MHz NMR 기기 상에서 획득되었다.

[0138] NMR 피크 할당은 이하에 ¹H-NMR 스펙트럼에 대해서는 표 1에, 그리고 ¹³C-NMR 스펙트럼에 대해서 표 2에 기재되어 있다.

[0139] ¹H-NMR 이동의 귀속에 이용하기 위한 지정을 지니는 R(+)-N-폼일-PAI의 구조



[0140]

표 1

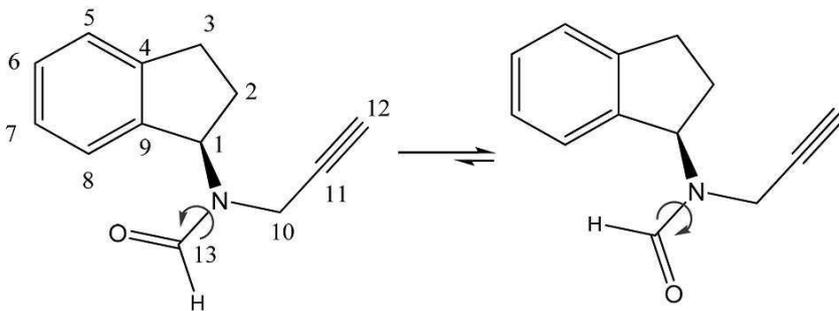
[0141]

CDCl ₃ 중 R(+)-N-폼일-PAI의 ¹ H-NMR 화학적 이동			
양성자	δ (ppm)	다중도 ¹	결합 상수 (J, Hz)
1 (1H)	회전이성질체 1, 5.23 (0.78H)	t	7.2
	회전이성질체 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)	회전이성질체 1, 3.58, 4.31 (0.78H)	dd	J ₁ =17.5, J ₂ = 2.5
	회전이성질체 2, 3.67, 3.88 (0.22H)		
9 (1H)	회전이성질체 1, 2.17 (0.78H)	t	J= 2.5
	회전이성질체 2, 2.28 (0.22H)		
10 (1H)	회전이성질체 1, 8.27 (0.78H)	s	-
	회전이성질체 2, 8.45 (0.22H)		

¹ s = 단일항; dd = 더블 이중항; t = 삼중항; m = 다중항

[0142]

¹³C-NMR 이동의 귀속에 이용하기 위한 지정을 지니는 R(+)-N-폼일-PAI의 구조



[0143]

표 2

[0144]

CDCl ₃ 중 R(+)-N-폼일-PAI의 ¹³ C-NMR 화학적 이동		
탄소	δ (ppm)	
	회전이성질체 1 (주생성물)	회전이성질체 2 (부생성물)
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

[0145]

FT-IR 스펙트럼

[0146]

R(+)-N-폼일-PAI의 FT-IR(ATR을 이용함) 스펙트럼은 써모 사이언티픽 니콜렛(Thermo Scientific Nicolet) 6700 FT-IR 장치를 이용해서 측정되었다. IR 스펙트럼은 1658 cm⁻¹에서의 카보닐 진동 및 2118 및 3228 cm⁻¹에서의 아세틸렌 진동의 전형적인 흡수 밴드를 보인다.

[0147]

질량 분광법(MS)

[0148]

R(+)-N-폼일-PAI의 질량 스펙트럼은 전기분무 양성 모드에서 작동하는 피니간(Finnigan) 400 4중극 저분해능 질

량 분광기 상에서 수행하였다.

[0149] 스펙트럼은 m/z 200 [MH⁺] 및 222 [M+Na]⁺에서 준-분자 이온을 보인다. 스펙트럼은 R(+)-N-폼일-PAI의 분자식과 일치하고 있다.

[0150] 실시예 3 - 라사길린 염기 약물 물질의 안정성 연구:

[0151] 라사길린 염기 약물 물질 및 지연 방출형 정제는 각종 조건 하에 안정성 테스트가 실시되었다. 라사길린 염기 약물 물질은 미국 특허 제7,968,749호의 실시예 1 내지 3에 기재된 절차에 따라서 제조되었다.

[0152] 3.1. 상승된 온도에서의 용융 라사길린 염기의 분해

[0153] 라사길린 염기의 관찰된 용점은 38 내지 41°C였으므로, 상승된 온도에서 액체 용융물로서 보인다. 이것이 용융상 중 78°C 내지 90°C에서 라사길린 염기의 분해 연구를 행하는 이유이다.

[0154] 라사길린 염기의 샘플들을 호박색 유리병에 도입하여, 마개로 막고, 광으로부터의 보호를 위하여 알루미늄박으로 덮었다. 불활성 분위기 하에 분해되도록 의도된 샘플들은 마개로 막기 전에 5분간 질소로 세척하였다.

[0155] 샘플들을 예열된 오븐 속에 넣고 78°C 및 90°C의 일정 온도에서 24, 72 또는 137시간 동안 유지하였다. 처리의 완료 후, 샘플들을 냉장시키고 분석하였다. 그 결과는 하기 표 3에 요약되어 있다.

표 3

[0156]

용융상 중 라사길린 염기 분해				
실험 번호	분위기	온도	시간	R(+)-N-폼일-PAI, 라사길린의 %
		°C	hr	
1	N ₂	78	24	N.D.
2	N ₂	78	72	N.D.
3	공기	78	24	0.14
4	공기	78	72	0.10
5	공기	90	24	0.08
6	공기	90	72	0.07
7	공기	90	137	0.07

N.D. - 검출되지 않음

[0157] 3.2. 용액 중 라사길린 염기의 분해

[0158] 3.2.1. T = 70 내지 78°C에서의 분해

[0159] 용액 중 라사길린 염기의 집중적인 분해 하에 R(+)-N-폼일-PAI의 형성을 연구하고 또한 70°C 이상의 온도에서 상이한 pH에서 유기 용매 및 수성 매질 중 라사길린 염기의 안전성을 평가하기 위하여 일련의 실험이 수행되었다.

[0160] 테스트되는 모든 용액 중 라사길린 염기의 초기 농도는 1 mg/ml였다. 용액은 테플론 마개로 막은 호박색 유리 병 속에서 대기 하에 오븐 속에서 열에 노출시키고, 광으로부터의 보호를 위하여 알루미늄박으로 덮었다. 처리의 완료 후, 샘플들은 2 내지 8°C로 냉장시키고 그 후 HPLC를 이용해서 분석되었다. 그 결과는 이하의 표 4에 요약되어 있다.

표 4

[0161]

대기, 농도 - 1mg 라사길린/ml 용액에서, 용액 중 라사길린 염기 분해				
실험 번호	용매	온도	시간	R(+)-N-폼일-PAI, 라사길린의 %
		°C	hrs	
1	황산 20%	RT	48	N.D.
2	과염소산 완충액, pH=2.5	70	93	N.D.
		78	168	N.D.
3	수중 시트르산, pH=3.6*	78	168	N.D.
4	아세트산염 완충액, pH=4.1	70	93	N.D.

5	인산염 완충액, pH=6.0	78	168	N.D.
		70	93	N.D.
		78	168	N.D.
6	물, pH-8	70	93	N.D.
		78	168	N.D.
7	에탄올	70	93	N.D.
		78	168	< 0.04
8	헵탄	70	93	N.D.
N.D. - 검출되지 않음; * - 과잉의 시트르산 중 라사길린 모노시트레이트				

- [0162] 3.2.2. T = 90℃에서의 수용액 중 분해
- [0163] 수용액 중 라사길린의 더 높은 분해를 얻기 위하여 추가의 일련의 분해 실험이 90℃에서 수행되었다.
- [0164] 이 일련의 실험을 위하여, 처리 시간은 1 내지 2주였고, 인산염-시트르산염 완충액(pH=2.6)과 인산염 완충액(pH=8.0)이 이용되었다.
- [0165] 모든 용액 중 라사길린 염기의 초기 농도는 1 mg/ml였다. 용액은 테플론 마개로 막은 호박색 유리병 속에서 대기 하에 오븐 속에서 열에 노출시키고, 광으로부터의 보호를 위하여 알루미늄박으로 덮었다.
- [0166] 샘플은 90℃로 예열된 오븐 속에 도입하고 이 온도에서 7 내지 14일 동안 유지되었다. 처리의 완료 후, 샘플들은 2 내지 8℃에서 냉장시키고 분석되었다. 그 결과는 이하의 표 5에 요약되어 있다.

표 5

[0167] 90℃, 대기, 농도 - 1mg 라사길린/ml 용액에서, 수용액 중 R(+)-N-폼일-PAI 형성

실험 번호	용매	시간	R(+)-N-폼일-PAI, 라사길린의 %
		주	
1	인산염-시트르산염 완충액, pH=2.6	1	0.17
		2	0.26
2	인산염-시트르산염 완충액 3.6	1	0.13
		2	0.11
3	아세트산염 완충액, pH=4.1	1	0.05
		2	N.D.
4	인산염 완충액, pH=6.0	1	0.07
		2	0.16
5	인산염 완충액, pH=8.0	1	0.22
		2	0.19

N.D. - 검출되지 않음

- [0168] 90℃에서, R(+)-N-폼일-PAI는 0.1면적% 이상의 라사길린의 수준에서 용액 중에서 발견되었다. R(+)-N-폼일-PAI는 낮은 pH에서 더 형성될 가능성이 많다. pH=4.1에서 R(+)-N-폼일-PAI의 형성속도는 가장 낮았는데, 이것은 이 용액에서 이용되는 아세트산염 완충액에 관련이 있을 수 있다.
- [0169] 3.2.3. 수용액 중 과산화물에 의한 산화
- [0170] 모든 산화 실험에서 라사길린 염기의 농도는 1 mg/ml였다.
- [0171] 아세트나이트릴은 수성 과산화물 중 고형 라사길린 염기의 신속하고도 완전한 용해를 위한 공-용매로서 이용되었다. 용액은 16 내지 20mg의 라사길린 염기 및 2 내지 3ml의 아세트나이트릴을 이용해서 호박색 유리 플라스크 속에 제조하였다. 이어서 과산화물과 물을 첨가하고; 고체의 완전한 용해는 진탕에 의해 달성되었다.
- [0172] 10분 내지 20시간(산화 시간) 동안 실온에서 유지 후, 용액을 이동상으로 희석시키고 HPLC에 의해 분석되었다. 그 결과는 하기 표 6에 요약되어 있다.

표 6

[0173]

실온에서 수용액 중 과산화수소에 의한 라사길린 염기 산화			
실험 번호	초기 과산화물 농도(%)	산화 시간	R(+)-N-폼일-PAI, 라사길린의 %
		시:분	
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. - 검출되지 않음			

[0174]

4. 습도 스트레스

[0175]

라사길린 염기는 7일 동안 실온에서 높은 습도(RH=100%)에 노출되었다. 습도 스트레스 후의 라사길린 염기의 샘플 및 초기 물질의 샘플(제로-타임 샘플)은 순도 검정을 위하여 분석되었다. 분석 결과는 R(+)-N-폼일-PAI가 검출되지 않은 것을 나타내었다.

[0176]

5. 논의

[0177]

데이터는, 라사길린 염기가 불활성 환경 하가 아니라 상승된 온도에 노출된 경우에 R(+)-N-폼일-PAI가 형성되는 것을 입증한다.

[0178]

데이터는 또한 라사길린 염기가 78°C까지의 온도에서 상이한 용액 중에 존재할 경우 R(+)-N-폼일-PAI가 검출되지 않는 것을 입증한다. 90°C에서, R(+)-N-폼일-PAI는 용액 중에서 발견되었고, R(+)-N-폼일-PAI는 낮은 pH에서 형성될 가능성이 더 많다.

[0179]

R(+)-N-폼일-PAI는 또한 라사길린 염기가 연장된 시간 동안 3%의 농도로 피옥사이드 등과 같은 산화제를 지닌 용액 중에서 혼합된 경우에 형성되는 것으로 판명되었다.

[0180]

또, R(+)-N-폼일-PAI는 고품질 라사길린 염기가 실온에서 연장된 시간 동안 높은 습도에 노출된 경우에 형성되지 않는 것으로 판명되었다.