



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК

(11) **121095**

(13) **C2**

C08B 37/16 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

C07H 15/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 03772	(72) Винахідник(и):	Антл Вінсент Д. (US), Лопес Альваро (PT), Монтейро Даніель (PT)
(22) Дата подання заявки:	21.10.2013	(73) Власник(и):	СІДЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ІНК., 11119 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.04.2020	(74) Представник:	Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/716,819, 61/871,234	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2010/0093663 A1, 15.04.2010 US 5569756 A, 29.10.1996 US 6153746 A, 28.11.2000 WO 2013/130666 A1, 06.09.2013 WO 2013/123254 A1, 22.08.2013 WO 2009/134347 A2, 05.11.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	22.10.2012, 28.08.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.10.2015, Бюл.№ 19		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.04.2020, Бюл.№ 7		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2013/065989, 21.10.2013		

(54) КОМПОЗИЦІЇ АЛКІЛОВАНОГО ЦИКЛОДЕКСТРИНУ І СПОСОБИ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується композицій сульфоалкільного ефіру циклодекстрину з низьким вмістом хлориду, а також до способів їх одержання і застосування.

UA 121095 C2

ПЕРЕХРЕСНІ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

[0001] Дана заявка просить пріоритет на підставі попередньої заявки на патент США 61/716819, поданої 22 жовтня 2012 р, і 61/871234, поданої 28 серпня 2013 р, зміст яких у всій повноті включено в даний опис за допомогою посилання.

5 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Область техніки

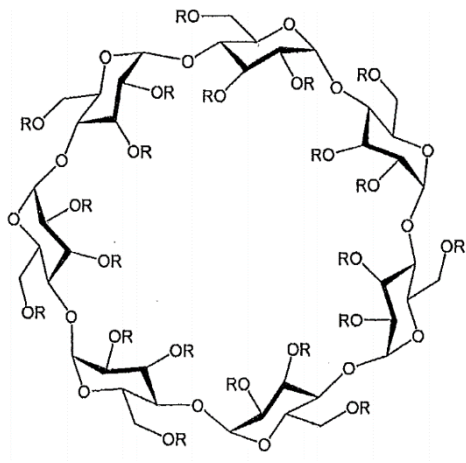
[0002] Даний винахід відноситься до композицій, що містять композиції алкілованого циклодекстрину з низьким вмістом хлориду, і способів їх одержання і застосування.

Рівень техніки

10 [0003] Розроблені гідрофобні, гідрофільні, полімеризовані, іонізовані, неіонізовані і численна кількість інших похідних циклодекстринів, які знаходять застосування в різних галузях промисловості. У цілому, дериватизацію циклодекстрину здійснюють за допомогою реакцій, у яких групи -ОН у положеннях 2-, 3- і/або 6- амілозних кілець циклодекстрину заміщають іншими групами. Замісники включають нейтральні, аніонні і/або катіонні функціональні групи.

15 [0004] Відомі похідні циклодекстринів, такі як алкіловані циклодекстрини, включають, але не обмежуються ними, сульфоалкільні ефіри циклодекстринів, алкільні ефіри циклодекстринів (наприклад, метилові, етилові і пропілові ефіри циклодекстринів), гідроксиалкільні циклодекстрини, тіоалкільні ефіри циклодекстринів, карбоксильовані циклодекстрини (наприклад, сукциніл-β-циклодекстрин, і тому подібні), сульфатовані циклодекстрини, і тому подібні. Також відомі алкіловані циклодекстрини, що містять більше одного виду функціональних груп, наприклад, сульфоалкільні ефіри-алкілі ефіри-циклодекстрини (див., наприклад, WO 2005/042584 і US 2009/0012042, кожна з яких у всій повноті включена в даний опис за допомогою посилання). Зокрема, алкіловані циклодекстрини, що містять 2-гідроксипропільні групи і/або сульфоалкільні ефірні групи використовують у фармацевтичних сполуках.

25 [0005] Сульфобутилефірне похідне β-циклодекстрину ("SBE-β-CD") було запущено у виробництво компанією Cydex Pharmaceuticals, Inc. у вигляді Captisol® (і Advasep®. Аніонний сульфобутилефірний замісник підвищує розчинність у воді і безпеку вихідного β-циклодекстрину, який може оборотно утворювати комплекси з активними фармацевтичними агентами, підвищуючи розчинність активних фармацевтичних агентів і, у деяких випадках, підвищувати стабільність активних фармацевтичних агентів у водяному розчині. Captisol® має хімічну структуру згідно з формулою X:



де R являє собою $(-H)_{21-n}$ або $((-CH_2)_4-SO_3^-Na^+)_n$, і n являє собою від 6 до 7,1.

35 [0006] Сульфоалкілефірні похідні циклодекстринів (такі як, Captisol®) одержують із використанням періодичних способів, описаних, наприклад, у патентах США №№ 5134127, 5376645 і 6153746, опис кожного з яких у всій повноті включено в даний опис за допомогою посилання.

40 [0007] Сульфоалкільні ефіри циклодекстринів і інші дериватизовані циклодекстрини можна також одержувати згідно зі способами, описаними в наступних патентах і опублікованих заявках на патенти: US 3426011, US 3453257, US 3,453,259, US 3459731, US 4638058, US 472706, US 5019562, US 5173481, US 5183809, US 5241059, US 5536826, US 5594125, US 5658894, US 5710268, US 5756484, US 5760015, US 5846954, US 6407079, US 7625878, US 7629331, US 7635773, US2009/0012042, JP 05001102 і WO 01/40316, а також у наступних непатентних публікаціях: Lammers et al., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 91:733 (1972); Staerke 23:167 (1971), Adam et al., J. Med. Chem. 45:1806 (2002), Qu et al., J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.

43:213 (2002), Tarver et al., Bioorg. Med. Chem. 10:1819 (2002), Fromming et al., Cyclodextrins in Pharmacy (Kluwer Academic Publishing, Dordrecht, 1994), Modified Cyclodextrins: Scaffolds i
 Templates for Supramolecular Chemistry (C.J. Easton et al. eds., Imperial College Press, London,
 UK, 1999), New Trends in Cyclodextrins and Derivatives (Dominique Duchene ed., Editions de Santé,
 5 Paris, FR, 1991), Comprehensive Supramolecular Chemistry 3 (Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY),
 повні описи яких включені в даний опис за допомогою посилання.

[0008] Домішки, що містяться в композиції алкілованого циклодекстрину, можуть скоротити
 строк придатності і ефективність композиції активного агента. Домішки можуть бути вилучені з
 композиції алкілованого циклодекстрину під дією активованого вугілля (наприклад, шляхом
 10 змішування з ним). Обробка активованим вугіллем водяних розчинів і суспензій, що містять
 циклодекстрин, відома. Див., наприклад, патенти США №№ 4738923, 5393880 і 5569756. Проте,
 існує постійна потреба в композиціях алкілованого циклодекстрину більш високої чистоти.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0009] У даному винаході запропоновано спосіб одержання композиції алкілованого
 15 циклодекстрину, що містить алкілований циклодекстрин, що включає: (а) змішування
 циклодекстрину з алкілюючим агентом з одержанням реакційного середовища, що містить
 алкілований циклодекстрин, один або більше небажаних компонентів і одну або більше
 домішок, розкладаючих лікарський засіб; (b) проведення одного або більше поділів з
 20 видаленням зазначеного одного або більше небажаних компонентів із зазначеного реакційного
 середовища з одержанням частково очищеного розчину, що містить зазначений алкілований
 циклодекстрин і зазначену одну або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб, де
 зазначений один або більш поділів являють собою ультрафільтрацію, діафільтрацію,
 центрифугування, екстракцію, осадження з розчинником або діаліз; (c) одержання
 25 безфосфатного активованого вугілля, що має залишкову провідність 10 мкСм або менше, за
 допомогою способу, що включає вплив на активоване вугілля першим способом промивання
 вугілля, що включають додавання води, просочення вугілля у воді і злив води; і (d) обробку
 зазначеного частково очищеного розчину зазначеним безфосфатним активованим вугіллем, що
 мають залишкову провідність 10 мкСм або менше, і одержання зазначеного алкілованого
 циклодекстрину, де зазначена композиція алкілованого циклодекстрину має оптичну щільність
 30 менше 0,5 о. щ., обумовлену агентом, розкладаючим лікарський засіб, виміряну за допомогою
 спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для
 водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції SAE-CD на мл розчину, у кюветі з
 товщиною поглинаючого шару 1 см.

[0010] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначений перший спосіб промивання вугілля
 35 включає просочення вугілля у воді протягом щонайменше 20 хвилин. Згідно з деякими
 варіантами реалізації зазначений перший спосіб промивання вугілля включає просочення
 вугілля у воді протягом приблизно 30 хвилин.

[0011] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначений перший спосіб промивання вугілля
 40 включає додавання води в зворотному від протоку напрямку.

[0012] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначений спосіб додатково включає
 повторення зазначеного першого способу промивання вугілля щонайменше два рази.

[0013] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначений спосіб додатково включає після
 зазначеного першого способу промивання вугілля другий спосіб промивання вугілля, що
 45 включає протікання води по вугіллю в прямоточному напрямку. Згідно з деякими варіантами
 реалізації зазначений другий спосіб промивання вугілля включає протікання води по вугіллю в
 прямоточному напрямку протягом щонайменше 1 години. Згідно з деякими варіантами
 реалізації зазначений другий спосіб промивання вугілля включає протікання води по вугіллю в
 прямоточному напрямку протягом приблизно 3 годин.

[0014] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначений спосіб додатково включає
 50 тестування залишкової провідності води після зазначеного другого способу промивання вугілля
 і, якщо залишкова провідність води становить більше 10 мкСм, повторення щонайменше одного
 із зазначеного першого способу промивання вугілля і зазначеного другого способу промивання
 вугілля доти, поки залишкова провідність води буде становити 10 мкСм або менше.

[0015] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого
 55 циклодекстрину містить менше 0,5 % (мас./мас.) хлориду. Згідно з деякими варіантами
 реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину містить менше 0,1 % (мас./мас.)
 хлориду. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого
 циклодекстрину додатково містить менше 0,05 % (мас./мас.) хлориду.

[0016] Також описаний спосіб одержання щонайменше 9 послідовних партій композиції
 60 алкілованого циклодекстрину, що містить алкілований циклодекстрин і менше приблизно 0,05 %

(мас./мас.) хлориду, де спосіб для одержання кожної партії включає: (а) змішування циклодекстрину з алкілюючим агентом з одержанням реакційного середовища, що містить алкілований циклодекстрин, один або більше небажаних компонентів і одну або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб; (b) проведення одного або більше поділів з видаленням зазначеного одного або більше небажаних компонентів із зазначеного реакційного середовища з одержанням частково очищеного розчину, що містить зазначений алкілований циклодекстрин і зазначену одну або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб, де зазначений один або більше поділів являють собою ультрафільтрацію, діалізацію, центрифугування, екстракцію, осадження з розчинником або діаліз; і (с) обробку зазначеного частково очищеного розчину безфосфатним активованим вугіллям, що мають залишкову провідність 10 мкСм або менше, і одержання зазначеного алкілованого циклодекстрину, де зазначена композиція алкілованого циклодекстрину має оптичну щільність менше 0,5 о. щ., обумовлену агентом, розкладаючим лікарський засіб, виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції SAE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.

[0017] Згідно з деякими варіантами реалізації одержують щонайменше 15 послідовних партій. Згідно з деякими варіантами реалізації одержують щонайменше 20 послідовних партій. Згідно з деякими варіантами реалізації одержують щонайменше 30 послідовних партій. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначені послідовні партії одержують протягом періоду часу в 10 років. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначені послідовні партії одержують протягом періоду часу в 5 років. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначені послідовні партії одержують протягом періоду часу в 3 роки.

[0018] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину додатково містить менше 500 ppm фосфату. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину додатково містить менше 125 ppm фосфату.

[0019] Згідно з деякими варіантами реалізації залишкова провідність зазначеного безфосфатного активованого вугілля становить 9 мкСм або менше. Згідно з деякими варіантами реалізації залишкова провідність зазначеного безфосфатного активованого вугілля становить 8 мкСм або менше.

[0020] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину додатково містить менше 0,01 % (мас./мас.) хлориду. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину додатково містить менше 0,005 % (мас./мас.) хлориду. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину додатково містить менше 0,0001 % (мас./мас.) хлориду.

[0021] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину має середній ступінь заміщення від 2 до 9. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину має середній ступінь заміщення від 4,5 до 7,5. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину має середній ступінь заміщення від 6 до 7,5.

[0022] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину має оптичну щільність менше 0,2 о. щ., виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність обумовлена агентом, розкладаючим лікарський засіб.

[0023] Згідно з деякими варіантами реалізації оптичну щільність визначають за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 500 мг зазначеної композиції SAE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.

[0024] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину має оптичну щільність менше 1 о. щ., яка виміряна за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 320 нм до 350 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність обумовлена офарблюючим агентом.

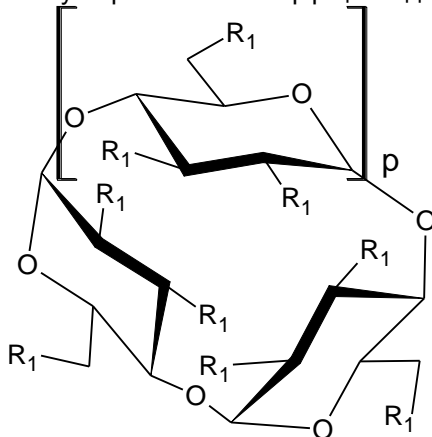
[0025] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину має оптичну щільність менше 0,5 о. щ., яка виміряна за допомогою

спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 320 нм до 350 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність обумовлена офарблюючим агентом.

5 [0026] Згідно з деякими варіантами реалізації оптичну щільність визначають за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 320 нм до 350 нм для водного розчину, що містить 500 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.

10 [0027] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначене безфосфатне активоване вугілля промивають розчинником до досягнення елюйованим розчинником залишкової провідності. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначене безфосфатне активоване вугілля промивають водою до досягнення елюйованою водою залишкової провідності.

[0028] Згідно з деякими варіантами реалізації, зазначений алкілований циклодекстрин являє собою сульфоалкільний ефір циклодекстрину формули (II):



15 Формула (II)

де p являє собою 4, 5 або 6, і R_1 незалежно в кожному випадку вибраний з $-OH$ або $-O-(C_2-C_6 \text{ алкілен})-SO_3^- T$, де T незалежно в кожному випадку обрано з фармацевтично прийнятих катіонів, за умови, що щонайменше один R_1 являє собою $-OH$ і щонайменше один R_1 являє собою $O-(C_2-C_6 \text{ алкілен})-SO_3^- T$. Згідно з деякими варіантами реалізації R_1 незалежно в кожному випадку вибраний з $-OH$ або $-O-(C_4 \text{ алкілен})-SO_3^- T$, і $-T$ у кожному випадку являє собою Na^+ . Згідно з деякими варіантами реалізації зазначений SAE-CD являє собою сульфобутиловий ефір циклодекстрину (SBE-CD).

25 [0029] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначений алкілований циклодекстрин являє собою гідроксialкільний ефір циклодекстрину (HAE-CD). Згідно з деякими варіантами реалізації зазначений HAE-CD являє собою гідроксипропіловий ефір циклодекстрину (HPE-CD).

[0030] Згідно з деякими варіантами реалізації, зазначену композицію алкілованого циклодекстрину комбінують із однією або більше допоміжними речовинами.

30 [0031] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначену композицію алкілованого циклодекстрину комбінують із активним агентом.

[0032] Даний винахід також відноситься до продуктів, отриманих згідно зі способами, описаними в даному документі.

35 [0033] Додаткові варіанти реалізації, ознаки і переваги заявленої групи винаходів, а також композиція, структура і принцип дії різних варіантів реалізації даного винаходу, докладно описані нижче з посиланням на прикладні креслення.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

40 [0034] Прикладні креслення, включені в даний документ, що є частиною опису, ілюструють один або декілька варіантів реалізації даного винаходу і, разом з описом, служать для подальшого опису принципів винаходу і для того, щоб допомогти фахівцеві у відповідній до предмета заявки області реалізувати і застосовувати даний винахід. Наступні креслення приводяться тільки для ілюстрації і, таким чином, не призначені для обмеження об'єму даного винаходу.

45 [0035] На Фіг. 1 наведено графічне уявлення результатів сканування в УФ/видимих спектрах (190 -- 400 нм) розчинів, що містять композицію SAE-CD, після однократної обробки активованим вугіллем при варіюванні концентрації сульфоалкільного ефіру циклодекстрину від 1 % до 60 % за масою.

[0036] На Фіг. 2 наведено графічне уявлення результатів сканування в УФ/видимих спектрах

(190-400 нм) розчинів, що містять композицію SAE-CD, після другої обробки активованим вугіллям при варіюванні концентрації сульфоалкільного ефіру циклодекстрину від 1 % до 60 % за масою.

5 [0037] На Фіг. 3 наведене графічне уявлення результатів сканування в УФ/видимих спектрах (190-400 нм) розчину $SBE_{6.6}$ - β -CD після теплової і лужної обробки при температурі 60 °C протягом 0, 24, 72, 96 і 168 годин для демонстрації розкладання β -циклодекстрину і утворення домішок, розкладаючих лікарський засіб, з оптичною щільністю при довжинах хвиль від 245 нм до 270 нм, і/або компонентів, що офарблюють, з оптичною щільністю при довжинах хвиль від 320 нм до 350 нм.

10 [0038] На Фіг. 4 наведене графічне уявлення результатів сканування в УФ спектрах (190-400 нм) розчину, що містить SAE- β -CD, після обробки при температурі 70 °C протягом 48 годин з наступною обробкою різними кількостями активованого вугілля.

[0039] На Фіг. 5 наведене графічне уявлення впливу розчину $SBE_{6.6}$ - β -CD з вихідної оптичної щільності в УФ-видимій області на стабільність активного фармацевтичного інгредієнта.

15 [0040] На Фіг. 6 наведене графічне уявлення вмісту домішок у результаті способу одержання $SBE_{6.6}$ - β -CD, де домішки вимірюють із використанням детектора зарядженого аерозолі.

[0041] На Фіг. 7 наведене графічне уявлення рівня концентрації хлориду в результаті способу одержання $SBE_{6.6}$ - β -CD, де концентрацію хлориду вимірюють із використанням детектора зарядженого аерозолі.

20 [0042] На Фіг. 8 наведене графічне уявлення рівня концентрації хлориду для двох партій $SBE_{6.6}$ - β -CD у ході ультрафільтрації, наприкінці обробки ультрафільтрацією, на момент 5, 10 і 20 хвилин після додавання в першу колонку з активованим вугіллям, і на момент 5, 10 і 20 хвилин після додавання в другу колонку з активованим вугіллям, виміряних з використанням детектора зарядженого аерозолі.

25 [0043] На Фіг. 9 наведене графічне уявлення рівня залишкових хлоридів після (а) першої колонки з активованим вугіллям (позначена маленька) і після (b) другої колонки з активованим вугіллям (позначена більша), виміряного з використанням іонної хроматографії у вигляді залежності від рівня залишкової провідності (позначено ZIC pHILIC % Cl-) кінцевого продукту $SBE_{6.6}$ - β -CD, виміряного з використанням колонки ZIC pHILIC із застосуванням детектора зарядженого аерозолі (партії № 17CX01.HQ00056-17CX01.HQ00064).

30 [0044] На Фіг. 10 наведене графічне уявлення концентрації хлориду натрію (мас./мас.) у зразків $SBE_{6.6}$ - β -CD після двох циклів обробки активованим вугіллям, де зазначене активоване вугілля промивали до постійного рівня провідності (партії №17CX01.HQ00035 – 17CX01.HQ00079), виміряної з використанням іонної хроматографії. Межа виявлення для іонної хроматографії становить 0,05 % за масою хлориду.

35 [0045] На Фіг. 11 наведене графічне уявлення концентрації хлориду натрію (мас./мас.) у зразків $SBE_{6.6}$ - β -CD після двох циклів обробки активованим вугіллям, де зазначене активоване вугілля промивали з використанням процедури, описаної в Прикладі 20 (партії № 17CX01.HQ00080 – 17CX01.HQ00108), виміряної з використанням іонної хроматографії. Межа виявлення для іонної хроматографії становить 0,05 % за масою хлориду.

40 [0046] На Фіг. 12 наведене графічне уявлення концентрації хлориду натрію (мас./мас.) у зразків $SBE_{6.6}$ - β -CD після двох циклів обробки активованим вугіллям, де зазначене активоване вугілля промивали з використанням процедури, описаної в Прикладі 22 (партії № 17CX01.HQ00109 – 17CX02.HQ00005), виміряної з використанням іонної хроматографії. Межа виявлення для іонної хроматографії становить 0,05 % за масою хлориду.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

45 [0047] Винахід охоплює комбінації і підкомбінації різних аспектів і варіантів реалізації, описаних у даному документі. Крім того, коли конкретна ознака, структура або характеристика описані в контексті варіанта реалізації, слід розуміти, що вплив такої ознаки, структури або характеристики на інші варіанти реалізації буде зрозуміло фахівцям в даній області техніки, незалежно від того, чи описано це в явному вигляді чи ні. Ці і інші аспекти даного винаходу будуть зрозумілі з посиланням на нижченаведений докладний опис, приклади, формулу винаходу і прикладені креслення.

50 [0048] Використовувані в даному документі відсотки відносяться до "% за масою" і/або "мас./мас." (масова концентрація), якщо не зазначене інше.

55 [0049] Використовувані в даному документі просторові характеристики (наприклад, "вище", "нижче", "нагору", "униз", "верх", "низ" і т.д.) слугують тільки для опису і ілюстрації і не повинні трактуватися як обмежуючі стосовно способів, устаткування, композицій і продуктів будь-якого способу за даним винаходом, які можуть бути просторово розташовані будь-яким чином і в
60 будь-якій орієнтації.

Алкілований циклодекстрин

[0050] "Композиція алкілованого циклодекстину" являє собою композицію, що містить алкіловані циклодекстрини, що мають ступінь заміщення або середній ступінь заміщення (ADS) для конкретного замісника. Композиція алкілованого циклодекстину має розподіл по типах алкілованого циклодекстину, що відрізняються по індивідуальному ступеню заміщення конкретними замісниками для кожного типу, де конкретні замісники для кожного типу однакові. У даному документі "композиція алкілованого циклодекстину" являє собою по суті фармацевтично неактивну композицію (тобто, композицію, яка не містить фармацевтично активного агента). Наприклад, композиція циклодекстину може містити щонайменше 90 % (мас./мас.) циклодекстину, щонайменше 95 % (мас./мас.) циклодекстину, щонайменше 97 % (мас./мас.) циклодекстину, щонайменше 99 % (мас./мас.) циклодекстину, щонайменше 99,9 % (мас./мас.) циклодекстину або щонайменше 99,99 % (мас./мас.) циклодекстину.

[0051] Алкілований циклодекстрин може являти собою водорозчинний алкілований циклодекстрин, який являє собою будь-який алкілований циклодекстрин, що демонструє підвищену розчинність у воді в порівнянні з відповідним недериватизованим вихідним циклодекстрином і, що має молекулярну структуру, засновану на α -, β - або γ -циклодекстріні. Згідно з деякими варіантами реалізації дериватизований циклодекстрин, отриманий за способом згідно із даним винаходом, має розчинність у воді 100 мг/мл або вище або розчинність у воді менше 100 мг/мл.

[0052] Циклодекстрин може бути дериватизований нейтральними, аніонними або катіонними замісниками по положеннях C2, C3 або C6 окремих сахаридів, що утворюють циклодекстринове кільце. Підходящі водорозчинні алкіловані циклодекстрини описані в даному документі. Алкілований циклодекстрин може також являти собою водонерозчинний алкілований циклодекстрин або алкілований циклодекстрин, що має розчинність у воді нижче, ніж у відповідного недериватизованого вихідного циклодекстину.

[0053] У даному документі "попередник замісника" або "алкілюючий агент" відносяться до сполуки, реагенту, фрагмента або речовини, здатної взаємодіяти із групою -ОН, що присутня у циклодекстріні. Згідно з деякими варіантами реалізації дериватизований циклодекстрин включає замісник, такий як сульфоалкілефірна група, ефірна група, алкілефірна група, алкенілефірна група, гідроксиалкілефірна група, гідроксиалкенілефірна група, тіоалкілефірна група, аміноалкілефірна група, меркаптогрупа, аміногрупа, алкіламіногрупа, карбоксильна група, складноефірна група, нітрогрупа, група галогену, альдегідна група, 2,3-епоксипропільна група і їх комбінації. Згідно з деякими варіантами реалізації алкілюючі агенти включають алкілсульфон (наприклад, 1,4-бутансульфон, 1,5-пентансульфон, 1,3-пропансульфон, і тому подібні). Алкілований циклодекстрин являє собою циклодекстрин, у якому одна або більше груп -ОН заміщена групою -O-R, де R містить алкільний фрагмент. Наприклад, група -O-R може являти собою алкіловий ефір або сульфоалкіловий ефір.

[0054] Згідно з деякими варіантами реалізації алкіловані циклодекстрини, такі як алкіловані циклодекстрини зі змішаними ефірними групами включають, наприклад, наведені в Таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

Похідне CD зі змішаними ефірними групами	Похідне CD зі змішаними ефірними групами	Похідне CD зі змішаними ефірними групами
Сульфобутил-гідроксибутил-CD (SBE-HBE-CD)	Сульфопропіл-гідроксибутил-CD (SPE-HBE-CD)	Сульфоетил-гідроксибутил-CD (SEE-HBE-CD)
Сульфобутил-гідроксипропіл-CD (SBE-HPE-CD)	Сульфопропіл-гідроксипропіл-CD (SPE-HPE-CD)	Сульфоетил-гідроксипропіл-CD (SEE-HPE-CD)
Сульфобутил-гідроксиетил-CD (SBE-HEE-CD)	Сульфопропіл-гідроксиетил-CD (SPE-HEE-CD)	Сульфоетил-гідроксиетил-CD (SEE-HEE-CD)
Сульфобутил-гідроксибутеніл-CD (SBE-HBNE-CD)	Сульфопропіл-гідроксибутеніл-CD (SPE-HBNE-CD)	Сульфоетил-гідроксибутеніл-CD (SEE-HBNE-CD)
Сульфобутил-етил (SBE-EE-CD)	Сульфопропіл-етил (SPE-EE-CD)	Сульфоетил-етил (SEE-EE-CD)
Сульфобутил-метил (SBE-ME-CD)	Сульфопропіл-метил (SPE-ME-CD)	Сульфоетил-метил (SEE-ME-CD)
Сульфобутил-пропіл (SBE-PE-CD)	Сульфопропіл-пропіл (SPE-PE-CD)	Сульфоетил-пропіл (SEE-PE-CD)

Таблиця 1

Похідне CD зі змішаними ефірними групами	Похідне CD зі змішаними ефірними групами	Похідне CD зі змішаними ефірними групами
Сульфобутил-бутил (SBE-BE-CD)	Сульфопропіл-бутил (SPE-BE-CD)	Сульфоетил-бутил (SEE-BE-CD)
Сульфобутил-карбоксиметил-CD (SBE-CME-CD)	Сульфопропіл-карбоксиметил-CD (SPE-CME-CD)	Сульфоетил-карбоксиметил-CD (SEE-CME-CD)
Сульфобутил-карбоксиетил-CD (SBE-CEE-CD)	Сульфопропіл-карбоксиетил-CD (SPE-CEE-CD)	Сульфоетил-карбоксиетил-CD (SEE-CEE-CD)
Сульфобутил-ацетат-CD (SBE-AA-CD)	Сульфопропіл-ацетат-CD (SPE-AA-CD)	Сульфоетил-ацетат-CD (SEE-AA-CD)
Сульфобутил-пропіонат-CD (SBE-PA-CD)	Сульфопропіл-пропіонат-CD (SPE-PA-CD)	Сульфоетил-пропіонат-CD (SEE-PA-CD)
Сульфобутил-бутират-CD (SBE-BA-CD)	Сульфопропіл-бутират-CD (SPE-BA-CD)	Сульфоетил-бутират-CD (SEE-BA-CD)
Сульфобутил-метоксикарбоніл-CD (SBE-MC-CD)	Сульфопропіл-метоксикарбоніл-CD (SPE-MC-CD)	Сульфоетил-метоксикарбоніл-CD (SEE-MC-CD)
Сульфобутил-етоксикарбоніл-CD (SBE-EC-CD)	Сульфопропіл-етоксикарбоніл-CD (SPE-EC-CD)	Сульфоетил-етоксикарбоніл-CD (SEE-EC-CD)
Сульфобутил-пропоксикарбоніл-CD (SBE-PC-CD)	Сульфопропіл-пропоксикарбоніл-CD (SPE-PC-CD)	Сульфоетил-пропоксикарбоніл-CD (SEE-PC-CD)
Гідроксибутил-гідроксибутеніл-CD (HBE-HBNE-CD)	Гідроксипропіл-гідроксибутеніл-CD (HPE-HBNE-CD)	Гідроксиетил-гідроксибутеніл-CD (HEE-HBNE-CD)
Гідроксибутил-етил (HBE-EE-CD)	Гідроксипропіл-етил (HPE-EE-CD)	Гідроксиетил-етил (HEE-EE-CD)
Гідроксибутил-метил (HBE-ME-CD)	Гідроксипропіл-метил (HPE-ME-CD)	Гідроксиетил-метил (HEE-ME-CD)
Гідроксибутил-пропіл (HBE-PE-CD)	Гідроксипропіл-пропіл (HPE-PE-CD)	Гідроксиетил-пропіл (HEE-PE-CD)
Гідроксибутил-бутил (HBE-BE-CD)	Гідроксипропіл-бутил (HPE-BE-CD)	Гідроксиетил-бутил (HEE-BE-CD)
Гідроксибутил-карбоксиметил-CD (HBE-CME-CD)	Гідроксипропіл-карбоксиметил-CD (HPE-CME-CD)	Гідроксиетил-карбоксиметил-CD (HEE-CME-CD)
Гідроксибутил-карбоксиетил-CD (HBE-CEE-CD)	Гідроксипропіл-карбоксиетил-CD (HPE-CEE-CD)	Гідроксиетил-карбоксиетил-CD (HEE-CEE-CD)
Гідроксибутил-ацетат-CD (HBE-AA-CD)	Гідроксипропіл-ацетат-CD (HPE-AA-CD)	Гідроксиетил-ацетат-CD (HEE-AA-CD)
Гідроксибутил-пропіонат-CD (HBE-PA-CD)	Гідроксипропіл-пропіонат-CD (HPE-PA-CD)	Гідроксиетил-пропіонат-CD (HEE-PA-CD)
Гідроксибутил-бутират-CD (HBE-BA-CD)	Гідроксипропіл-бутират-CD (HPE-BA-CD)	Гідроксиетил-бутират-CD (HEE-BA-CD)
Гідроксибутил-метоксикарбоніл-CD (HBE-MC-CD)	Гідроксипропіл-метоксикарбоніл-CD (HPE-MC-CD)	Гідроксиетил-метоксикарбоніл-CD (HEE-MC-CD)
Гідроксибутил-етоксикарбоніл-CD (HBE-EC-CD)	Гідроксипропіл-етоксикарбоніл-CD (HPE-EC-CD)	Гідроксиетил-етоксикарбоніл-CD (HEE-EC-CD)
Гідроксибутил-пропоксикарбоніл-CD (HBE-PC-CD)	Гідроксипропіл-пропоксикарбоніл-CD (HPE-PC-CD)	Гідроксиетил-пропоксикарбоніл-CD (HEE-PC-CD)
Гідроксибутеніл-етил (HBNE-EE-CD)	Гідроксипропеніл-етил (HPNE-EE-CD)	Гідроксипентеніл-етил (HPTNE-EE-CD)
Гідроксибутеніл-метил (HBNE-ME-CD)	Гідроксипропеніл-метил (HPNE-ME-CD)	Гідроксипентеніл-метил (HPTNE-ME-CD)

Таблиця 1

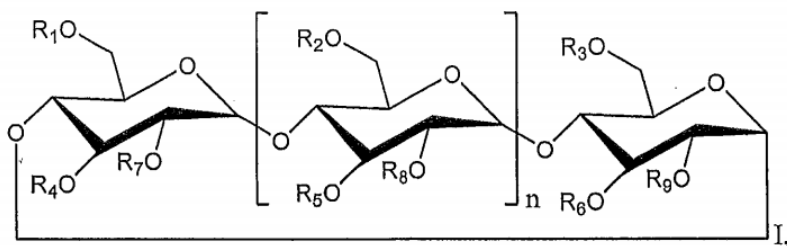
Похідне CD зі змішаними ефірними групами	Похідне CD зі змішаними ефірними групами	Похідне CD зі змішаними ефірними групами
Гідроксибутеніл-пропіл (HBNE-PE-CD)	Гідроксипропеніл-пропіл (HPNE-PE-CD)	Гідроксипентеніл-пропіл (HPTNE-PE-CD)
Гідроксибутеніл-бутил (HBNE-BE-CD)	Гідроксипропеніл-бутил (HPNE-BE-CD)	Гідроксипентеніл-бутил (HPTNE-BE-CD)
Гідроксибутеніл-карбоксиметил-CD (HBNE-CME-CD)	Гідроксипропеніл-карбоксиметил-CD (HPNE-CME-CD)	Гідроксипентеніл-карбоксиметил-CD (HPTNE-CME-CD)
Гідроксибутеніл-карбоксиетил-CD (HBNE-CEE-CD)-	Гідроксипропеніл-карбоксиетил-CD (HPNE-CEE-CD)	Гідроксипентеніл-карбоксиетил-CD (HPTNE-CEE-CD)
Гідроксибутеніл-ацетат-CD (HBNE-AA-CD)	Гідроксипропеніл-ацетат-CD (HPNE-AA-CD)	Гідроксипентеніл-ацетат-CD (HPTNE-AA-CD)
Гідроксибутеніл-пропіонат-CD (HBNE-PA-CD)	Гідроксипропеніл-пропіонат-CD (HPNE-PA-CD)	Гідроксипентеніл-пропіонат-CD (HPTNE-PA-CD)
Гідроксибутеніл-бутират-CD (HBNE-BA-CD)	Гідроксипропеніл-бутират-CD (HPNE-BA-CD)	Гідроксипентеніл-бутират-CD (HPTNE-BA-CD)
Гідроксибутеніл-метоксикарбоніл-CD (HBNE-MC-CD)	Гідроксипропеніл-метоксикарбоніл-CD (HPNE-MC-CD)	Гідроксипентеніл-метоксикарбоніл-CD (HPTNE-MC-CD)
Гідроксибутеніл-етоксикарбоніл-CD (HBNE-EC-CD)	Гідроксипропеніл-етоксикарбоніл-CD (HPNE-EC-CD)	Гідроксипентеніл-етоксикарбоніл-CD (HPTNE-EC-CD)
Гідроксибутеніл-пропоксикарбоніл-CD (HBNE-PC-CD)	Гідроксипропеніл-пропоксикарбоніл-CD (HPNE-PC-CD)	Гідроксипентеніл-пропоксикарбоніл-CD (HPTNE-PC-CD)

[0055] Після реакції, очищення і/або виділення, композиція алкілованого циклодекстрину згідно із даним винаходом може містити невеликі кількості (наприклад, 1 % або менше, 0,5 % або менше, 0,1 % або менше, 0,05 % або менше, 0,01 % або менше, 0,005 % або менше, 0,001 % або менше, 0,0005 % або менше, або 0,0001 % або менше, за масою) вихідної речовини циклодекстрину (наприклад, недериватизованого вихідного циклодекстрину).

[0056] Алкілований циклодекстрин може бути присутнім у високочистій формі. Див. патент США № 7635773. Згідно з деякими варіантами реалізації алкілований циклодекстрин являє собою композицію SAE-CD високої чистоти, що має знижену кількість агента, розкладаючого лікарський засіб, у порівнянні з відомими комерційними партіями Captisol®. Композиція факультативно містить знижену кількість фосфату або зовсім не містить фосфат у порівнянні з відомими комерційними партіями Captisol®. Композиція факультативно містить знижену кількість офарблюючого агента, у порівнянні з відомими комерційними партіями Captisol®. Композиція SAE-CD може також містити знижену кількість 1,4-бутансульфону і 4-гідроксибутан-1-сульфонової кислоти в порівнянні з відомими комерційними партіями Captisol®.

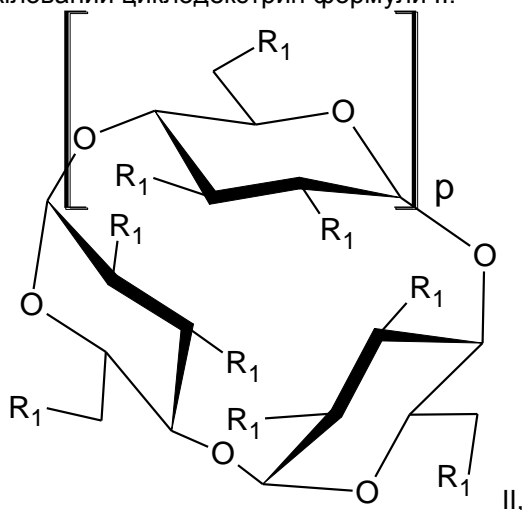
[0057] Композиція алкілованого циклодекстрину згідно із даним винаходом має несподівані переваги в порівнянні з іншими структурно подібними композиціями алкілованого циклодекстрину. Під "структурною подібністю" розуміють, наприклад, що замісник алкілованого циклодекстрину в композиції по суті аналогічний замісникові іншого алкілованого циклодекстрину, з яким його порівнюють. Приклади переваг можуть включати підвищену чистоту, знижений вміст пірогенів, знижений вміст компонентів, що розкладають лікарський засіб, знижений вміст офарблюючих агентів, знижений вміст непрореагуваного попередника замісника і/або знижений вміст непрореагованої вихідної речовини циклодекстрину. Приклад переваги також включають знижений вміст хлориду.

[0058] Композиція водорозчинного алкілованого циклодекстрину може містити сполуку сульфоалкільного ефіру циклодекстрину (SAE-CD) або суміш сполук Формули I:



де: n являє собою 4, 5 або 6; де $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ і R_9 незалежно являють собою -H, групу C_1-C_8 (алкілен)- SO_3^- з лінійним або розгалуженим ланцюгом або факультативно заміщену C_1-C_6 групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом; де щонайменше один $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ і R_9 являє собою групу C_1-C_8 (алкілен)- SO_3^- з лінійним або розгалуженим ланцюгом.

[0059] Згідно з деякими варіантами реалізації композиція SAE-CD містить водорозчинний алкілований циклодекстрин формули II:



де: p являє собою 4, 5 або 6;

R_1 незалежно в кожному випадку вибраний з -OH або -SAE-T;

-SAE- являє собою групу $-O-(C_2-C_6 \text{ алкілен})-SO_3^-$, де щонайменше один SAE незалежно являє собою групу $-O-(C_2-C_6 \text{ алкілен})-SO_3^-$, групу $-O-(CH_2)_9SO_3^-$, де g становить від 2 до 6 або від 2 до 4, (наприклад, $-OCH_2CH_2CH_2SO_3^-$ або $-OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-$); і -T незалежно в кожному випадку вибраний із групи, що складається з фармацевтично прийнятних катіонів, що включає, серед іншого, наприклад, H^+ , лужні метали (наприклад, Li^+, Na^+, K^+), лужноземельні метали (наприклад, Ca^{+2}, Mg^{+2}), іони амонію і катіони аміну, такі як катіони (C_1-C_6) -алкіламінів, піперидин, піразин, (C_1-C_6) -алканоламін, етилендіамін і (C_4-C_8) -циклоалканоламін; за умови, що щонайменше один R_1 являє собою гідроксильний фрагмент і щонайменше один R_1 являє собою -SAE-T.

[0060] Коли щонайменше один R_1 молекули дериватизованого циклодекстрину являє собою -SAE-T, вважають, що ступінь заміщення, у перерахунку на фрагмент -SAE-T, становить щонайменше один (1). Коли термін -SAE- використовують для позначення сульфоалкіл-(алкілсульфонова кислота)-ефірного фрагмента, слід розуміти, що фрагмент -SAE- містить катіон (-T), якщо не зазначене інше. Відповідно, терміни "SAE" і "-SAE-T" можна, при необхідності, використовувати за текстом взаємозамінно.

[0061] Оскільки SAE-CD являє собою поліаніонний циклодекстрин, він може перебувати в різних сольових формах. Підходящі протиіони включають катіонні органічні атоми або молекули і катіонні неорганічні атоми або молекули. SAE-CD може включати протиіони одного виду або суміш різних протиіонів. Властивості SAE-CD можна модифікувати шляхом зміни виду присутнього протиіону. Наприклад, композиція першої сольової форми SAE-CD може мати більший осмотичний потенціал або більшу редуруючу здатність по відношенню до активності води, ніж відмінна друга сольова форма того самого SAE-CD.

[0062] Згідно з деякими варіантами реалізації сульфоалкільний ефір циклодекстрину утворює комплекс із одним або більше фармацевтично прийнятними катіонами, обраними з, наприклад, H^+ , лужних металів (наприклад, Li^+, Na^+, K^+), лужноземельних металів (наприклад, Ca^{+2}, Mg^{+2}), іонів амонію і катіонів аміну, таких як катіони (C_1-C_6) -алкіламінів, піперидину,

піразину, (C₁-C₆)-алканоламіну, етилендіаміну і (C₄-C₈)-циклоалканоламіну і т.п., і їхніх комбінацій.

[0063] Додаткові приклади похідних сульфоалкілових ефірів (SAE)-CD включають:

Таблиця 2

SAE _x -α-CD	SAE _x -β-CD	SAE _x -γ-CD
(Сульфоетилловий ефір) _x -α-CD	(Сульфоетилловий ефір) _x -β-CD	(Сульфоетилловий ефір) _x -γ-CD
(Сульфопропіловий ефір) _x -α-CD	(Сульфопропіловий ефір) _x -β-CD	(Сульфопропіловий ефір) _x -γ-CD
(Сульфобутиловий ефір) _x -α-CD	(Сульфобутиловий ефір) _x -β-CD	(Сульфобутиловий ефір) _x -γ-CD
(Сульфопентилловий ефір) _x -α-CD	(Сульфопентилловий ефір) _x -β-CD	(Сульфопентилловий ефір) _x -γ-CD
(Сульфогексилловий ефір) _x -α-CD	(Сульфогексилловий ефір) _x -β-CD	(Сульфогексилловий ефір) _x -γ-CD

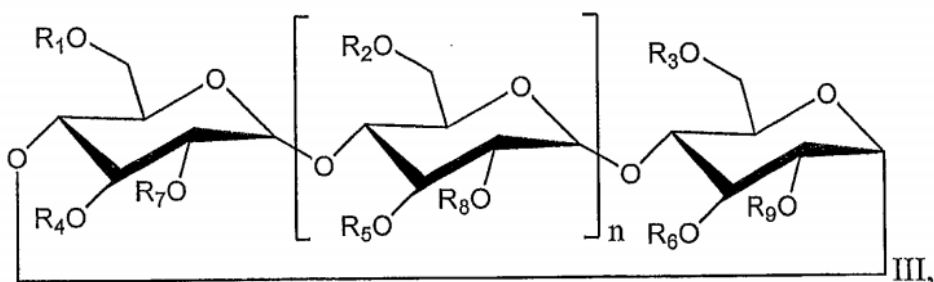
5

де x позначає середній ступінь заміщення. Згідно з деякими варіантами реалізації алкіловані циклодекстрини утворені у вигляді солей.

[0064] Різні варіанти реалізації сульфоалкільних ефірів циклодекстрину включають ейкоза-О-(метил)-6G-О-(4-сульфобутил)-β-циклодекстрин, гептакис-О-(сульфометил)-тетрадекакис-О-(3-сульфопропіл)-β-циклодекстрин, гептакис-О-[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]-тетрадекакис-О-(3-сульфопропіл)-β-циклодекстрин, гептакис-О-(сульфометил)-тетрадекакис-О-(3-сульфопропіл)-β-циклодекстрин, і гептакис-О-[(1,1-диметилетил)диметилсиліл]-тетрадекакис-О-(сульфометил)-β-циклодекстрин. Інші відомі алкіловані циклодекстрини, що містять сульфоалкільний фрагмент включають сульфоалкілтіо і сульфоалкілтіоалкілефірні похідні, такі як октакис-(S-сульфопропіл)-октатіо-γ-циклодекстрин, октакис-О-[3-[(2-сульфоетил)тіо]пропіл]-β-циклодекстрин і октакис-S-(2-сульфоетил)-октатіо-γ-циклодекстрин.

[0065] Згідно з деякими варіантами реалізації композиція алкілизованого циклодекстрину згідно із даним винаходом являє собою композицію сульфоалкільного ефіру-β-циклодекстрину, що має ADS від 2 до 9, від 4 до 8, від 4 до 7,5, від 4 до 7, від 4 до 6,5, від 4,5 до 8, від 4,5 до 7,5, від 4,5 до 7, від 5 до 8, від 5 до 7,5, від 5 до 7, від 5,5 до 8, від 5,5 до 7,5, від 5,5 до 7, від 5,5 до 6,5, від 6 до 8, від 6 до 7,5, від 6 до 7,1, від 6,5 до 7,1, від 6,2 до 6,9 або 6,5 на алкілований циклодекстрин, і інші замісники являють собою -H.

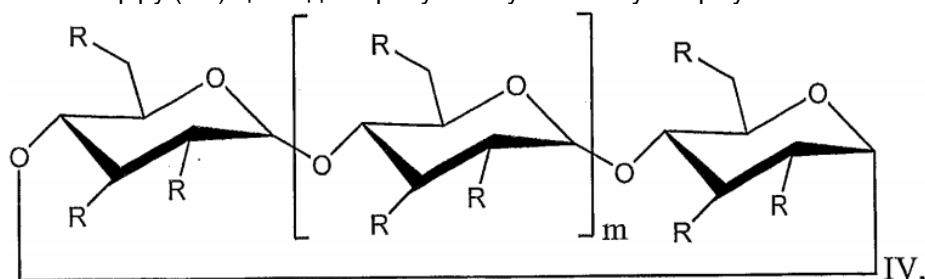
[0066] Згідно з деякими варіантами реалізації алкілований циклодекстрин являє собою сполуку формули III:



25

де n являє собою 4, 5 або 6, де $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ і R_9 незалежно обрані з: -H, групи C₁-C₈-(алкілен)-SO₃⁻ з лінійним або розгалуженим ланцюгом, і факультативно заміщеної групи C₁-C₆ з лінійним або розгалуженим ланцюгом.

[0067] Композиція водорозчинного алкілизованого циклодекстрину може містити сполуку алкільного ефіру (AE)-циклодекстрину або суміш сполук Формули IV:



де: m являє собою 4, 5 або 6; R незалежно в кожному випадку вибраний із групи, що

складається з -ОН і АЕ; і АЕ являє собою -О-(C₁-C₆ алкіл); за умови, що щонайменше один R являє собою -ОН; і є присутнім щонайменше один АЕ.

[0068] Додаткові приклади похідних АЕ-CD включають:

Таблиця 3

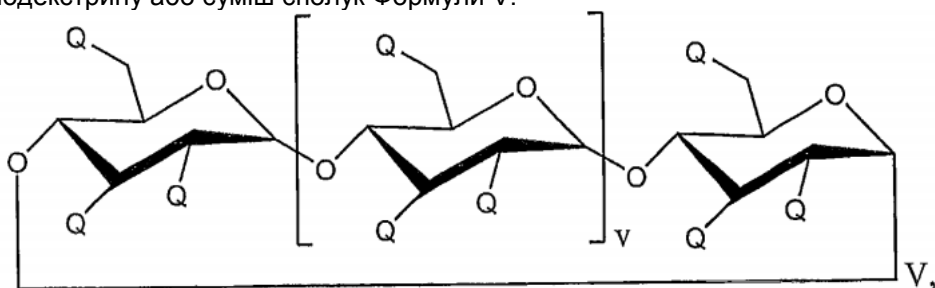
(Алкілефір) _γ -α-CD	(Алкілефір) _γ -β-CD	(Алкілефір) _γ -γ-CD
ME _γ -α-CD	ME _γ -β-CD	ME _γ -γ-CD
EE _γ -α-CD	EE _γ -β-CD	EE _γ -γ-CD
PE _γ -α-CD	PE _γ -β-CD	PE _γ -γ-CD
BE _γ -α-CD	BE _γ -β-CD	BE _γ -γ-CD
PtE _γ -α-CD	PtE _γ -β-CD	PtE _γ -γ-CD
HE _γ -α-CD	HE _γ -β-CD	HE _γ -γ-CD

5

де ME позначає метиловий ефір, EE позначає етиловий ефір, PE позначає пропіловий ефір, BE позначає бутиловий ефір, PtE позначає пентиловий ефір, HE позначає гексиловий ефір, і у позначає середній ступінь заміщення.

[0069] Композиція водорозчинного алкілованого циклодекстрину може містити сполуку НАЕ-циклодекстрину або суміш сполук Формули V:

10



де: "v" являє собою 4, 5 або 6; "Q" незалежно в кожному випадку вибраний із групи, що складається з -ОН, і -НАЕ; і НАЕ являє собою HO(C₁-C₆ алкіл)-О-, за умови, що є присутнім щонайменше один фрагмент -НАЕ.

15

[0070] Додаткові приклади похідних гідроксиалкільного ефіру (НАЕ)-CD включають:

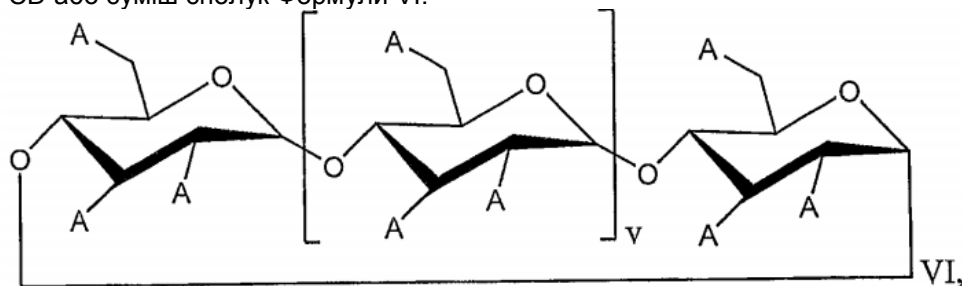
Таблиця 4

(НАЕ) _z -α-CD	(НАЕ) _z -β-CD	(НАЕ) _z -γ-CD
HMEz-α-CD	HMEz-β-CD	HMEz-γ-CD
HEEz-α-CD	HEEz-β-CD	HEEz-γ-CD
HPEz-α-CD	HPEz-β-CD	HPEz-γ-CD
HBEz-α-CD	HBEz-β-CD	HBEz-γ-CD
HPtEz-α-CD	HPtEz-β-CD	HPtEz-γ-CD
HNEz-α-CD	HNEz-β-CD	HNEz-γ-CD

де HME позначає гідроксиметиловий ефір, HEE позначає гідроксиетиловий ефір, HPE позначає гідроксипропіловий ефір, HBE позначає гідроксибутиловий ефір, HPtE позначає гідроксипентиловий ефір, HNE позначає гідроксигексиловий ефір і z позначає середній ступінь заміщення.

20

[0071] Композиція водорозчинного алкілованого циклодекстрину може містити сполуку SAE-АЕ-CD або суміш сполук Формули VI:



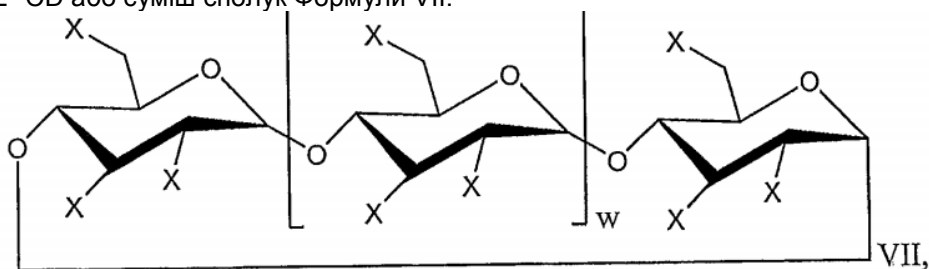
25

де: "v" являє собою 4, 5 або 6; "A" незалежно в кожному випадку вибраний із групи, що

складається з -OH, -SAET і -AE; x являє собою ступінь заміщення для фрагмента SAET і становить від 1 до $3v+5$; y являє собою ступінь заміщення для фрагмента AE і становить від 1 до $3v+5$; -SAE являє собою $-O-(C_2-C_6 \text{ алкілен})-SO_3^-$; T незалежно в кожному випадку являє собою катіон; і AE являє собою $-O(C_1-C_3 \text{ алкіл})$; за умови, що щонайменше один фрагмент -SAET і щонайменше один фрагмент -AE присутні; і сума x , y і загальна кількість груп -OH в алкілованому циклодекстрині становить $3v+6$.

[0072] Конкретні варіанти реалізації похідних згідно із даним винаходом включають такі, де: 1) алкіленовий фрагмент SAE має ту саму кількість атомів вуглецю, що і алкільний фрагмент AE; 2) алкіленовий фрагмент SAE має іншу кількість атомів вуглецю в порівнянні з алкільним фрагментом AE; 3) алкільні і алкіленові фрагменти незалежно обрані із групи, що складається із фрагмента з лінійним або розгалуженим ланцюгом; 4) алкільні і алкіленові фрагменти незалежно обрані із групи, що складається з насиченого або ненасиченого фрагмента; 5) ADS для групи SAE вище ніж або приблизно дорівнює ADS для групи AE; або 6) ADS для групи SAE менше, ніж ADS для групи AE.

[0073] Композиція водорозчинного алкілованого циклодекстрину може містити сполуку SAE-HAE-CD або суміш сполук Формули VII:



де: " w " являє собою 4, 5 або 6; " X " незалежно в кожному випадку вибраний із групи, що складається з -OH, SAET і HAE; x являє собою ступінь заміщення для фрагмента SAET і становить від 1 до $3w+5$; y являє собою ступінь заміщення для фрагмента HAE і становить від 1 до $3w+5$; -SAE являє собою $-O-(C_2-C_6 \text{ алкілен})-SO_3^-$; T незалежно в кожному випадку являє собою катіон; і HAE являє собою $HO-(C_1-C_6 \text{ алкіл})-O-$; за умови, що щонайменше один фрагмент -SAET і щонайменше один фрагмент -HAE присутні; і сума x , y і загальної кількості груп -OH в алкілованому циклодекстрині становить $3w+6$.

[0074] Алкілований циклодекстрин може включати SAE-CD, HAE-CD, SAE-HAE-CD, HANE-CD, HAE-AE-CD, HAE-SAE-CD, AE-CD, SAE-AE-CD, нейтральний циклодекстрин, аніонний циклодекстрин, катіонний циклодекстрин, галоген-derivatизований циклодекстрин, аміно-derivatизований циклодекстрин, нітрил-derivatизований циклодекстрин, альдегід-derivatизований циклодекстрин, карбоксилат-derivatизований циклодекстрин, сульфат-derivatизований циклодекстрин, сульфонат-derivatизований циклодекстрин, меркапто-derivatизований циклодекстрин, алкіламіно-derivatизований циклодекстрин або сукциніл-derivatизований циклодекстрин.

[0075] Усередині заданої композиції алкілованого циклодекстрину замісники алкілованого циклодекстрину(-ів) можуть бути однаковими або різними. Наприклад, у кожному випадку в композиції алкілованого циклодекстрину фрагменти SAE або HAE можуть містити алкіленовий (алкільний) радикал одного типу або різних типів. У таких варіантах реалізації в кожному випадку в композиції алкілованого циклодекстрину алкіленовий радикал у фрагменті SAE або HAE може являти собою етил, пропіл, бутіл, пентил або гексил.

[0076] Алкіловані циклодекстрини можуть відрізнятися ступенем заміщення функціональними групами, кількістю атомів вуглецю у функціональних групах, їхньою молекулярною масою, кількістю глюкопіранозних одиниць у вихідному циклодекстрині, використуваному для утворення derivatизованого циклодекстрину, і/або положенням заміщення. Крім того, derivatизація циклодекстрину функціональними групами відбувається контрольованим чином, хоча і не з повною точністю. Із цієї причини, ступінь заміщення насправді являє собою число, що відбиває середню кількість функціональних груп на молекулу циклодекстрину (наприклад, SBE7- β -CD має в середньому 7 замісників на молекулу циклодекстрину). Таким чином, середній ступінь заміщення ("ADS") для нього становить 7. Крім того, регіохімія заміщення гідроксильних груп циклодекстрину є змінною з огляду заміщення конкретних гідроксильних груп у гексоному кільці. Із цієї причини, при виробництві derivatизованого циклодекстрину ймовірно відбувається заміщення різних гідроксильних груп, і конкретний derivatизований циклодекстрин буде мати переважну, хоча і не виняткову і не специфічну, схему заміщення. Виходячи з вищесказаного, молекулярна маса композиції конкретного derivatизованого циклодекстрину може змінюватися від партії до партії.

[0077] В одній молекулі вихідного циклодекстину присутні $3v+6$ гідроксильних фрагментів, доступних для дериватизації. Коли $v=4$ (α -циклодекстрин), "у" ступінь заміщення для зазначеного фрагмента може варіювати в діапазоні значень від 1 до 18. Коли $v=5$ (β -циклодекстрин), "у" для зазначеного фрагмента може варіювати в діапазоні значень від 1 до 21. Коли $v=6$ (γ -циклодекстрин), "у" ступінь заміщення для зазначеного фрагмента може варіювати в діапазоні значень від 1 до 24. У цілому, "у" також варіює в діапазоні значень від 1 до $3v+g$, де g варіює в діапазоні значень від 0 до 5. Згідно з деякими варіантами реалізації "у" варіює в діапазоні від 1 до $2v+g$ або від 1 до $1v+g$.

[0078] Ступінь заміщення ("DS") для конкретного фрагмента (наприклад, SAE, HAE або AE) є мірою кількості замісників SAE (HAE або AE), приєднаних до окремої молекули циклодекстину, інакше кажучи, кількості молів замісника на моль циклодекстину. Отже, кожен замісник має свою DS для окремої молекули алкілованого циклодекстину. Середній ступінь заміщення ("ADS") для замісника є мірою загальної кількості присутніх замісників на молекулу циклодекстину при розподілі алкілованих циклодекстринів у композиції алкілованих циклодекстринів згідно із даним винаходом. Отже, SAE4-CD має ADS (на молекулу CD), що дорівнює 4.

[0079] Деякі варіанти реалізації даного винаходу включають варіанти, де: 1) більше половини гідроксильних фрагментів алкілованого циклодекстину є дериватизованими; 2) половина або менше половини гідроксильних фрагментів алкілованого циклодекстину є дериватизованими; 3) замісники алкілованого циклодекстину однакові в кожному випадку; 4) замісники алкілованого циклодекстину містять щонайменше два різні замісники; або 5) замісники алкілованого циклодекстину містять один або більше замісників, обраних із групи, що складається з незаміщеного алкілу, заміщеного алкілу, галогеніду (галогено), галогеналкілу, аміну (аміно), аміноалкілу, альдегіду, карбоніалкілу, нітрилу, ціаноалкілу, сульфоалкілу, гідроксиалкілу, карбоксиалкілу, тіоалкілу, незаміщеного алкілену, заміщеного алкілену, арилу, арилалкілу, гетероарилу і гетероарилалкілу.

[0080] Композиції алкілованого циклодекстину можуть містити численну кількість окремих молекул алкілованого циклодекстину, що відрізняються індивідуальним ступенем заміщення, таким чином, що середній ступінь заміщення обчислюють, як описано в даному документі, виходячи з індивідуальних ступенів заміщення молекул. Зокрема, композиція похідного SAE-CD може містити численну кількість молекул SAE-CD, кожна з яких має певний індивідуальний ступінь заміщення відносно до замісника SAE. Як наслідок, ADS для SAE у композиції похідного SAE-CD позначає середнє значення IDS від численної кількості окремих молекул у композиції. Наприклад, композиція SAE5.2-CD уміщує набір численної кількості молекул SAE_x-CD, де "x" (DS для груп SAE) може становити від 1 до 10-11 для окремих молекул циклодекстину; однак, сукупність молекул SAE-циклодекстину така, що середнє значення "x" (ADS для груп SAE) становить 5.2.

[0081] Композиції алкілованого циклодекстину можуть мати ADS від високої до середньої і низької. Композиції алкілованого циклодекстину можуть також мати широкий або вузький "розкид", що відповідає кількості різновидів молекул з індивідуальною DS у композиції алкілованого циклодекстину. Наприклад, композиція алкілованого циклодекстину, що містить один різновид молекул алкілованого циклодекстину з єдиною заданою індивідуальною DS має розкид, що дорівнює одиниці, і в цьому випадку індивідуальна DS похідного алкілованого циклодекстину дорівнює ADS композиції алкілованого циклодекстину. електрофореграма, наприклад, алкілованого циклодекстину з розкидом, що дорівнює одиниці, повинна мати тільки один різновид молекул алкілованого циклодекстину у відношенні DS. Композиція алкілованого циклодекстину, що має розкид, який дорівнює двом, містить два види різновидів алкілованого циклодекстину, що відрізняються індивідуальною DS, і її електрофореграма, наприклад, покаже наявність двох відмінних значень DS різновидів алкілованого циклодекстину. Аналогічно, композиція алкілованого циклодекстину з розкидом, що дорівнює трьом, містить три види різновидів алкілованого циклодекстину, які відрізняються їхньою індивідуальною DS. Розкид композиції алкілованого циклодекстину, як правило, становить від 5 до 15 або від 7 до 12 або від 8 до 11.

[0082] Вихідний циклодекстрин має вторинну гідроксильну групу в положеннях C-2 і C-3 глюкопіранозних залишків, що утворюють циклодекстрин і первинний гідроксил у положенні C-6 зазначених фрагментів. Під дією попередника замісника можливе утворення похідних по кожному із зазначених гідроксильних фрагментів. Залежно від використовуваної методики синтезу, фрагменти замісників можуть бути розподілені випадковим чином або до деякої міри впорядковані по доступних положеннях, що містять гідроксили. Регіоізомерію дериватизації також можна змінювати при необхідності за допомогою замісника. Регіоізомерію кожної

композиції вибирають незалежно. Наприклад, більша частина присутніх замісників може бути розташована на первинній гідроксильній групі або на одній або обох вторинних гідроксильних групах вихідного циклодекстрину. Згідно з деякими варіантами реалізації первинний розподіл замісників являє собою ряд C-3 > C-2 > C-6, у той час як згідно з іншими варіантами реалізації первинний розподіл замісників являє собою C-2 > C-3 > C-6. Деякі варіанти реалізації даного винаходу включають молекулу алкілового циклодекстрину, у якій менша частина фрагментів замісників розташована в положенні C-6, і більша частина фрагментів замісників розташована в положеннях C-2 і/або C-3. Згідно з іншими варіантами реалізації даного винаходу включають молекулу алкілового циклодекстрину, у якій фрагменти замісників по суті рівномірно розподілені по позиціях C-2, C-3 і C-6.

[0083] Композиція алкілового циклодекстрину містить розподіл численної кількості різновидів окремих молекул алкілового циклодекстрину, де кожен різновид має індивідуальний ступінь заміщення ("IDS"). Вміст кожного різновиду молекул циклодекстрину в конкретній композиції може бути підрахований за допомогою капілярного електрофореза. Зазначений спосіб аналізу (наприклад, капілярний електрофорез для заряджених алкілованих циклодекстринів) досить чутливий, щоб відрізнити композиції, що містять тільки 5 % одного алкілового циклодекстрину і 95 % іншого алкілового циклодекстрину від вихідної композиції, що містить алкілований циклодекстрин.

[0084] Зазначені вище варіації окремих різновидів алкілованих циклодекстринів у розподілі можуть приводити до зміни константи рівноваги комплексоутворення K1:1, яка у свою чергу впливає на необхідні молярні співвідношення дериватизованого циклодекстрину до активного агента. Константа рівноваги також до певної міри залежить від температури і потрібно мати такі припустимі співвідношення, щоб зазначений агент залишався солюбілізованим при коливаннях температури, які можуть виникнути в ході одержання, зберігання, транспортування і застосування. Константа рівноваги може також змінюватися залежно від pH і потрібні такі припустимі співвідношення, щоб зазначений агент залишався солюбілізованим при коливаннях pH, які можуть виникнути в ході одержання, зберігання, транспортування і застосування. Константа рівноваги може також змінюватися залежно від присутності інших допоміжних речовин (наприклад, буферних агентів, консервантів, антиоксидантів). Відповідно, співвідношення дериватизованого циклодекстрину до активного агента можна змінювати відносно співвідношень, наведених у даному описі, щоб внести поправку на згадані вище змінні.

[0085] Алкіловані циклодекстрини, отримані за способом згідно із даним винаходом, можна використовувати в композиціях, сполуках, способах і системах, описаних, наприклад, у патентах США №№ 5134127, 5376645, 5914122, 5874418, 6046177, 6133248, 6153746, 6407079, 6869939, 7034013, 7625878, 7629331, і 7635773; публікаціях заявок на патент США №№ 2005/0164986, 2005/0186267, 2005/0250738, 2006/0258537, 2007/0020196, 2007/0020298, 2007/0020299, 2007/0175472, 2007/0202054, 2008/0194519, 2009/0011037, 2009/0012042, 2009/0123540; заявках на патент США №№ 12/404174, 12/407734, 61/050918, 61/177718, і 61/182560; і міжнародних заявках PCT №№ PCT/US06/62346, PCT/US07/71758, PCT/US07/71748, PCT/US07/72387, PCT/US07/72442, PCT/US07/78465, PCT/US08/61697, PCT/US08/61698, PCT/US08/70969, і PCT/US08/82730, повний опис яких включено в дану заявку за допомогою посилання. Алкіловані циклодекстрини, отримані за способами, що наведені у даному документі, можна також використовувати в якості підходящих замісників для інших відомих видів алкілованих циклодекстринів, що мають ті самі функціональні групи.

[0086] Згідно з деякими варіантами реалізації алкілований циклодекстрин проявляє більшу розчинність у воді, ніж відповідний циклодекстрин, з якого одержують композицію алкілового циклодекстрину згідно із даним винаходом. Наприклад, згідно з деякими варіантами реалізації недериватизований циклодекстрин використовують в якості вихідного матеріалу, наприклад, α -, β - або γ -циклодекстрин, комерційно доступні від, наприклад, Wacker Biochem Corp. (Adrian, MI), і інших джерел. Недериватизовані циклодекстрини мають обмежену розчинність у порівнянні з композиціями алкілового циклодекстрину згідно із даним винаходом. Наприклад, недериватизовані α -CD, β -CD, γ -CD мають розчинність у воді при насиченні приблизно 145 г/л, 18,5 г/л, і 232 г/л, відповідно.

[0087] Композицію водорозчинного алкілового циклодекстрину факультативно обробляють для видалення більшої частини (наприклад, >50 %) недериватизованого циклодекстрину або інших сторонніх речовин.

[0088] У даному документі терміни "алкілен" і "алкіл" (наприклад, у групі -O-(C2-C6-алкілен)SO₃⁻ або в алкіламінних катіонах), включають лінійні, циклічні і розгалужені, насичені і ненасичені (тобто такі, що містять один або більше подвійних зв'язків), двовалентні алкіленові групи і одновалентні алкільні групи, відповідно. Наприклад, фрагменти SAE або HAE у кожному

випадку в композиції алкілованого циклодекстрину можуть містити алкіленовий (алкільний) радикал одного типу або різних типів. Згідно з такими варіантами реалізації алкіленовий радикал у фрагменті SAE або HAE може являти собою етил, пропіл, бутіл, пентил або гексил у кожному випадку в композиції алкілованого циклодекстрину.

5 [0089] Аналогічно в даному тексті термін "алканол" теж включає лінійні, циклічні і розгалужені, насичені і ненасичені алкільні компоненти алканольних груп, у яких гідроксильні групи можуть бути розташовані в будь-якому положенні алкільного фрагмента. Термін "циклоалканол" включає незаміщені або заміщені (наприклад, метилом або етилом) циклічні спирти.

10 [0090] Згідно з деякими варіантами реалізації в даному винаході запропонована композиція алкільного ефіру циклодекстрину (AE-CD), що містить алкільний ефір циклодекстрину, що має середній ступінь заміщення від 2 до 9, менше 500 ppm фосфату і менше 0,5 % (мас./мас.) хлориду, де зазначена композиція AE-CD має оптичну щільність менше 1 о. щ., виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції AE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність 1 о. щ. або менше обумовлена агентом, розкладаючим лікарський засіб. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкільного ефіру циклодекстрину не є композицією сульфобутилового ефіру циклодекстрину. Згідно з деякими варіантами реалізації алкільний ефір циклодекстрину не є сульфобутиловим ефіром β-циклодекстрину. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція AE-CD має оптичну щільність 0,5 о. щ. або менше, виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції AE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність 0,5 о. щ. або менше обумовлена агентом, розкладаючим лікарський засіб. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція AE-CD має оптичну щільність 0,2 о. щ. або менше, виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції AE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність 0,2 о. щ. або менше обумовлена агентом, розкладаючим лікарський засіб. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначену оптичну щільність зазначеної композиції AE-CD визначають за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 500 мг зазначеної композиції AE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.

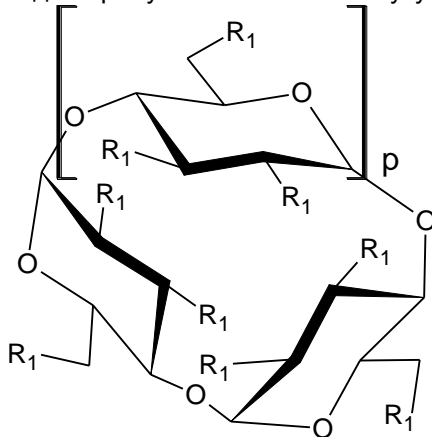
35 [0091] Згідно з деякими варіантами реалізації в даному винаході запропонована композиція алкільного ефіру циклодекстрину (AE-CD), що містить алкільний ефір циклодекстрину, що має середній ступінь заміщення від 2 до 9, менше 500 ppm фосфату і менше 0,5 % (мас./мас.) хлориду, де зазначена композиція AE-CD має оптичну щільність менше 1 о. щ., виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 320 нм до 350 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції AE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність менше 1 о. щ. обумовлена офарблюючим агентом. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкільного ефіру циклодекстрину не є композицією сульфобутилового ефіру циклодекстрину. Згідно з деякими варіантами реалізації алкільний ефір циклодекстрину не є сульфобутиловим ефіром β-циклодекстрину. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція AE-CD має оптичну щільність 0,5 о. щ. або менше, виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 320 нм до 350 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції SAE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність 0,5 о. щ. або менше обумовлена офарблюючим агентом. Згідно з деякими варіантами реалізації композиція AE-CD має оптичну щільність 0,2 о. щ. або менше, виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції AE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність 0,2 о. щ. або менше обумовлена розкладаючим лікарський засіб агентом. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначену оптичну щільність зазначеної композиції AE-CD визначають за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 320 нм до 350 нм для водного розчину, що містить 500 мг зазначеної композиції SAE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.

[0092] Згідно з деякими варіантами реалізації середній ступінь заміщення в AE-CD становить від 4,5 до 7,5. Згідно з деякими варіантами реалізації середній ступінь заміщення в AE-CD становить від 6 до 7,5. Згідно з деякими варіантами реалізації середній ступінь заміщення в AE-CD становить від 6,2 до 6,9.

5 [0093] Згідно з деякими варіантами реалізації в даному винаході запропонована композиція, що містить композицію AE-CD і активний агент.

[0094] Згідно з деякими варіантами реалізації в даному винаході запропонована композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину (SAE-CD), що містить сульфоалкільний ефір циклодекстрину, що має середній ступінь заміщення від 2 до 9, менше 500 ppm фосфату і
10 менше 0,5 % (мас./мас.) хлориду, причому зазначена композиція SAE-CD має оптичну щільність менше 1 о. щ., виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції SAE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність менше 1 о. щ. обумовлена
15 присутністю агента, розкладаючого лікарський засіб. Згідно з деякими варіантами реалізації композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину не є композицією сульфобутилового ефіру циклодекстрину. Згідно з деякими варіантами реалізації сульфоалкільний ефір циклодекстрину не є сульфобутиловим ефіром β -циклодекстрину. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція SAE-CD має оптичну щільність 0,5 о. щ. або менше, виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції SAE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність 0,5 о. щ. або менше обумовлена присутністю агента, розкладаючого лікарський засіб. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція SAE-CD має оптичну щільність 0,2 о. щ. або менше, виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції SAE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність 0,2 о. щ. або менше обумовлена наявністю агента, розкладаючого лікарський засіб. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначену оптичну щільність зазначеної композиції SAE-CD визначають за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 500 мг зазначеної композиції SAE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.

35 [0095] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначений сульфоалкільний ефір циклодекстрину являє собою сполуку формули (II):



Формула (II)

де p являє собою 4, 5 або 6, і R_1 незалежно в кожному випадку вибраний з -ОН або -O-(C₂-C₆ алкілен)-SO₃ -Т, де Т незалежно в кожному випадку вибраний з фармацевтично прийнятих катіонів, за умови, що щонайменше один R_1 являє собою -ОН і щонайменше один R_1 являє собою O-(C₂-C₆ алкілен)-SO₃ -Т. Згідно з деякими варіантами реалізації R_1 незалежно в кожному випадку вибраний з -ОН або -O-(C₄ алкілен)-SO₃ -Т, і -Т у кожному випадку являє собою Na⁺.

45 [0096] Згідно з деякими варіантами реалізації в даному винаході запропонована композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину (SAE-CD), що містить сульфоалкільний ефір циклодекстрину, що має середній ступінь заміщення від 2 до 9, менше 500 ppm фосфату і менше 0,5 % (мас./мас.) хлориду, де композиція зазначена SAE-CD має оптичну щільність 1 о. щ. або менше, виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні

довжин хвиль від 320 нм до 350 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції SAE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність 1 о. щ. або менше обумовлена наявністю офарблюючого агента. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину не є композицією сульфобутилового ефіру циклодекстрину. Згідно з деякими варіантами реалізації сульфоалкільний ефір циклодекстрину не є сульфобутиловим ефіром β-циклодекстрину. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція SAE-CD має оптичну щільність 0,5 о. щ. або менше, виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 320 нм до 350 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції SAE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність 0,5 о. щ. або менше обумовлена наявністю офарблюючого агента. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція SAE-CD має оптичну щільність 0,2 о. щ. або менше, виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції SAE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність 0,2 о. щ. або менше обумовлена наявністю офарблюючого агента. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначену оптичну щільність зазначеної композиції SAE-CD визначають за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 320 нм до 350 нм для водного розчину, що містить 500 мг зазначеної композиції SAE-CD на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.

[0097] Згідно з деякими варіантами реалізації середній ступінь заміщення в SAE-CD становить від 4,5 до 7,5. Згідно з деякими варіантами реалізації середній ступінь заміщення в SAE-CD становить від 6 до 7,5. Згідно з деякими варіантами реалізації середній ступінь заміщення в SAE-CD становить від 6,2 до 6,9.

[0098] Згідно з деякими варіантами реалізації в даному винаході запропонована композиція, що містить композицію SAE-CD і активний агент.

[0099] Даний винахід також відноситься до способу стабілізації активного агента, що включає забезпечення композиції алкілованого циклодекстрину, що містить алкілований циклодекстрин, менше 500 ppm фосфату і менше 0,5 % хлориду, причому зазначена композиція алкілованого циклодекстрину має оптичну щільність менше 1 о. щ., виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см; і комбінування зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину з активним агентом. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність менше 1 о. щ. обумовлена агентом, розкладаючим лікарський засіб.

[00100] Даний винахід також відноситься до способу стабілізації активного агента, що включає забезпечення композиції алкілованого циклодекстрину, що містить алкілований циклодекстрин, менше 500 ppm фосфату і менше 0,5 % хлориду, причому зазначена композиція алкілованого циклодекстрину має оптичну щільність менше 1 о. щ., виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см; і комбінування зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину з активним агентом. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність менше 1 о. щ. обумовлена офарблюючим агентом.

[00101] У даному винаході запропоновано спосіб одержання композиції алкілованого циклодекстрину, що включає:

(а) змішування циклодекстрину з алкілюючим агентом у присутності підлужнюючого агента з одержанням реакційного середовища, що містить алкілований циклодекстрин, один або більше небажаних компонентів і одну або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб;

(b) проведення одного або більше поділів з видаленням одного або більше небажаних компонентів із зазначеного реакційного середовища з одержанням частково очищеного розчину, що містить зазначений алкілований циклодекстрин і зазначену одну або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб, де зазначений один або більше поділів являють собою ультрафільтрацію, діалізацію, центрифугування, екстракцію, осадження з розчинником або діаліз;

(с) обробку зазначеного частково очищеного розчину безфосфатним активованим вугіллям, що мають провідність 10 мкСм або менше і одержання зазначеного алкілованого циклодекстрину.

[00102] У даному документі терміни "партія" або "серія" відносяться до періодичного виробничого циклу або циклу обробки від початку циклу обробки до кінця циклу обробки. Згідно з деякими варіантами реалізації в даному винаході запропонований спосіб одержання більше однієї серії (партії) композиції алкілованого циклодекстрину, що містить алкілований циклодекстрин, що включає: (а) змішування циклодекстрину з алкілюючим агентом з одержанням реакційного середовища, що містить алкілований циклодекстрин, один або більше небажаних компонентів і одну або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб; (b) проведення одного або більше поділів з видаленням зазначеного одного або більше небажаних компонентів із зазначеного реакційного середовища з одержанням частково очищеного розчину, що містить зазначений алкілований циклодекстрин і зазначену одну або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб, де зазначений один або більше поділів являють собою ультрафільтрацію, діалізацію, центрифугування, екстракцію, осадження з розчинником або діаліз; (c) обробку зазначеного частково очищеного розчину безфосфатним активованим вугіллям, що мають залишкову провідність 10 мкСм або менше і одержання партії алкілованого циклодекстрину; і (d) повторення (а)-(с) з одержанням іншої партії композиції алкілованого циклодекстрину.

[00103] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначені більше однієї партії композиції алкілованого циклодекстрину являють собою щонайменше 4 партії, щонайменше 5 партій, щонайменше 6 партій, щонайменше 7 партій, щонайменше 8 партій, щонайменше 9 партій, щонайменше 10 партій, щонайменше 11 партій, щонайменше 12 партій, щонайменше 13 партій, щонайменше 14 партій, щонайменше 15 партій, щонайменше 16 партій, щонайменше 17 партій, щонайменше 18 партій, щонайменше 19 партій, щонайменше 20 партій, щонайменше 30 партій, щонайменше 40 партій, щонайменше 50 партій, щонайменше 60 партій, щонайменше 70 партій, щонайменше 80 партій, щонайменше 90 партій або щонайменше 100 партій. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначені більше однієї партії композиції алкілованого циклодекстрину являють собою щонайменше 3 партії. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначені більше однієї партії композиції алкілованого циклодекстрину являють собою від 4 до 100 партій, від 10 до 100 партій, від 20 до 100 партій, від 30 до 100 партій, від 40 до 100 партій, від 50 до 100 партій, від 10 до 20 партій, від 10 до 30 партій, від 10 до 40 партій або від 10 до 50 партій. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначені більше однієї партії композиції алкілованого циклодекстрину являють собою від 3 до 100 партій.

[00104] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначені більше однієї партії композиції алкілованого циклодекстрину одержують протягом періоду часу в 6 місяців, протягом періоду часу в 1 рік, протягом періоду часу в 2 роки, протягом періоду часу в 3 роки, протягом періоду часу в 4 роки, протягом періоду часу в 5 років, протягом періоду часу в 6 років, протягом періоду часу в 7 років, протягом періоду часу в 8 років, протягом періоду часу в 9 років, протягом періоду часу в 10 років, протягом періоду часу в 15 років або протягом періоду часу в 20 років.

[00105] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначену композицію алкілованого циклодекстрину одержують періодично в кількості щонайменше 10 кілограм, періодично в кількості щонайменше 50 кілограм, періодично в кількості щонайменше 100 кілограм, періодично в кількості щонайменше 200 кілограм, періодично в кількості щонайменше 300 кілограм, періодично в кількості щонайменше 400 кілограм, періодично в кількості щонайменше 500 кілограм, періодично в кількості щонайменше 600 кілограм, періодично в кількості щонайменше 700 кілограм, періодично в кількості щонайменше 800 кілограм, періодично в кількості щонайменше 900 кілограм, періодично в кількості щонайменше 1000 кілограм, періодично в кількості щонайменше 1500 кілограм, або періодично в кількості щонайменше 2000 кілограм.

[00106] Згідно з деякими варіантами реалізації 50 % або більше партій зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 65 % або більше партій зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 75 % або більше партій зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 80 % або більше партій зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 85 % або більше партій зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 90 % або більше партій зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 95 % або більше партій зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 98 % або більше партій зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 50 % або більше партій зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,08 % (мас./мас.), 65 % або більше партій зазначеної композиції

[illegible]

[00107] Згідно з деякими варіантами реалізації партії зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину одержують послідовно.

[00108] Згідно з деякими варіантами реалізації партії зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину одержують у послідовному порядку. Наприклад, згідно з деякими варіантами реалізації зазначені більше однієї партії композиції алкілованого циклодекстрину являють собою щонайменше 4 послідовні партії підряд, щонайменше 5 послідовних партій підряд, щонайменше 6 послідовних партій підряд, щонайменше 7 послідовних партій підряд, щонайменше 8 послідовних партій підряд, щонайменше 9 послідовних партій підряд, щонайменше 10 послідовних партій підряд, щонайменше 11 послідовних партій підряд, щонайменше 12 послідовних партій підряд, щонайменше 13 послідовних партій підряд, щонайменше 14 послідовних партій підряд, щонайменше 15 послідовних партій підряд, щонайменше 16 послідовних партій підряд, щонайменше 17 послідовних партій підряд, щонайменше 18 послідовних партій підряд, щонайменше 19 послідовних партій підряд, щонайменше 20 послідовних партій підряд, щонайменше 30 послідовних партій підряд, щонайменше 40 послідовних партій підряд, щонайменше 50 послідовних партій підряд, щонайменше 60 послідовних партій підряд, щонайменше 70 послідовних партій підряд, щонайменше 80 послідовних партій підряд, щонайменше 90 послідовних партій підряд, щонайменше 100 послідовних партій підряд. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначені більше однієї партії композиції алкілованого циклодекстрину являють собою щонайменше 3 послідовних партій підряд. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначені більше однієї партії композиції алкілованого циклодекстрину являють собою від 4 до 100 послідовних партій підряд, від 10 до 100 послідовних партій підряд, від 20 до 100 послідовних партій підряд, від 30 до 100 послідовних партій підряд, від 40 до 100 послідовних партій підряд, від 50 до 100 послідовних партій підряд, від 10 до 20 послідовних партій підряд, від 10 до 30 послідовних партій підряд, від 10 до 40 послідовних партій підряд, або від 10 до 50 послідовних партій підряд. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначені більше однієї партії композиції алкілованого циклодекстрину являють собою від 3 до 100 послідовних партій підряд.

[00109] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначені більше однієї послідовних партій підряд композиції алкілованого циклодекстину одержують протягом періоду часу в 6 місяців, протягом періоду часу в 1 рік, протягом періоду часу в 2 роки, протягом періоду часу в 3 роки, протягом періоду часу в 4 роки, протягом періоду часу в 5 років, протягом періоду часу в 6 років, протягом періоду часу в 7 років, протягом періоду часу в 8 років, протягом періоду часу в 9 років, протягом періоду часу в 10 років, протягом періоду часу в 15 років або протягом періоду часу в 20 років.

[00110] Згідно з деякими варіантами реалізації 50 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстину мають вміст хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 65 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстину мають вміст хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 75 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстину мають вміст хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 80 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстину мають вміст

хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 85 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 90 % або більше послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 95 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 98 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,1 % (мас./мас.), 50 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,08 % (мас./мас.), 65 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,08 % (мас./мас.), 75 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,08 % (мас./мас.), 80 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,08 % (мас./мас.), 85 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,08 % (мас./мас.), 90 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,08 % (мас./мас.), 95 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,08 % (мас./мас.), 98 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,08 % (мас./мас.), 50 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,05 % (мас./мас.), 65 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,05 % (мас./мас.), 75 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,05 % (мас./мас.), 80 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,05 % (мас./мас.), 85 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,05 % (мас./мас.), 90 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,05 % (мас./мас.), 95 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,05 % (мас./мас.), або 98 % або більше зазначених послідовних партій композиції алкілованого циклодекстрину мають вміст хлориду менше 0,05 % (мас./мас.).

Одержання композиції алкілованого циклодекстрину

[00111] У даному винаході описано декілька способів одержання композиції алкілованого циклодекстрину. У цілому, вихідний матеріал недериватизованого циклодекстрину зазнає впливу попередника замісника у, від нейтрального до лужного, водному середовищі. Попередник замісника можна додавати поступово або за один раз; крім того, попередник замісника можна додавати до, під час або після впливу на вихідний циклодекстрин факультативно до лужного водного середовища. Для підтримки рН у необхідному діапазоні, у міру необхідності, можливе додавання додаткової кількості лужного або буферуючої речовини. Реакцію одержання похідних можна проводити при температурі від температури навколишнього середовища до підвищених температур. Після того, як дериватизація пройшла в необхідному ступені, її можна гасити шляхом додавання кислоти. Реакційне середовище піддають додатковій обробці (наприклад, осадженню з розчинниками, фільтруванню, центрифугуванню, розпарюванню, концентруванню, висушуванню, хроматографії, діалізу і/або ультрафільтрації) для видалення небажаних речовин і одержання цільової композиції. Після завершення обробки композиція може перебувати у формі твердої речовини, рідини, напівтвердої речовини, гелю, сиропу, пасти, порошку, комплексу, гранул, пелет, пресованого матеріалу, відновлюваної розведенням твердої речовини, суспензії, склоподібної, кристалічної маси, аморфної маси, дисперсних часток, дробинок, емульсії або вологої маси.

[00112] У даному винаході запропонований спосіб одержання композиції алкілованого циклодекстрину, що містить алкілований циклодекстрин, який факультативно може мати заданий ступінь заміщення, що включає: комбінування вихідного матеріалу незаміщеного циклодекстрину з алкілюючим агентом у кількості, достатній для досягнення заданого ступеня заміщення, у присутності гідроксиду лужного металу; проведення алкілювання зазначеного циклодекстрину при рН від 9 до 11 доти, поки не залишиться менше 0,5 % за масою або менше 0,1 %, непрореагувавшего циклодекстрину; додавання додаткової кількості гідроксиду в кількості, достатній для досягнення зазначеного ступеня заміщення, що і дозволяє реакції алкілювання пройти до кінця; і додавання додаткової кількості гідроксиду для руйнування будь-яких залишків алкілюючого агента.

[00113] Додавання додаткової кількості гідроксиду може бути проведена з використанням

такої кількості гідроксиду і за таких умов (тобто додаткової кількості, доданого гідроксиду, температури, часу проведення гідролізу алкілюючого агента), які забезпечують зниження кількості залишкового алкілюючого агента в неочищеному водному продукті до рівня менше 20 ppm або менше 2 ppm.

5 [00114] Існує можливість, що зазначене реакційне середовище або зазначений частково очищений водяний розчин буде містити непрореагувавший алкілюючий агент. Алкілюючий агент може бути розкладений *in situ* шляхом додавання додаткової кількості підлужнюючого агента або шляхом нагрівання розчину, що містить зазначений агент. Розкладання надлишку алкілюючого агента буде потрібно у випадку, якщо після припинення перемішування в
10 реакційному середовищі присутня неприпустима кількість зазначеного алкілюючого агента. Алкілюючий агент може бути розкладений *in situ* шляхом додавання додаткової кількості підлужнюючого агента або шляхом нагрівання розчину, що містить зазначений агент.

[00115] Розкладання можна проводити шляхом: впливу на зазначене реакційне середовище високою температурою - щонайменше 60 °C, щонайменше 65 °C або від 60 °C до 85 °C, від
15 60 °C до 80 °C або від 60 °C до 95 °C, протягом щонайменше 6 год., щонайменше 8 год., від 8 год. до 12 год., від 6 год. до 72 год. або від 48 год. до 72 год., що викликає розкладання алкілюючого агента *in situ* і зниження кількості або видалення алкілюючого агента з водного середовища.

[00116] Після проведення реакції як описано в даному документі, водне середовище, що
20 містить алкілований циклодекстрин, можна нейтралізувати до pH 7 з метою гасіння реакції. Потім розчин може бути розведений водою для зниження в'язкості, особливо якщо потрібно провести подальше очищення. Подальше очищення можна проводити різними методами, включаючи наступні методи, але не обмежуючись ними: діалізація на устаткуванні для ультрафільтрації для звільнення розчину від побічних продуктів реакції, таких як солі
25 (наприклад, NaCl, якщо в якості основи використовували гідроксид натрію) і інші низькомолекулярні побічні продукти. Продукт може бути додатково концентрований шляхом ультрафільтрації. Потім розчин продукту може бути оброблений активованим вугіллям для поліпшення кольору, зниження вмісту біологічних компонентів і видалення істотної частки однієї або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб. Продукт може бути виділений підходящим
30 методом сушіння, таким як метод ліофілізації, розпорошувального сушіння або сушіння за допомогою вакуумного барабана.

[00117] Реакційну суміш початково можна одержувати шляхом розчинення вихідного незаміщеного α -, β - або γ - циклодекстрину у водяному розчині основи, зазвичай гідроксиду, зокрема, гідроксиду літію, натрію або калію. Основу використовують у каталітичній кількості
35 (тобто при мольному співвідношенні до циклодекстрину менше 1:1), яку вибирають так, щоб одержати заданий або необхідний ступінь заміщення. Тобто, основа присутня в кількості менше одного мольного екв. на кожен гідроксил, що підлягає дериватизації в молекулі циклодекстрину. Оскільки розчинність циклодекстринів у водяних розчинах збільшується при підвищенні температури, для забезпечення повноти розчинення водну реакційну суміш, що містить основу і
40 циклодекстрин, необхідно нагріти до температури 50 °C. Як правило, у ході реакції алкілювання використовують перемішування.

[00118] Після завершення розчинення вводять алкілюючий агент, щоб почати реакцію алкілювання. Загальна кількість алкілюючого агента, що вводиться в ході реакції, як правило, перевищує стехіометричну кількість, необхідну для завершення реакції, щодо кількості
45 циклодекстрину, оскільки певна частина алкілюючого агента гідролізується і/або руйнується/розкладається іншим чином у ході реакції і за рахунок цього стає недоступна для використання в реакції алкілювання. Точну кількість алкілюючого агента, яку необхідно використовувати для досягнення необхідного ступеня заміщення, можна визначити в пробних експериментах. Повна кількість алкілюючого агента, яка необхідна для повного завершення
50 реакції, може бути введена до початку реакції. Оскільки використовують водну систему, реакцію, як правило, проводять при температурі між 50 °C і 100 °C. Реакцію можна проводити при температурі менше 100 °C, щоб не виникала необхідність використовувати спеціальне устаткування для роботи під тиском. У цілому, підходять температури від 65 °C до 95 °C.

[00119] На початковій фазі реакції (називаною далі фазою з контролем pH) слід ретельно
55 стежити за величиною pH і підтримувати її щонайменше в області основних значень, або в діапазоні pH від 8 до 11. Стежити за величиною pH можна традиційними методами з використанням стандартного pH-метра. Коректування pH можна здійснювати шляхом додавання водного розчину гідроксиду, наприклад, 10-15 % розчину. У ході початкової фази з контролем pH непрореагувавший циклодекстрин взаємодіє в такому ступені, що в розчині
60 залишається менше 0,5 % за масою або менше 0,1 % за масою, непрореагувавшего

циклодекстрину. Таким чином, по суті вся вихідна кількість циклодекстрину вступає в реакцію будучи частково заміщеною, але зі ступенем заміщення меншим, ніж необхідний заданий ступінь заміщення. Кількість залишкового циклодекстрину можна відслідковувати протягом цієї початкової фази, наприклад, за допомогою вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), як

5

описано нижче, до досягнення необхідної кінцевої точки, що становить менше 0,5 % або менше 0,1 % залишкового вихідного циклодекстрину. Значення рН можна підтримувати і/або підвищувати шляхом безперервного або окремими невеликими порціями додавання концентрованого розчину гідроксиду до реакційного середовища. Особливо рекомендується проводити додавання окремими невеликими порціями.

10

15

Кількість завантаженого бутансультона (приблизна кількість екв. БС на моль циклодекстрину)	Відповідна приблизна задана величина ADS для SAE-CD, що утворилася
2	2
3	3
4	4
5	5
6	5 – 5,5
7	від 5,5 до 6,5
8	від 6,5 до 7
9	7-8
12	8-9

[00121] Слід зазначити, що вихідне значення рН реакційного середовища може перевищувати 11, наприклад, після комбінування вихідної завантаженої кількості вихідного циклодекстрину і основи, але до додавання алкілюючого агента. Однак після додавання алкілюючого агента і початку реакції рН швидко знижується, що приводить до необхідності додавання основи для підтримки основного значення рН від 8 до 11.

20

[00122] Після досягнення необхідного рівня залишкового непрореагуваного циклодекстрину, наприклад, нижче 0,5 мас. %, у ході фази з контролем рН, значення рН можна збільшити вище 11, наприклад до рівня вище 12, шляхом додавання додаткової кількості основи, щоб змусити реакцію пройти до кінця. Значення рН може бути щонайменше 12, щоб реакція протікала із прийнятною швидкістю, але не такою високою, щоб непрореагувавший алкілюючий агент швидко гідролізувався, замість того щоб реагувати із циклодекстрином. У ході цієї останньої фази реакції відбувається додаткове заміщення молекули циклодекстрину, поки не буде досягнуто заданий ступінь заміщення. Сумарна кількість гідроксиду, що додається в ході реакції, як правило, становить порядку необхідного по стехіометрії плюс 10-20 %-вий мольний надлишок відносно кількості використовуваного алкілюючого агента. Можливо також додавання більше ніж 10-20 %-вого надлишку. Як згадувалося вище, кінцеву точку реакції можна визначати за допомогою ВЕРХ. Підходяща температура становить від 65 °C до 95 °C. У системі ВЕРХ зазвичай використовується аніонообмінна аналітична колонка з реєстрацією в режимі імпульсної амперометрії (PAD). Елюювання можна проводити з використанням градієнта в системі із двох розчинників, наприклад, розчинник А - 25 мм (мілімолярний) водяний розчин гідроксиду натрію, розчинник Б - 1 М розчин нітрату натрію в 250 мм розчині гідроксиду натрію.

25

30

35

40

[00123] Після завершення реакції алкілювання і досягнення кінцевої точки з низьким залишковим вмістом циклодекстрину можна додавати додаткову кількість гідроксиду для руйнування і/або розкладання будь-якого залишку алкілюючого агента. Додатковий гідроксид зазвичай додають у кількості від 0,5 до 3 мольних екв. відносно циклодекстрину; нагрівання реакційної суміші продовжують при 65 °C - 95 °C, як правило, протягом 6-72 годин.

45

[00124] Після розкладання залишкового алкілюючого агента отриманий неочищений продукт можна додатково обробити з одержанням кінцевого продукту шляхом розведення, діалізації для зменшення кількості або очищення продукту від низькомолекулярних компонентів, таких як

солі, концентрування, обробки вугіллям і висушування.

[00125] Початково контролюється рН, щоб у процесі протікання реакції алкільної дериватизації значення рН залишалося в діапазоні від 8 до 11. На цій початковій стадії гідроксид, призначений для полегшення реакції алкілювання, можна додавати поетапно або порціями. Контролювання рН реакції гарантує, що дана реакція контролюється таким чином, що практично весь вихідний циклодекстрин прореагує, даючи, у середньому, ступінь заміщення щонайменше одне заміщення алкільною групою на молекулу циклодекстрину. Таким чином, реагент циклодекстрину повністю витрачається на початку процесу, так що рівень залишкового (непрореагувавшего) циклодекстрину в неочищеному продукті виявляється малим у порівнянні з його вмістом у неочищеному продукті, одержуваному за допомогою процесу, що характеризується початковим змішуванням стехіометричної або надлишкової кількості основи із циклодекстрином і алкілюючим агентом, а також неконтрольованим протіканням реакції. Після того, як увесь вихідний завантажений циклодекстрин частково прореагував, можна додати гідроксид, що залишився, для доведення реакції до кінця, для того щоб одержати заданий необхідний ступінь заміщення алкілом. Після того, як вихідна завантажена кількість циклодекстрину витрачена на першій фазі з контролем рН, швидкість подальшого додавання гідроксиду вже не істотна. Таким чином, гідроксид можна вводити (наприклад, у вигляді розчину) безупинно або окремими порціями. Крім того, рН реакційного середовища необхідно підтримувати на рівні близько 12, щоб швидкість реакції була прийнятною з комерційної точки зору.

Зниження кількості і видалення домішок у композиції циклодекстрину

[00126] Контроль рН на початковій фазі дозволяє зменшити кількість деяких побічних продуктів у реакційній суміші. Наприклад, у результаті алкілювання виділяється кислота, і рН реакційної суміші знижується (тобто стає більш кислою) у міру протікання реакції. З одного боку, підтримують основу реакційного середовища, оскільки якщо реакційне середовище стає кислим, реакція суттєво вповільнюється або припиняється. Відповідно, рН реакційного середовища слід підтримувати на рівні щонайменше 8 шляхом додавання в міру необхідності водного розчину гідроксиду. З іншого боку, якщо допустити зростання рН вище деякого рівня, наприклад, вище 12, реакція може приводити до утворення великої кількості побічних продуктів, наприклад, 4-гідроксиалкілсульфоната і біс-сульфоалкільного ефіру, що приводить до витрати вихідного алкілюючого агента. Шляхом контролю рН реакційного розчину і підтримки рН у межах 8-12, або 8-11, реакція протікає з утворенням відносно невеликої кількості побічних продуктів, приводячи до одержання відносно чистої реакційної суміші, що містить відносно невелику кількість зазначених вище побічних продуктів.

[00127] Зроблене вище нагадування про те, що реагент використовується в кількості, "стехіометрично достатній" і т.п., відноситься до кількості реагенту, необхідного для повної дериватизації розглянутого циклодекстрину до необхідного ступеня заміщення. У даному документі "гідроксид лужного металу" відноситься до LiOH, NaOH, KOH і т.п. Якщо потрібно одержати продукт, що підходить для парентерального введення, можна використовувати NaOH.

[00128] Ступінь заміщення можна контролювати шляхом використання відповідно меншої або більшої кількості алкілюючого агента залежно від того, чи вимагається більш низький або більш високий ступінь заміщення. У цілому, у середньому можна досягти ступеня заміщення від 4,5 до 7,5, від 5,5 до 7,5 або від 6 до 7,1.

[00129] Неочищений продукт процесу, описуваного в даному документі, тобто продукт, одержуваний після руйнування залишкового алкілюючого агента, містить більш низьку кількість залишкового циклодекстрину в порівнянні із продуктом, отриманим у процесі, при якому основу додають на початку однією порцією, що є ще однією розрізняльною ознакою даного винаходу. Зазначений неочищений продукт, одержуваний за допомогою способу згідно із даним винаходом, як правило, містить менше 0,5 мас. % або менше 0,1 %, залишкового циклодекстрину. Як пояснюється нижче, зазначений неочищений продукт також має ту перевагу, що містить дуже низьку кількість залишкового алкілюючого агента.

[00130] Як правило, водяний розчин неочищеного продукту циклодекстрину, отриманий після розкладання залишкового алкілюючого агента, очищують за допомогою ультрафільтрації, процесу, при якому неочищений продукт приводять у контакт із напівпроникною мембраною, здатною пропускати низькомолекулярні домішки. Молекулярна маса домішок, що пропускаються через мембрану, залежить від межі пропускання мембрани. Для даного винаходу зазвичай використовують мембрану з межею пропускання 1000 Дальтонів ("Да"). діалізацію і/або ультрафільтрацію можна проводити за допомогою фільтруючих мембран з межею пропускання 500 — 2000 Да, 500-1500 Да, 750-1250 Да або 900-1100 Да або близько 1000 Да. Необхідний продукт, що міститься в концентраті, потім піддають подальшій обробці

активованим вугіллям для по суті повного видалення домішок, розкладаючих лікарський засіб. Неочищений водяний розчин продукту циклодекстрину (тобто розчин, одержуваний після руйнування залишкового алкілюючого агента, але до очищення) має за перевагу те, що він містить менше 2 ppm залишкового алкілюючого агента в перерахунку на масу розчину або менше 1 ppm, або менше 250 ppb. Неочищений розчин може також по суті не містити залишкового алкілюючого агента.

[00131] Кінцевий товарний продукт може бути виділений на даному етапі, наприклад, шляхом фільтрування для видалення активованого вугілля з наступним розпарюванням води (наприклад, за допомогою відгону, розпилювального сушіння, ліофілізації і т.п.). Перевагою кінцевого продукту, одержуваного згідно із даним винаходом, є дуже низький залишковий вміст алкілюючого агента, наприклад, менше 2 ppm у перерахунку на масу сухого (тобто такого, що містить менше 10 % води за масою) кінцевого продукту або менше 1 ppm, або менше 250 ppb, або по суті повна відсутність залишкового алкілюючого агента. Кінцевий продукт, що містить менше 250 ppb алкілюючого агента, відповідно є додатковою розрізняльною ознакою даного винаходу. Після завершення алкілювання до досягнення необхідного ступеня заміщення алкілюючий агент відновлюють шляхом лужного гідролізу, як описано вище, тобто шляхом додаткового додавання гідроксиду в кількості і при умовах, достатніх для зниження кількості непрореагуваного алкілюючого агента в сухому продукті до необхідного рівня нижче 2 ppm, нижче 1 ppm або нижче 250 ppb.

[00132] Активоване вугілля, що підходить для використання в способі згідно із даним винаходом, може не містити фосфатів, а також може бути порошкоподібним або гранульованим, або являти собою суспензію або кашкоподібну суміш, приготовлену з такого вугілля. У цілому активоване вугілля, що не містить фосфатів, являє собою вугілля, що не зазнало активування або іншого виду впливу фосфорною кислотою.

[00133] Джерела вихідної сировини для активованого вугілля можуть являти собою вуглецевмісні матеріали такі, як горіхова шкарлупа, торф, деревина, кокосове волокно, лігніт і залишки від переробки нафти. Ці вихідні матеріали піддають або фізичній, або хімічній активації.

[00134] Фізична активація вихідного матеріалу здійснюється за допомогою використання газів і відбувається через карбонізацію, активацію/окиснення або їх комбінацію. При карбонізації вихідний матеріал піддають піролізу при температурах від 600 до 900 °C під час відсутності кисню (наприклад, в інертній атмосфері аргону або азоту). При активації/окисненні вихідний матеріал піддають впливу окиснюючої атмосфери (наприклад, діоксиду вуглецю, кисню або пари) при температурах вище 250 °C (наприклад, при температурах від 600 до 1200 °C).

[00135] Хімічна активація здійснюється перед карбонізацією, у ході якої вихідний матеріал просочують хімічним реагентом. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначений хімічний реагент являє собою кислоту, сильну основу або сіль. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначений активуючий хімічний реагент, являє собою фосфорну кислоту, гідроксид калію, гідроксид натрію, хлорид кальцію або хлорид цинку. Згідно з деякими варіантами реалізації після хімічної активації вихідний матеріал піддають карбонізації при більш низькій температурі, ніж зазвичай використовують у випадку вихідного матеріалу, який не піддавали хімічній активації. Згідно з деякими варіантами реалізації після хімічної активації вихідний матеріал піддають карбонізації при 450-900 °C.

[00136] Існує різноманітний асортимент активованих вугілля. Наприклад, компанія Norit Americas промислово випускає більше 150 різних сортів і різновидів активованого вугілля під товарними знаками Darco®, Hydrodarco®, Norit®, Bentonorit®, Petrodarco® і Sorbonorit®. Зазначені вугілля відрізняються за розміром часток, області застосування, методу активації і функціональності. Наприклад, деякі активовані вугілля оптимізовані для видалення фарбування і/або запаху. Інші активовані вугілля оптимізовані для видалення білків, фрагментів мінеральних кислот і/або амінокислот, або для освітлення розчинів.

[00137] Для використання в даному винаході підходять, але не обмежуються ними наступні активовані вугілля: гранульоване вугілля Darco® 4×12, 12×20 або 20×40 з лігніту, активоване паром (Norit Americas, Inc., Amersfoort, NE); Darco® S 51 HF (з лігніту, активований паром, порошок), а також Shirasagi® DC-32, порошкоподібне або гранульоване вугілля з деревини, активоване хлоридом цинку (Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, JP).

[00138] Вугілля, активовані фосфорною кислотою, які використовувалися в рівні техніці для очищення алкільних ефірів циклодекстрину, як правило, не підходять для використання в даному винаході; до них відносяться: Darco® KB-G, Darco® KB-B і Darco® KB-WJ, а також Norit® CASP і Norit® CN1.

[00139] У даному винаході запропонований спосіб одержання композиції алкілюваного

циклодекстрину, що містить алкілований циклодекстрин, що включає: (а) змішування циклодекстрину з алкілюючим агентом з одержанням реакційного середовища, що містить алкілований циклодекстрин, один або більше небажаних компонентів і одну або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб; (b) проведення одного або більше поділів з видаленням зазначеного одного або більше небажаних компонентів із зазначеного реакційного середовища з одержанням частково очищеного розчину, що містить зазначений алкілований циклодекстрин і зазначену одну або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб, де зазначений один або більше поділів являють собою ультрафільтрацію, діафільтрацію, центрифугування, екстракцію, осадження з розчинником або діаліз; і (с) обробку зазначеного частково очищеного розчину безфосфатним активованим вугіллям і одержання зазначеного алкілованого циклодекстрину, де зазначене безфосфатне активоване вугілля не було активовано з використанням хлориду цинку або пари.

[00140] У даному винаході також запропоновано спосіб одержання композиції алкілованого циклодекстрину, що містить алкілований циклодекстрин, що включає: (а) змішування циклодекстрину з алкілюючим агентом з одержанням реакційного середовища, що містить алкілований циклодекстрин, один або більше небажаних компонентів і одну або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб; (b) проведення одного або більше поділів з видаленням зазначеного одного або більше небажаних компонентів із зазначеного реакційного середовища з одержанням частково очищеного розчину, що містить зазначений алкілований циклодекстрин і зазначену одну або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб, де зазначений один або більше поділів являють собою ультрафільтрацію, діафільтрацію, центрифугування, екстракцію, осадження з розчинником або діаліз; і (с) обробку зазначеного частково очищеного розчину безфосфатним активованим вугіллям, що мають залишкову провідність 10 мкСм або менше, і одержання зазначеного алкілованого циклодекстрину, де зазначене безфосфатне активоване вугілля не було активовано з використанням хлориду цинку або пари.

[00141] Згідно з деякими варіантами реалізації вміст фосфатів у зазначеній композиції алкілованого циклодекстрину становить менше 200 ppm, менше 150 ppm, менше 125 ppm, менше 100 ppm, менше 95 ppm, менше 90 ppm, менше 85 ppm, менше 80 ppm, менше 75 ppm, менше 70 ppm, менше 65 ppm, менше 60 ppm, менше 55 ppm, менше 50 ppm, менше 45 ppm, менше 40 ppm, менше 35 ppm, менше 30 ppm, менше 25 ppm, менше 20 ppm, менше 15 ppm, менше 10 ppm або менше 5 ppm. Згідно з деякими варіантами реалізації вміст фосфатів у зазначеній композиції алкілованого циклодекстрину композиція становить від 200 ppm до 5 ppm, від 150 ppm до 5 ppm, від 125 ppm до 5 ppm, від 100 ppm до 5 ppm, від 75 ppm до 5 ppm, від 50 ppm до 5 ppm, від 150 ppm до 10 ppm, від 125 ppm до 10 ppm, від 100 ppm до 10 ppm або від 75 ppm до 10 ppm.

[00142] Відносна кількість активованого вугілля, що завантажується, в остаточному підсумку, залежить від кількості або концентрації алкілованого циклодекстрину, офарблюючих агентів, і домішок, що розкладають лікарські засоби, а також від фізичних властивостей використовуваного активованого вугілля. У цілому, масове співвідношення циклодекстрину до активованого вугілля на кожному циклі обробки становить від 5:1 до 10:1, від 6:1 до 9:1, від 7:1 до 9:1, від 8:1 до 9:1, від 8,3:1 до 8,5:1, від 8,4:1 до 8,5:1 або 8,44:1 за масою.

[00143] Використовуваний у даному документі термін "цикл обробки" відноситься до приведення в контакт заданої кількості композиції циклодекстрину із заданою кількістю активованого вугілля. Цикл обробки можна здійснювати у вигляді однократної обробки або багаторазової (з рециркуляцією) проточної обробки.

[00144] У прикладах, що приводяться в даному документі, докладно описані процедури, використовувані для оцінки і порівняння ефективності різних сортів, партій, джерел і типів активованого вугілля при видаленні однієї або більше домішок, що розкладають лікарські засоби, і одного або більше офарблюючих компонентів, що присутні у реакційному середовищі або в розчині SAE-CD. У цілому, технологічне середовище або розчин обробляють активованим вугіллям при перемішуванні протягом 120 хв. Якщо використовується сипуче, дрібнодисперсне або порошкоподібне активоване вугілля, воно може бути вилучене шляхом фільтрування рідини, що містить вугілля, через фільтруючий матеріал з одержанням освітленого розчину.

[00145] Фільтруючі мембрани можуть бути виготовлені з нейлону, тефлону (Teflon®), полівініліденфториду (PVDF) або іншого сумісного матеріалу. Розмір пор у фільтруючій мембрані при необхідності можна варіювати залежно від розміру або молекулярної маси часток, відокремлюваних від розчину, що містить SAE-CD.

[00146] У прикладах, що приводяться в даному документі, докладно описані методики одного або більше процесів поділу і/або очищення водного реакційного середовища згідно із

даним винаходом. Реакційний розчин розбавляють водяним розчином і піддають діалізації, під час якої об'єм концентрату підтримують по суті постійним. Діалізація можна проводити через фільтр на 1000 Да, так щоб один або більше небажаних компонентів проходили через фільтр, але основна частина алкільного ефіру, що присутня в композиції алкілованого циклодекстину, залишалася в концентраті, а не проходила через фільтр разом з фільтратом. Потім проводять ультрафільтрацію, при якій об'єм концентрату зменшується, а концентрація в концентраті тим самим збільшується. Фільтр із межею пропущення по молекулярній масі близько 1000 Да можна також використовувати для ультрафільтрації. Концентрат містить алкілований циклодекстрин, який потім може бути підданий обробці активованим вугіллям, як описано в даному документі.

[00147] Зазначені один або більше небажаних компонентів можуть включати, не обмежуючись ними, низькомолекулярні домішки (тобто домішки з молекулярною масою 500 Да або менше), водорозчинні і/або водонерозчинні іони (тобто солі), гідролізований алкілуєчий агент, 5-(гідроксиметил)-2-фуральдегід, непрореагувавший вихідний циклодекстрин, продукти розкладання циклодекстину (наприклад, продукти розкладання і/або розриву кілець, що утворюються з непрореагувавшего циклодекстину, частково прореагувавшего циклодекстину і/або SAE-CD), непрореагувавший алкілуєчий агент (наприклад, 1,4- бутансультон) і їх комбінації.

[00148] Згідно з деякими варіантами реалізації композиції згідно із даним винаходом по суті не містять один або більше агентів розкладаючих лікарський засіб. Присутність одного або більше агентів розкладаючих лікарський засіб, можна визначити, *inter alia*, за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області ("УФ/вид.обл."). У даному документі "агент, розкладаючий лікарський засіб" або "домішка, розкладаюча лікарський засіб" відноситься до молекули, фрагмента, і тому подібного, яка розкладає деякі активні компоненти у водяному розчині. Слід розуміти, що агент, розкладаючий лікарський засіб, може розкладати не всі лікарські засоби, з якими можна комбінувати композицію алкілоvanого циклодекстрину, залежно від хімічної структури лікарського засобу і механізму його розкладання. Згідно з деякими варіантами реалізації молекула, що розкладає лікарський засіб, має оптичну щільність в УФ-видимій області спектра, наприклад, максимум оптичної щільності при довжині хвилі від 245 нм до 270 нм.

[00149] Присутність агентів розкладаючих лікарський засіб, у композиції алкілованого циклодекстину можна виміряти в одиницях поглинання (о. щ.) в УФ-видимій області спектра. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстину має оптичну щільність менше 1 о. щ., менше 0,9 о. щ., менше 0,8 о. щ., менше 0,7 о. щ., менше 0,6 о. щ., 0,5 о. щ., менше 0,4 о. щ., менше 0,3 о. щ., менше 0,2 о. щ. або менше 0,1 о. щ.

[00150] Оптична щільність розчину є лінійною функцією концентрації згідно з формулою:

$$A = \epsilon |C|$$

де

A = оптична щільність

ε = коефіцієнт поглинання

l = товщина поглинаючого шару (довжина оптичного шляху)

c = мольна концентрація.

[00151] Присутність агента, розкладаючого лікарський засіб, у композиції алкілованого циклодекстрину можна вимірювати за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль 245 до 270 нм із використанням кювети, що має товщину поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину має оптичну щільність менше 1 о. щ. при довжині хвилі від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 200 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, менше 1 о. щ. при довжині хвилі від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, менше 1 о. щ. при довжині хвилі від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 400 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, менше 1 о. щ. при довжині хвилі від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 500 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, 0,9 о. щ. або менше при довжині хвилі від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 200 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, 0,9 о. щ. або менше при довжині хвилі від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, 0,9 о. щ. або менше при довжині хвилі від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 400 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, 0,9 о. щ. або менше при довжині хвилі від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 500 мг зазначеної

[illegible]

[00152] Присутність офарблюючого агента у зазначеній композиції алкілованого циклодекстрину можна вимірювати з використанням спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 320 нм до 350 нм із використанням кювети, що має товщину поглинаючого шару 1 см. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину має оптичну щільність менше 1 о. щ. при довжині хвилі від 320 нм до 350 нм для водного розчину, що містить 200 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, менше 1 о. щ. при довжині хвилі від 320 нм до 350 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл

[illegible]

циклодекстрину на мл розчину або 0,2 о. щ. або менше при довжині хвилі від 320 нм до 350 нм для водного розчину, що містить 500 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину.

[00153] Не будучи зв'язаними конкретною теорією, вважають, що агент, речовина або фрагмент, розкладаючі лікарські засоби, може включати одну або більше низькомолекулярних речовин (наприклад, речовину з молекулярною масою менше 1000 Да), у тому числі, не обмежуючись ними, речовини, що утворюються як побічний продукт і/або продукт розкладання в реакційній суміші. Зокрема, до речовин, що розкладають лікарські засоби, відносяться, не обмежуючись ними, глікозидний фрагмент, молекула циклодекстрину з розкритим кільцем цукор, що відновлює, продукт розкладання глюкози (наприклад, 3,4- дидеоксиглюкозон-3-ен, карбонільмісткі розкладаючі речовини, такі як 2- фуральдегід, 5-гідроксиметил -2-фуральдегід і т.п.), а також їх комбінації.

[00154] Згідно з деякими варіантами реалізації композиція алкілованого циклодекстрину містить менше 1 мас. %, менше 0,5 мас. %, менше 0,2 мас. %, менше 0,1 мас. %, менше 0,08 мас. % або менше 0,05 мас. % галідної солі лужного металу.

[00155] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину містить менше 1 мас. %, менше 0,5 мас. %, менше 0,25 мас. %, менше 0,1 мас. %, менше 0,08 мас. % або менше 0,05 мас. % гідролізованого алкілюючого агента.

[00156] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину містить менше 500 ppm, менше 100 ppm, менше 50 ppm, менше 20 ppm, менше 10 ppm, менше 5 ppm, менше 2 ppm, менше 1 ppm, менше 500 ppb або менше 250 ppb алкілюючого агента.

[00157] Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена композиція алкілованого циклодекстрину містить менше 0,5 мас. %, менше 0,2 мас. %, менше 0,1 мас. % або менше 0,08 мас. % недериватизованого циклодекстрину.

[00158] Під терміном "комплексний" розуміють "такий, що є частиною клатрата або комплексу включення з", тобто "комплексний" лікарський засіб є частиною клатрата або комплексу включення з алкілованим циклодекстрином. Термін "більша частина" означає 50 % або більше за масою або від кількості речовини в молях. Таким чином, композиція згідно із даним винаходом може містити активний агент, більше 50 мас. % якого входить у комплекс із алкілованим циклодекстрином, Фактична відсоткова частка комплексного активного агента варіюється залежно від константи рівноваги комплексоутворення, що характеризує процес комплексоутворення конкретного циклодекстрину з конкретним активним агентом. Даний винахід також включає варіанти реалізації, у яких активний агент не утворює комплекс із циклодекстрином або в яких лише незначна частка активного агента утворює комплекс із алкілованим циклодекстрином. Слід зазначити, що алкілований циклодекстрин може утворювати один або декілька іонних зв'язків з позитивно зарядженою сполукою. Така іонна асоціація може мати місце незалежно від того, чи зв'язана позитивно заряджена речовина в комплекс включення із циклодекстрином.

[00159] Як показано на ФІГ. 6, після ультрафільтрації неочищеного продукту SBE-CD, у ньому присутні домішки, такі як β-циклодекстрин і 4-гідроксибутан-1- сульфенова кислота (4-HBSA). Після другої колонки з активованим вугіллем, кількість домішок β-циклодекстрину і 4-гідроксибутан-1-сульфенової кислоти було знижено. Однак як показано на ФІГ. 6, після двох колонок у продукті присутні більші кількості хлориду.

[00160] У процесі очищення з використанням активованого вугілля, незважаючи на те, що кількість агентів, що розкладають лікарський засіб, знижена, у продукті алкілованого циклодекстрину присутні більші кількості хлориду. Це велика кількість хлориду в продукті алкілованого циклодекстрину може взаємодіяти з активним агентом і приводити до розкладання активного агента. Отже, необхідно знижувати вміст хлориду в продукті алкілованого циклодекстрину, особливо якщо активний агент чутливий до хлориду.

[00161] Визначення того, чи чутлива активна речовина до хлориду, може бути здійснене фахівцем у даній області техніки з використанням відомих методів.

[00162] Як показано на ФІГ. 7, після ультрафільтрації рівень залишкового хлориду падає приблизно до нуля. Після подальшого очищення з використанням двох колонок активованого вугілля, вміст хлориду відновлюється в розчині SBE-CD.

[00163] У ході очищення активованим вугіллем, вода проходить через колонку активованого вугілля до встановлення провідності на постійному рівні перед додаванням розчину SBE-CD. У наступній Таблиці наведені докладні дані по кількості води і отриманих рівнях провідності, виміряних для колонок з активованим вугіллем. Як видно в Таблиці, навіть у партіях, у яких використовували 70000 літрів води для промивання активованого вугілля перед додаванням

розчину SBE-CD, домішка хлориду була виявлена в кінцевому розчині SBE-CD.

№ партії	Вода (л)	Колонка 1 Провідність (мкСм)	Колонка 2 Провідність (мкСм)
17CX01F.HQ00075	35000	17,97	17,7
Не включена	70000	16,01	17,84
17CX01F.HQ00076	36800	18,5	36,3
17CX01F.HQ00077	5420	52,0	34,7
17CX01F.HQ00067	7850	12,74	12,43
17CX01F.HQ00068	7256	9,72	9,3
17CX01F.HQ00069	12131	8,86	5,58
17CX01F.HQ00070	4670	6,44	8,05
17CX01F.HQ00071	6442	6,4	6,37
17CX01F.HQ00072	7500	10,98	4,74
17CX01F.HQ00073	7800	13,03	12,45
17CX01F.HQ00074	2000	4,57	8,35
17CX01F.HQ00078	20630	9,68	13,14

5 [00164] Більш суттєве дослідження обробки перед і в ході циркуляції з активованим вугіллям показало, що найбільше додавання хлориду відбувається в перші декілька хвилин циркуляції розчину SBE-CD через шар активованого вугілля. Як показано на ФІГ. 8, вміст домішки хлориду у двох комерційних партіях SBE-CD дорівнює приблизно нулю після ультрафільтрації і значно зростає після обробки активованим вугіллям протягом перших 5 хвилин з падінням вмісту через 10 і 20 хвилин.

10 [00165] Як показано на ФІГ. 9, існує пряма кореляція між рівнем хлориду, перенесеного в розчин SBE-CD, і рівнем провідності водного змиву. На ФІГ. 9 вимірювали рівень провідності в першій колонці з активованим вугіллям і в другій колонці з активованим вугіллям. Було виявлено, що рівні провідності співвідносяться з рівнем залишкового хлориду в кінцевій твердій речовині SBE-CD, як виміряно за допомогою методу ZIC pHILIC для вимірювання вмісту залишкового хлориду. Отже, дані вимірювання провідності, отримані наприкінці процесу промивання, співвідносяться з рівнем залишкового хлориду в кінцевому продукті SBE-CD.

15 [00166] Рівень хлориду в композиції алкілованого циклодекстрину може бути визначений з використанням будь-якого способу, зазвичай використовуюваного фахівцями в даній області техніки. Згідно з деякими варіантами реалізації рівень хлориду вимірюють із використанням детектора зарядженого аерозолі (CAD).

20 [00167] Згідно з деякими варіантами реалізації рівень хлориду, виміряний у перерахунку на масове співвідношення (мас./мас.), у композиції алкілованого циклодекстрину становить 1 % або менше, 0,9 % або менше, 0,8 % або менше, 0,7 % або менше, 0,6 % або менше, 0,5 % або менше, 0,4 % або менше, 0,3 % або менше, 0,2 % або менше, 0,1 % або менше, 0,09 % або менше, 0,08 % або менше, 0,07 % або менше, 0,06 % або менше, 0,05 % або менше, 0,04 % або менше, 0,03 % або менше, 0,02 % або менше або 0,01 % або менше. Згідно з деякими варіантами реалізації рівень хлориду в композиції алкілованого циклодекстрину становить від 1 % до 0,01 %, від 0,9 % до 0,01 %, від 0,8 % до 0,01 %, від 0,7 % до 0,01 %, від 0,6 % до 0,01 %, від 0,5 % до 0,01 %, від 0,4 % до 0,01 %, від 0,3 % до 0,01 %, від 0,2 % до 0,01 %, від 0,1 % до 0,01 %, від 0,09 % до 0,01 %, від 0,08 % до 0,01 %, від 0,07 % до 0,01 %, від 0,06 % до від 0,01 %, від 0,05 % до 0,01 %, від 0,04 % до 0,01 % або від 0,03 % до 0,01 %.

30 [00168] У даному документі термін "провідність" відноситься до здатності водного розчину проводити електричний струм між двома електродами при певній температурі. Струм тече за допомогою іонного переносу. Отже, при збільшенні кількості іонів, що присутні у водяному розчині, розчин буде мати більш високу провідність. Згідно з деякими варіантами реалізації температура, при якій проводять вимірювання провідності, може становити від 4° С до 37° С. Згідно з деякими варіантами реалізації температура, при якій проводять вимірювання провідності, може становити від 15° С до 25° С. Згідно з деякими варіантами реалізації температура, при якій проводять вимірювання провідності становить 25° С.

40 [00169] Одиниця вимірювання провідності являє собою мікросіменс на сантиметр (мкСм/см).

45 [00170] Провідність водного змиву активованого вугілля може бути визначена з використанням будь-якого способу, зазвичай використовуюваного фахівцями в даній області техніки. Згідно з деякими варіантами реалізації провідність вимірюють із використанням вимірника провідності. Згідно з деякими варіантами реалізації провідність вимірюють із використанням іонної хроматографії.

[00171] Згідно з деякими варіантами реалізації провідність водного змиву безфосфатного активованого вугілля вимірюють перед додаванням частково очищеного розчину алкілованого циклодекстрину. Згідно з деякими варіантами реалізації провідність водного змиву активованого вугілля перед додаванням частково очищеного розчину алкілованого циклодекстрину становить менше 35 мкСм, менше 34 мкСм, менше 33 мкСм, менше 32 мкСм, менше 31 мкСм, менше 30 мкСм, менше 29 мкСм, менше 28 мкСм, менше 27 мкСм, менше 26 мкСм, менше 25 мкСм, менше 24 мкСм, менше 23 мкСм, менше 22 мкСм, менше 21 мкСм, менше 20 мкСм, менше 19 мкСм, менше 18 мкСм, менше 17 мкСм, менше 16 мкСм, менше 15 мкСм, менше 14 мкСм, менше 13 мкСм, менше 12 мкСм, менше 11 мкСм, менше 10 мкСм, менше 9 мкСм, менше 8 мкСм, менше 7 мкСм, менше 6 мкСм, менше 5 мкСм, менше 4 мкСм, менше 3 мкСм, менше 2 мкСм або менше 1 мкСм. Згідно з деякими варіантами реалізації провідність водного змиву активованого вугілля перед додаванням частково очищеного розчину алкілованого циклодекстрину становить від 10 мкСм до 15 мкСм, від 5 мкСм до 15 мкСм, від 5 мкСм до 10 мкСм, від 4 мкСм до 10 мкСм, від 3 мкСм до 10 мкСм або від 4 мкСм до 8 мкСм.

[00172] Згідно з деякими варіантами реалізації активоване вугілля промивають 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 або 15 раз перед додаванням частково очищеного розчину алкілованого циклодекстрину. Згідно з деякими варіантами реалізації активоване вугілля промивають 1 або більше, 2 або більше, 3 або більше, 4 або більше, 5 або більше, 6 або більше, 7 або більше, 8 або більше, 9 або більше або 10 або більше разів перед додаванням частково очищеного розчину алкілованого циклодекстрину.

[00173] Навіть коли активоване вугілля в колонці промивають водою, може мати місце неповне змочування активованого вугілля. При здійсненні процедури промивання неможливо контролювати каналірування в шарі вугілля. Вважають, що більш ретельне промивання вугілля до початку циркуляції розчину алкілованого циклодекстрину, приведе до зниження або запобігання всіх подальших додавань залишкового хлориду із продукту композиції алкілованого циклодекстрину.

[00174] Згідно з деякими варіантами реалізації активоване вугілля додають у спеціальну систему ємностей з обладнанням, що перемішує і системою сит. Активоване вугілля завантажують із наступним промиванням декількома порціями води при заданій швидкості перемішування протягом заданого періоду часу. Після промивання водою шар води видаляють із зазначеної спеціальної ємності і проводять додаткове промивання водою. Після додаткових промивань водою визначають провідність активованого вугілля і коли значення провідності стає нижче заданого рівня, вугілля суспендують у воді і накачують у камеру для вугілля. Після цього активоване вугілля буде готове для додавання розчину алкілованого циклодекстрину. Заданий рівень провідності може становити, наприклад, менше 35 мкСм, менше 34 мкСм, менше 33 мкСм, менше 32 мкСм, менше 31 мкСм, менше 30 мкСм, менше 29 мкСм, менше 28 мкСм, менше 27 мкСм, менше 26 мкСм, менше 25 мкСм, менше 24 мкСм, менше 23 мкСм, менше 22 мкСм, менше 21 мкСм, менше 20 мкСм, менше 19 мкСм, менше 18 мкСм, менше 17 мкСм, менше 16 мкСм, менше 15 мкСм, менше 14 мкСм, менше 13 мкСм, менше 12 мкСм, менше 11 мкСм, менше 10 мкСм, менше 9 мкСм, менше 8 мкСм, менше 7 мкСм, менше 6 мкСм, менше 5 мкСм, менше 4 мкСм, менше 3 мкСм, менше 2 мкСм або менше 1 мкСм.

[00175] Перемішування може бути виміряне в обертах за хвилину (об/хв). Згідно з деякими варіантами реалізації швидкість перемішування може становити, наприклад, від 5 об/хв до 300 об/хв. Наприклад, швидкість перемішування може становити 5 об/хв, 10 об/хв, 20 об/хв, 30 об/хв, 40 об/хв, 50 об/хв, 60 об/хв, 70 об/хв, 80 об/хв, 90 об/хв або 100 об/хв. Час перемішування може становити від 1 хвилини до 5 діб. Час перемішування може становити, наприклад, 5 хвилин, 10 хвилин, 20 хвилин, 30 хвилин, 40 хвилин, 50 хвилин, 60 хвилин, 2 години, 3 години, 4 години, 5 годин, 6 годин, 7 годин, 8 годин, 9 годин, 10 годин, 11 годин, 12 годин, 24 годин, 2 доби, 3 доби або 4 доби. Згідно з деякими варіантами реалізації час перемішування становить від 5 хвилин до 1 години, від 5 хвилин до 2 годин, від 5 хвилин до 3 годин, від 5 хвилин до 4 годин, від 5 хвилин до 5 годин, від 10 хвилин до 1 години, від 10 хвилин до 2 годин, від 10 хвилин до 3 годин, від 10 хвилин до 4 годин, від 20 хвилин до 1 години, від 20 хвилин до 2 годин, від 20 хвилин до 3 годин, від 20 хвилин до 4 годин, про 30 хвилин до 1 години, від 30 хвилин до 2 годин, від 30 хвилин до 3 годин або від 30 хвилин до 4 годин.

[00176] Згідно з деякими варіантами реалізації в системі ємностей підтримують кімнатну температуру (25 °C) у ході промивання водою. Згідно з деякими варіантами реалізації системи ємностей можна нагрівати в ході процесу промивання водою. Згідно з деякими варіантами реалізації температура може становити, наприклад, від 30 °C до 100 °C. Наприклад, температура охолодження може становити 30 °C, 40 °C, 50 °C, 60 °C, 70 °C, 80 °C, 90 °C або 100 °C. Час нагрівання може становити від 1 хвилини до 5 діб. Час нагрівання може становити,

наприклад, від 5 хвилин до 4 діб, від 5 хвилин до 60 хвилин, від 10 хвилин до 50 хвилин, від 20 хвилин до 40 хвилин, від 30 хвилин до 60 хвилин, від 2 годин до 24 годин, від 3 годин до 12 годин, від 4 годин до 10 годин, від 5 годин до 9 годин, від 6 годин до 8 годин, від 2 діб до 4 діб або від 3 діб до 4 діб. Згідно з деякими варіантами реалізації час нагрівання становить від 5 хвилин до 1 години, від 5 хвилин до 2 годин, від 5 хвилин до 3 годин, від 5 хвилин до 4 годин, від 5 хвилин до 5 годин, від 10 хвилин до 1 години, від 10 хвилин до 2 годин, від 10 хвилин до 3 годин, від 10 хвилин до 4 годин, від 20 хвилин до 1 години, від 20 хвилин до 2 годин, від 20 хвилин до 3 годин, від 20 хвилин до 4 годин, від 30 хвилин до 1 години, від 30 хвилин до 2 годин, від 30 хвилин до 3 годин або від 30 хвилин до 4 годин.

[00177] Згідно з деякими варіантами реалізації активоване вугілля промивають у камері для вугілля до досягнення певного рівня провідності. Після, дане активоване вугілля буде готове для додавання розчину алкілованого циклодекстрину.

[00178] Згідно з деякими варіантами реалізації активоване вугілля промивають до досягнення постійного рівня провідності з наступним додаванням відомої кількості розчину алкілованого циклодекстрину через активоване вугілля, яке відкидають перед додаванням додаткового розчину алкілованого циклодекстрину.

[00179] Згідно з деякими варіантами реалізації фраза "постійна провідність" означає, що провідність води після контакту з активованим вугіллем є приблизно однаковою у два різні моменти часу. Таким чином, активоване вугілля можна промити до "постійної провідності", якщо провідність води після контакту з активованим вугіллем не змінилася більше ніж на певний відсоток за певну кількість часу. Певний відсоток може бути в діапазоні від 1 до 25 %, наприклад, 10 % і певна кількість часу може бути в діапазоні від 10 хвилин до 2 годин, наприклад 1 година. Фахівцям у даній області техніки буде зрозуміло, що певний відсоток і певна кількість часу можуть варіюватися в порівнянні з описаними значеннями при необхідності. Згідно з іншими варіантами реалізації фраза "постійна провідність" може означати, що провідність води до контакту з активованим вугіллем є приблизно однаковою із провідністю води після контакту з активованим вугіллем.

[00180] Згідно з деякими варіантами реалізації активоване вугілля піддають першому способу промивання вугілля, що включає додавання води, просочення активованого вугілля у воді і зливання води. Воду можна подавати в прямооточному напрямку, наприклад, зверху вниз, або в зворотному від потоку напрямку, наприклад, знизу нагору. В одному з варіантів реалізації активоване вугілля залишають просочуватися протягом певної кількості часу до зливу води. Наприклад, активоване вугілля можна замочувати протягом щонайменше 10 хвилин, 20 хвилин, 30 хвилин, 40 хвилин, 50 хвилин, 60 хвилин, 70 хвилин, 80 хвилин, 90 хвилин, 100 хвилин, 110 хвилин, 120 хвилин, 150 хвилин, 180 хвилин, 210 хвилин, 240 хвилин, 270 хвилин, 300 хвилин, 330 хвилин, 360 хвилин, 390 хвилин, 420 хвилин, 450 хвилин, 480 хвилин або більше. Відповідно до одного з варіантів реалізації активоване вугілля залишають просочуватися протягом приблизно 30 хвилин. Перший спосіб промивання вугілля можна повторювати будь-яку кількість раз. Наприклад, перший спосіб промивання вугілля можна повторювати 1, 2, 3, 4, 5 або більше раз. Відповідно до одного з варіантів реалізації перший спосіб промивання вугілля повторюють 3-4 рази.

[00181] Згідно з деякими варіантами реалізації активоване вугілля можна піддавати другому способу промивання вугілля після першого способу промивання вугілля. Другий спосіб промивання вугілля може включати протікання води по активованому вугіллю. Згідно з деякими варіантами реалізації воду пропускають по активованому вугіллю в тому ж напрямку, у якому подавали воду в першому способі промивання вугілля. Згідно з іншими варіантами реалізації воду пропускають по активованому вугіллю в іншому напрямку, у порівнянні з напрямком, у якому подавали воду в першому способі промивання вугілля. Наприклад, воду можна подавати в першому способі промивання вугілля в зворотному від потоку напрямку і воду можна подавати по активованому вугіллю в другому способі промивання вугілля в прямооточному напрямку. Воду можна подавати по активованому вугіллю протягом певної кількості часу. Наприклад, воду можна подавати по активованому вугіллю протягом щонайменше 10 хвилин, 20 хвилин, 30 хвилин, 40 хвилин, 50 хвилин, 60 хвилин, 70 хвилин, 80 хвилин, 90 хвилин, 100 хвилин, 110 хвилин, 120 хвилин, 150 хвилин, 180 хвилин, 210 хвилин, 240 хвилин, 270 хвилин, 300 хвилин, 330 хвилин, 360 хвилин, 390 хвилин, 420 хвилин, 450 хвилин, 480 хвилин або більше. Наприклад, воду можна подавати по активованому вугіллю протягом приблизно 1 години, приблизно 2 годин, приблизно 3 годин, приблизно 4 годин або приблизно 5 годин. Воду можна подавати по активованому вугіллю при витраті щонайменше 50 літрів за годину, 100 літрів за годину, 150 літрів за годину, 200 літрів за годину, 250 літрів за годину, 300 літрів за годину, 350 літрів за годину, 400 літрів за годину, 450 літрів за годину, 500 літрів за годину або

більше. Наприклад, воду можна подавати по активованому вугіллю при витраті приблизно 100 літрів за годину, приблизно 200 літрів за годину, приблизно 300 літрів за годину, приблизно 400 літрів за годину, приблизно 500 літрів за годину, приблизно 600 літрів за годину, приблизно 700 літрів за годину, приблизно 800 літрів за годину, приблизно 900 літрів за годину, або приблизно 1000 літрів за годину. Другий спосіб промивання вугілля можна повторювати будь-яку кількість раз. Наприклад, другий спосіб промивання вугілля можна повторювати 1, 2, 3, 4, 5 або більше раз. Відповідно до одного з варіантів реалізації другий спосіб промивання вугілля можна повторювати 3-4 рази.

[00182] Згідно з деякими варіантами реалізації залишкову провідність води тестують після другого способу промивання вугілля. Відповідно до одного з варіантів реалізації якщо залишкова провідність становить менше або дорівнює необхідній кількості, спосіб промивання вугілля вважають завершеним, але якщо залишкова провідність вище, ніж необхідна кількість, щонайменше один з першого способу промивання вугілля і другий спосіб промивання вугілля повторюють один або більше раз. Необхідна кількість залишкової провідності може становити 10 мкСм або менше, 9 мкСм або менше, 8 мкСм або менше, 7 мкСм або менше, 6 мкСм або менше або 5 мкСм або менше.

[00183] Кінцевий вихід алкілованого циклодекстрину (у виділеній і/або очищеній або частково очищеній формі), отриманого після завершення процесу буде варіюватися. Кінцевий вихід алкілованого циклодекстрину в перерахунку на вихідний циклодекстрин може становити від 10 % до 95 %, від 15 % до 90 %, від 20 % до 85 %, від 30 % до 85 %, від 35 % до 85 %, від 40 % до 85 %, від 45 % до 80 %, від 50 % до 80 %, від 55 % до 80 %, від 60 % до 80 %, від 50 % до 90 %, від 55 % до 90 %, від 60 % до 90 %, від 70 % до 90 %, від 80 % до 90 %, від 60 % до 98 %, від 70 % до 98 %, від 80 % до 98 % або від 90 % до 98 %. Згідно з деякими варіантами реалізації кінцевий вихід алкілованого циклодекстрину в перерахунку на вихідний циклодекстрин становить 80 % або більше, 85 % або більше, 90 % або більше або 95 % або більше.

Застосування композицій алкілованого циклодекстрину

[00184] Крім інших способів застосування, композицію алкілованого циклодекстрину згідно із даним винаходом можна використовувати для солюбілізації і/або стабілізації широкого спектра різних матеріалів і для одержання сполук для різних способів застосування. Дана композиція алкілованого циклодекстрину може забезпечувати підвищену розчинність і/або підвищену хімічну, термохімічну, гідролітичну і/або фотохімічну стабільність інших компонентів у композиції. Наприклад, композицію алкілованого циклодекстрину можна використовувати для стабілізації активного агента у водному середовищі. Композицію алкілованого циклодекстрину можна також використовувати для підвищення розчинності активного агента у водному середовищі.

[00185] Зазначена композиція алкілованого циклодекстрину згідно із даним винаходом може включати один або більше активних агентів. Зазначені один або більше активних агентів, що містяться в композиції згідно із даним винаходом, можуть сильно відрізнятися по розчинності у воді, біодоступності і гідрофільності. До активних агентів, для яких особливо доцільно використовувати даний винахід, відносяться наступні: нерозчинні у воді, погано розчинні у воді, малорозчинні у воді, помірно розчинні у воді, розчинні у воді, дуже добре розчинні у воді, гідрофобні і/або гідрофільні терапевтичні агенти. Як буде зрозуміло фахівцям в даній області техніки, один або більше активних агентів, що містяться в композиції згідно із даним винаходом, у кожному випадку незалежно вибирають серед будь-яких відомих активних агентів, а також серед компонентів, що розкриваються в даному документі. Необов'язково, щоб зазначені один або більше активних агентів утворювали комплекс із алкілованим циклодекстрином або утворювали іонний асоціат з алкілованим циклодекстрином.

[00186] Композиції, що містять алкілований циклодекстрин і один або більше активних агентів, можуть бути отримані шляхом комбінування алкілованого циклодекстрину, отриманого згідно з будь-яким зі способів, описаних у даному документі, і одного або більше активних агентів. Згідно з деякими варіантами реалізації комбінування включає розчинення алкілованого циклодекстрину і одного або більше активних агентів у тому самому розчиннику. Згідно з деякими варіантами реалізації розчинник являє собою воду. Деякі варіанти реалізації додатково включають висушування розчину, що містить алкілований циклодекстрин і один або більш активних агентів. Розчин можна висушити з використанням будь-яких підходящих засобів, включаючи, але не обмежуючись ними, сублімаційне сушіння (ліофілізацію), сушіння розпиленням і розпилювальне сушіння в псевдозрідженому шарі. Інші варіанти реалізації включають сухе змішування алкілованого циклодекстрину і одного або більше активних агентів.

[00187] До активних агентів, у цілому, відносяться фізіологічно або фармакологічно активні

речовини, що виявляють системний або місцевий вплив, або вплив декількох видів, на тварин і людину. Активні агенти також включають пестициди, гербіциди, інсектициди, антиоксиданти, ініціатори росту рослин, засоби стерилізації, каталізатори, хімічні реагенти, харчові продукти, живильні речовини, косметичні препарати, вітаміни, інгібітори стерильності, ініціатори

5 родючості, мікроорганізми, ароматизатори, підсолоджувачі, очищуючі засоби, фармацевтично ефективні активні агенти і інші подібні сполуки для застосування у фармацевтиці, ветеринарії, садівництві, домашньому господарстві, харчовій галузі, кулінарії, сільському господарстві, косметичі, промисловості, при чищенні, у кондитерських виробках і в якості ароматизаторів. Активний агент може бути присутнім у нейтральній, іонній, сольовій, основній, кислотній,

10 природній, синтетичній, діастереомерній, ізомерній, енантімерно чистій, рацемічній, гідратній, хелатній формі, а також у вигляді похідного, аналога або іншій властивій формі.

[00188] Типові фармацевтично ефективні активні агенти включають живильні речовини і агенти, гематологічні агенти, ендокринні і метаболічні агенти, серцево-судинні агенти, ниркові і сечостатеві агенти, респіраторні агенти, агенти центральної нервової системи, шлунково-кишкові агенти, фунгіцидні агенти, протиінфекційні агенти, біологічні і імунологічні агенти,

15 дерматологічні агенти, офтальмічні агенти, антинеопластичні агенти, діагностичні засоби. До прикладів живильних речовин і агентів відносяться мінеральні речовини, мікроелементи, амінокислоти, ліпотропні речовини, ферменти і хелатоутворюючі агенти. Прикладами гематологічних агентів є кровоутворюючі агенти, антитромбоцитарні агенти, антикоагулянти, похідні кумарину і індандіону, коагулянти, тромболітичні засоби, агенти проти серповидно-клітинної анемії, гемореологічні агенти, антигемофілічні агенти, кровоспинні агенти, плазмозамінники і геміни. Прикладами ендокринних і метаболічних агентів є статеві гормони, агенти маткового скорочення, бісфосфонати, протидіабетичні агенти, агенти для підвищення

20 вмісту глюкози, кортикостероїди, адренкортикальні стероїди, паратиреоїдний гормон, ліки для лікування щитовидної залози, гормони росту, гормони задньої частки гіпофіза, октреоїда ацетат, іміглюцераза, кальцитонін лосося, натрію фенилбутират, бетаїн безводний, цистеаміна битартрат, натрію бензоат і натрію фенилацетат, бромокриптіна мезилат, каберголін, агенти від подагри, антидоти. До фунгіцидних агентів, що підходять для використання в комбінації з композицією алкілованого циклодекстрину згідно із даним винаходом, відносяться, але не

30 обмежуються ними, посаконазол, вориконазол, клотримазол, кетоконазол, оксиконазол, сертаконазол, тетконазол, флуконазол, ітраконазол і міконазол. До нейрорепетичних засобів, що підходять для використання в комбінації з композицією алкілованого циклодекстрину згідно із даним винаходом, відносяться, але не обмежуються ними, клозапін, прохлорперазін, гатоперідол, тіорідазін, тіотиксен, рисперідон, трифлуоперазина гідрохлорид, хлорпромазін,

35 арипіпразол, локсапін, локситан, оланзапін, кветіапіна фумарат, рисперидон і зипрасидон.

[00189] Приклади серцево-судинних агентів включають ноотропні агенти, протиаритмічні агенти, блокатори кальцієвих каналів, судинорозширювальні засоби, антиадренергічні/симпатолітичні засоби, антагоністи системи ренін-ангіотензин, комбінації антигіпертензивних агентів, агенти проти феохромоцитом, агенти для гіпертонічних кризів,

40 агенти проти гіперліпідемії, комбінації агентів проти гіперліпідемії, судиннозвужуючі агенти для використання при шоці, смоли для видалення калію, динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, кардіоплегічні розчини, агенти для використання при незрощуванні Боталової протоки, склерозуючий агенти. Приклади ниркових засобів і засобів для сечостатевої системи включають: внутрішньотканинні агенти проти циститу, фосфат целюлози натрію, агенти проти

45 імпотенції, ацетогідроксамову кислоту (аҺа), агенти для іригації сечостатевої системи, агенти для зниження вмісту цистину, підлужнювачі сечі, підкислювачі сечі, антихолінергічні засоби, сечові холінергічні засоби, полімерні реагенти для зв'язування фосфатів, вагінальні препарати і діуретики. Прикладами респіраторних агентів є бронхолітичні засоби, антагоністи лейкотриєнових рецепторів, інгібітори утворення лейкотриєнів, засоби для інгаляції, агенти

50 проти закладеності носу, дихальні ферменти, легеневі ПАР, антигістамінні препарати, ненаркотичні протикашльові засоби і відхаркувальні засоби. Прикладами агентів для центральної нервової системи є стимулятори ЦНС, наркотичні анальгетики-агоністи, наркотичні анальгетики-агоністи-антагоністи, анальгетики центральної дії, ацетамінофен, саліцилати, ненаркотичні анальгетики, нестероїдні протизапальні агенти, агенти від мігрені, протирвотні

55 засоби/ агенти від заколисування, седативні агенти, антидепресанти, нейрорепетичні агенти, інгібітори холінестерази, небарбітуратні заспокійливі і снотворні агенти, снотворні, що продаються без рецепта, барбітуратні заспокійливі і снотворні агенти, що анестезують засоби загальної дії, ін'єкційні місцеві знеболюючі, протисудомні засоби, м'язові релаксанти, антипаркінсонічні агенти, аденозинфосфат, холінергічні стимулятори м'язів, дисульфурам,

60 агенти для стримування тяги до паління, рилузол, похідні гіалуринової кислоти, токсини

ботулінуса. Прикладами шлунково-кишкових агентів є засоби для агенти H pylori шлунка, антагоністи H₂-гістамінових рецепторів, інгібітори протонного насосу, сукралфат, простагландини, антациди, шлунково-кишкові антихолінергічні/протисудомні агенти, месаламін, натрій олсалазин, динаматрій балсалазид, сульфасалазин, целекоксиб, інфликсимаб, тегасерод

5 малеат, проносні, протидіарейні засоби, антифлатуленти, інгібітори ліпази, шлунково-кишкові стимулятори, перетравлюючі ферменти, шлункові підкислювачі, гідрохоперетики, агенти для розчинення жовчного каменю, продукти для обробки рота і горла, загальні дезодоранти, аноректальні препарати. Прикладами протиінфекційних агентів є пеніциліни, цефалоспорины і споріднені до них антибіотики, карбапенеми, монобаюгами, хлорамфенікол, хінолони,

10 фторхінолони, тетрацикліни, макроліди, спектиноміцин, стрептограміни, ванкоміцин, оксалодинони, лінкозаміди, оральні і парентеральні аміноглікозиди, колістиметат натрію, поліміксину b сульфат, бацитрацин, метронідазол, сульфонаміди, нітрофурані, уротропіни, антагоністи фолатів, протигрибкові препарати, протималярійні препарати, протитуберкульозні засоби, амебоциди, протівірусні засоби, засоби проти ретровірусів, лепростатичні засоби,

15 протипротозойні засоби, глістогонні засоби, а також протиінфекційні речовини, рекомендовані CDC (Центрами по контролю і профілактиці захворювань). Приклади біологічних і імунологічних агентів включають імуноглобуліни, агенти на основі моноклональних антитіл, антивеніни, агенти активної імунізації, алергенні екстракти, імунологічні агенти, протиревматичні агенти. Приклади дерматологічних агентів включають місцеві антигістамінні препарати, місцеві протиінфекційні

20 агенти, протизапальні агенти, протипсоріазні агенти, протисеборейні агенти, арніку, засоби, що в'яжуть, очищуючі засоби, капсайцин, руйнуючі засоби, осушуючі агенти, ферментні препарати, місцеві кератолітичні, кератолітичні агенти, екстракт свинячої печінки, місцеві знеболюючі засоби, міноксидил, елфлорнітину гідрохлорид, агенти для фотохіміотерапії, пігментуючі агенти, продукти із сумаха ядоносного для місцевого застосування, антагоніст піримідину для місцевого

25 застосування, піритіон цинк, ретиноїди, рексінноїди, скабіциди/педикуліциди, агенти для загоєння ран, пом'якшуючі агенти, захисні речовини, сонцезахисні речовини, основи мазей і абразиви, абразиви і лініменти, перев'язувальні матеріали і гранули, фізіологічні промивні розчини. Прикладами офтальмологічних агентів служать препарати для лікування глаукоми, стабілізатори мастоцитів, офтальмологічні антисептики, агенти для очної фототерапії, очні змащення, штучні сльози, офтальмологічні гіперосмолярні препарати, продукти для контактних

30 лінз. Прикладами антинеопластичних агентів є алкілюючі агенти, антиметаболіти, антимітотичні агенти, епіподофілотоксини, антибіотики, гормони, ферменти, радіофармацевтичні препарати, координаційні комплекси платини, антрацендіон, заміщені сечовини, похідні метилгідразину, похідні імідазотетразину, цитопротекторні засоби, інгібітори топоізомерази ДНК, модифікатори біологічної відповіді, ретиноїди, рексінноїди, моноклональні антитіла, інгібітори протеїнтирозинкінази, порфімер натрію, мітотан (o, p'-ddd), триоксид миш'яку. Приклади діагностичних агентів включають засоби діагностики in vivo, біологічні препарати для діагностики in vivo, рентгеноконтрастні агенти.

[00190] Приклади активних агентів також включають сполуки, чутливі до вмісту хлоридів. Прикладами активних агентів, чутливих до вмісту хлоридів, є інгібітори протеосом, такі як бортезоміб, дисульфірам, епігалокатехін-3-галат, саліноспорамід A і карфілзоміб.

[00191] Наведений вище список активних агентів не слід розглядати як вичерпний; це лише приклади численної кількості варіантів реалізацій, розглянутих у рамках даного винаходу. У сполуки за даним винаходом можна також вводити багато інших активних агентів.

45 [00192] Сполуку згідно із даним винаходом можна використовувати для доставки двох або більше активних агентів. У складі згідно із даним винаходом можуть бути представлені ті або інші конкретні комбінації активних агентів. Деякі комбінації активних агентів включають: 1) перший лікарський засіб з першого класу лікарських препаратів і відмінні другі ліки з того ж класу лікарських препаратів; 2) перший лікарський засіб з першого класу лікарських препаратів і відмінні другі ліки з іншого класу лікарських препаратів; 3) перший лікарський засіб з першим типом біологічної активності і відмінні другі ліки із приблизно тим же типом біологічної активності; 4) перший лікарський засіб з першим типом біологічної активності і відмінні другі ліки з іншим типом біологічної активності. Приклади комбінацій активних агентів наведені в даному документі.

55 [00193] Активний агент, що міститься в складі згідно із даним винаходом, може бути присутнім у вигляді своєї фармацевтично прийнятної солі. Використовуваний у даному документі термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до похідних сполук, що розкривають, де активний агент модифікований за допомогою взаємодії з кислотою і/або основою, необхідними для утворення іонно зв'язаної пари. Прикладами фармацевтично прийнятних солей є традиційні нетоксичні солі або четвертинні амонійні солі сполук, утворені,

60

наприклад, з нетоксичними неорганічними або органічними кислотами. Підходящі нетоксичні солі включають солі, отримані з неорганічних кислот, таких як соляна, бромистоводнева, сірчана, сульфорова, сульфамінова, фосфорна, азотна і інші кислоти, відомі фахівцям у даній області техніки. Солі, отримані з органічних кислот, таких як амінокислоти, оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, стеаринова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, памова, малеїнова, гідроксималеїнова, фенілоцтова, глютамінова, бензойна, саліцилова, сульфамінова, 2-ацетоксибензойна, фумарова, толуолсульфонова, метансульфонова, етандисульфорова, щавлева, ізетинова і інших кислот, відомих фахівцям у даній області техніки. Фармацевтично прийнятні солі, що підходять для використання в даному винаході, можуть бути отримані з активного агента, що містить основну або кислотну групу, традиційними хімічними методами. Інші підходящі солі можна знайти в довіднику по фармацевтиці "Remington's Pharmaceutical Sciences" (17th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1985); інформація, що розкривається в даному джерелі, що відноситься до даного винаходу, включена в даний опис за допомогою посилання у всій повноті.

[00194] Даний винахід також відноситься до способу стабілізації активного агента, що включає забезпечення композиції алкілованого циклодекстрину, що містить алкілований циклодекстрин, менше 500 ppm фосфату і менше 0,5 % хлориду, де зазначена композиція алкілованого циклодекстрину має оптичну щільність менше 1 о. щ., виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см; і комбінування зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину з активним агентом. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність менше 1 о. щ. обумовлена агентом, розкладаючим лікарський засіб.

[00195] Даний винахід також відноситься до способу стабілізації активного агента, що включає забезпечення композиції алкілованого циклодекстрину, що містить алкілований циклодекстрин, менше 500 ppm фосфату і менше 0,5 % хлориду, де зазначена композиція алкілованого циклодекстрину має оптичну щільність менше 1 о. щ., виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см; і комбінування зазначеної композиції алкілованого циклодекстрину з активним агентом. Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність менше 1 о. щ. обумовлена офарблюючим агентом.

[00196] Спосіб стабілізації активного агента може бути реалізований для композиції, що містить один або більше активних агентів і композицію алкілованого циклодекстрину, що містить алкілований циклодекстрин і менше 100 ppm фосфату, у вигляді "сухого" розчину, рідкого розчину, сполуки для інгаляції, композиції для парентерального застосування, твердого розчину, твердої суміші, гранулята, гелю, а також у вигляді інших варіантів композицій з активними агентами, відомими фахівцям у даній області техніки.

[00197] Згідно з деякими варіантами реалізації спосіб стабілізації активного агента забезпечує присутність 2 % або менше, 1,5 % або менше, 1 % або менше або 0,5 % або менше агента, розкладаючого лікарський засіб, або офарблюючого агента, після витримання композиції, що містить один або більше активних агентів і композицію алкілованого циклодекстрину, що містить алкілований циклодекстрин і менше 500 ppm фосфату, при температурі 80 °C протягом 120 хвилин.

[00198] Згідно з деякими варіантами реалізації спосіб стабілізації активного агента забезпечує присутність 2 % або менше, 1,9 % або менше, 1,8 % або менше, 1,7 % або менше, 1,6 % або менше, 1,5 % або менше, 1,4 % або менше, 1,3 % або менше, 1,2 % або менше, 1,1 % або менше, 1 % або менше, 0,9 % або менше, 0,8 % або менше, 0,7 % або менше, 0,6 % або менше, 0,5 % або менше, 0,4 % або менше, 0,3 % або менше, 0,2 % або менше або 0,1 % або менше хлориду після витримання композиції, що містить один або більше активних агентів і композицію алкілованого циклодекстрину, що містить алкілований циклодекстрин і менше 500 ppm фосфату, при температурі 80 °C протягом 120 хвилин.

[00199] Аналогічно, згідно з деякими варіантами реалізації спосіб стабілізації активного агента забезпечує присутність активного агента, за результатами кількісного аналізу, 98 % або більше, 98,5 % або більше, 99 % або більше або 99,5 % або більше активного агента після витримання композиції, що містить один або більше активних агентів і композицію алкілованого циклодекстрину, що містить алкілований циклодекстрин і менше 500 ppm фосфату, при температурі 80 °C протягом 120 хвилин.

[00200] Згідно з деякими варіантами реалізації спосіб стабілізації активного агента

забезпечує композицію алкілованого циклодекстину, що містить алкілований циклодекстрин, з вмістом фосфатів менше 400 ppm, менше 300 ppm, менше 200 ppm, менше 125 ppm, менше 100 ppm, менше 75 ppm або менше 50 ppm.

[00201] Згідно з деякими варіантами реалізації спосіб стабілізації активного агента забезпечує композицію алкілованого циклодекстину, що містить алкілований циклодекстрин, де зазначена композиція алкілованого циклодекстину має оптичну щільність 0,5 о. щ. або менше, виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції алкілованого циклодекстину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.

Згідно з деякими варіантами реалізації зазначена оптична щільність 0,5 о. щ. або менше обумовлена агентом, розкладаючим лікарський засіб.

[00202] У цілому, алкілований циклодекстрин є присутнім у кількості, достатній для стабілізації активного агента. Достатньою кількістю може бути мольне співвідношення від 0,1:1 до 10:1, від 0,5:1 до 10:1, від 0,8:1 до 10:1 або від 1:1 до 5:1 (алкілований циклодекстрин:активний агент).

[00203] Циклодекстрин у такій комбінованій композиції не обов'язково повинен утворювати зв'язок з іншими речовинами, що містяться в ній, наприклад, з активним агентом. Однак якщо циклодекстрин утворює зв'язок з іншою речовиною, це може відбутися в результаті формування комплексу включення, іонної пари, водневого зв'язку і/або ван-дер-ваальсової взаємодії.

[00204] Аніонний дериватизований циклодекстрин може утворювати комплекс або утворювати зв'язок іншого типу з агентом, іонізуємим під дією кислоти. Використовуваний у даному документі термін "агент, іонізуємий під дією кислоти" розуміють як будь-яку сполуку, яка іонізується в присутності кислоти. Агент, іонізуємий під дією кислоти, містить щонайменше одну функціональну групу, що іонізується під дією кислоти або при потраплянні в кисле середовище. Прикладами функціональних груп, що іонізуються під дією кислоти, є первинні аміни, вторинні аміни, третинні аміни, четвертинні аміни, ароматичні аміни, ненасичені аміни, первинні тіоли, вторинні тіоли, сульфонієві сполуки, гідроксильні сполуки, еноли і інші речовини, відомі фахівцям в області хімії.

[00205] Ступінь, у якому іонізуємий кислотою агент зв'язується за рахунок нековалентного іонного зв'язку в порівнянні з утворенням комплексів включення, може бути визначена спектрометричними методами, наприклад, методами ^1H -ЯМР, ^{13}C - ЯМР або кругового дихроїзму, а також шляхом аналізу даних фазової розчинності для іонізуемого кислотою агента і аніонного дериватизованого циклодекстину. Фахівець у даній області техніки зможе використовувати зазначені традиційні методи для приблизного визначення ступеня зв'язування кожного типу, що має місця у розчині, для визначення того, чи відбувається утворення зв'язків між частками переважно за рахунок нековалентного іонного зв'язування або за рахунок утворення комплексів включення. В умовах переваги нековалентного іонного зв'язування над утворенням комплексів включення, ступінь утворення комплексів включення, по даним вимірюванням методом ЯМР або кругового дихроїзму, буде занижена, незважаючи на те, що дані по фазовій розчинності вказують на значне зв'язування між частками при зазначених умовах; крім того, власна розчинність іонізуемого кислотою агента, визначена виходячи з даних по фазовій розчинності, як правило, буде вище очікуваної при цих умовах.

[00206] Використовуваний у даному документі термін "нековалентний іонний зв'язок" відноситься до зв'язку, утвореного між аніонною часткою і катіонною часткою. Зв'язок є нековалентним, так що зазначені частки спільно утворюють сіль або іонну пару. Аніонний дериватизований циклодекстрин надає аніонну частку іонної пари, а іонізуємий кислотою агент надає катіонну частку іонної пари. Оскільки аніонний дериватизований циклодекстрин є багатовалентним, алкілований циклодекстрин може утворювати іонну пару з однією або декількома молекулами іонізуємих кислотами або інших катіонних агентів.

[00207] Рідка сполука згідно із даним винаходом може бути перетворена до твердого складу для наступного відновлення. Відновлювана тверда композиція згідно із даним винаходом містить активний агент, дериватизований циклодекстрин і, факультативно, щонайменше одну фармацевтичну допоміжну речовину. Відновлювана композиція може бути відновлена за допомогою водної рідини з утворенням рідкої сполуки, придатної для зберігання. Композиція може містити домішку (від мінімального вмісту комплексу включення до його відсутності) твердого дериватизованого циклодекстину і тверда речовина, що містить активний агент, і, факультативно, щонайменше одну тверду фармацевтичну допоміжну речовину, причому до відновлення сполуки більша частина активного агента не зв'язана в комплекс із дериватизованим циклодекстрином. Альтернативно, композиція може містити тверду суміш дериватизованого циклодекстину і активного агента, у якій більша частина активного агента

зв'язана в комплекс із дериватизованим циклодекстрином до відновлення. Відновлювана тверда композиція може також містити дериватизований циклодекстрин і активний агент, причому по суті весь або щонайменше більша частина активного агента зв'язана в комплекс із дериватизованим циклодекстрином.

5 [00208] Відновлювана тверда композиція може бути отримана за будь-яким з наступних способів. Спочатку одержують рідку сполуку згідно із даним винаходом, потім одержують тверду сполуку шляхом ліофілізації (сублімаційного сушіння), сушіння розпиленням, сублімаційного сушіння з розпиленням, висаджуванням з розчинника, стерильного сушіння розпиленням, різними процесами з використанням надкритичних або близько-надкритичних рідин, або іншими методами одержання твердих сполук для відновлення, відомими фахівцям у даній області техніки.

[00209] Рідкий носій, що входить до складу згідно із даним винаходом, може включати рідкий водний носій (наприклад, воду), водяний розчин спирту, водяний розчин органічного розчинника, неводний рідкий носій і їх комбінації.

15 [00210] Сполука згідно із даним винаходом може включати одну або більше фармацевтичних допоміжних речовин, таких як традиційний консервант, протипінний агент, антиоксидант, буферний агент, підкислюючий агент, підлужнюючий агент, об'ємоутворюючий агент, барвник, підсилювач комплексоутворення, кріозахисний засіб, електроліт, глюкоза, емульсифікатор, масло, пластифікатор, підсилювач розчинності, стабілізатор, регулятор тонічності, ароматизатори, підсолоджувачі, адсорбенти, антиадгезив, речовина, що зв'язує, розріджувач, наповнювач для прямого пресування, розпушувач, речовина, що поліпшує ковзання, агент, що змазує, замутнювач, поліруючий агент, комплексоутворювач, віддушки, інші допоміжні речовини, відомі фахівцям у даній області техніки, або комбінації зазначених речовин.

25 [00211] Використовуваний у даному документі термін "адсорбент" має на увазі агент, здатний утримувати інші молекули на своїй поверхні за рахунок фізичних або хімічних (хемосорбція) факторів. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають порошкоподібне і активоване деревне вугілля і інші матеріали, відомі фахівцям у даній області техніки.

30 [00212] Використовуваний у даному документі термін "підлужнюючий агент" означає сполуку, використовувану для забезпечення лужного середовища для стабільності продукту. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають розчин аміаку, карбонат амонію, диетаноламін, моноетаноламін, гідроксид калію, борат натрію, карбонат натрію, бікарбонат натрію, гідроксид натрію, триетаноламін, диетаноламін, органічні основи амінного типу, основні амінокислоти, троламін і інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

35 [00213] Використовуваний у даному документі термін "підкислюючий агент" припускає сполуку, використовувану для забезпечення кислого середовища для стабільності продукту. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають оцтову кислоту, кислоти амінокислоти, лимонну кислоту, фумарову кислоту і інші α -гідроксикислоти, соляну кислоту, аскорбінову кислоту, фосфорну кислоту, сірчану кислоту, винну кислоту, азотну кислоту і інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

40 [00214] Використовуваний у даному документі термін "антиадгезив" означає компонент, що запобігає прилипанню інгредієнтів твердої дозуємої сполуки до пресів і до прес-форм таблетуючих машин у процесі виробництва таблеток. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають стеарат магнію, тальк, стеарат кальцію, гліцерилбегенат, поліетиленгліколь, гідровану рослинну олію, мінеральне масло, стеаринову кислоту і інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

45 [00215] Використовуваний у даному документі термін "сполучна речовина" означає сполуку, використовувану, щоб викликати адгезію часток порошку у твердих дозуємих сполуках. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають гуміарабік, альгінову кислоту, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, полі(вінілпіролідон), цукор, що пресується, етилцелюлозу, желатин, рідку глюкозу, метилцелюлозу, повідон, попередньо клейстезирований крохмаль і інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

50 [00216] При необхідності сполучні речовини можна також вводити в лікарські форми. Приклади сполучних речовин включають гуміарабік, трагакантову камедь, желатин, крохмаль, матеріали на основі целюлози, такі як метилцелюлоза і натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, альгінові кислоти і їх солі, поліетиленгліколь, гуарову камедь, полісахариди, бентоніти, цукри, інвертовані цукри, полоксамери (Pluronic™ F68, Pluronic™ F127), колагени, альбумін, желатин, целюлозні полімери в неводних розчинниках, комбінації зазначених речовин і інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки. До інших сполучних речовин відносяться, наприклад,

поліпропіленгліколь, співполімер поліоксиетилен-поліпропілен, складні ефіри на основі поліетилену, складний ефір сорбіту і поліетилену, поліетиленоксид, комбінації згаданих речовин і інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00217] Як використано в даному документі, традиційний консервант являє собою сполуку, використовувану щонайменше для зменшення швидкості, з якою зростає біофлора, а також підтримує біофлору на постійному рівні або знижує її після забруднення. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, бензойну кислоту, бензиловий спирт, цетилпіридинію хлорид, хлорбутанол, фенол, фенілетиловий спирт, нітрат фенилртути, ацетат фенилртути, тимерозал, мета-крезол, мірістил-гама піколінія хлорид, бензоат калію, сорбат калію, бензоат натрію, пропіонат натрію, сорбінову кислоту, тимол, метил-, етил-, пропіл- і бутилпарабени, а також інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки. Слід розуміти, що деякі консерванти можуть взаємодіяти з алкілованим циклодекстрином, що знижує ефективність консерванту. Проте, за рахунок підбору консервантів і концентрацій консерванту і алкілованого циклодекстрину можна одержати сполуки із прийнятним ступенем консервації.

[00218] Використовувані в даному документі терміни "розріджувач" або "наповнювач" означають інертну речовину, використовувану в якості наповнювача для додавання об'ємних, текучих властивостей і характеристик стискальності, необхідних при одержанні рідкої або твердої лікарської форми. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають рідкий носій (наприклад, воду, спирт, розчинники і т.п.), гідроортофосфат кальцію, каолін, лактозу, декстрозу, карбонат магнію, сахарозу, манніт, мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, висаджений карбонат кальцію, сорбіт і крохмаль, і інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00219] Використовуваний у даному документі термін "наповнювач для прямого пресування" означає сполуку, використовувану в пресованих твердих лікарських формах. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають гідроортофосфат кальцію, а також інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00220] Використовуваний у даному документі термін "антиоксидант" означає агент, інгібуючий окиснення і у такий спосіб використовуваний для запобігання руйнування препаратів у результаті окисного процесу. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають ацетон, метабісульфіт калію, сульфід калію, аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, лимонну кислоту, бутильований гідроксианізол, бутильований гідрокситолуол, гіпофосфористу кислоту, монотиогліцерин, пропілгалат, аскорбат натрію, цитрат натрію, сульфід натрію, сульфід натрію, бісульфіт натрію, формальдегід-сульфоксилат натрію, тіогліколеву кислоту, ЕДТА, пентетат, метабісульфіт натрію і інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00221] Використовуваний у даному документі термін "буферний агент" означає сполуку, використовувану для запобігання зміни рН при розведенні або додаванні кислоти або луга. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають оцтову кислоту, ацетат натрію, адипінову кислоту, бензойну кислоту, бензоат натрію, борну кислоту, борат натрію, лимонну кислоту, гліцин, малеїнову кислоту, однозаміщений фосфат натрію, двозаміщений фосфат натрію, 4-(2-гідроксиетил)-1-піперазинетансульфонову кислоту, молочну кислоту, винну кислоту, метафосфат калію, фосфат калію, одноосновний ацетат натрію, бікарбонат натрію, трис, тартрат натрію, безводний цитрат натрію і дигідрат, а також інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00222] До сполуки згідно із даним винаходом може бути доданий підсилювач комплексоутворення. Присутність такого агента дозволяє змінити співвідношення циклодекстрин/активний компонент. Підсилювач комплексоутворення являє собою сполуку або сполуки, що підсилює(ють) комплексоутворення активного агента із циклодекстрином. Підходящі підсилювачі комплексоутворення включають один або більше фармакологічно інертних водорозчинних полімерів, гідроксикислоти і інші органічні сполуки, зазвичай використовувані в консервованих сполуках для посилення комплексоутворення конкретного агента із циклодекстринами.

[00223] Гідрофільні полімери можуть бути використані в якості агентів, що підсилюють комплексоутворення і розчинність і/або води, що редукують активність, з метою поліпшення характеристик сполук, що містять консервант на основі циклодекстрину. Лофтсон (Loftsson) розкрив ряд полімерів, що підходять для використання в комбінації із циклодекстрином (недериватизованим або дериватизованим) для посилення ефективності і/або властивостей циклодекстрину. Підходящі полімери розкриті в наступних джерелах: Pharmazie 56:746 (2001); Int. J. Pharm. 212:29 (2001); Cyclodextrin: From Basic Research to Market, 10th Int'l Cyclodextrin Symposium, Ann Arbor, MI, US, May 21-24, p. 10-15 (2000); PCT Int'l Pub. No. WO 99/42111;

Pharmazie 53:733 (1998); Pharm. Technol. Eur. 9:26 (1997); J. Pharm. Sci. 85:1017 (1996); European Patent Appl. No. 0 579 435; Proc. of the 9th Int'l Symposium on Cyclodextrins, Santiago de Comostela, ES, May 31-June 3, 1998, pp. 261-264 (1999); S.T.P. Pharma Sciences 9:237 (1999); Amer. Chem. Soc. Symposium Series 737 (Polysaccharide Applications):24-45 (1999); Pharma. Res. 15:1696 (1998); Drug Dev. Ind. Pharm. 24:365 (1998); Int. J. Pharm. 163:115 (1998); Book of Abstracts, 216th Amer. Chem. Soc. Nat'l Meeting, Boston, Aug. 23-27 CELL-016 (1998); J. Controlled Release 44:95 (1997); Pharm. Res. (1997) 14(11), S203; Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 37:1199 (1996); Proc. of the 23rd Int'l Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials 453-454 (1996); Drug Dev. Ind. Pharm. 22:401 (1996); Proc. of the 8th Int'l Symposium on Cyclodextrins, Budapest, HU, Mar. 31-Apr. 2, 1996, pp. 373-376 (1996); Pharma. Sci. 2:277 (1996); Eur. J. Pharm. Sci. 4S:S144 (1996); 3rd Eur. Congress of Pharma. Sci. Edinburgh, Scotland, UK September 15-17, 1996; Pharmazie 51:39 (1996); Eur. J. Pharm. Sci. 4S:S143 (1996); U.S. Patents Nos. 5,472,954 і 5,324,718; Int. J. Pharm. 126:73 (1995); Abstracts of Papers of the Amer. Chem. Soc. 209:33-CELL (1995); Eur. J. Pharm. Sci. 2:297 (1994); Pharm. Res. 11:S225 (1994); Int. J. Pharm. 104:181 (1994); і Int. J. Pharm. 110:169 (1994); опис яких включено в дану заявку за допомогою посилань у всій повноті.

[00224] Іншими підходящими полімерами є добре відомі допоміжні речовини, широко використовувані у фармацевтичних сполуках і описані, наприклад, у наступних джерелах: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., pp. 291-294, A.R. Gennaro (editor), Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); A. Martin et al., Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences, 3d ed., pp. 592-638 (Lea & Febinger, Philadelphia, PA (1983); A.T. Florence et al., Physicochemical Principles of Pharmacy, 2d ed., pp. 281-334, Macmillan Press, London, UK (1988), опис яких включено в дану заявку за допомогою посилань у всій повноті. Крім того підходящими є водорозчинні природні полімери, водорозчинні напівсинтетичні полімери (наприклад, водорозчинні похідні целюлози) і водорозчинні синтетичні полімери. До природних полімерів відносяться полісахариди, зокрема, інулін, пектин, похідні альгіну (наприклад, альгінат натрію) і агар-агар, а також поліпептиди, такі як казеїн і желатин. До напівсинтетичних полімерів відносяться похідні целюлози, такі як метилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, їхні змішані ефіри, такі як гідроксипропілметилцелюлоза і інші змішані ефіри, наприклад гідроксиетил-етилцелюлоза і гідроксипропілетилцелюлоза, фталат гідроксипропілметилцелюлози, карбоксиметилцелюлоза і її солі, особливо натрієва сіль карбоксиметилцелюлози. До синтетичних полімерів відносяться похідні поліоксиетилена (поліетиленгліколі), полівінільні похідні (полівініловий спирт, полівінілпіролідон і полістиролсульфонат) і різні співполімери акрилової кислоти (наприклад, карбомер). Інші природні, напівсинтетичні і синтетичні полімери, що не згадані в даному описі, але задовольняють критеріям розчинності у воді, фармацевтичній прийнятності і фармакологічній інертності, також вважаються такими, що відносяться до сфери даного винаходу.

[00225] Використовуваний у даному документі термін "віддушка" означає порівняно летучу речовину або комбінацію речовин, що надають виражений аромат, запах або пахощі. Прикладами запашних речовин є ті запашні речовини, безпека яких, у цілому, затверджена Керуванням за контролем над харчовими продуктами і лікарськими засобами США.

[00226] Використовуваний у даному документі термін "поліпшуюча ковзання речовина" означає агент, використовуваний у твердих лікарських формах для полегшення текучості твердої маси. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають колоїдний діоксид кремнію, кукурудзяний крохмаль, тальк, силікат кальцію, силікат магнію, колоїдний кремній, ортофосфат кальцію, гідрогель кремнію і інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00227] Використовуваний у даному документі термін "змащувальна речовина" означає речовину, використовувану у твердих лікарських формах для зменшення тертя при пресуванні. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають стеарат кальцію, стеарат магнію, поліетиленгліколь, тальк, мінеральне масло, стеаринову кислоту, стеарат цинку і інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00228] Використовуваний у даному документі термін "замутнювач" означає сполуку, використовувану для додання покриттю непрозорості. Замутнювач можна використовувати окремо або в комбінації з барвником. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають діоксид титану, тальк, а також інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00229] Використовуваний у даному документі термін "поліруючий агент" означає сполуку, використовувану для додання твердим лікарським формам приємного блиску. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають карнаубський віск, білий віск, а також інші

речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00230] Використовуваний у даному документі термін "розпушувач" означає сполуку, використовувану у твердих лікарських формах для полегшення руйнування твердої маси на більш дрібні частки, які легше диспергуються або розчиняються. Приклади розпушувачів, в якості прикладів і без обмеження, включають крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, попередньо клейстезировані і модифіковані крохмалі на їхній основі, підсолоджувачі, глини, бентоніт, мікрокристалічну целюлозу (наприклад, Avicel®), кальцієву сіль карбоксиметилцелюлози, натрієву сіль кроскармелози, альгінову кислоту, альгінат натрію, целюлозу-полакрилін калію (наприклад, Amberlite®), альгірати, крахмалгліколят натрію, камеді, агар, гуар, плоди ріжкового дерева, карайю, пектин, трагакантову камедь, кросповідон і інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00231] Використовуваний у даному документі термін "стабілізатор" означає сполуку, використовувану для стабілізації лікарського засобу від впливу фізичних, хімічних або біохімічних процесів, які могли б знизити терапевтичну активність агента. Приклади стабілізаторів, в якості прикладів і без обмеження, включають альбумін, сиалову кислоту, креатинін, гліцин і інші амінокислоти, ніацинамід, ацетилтриптофанат натрію, оксид цинку, сахарозу, глюкозу, лактозу, сорбіт, манніт, гліцерин, поліетиленгліколі, каприлат натрію, сахаринат натрію і інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00232] Використовуваний у даному документі термін "регулятор тонічності" означає сполуку, використовувану для регулювання тонічності рідкої сполуки. Підходящі регулятори тонічності включають гліцерин, лактозу, манніт, декстрозу, хлорид натрію, сульфат натрію, сорбіт, трегалозу і інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки. В одному з варіантів реалізації винаходу тонічність рідкої сполуки приблизно дорівнює тонічності крові або кров'яної плазми.

[00233] Використовуваний у даному документі термін "протипінний агент" означає сполуку або сполуки, що запобігають або знижують кількість піни, що утворюється на поверхні рідкої сполуки. Підходящі протипінні агенти включають диметикон, симетикон, октоксинал і інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00234] Використовуваний у даному документі термін "об'ємоутворюючий агент" означає сполуку, використовувану для збільшення об'єму твердого продукту і/або, що допомагає контролювати властивості сполуки в процесі ліофілізації. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають декстран, трегалозу, сахарозу, полівінілпіролідон, лактозу, інозитол, сорбіт, диметилсульфоксид, гліцерин, альбумін, лактобіонут кальцію, а також інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00235] Використовуваний у даному документі термін "кріозахисний засіб" означає сполуку, використовувану для захисту активного терапевтичного агента від фізичного або хімічного розкладання в процесі ліофілізації. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають: диметилсульфоксид, гліцерин, трегалозу, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, а також інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00236] Використовуваний у даному документі термін "емульгатор" або "емульгуючий агент" означає сполуку, що додається до одного або декількох фазових компонентів емульсії з метою стабілізації точки дисперсної фази в дисперсійному середовищі. Такі сполуки, в якості прикладів і без обмеження, включають лецитин, поліоксиетилен-поліоксипропіленові прості ефіри, поліоксиетилен-сорбітан монолаурат, полісорбати, складні ефіри сорбітана, стеариловий спирт, тилоксапол, трагакантову камедь, ксантанову камедь, гуміарабік, агар, альгінову кислоту, альгінат натрію, бентоніт, карбомер, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, холестерин, желатин, гідроксиетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, октоксинал, олеїловий спирт, полівініловий спирт, повідон, пропіленгліколь моностеарат, лаурилсульфат натрію, а також інші речовини, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00237] До сполуки згідно із даним винаходом може бути доданий підсилювач розчинності. Підсилювач розчинності являє собою сполуку або сполуки, що підсилює(ють) розчинність активного агента в рідкій сполуці. Присутність такого агента дозволяє змінити співвідношення циклодекстрин/активний агент. Підходящі підсилювачі розчинності включають один або більше органічних розчинників, детергентів, мил, поверхнево-активних речовин і інших органічних речовин, зазвичай використовуваних у лікарських засобах для парентерального введення з метою підвищення розчинності певного агента.

[00238] Підходящі органічні розчинники включають, наприклад, етанол, гліцерин, поліетиленгліколі, пропіленгліколь, поллоксомери і інші розчинники, відомі фахівцям у даній області техніки.

[00239] Сполуки, що включають композиції алкілованого циклодекстрину згідно із даним

винаходом, можуть містити масла (наприклад, нелетучі масла, арахісове масло, кунжутне масло, бавовняне масло, кукурудзяне масло, маслинове масло і т.п.), жирні кислоти (наприклад, олеїнову кислоту, стеаринову кислоту, ізостеаринову кислоту і т.п.), ефіри жирних кислот (наприклад, етилолеат, ізопропілмірістат і т.п.), гліцериди жирних кислот, ацетильовані гліцериди жирних кислот і їх комбінації. Сполуки, що включають композиції алкілованого циклодекстрину згідно із даним винаходом, можуть також містити спирти (наприклад, етанол, ізопропанол, гексадециловий спирт, гліцерин, пропіленгліколь і т.п.), кетали гліцерину (наприклад, 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-метанол і т.п.), прості ефіри (наприклад, полі(етиленгліколь) 450 і т.п.), нафтові вуглеводні (наприклад, мінеральне масло, петролатум і т.п.), воду, поверхнево-активні речовини, суспендуючі агенти, емульгуючі агенти, а також їх комбінації.

[00240] Слід розуміти, що сполуки, використовувані в області фармацевтичних сполук, зазвичай мають декілька функцій або служать декільком цілям. Таким чином, якщо названа в даному описі сполука згадується лише один раз або використовується при визначенні декількох термінів, її завдання або функція не повинні розглядатися як обмежувані винятково цими названими завданнями або функціями.

[00241] Сполуки, що включають композицію алкілованого циклодекстрину згідно із даним винаходом, можуть також містити біологічну сіль (солі), хлорид натрію, хлорид калію і інші електроліти.

[00242] Оскільки деякі активні агенти можуть зазнати окисного розкладання, рідка сполука згідно із даним винаходом може по суті не містити кисню. Наприклад, вільний простір над продуктом у контейнері, що містить рідку сполуку, може бути звільнений від кисню або по суті звільнений від кисню, або кількість кисню може бути зменшена шляхом продувки вільного простору над продуктом інертним газом (наприклад, азотом, аргоном, діоксидом вуглецю і т.п.), або барботуванням інертного газу через рідку сполуку. Для тривалого зберігання, рідку сполуку, що містить активний агент, піддану окисному розкладанню, можна зберігати в безкисневому середовищі або в середовищі зі зниженим вмістом кисню. Видалення кисню зі сполуки поліпшить її зберігання відносно впливу аеробних мікроорганізмів; разом з тим, додавання кисню до складу поліпшить її зберігання відносно впливу анаеробних мікроорганізмів.

[00243] Вираз "фармацевтично прийнятний" використовується для позначення таких речовин, матеріалів, композицій і/або лікарських форм, які, відповідно ретельному медичному дослідженню, підходять для застосування в контакт з тканинами людини і тварин без прояву зайвої токсичності, подразнення, алергійної реакції і інших проблем або ускладнень, порівнянних з розумним співвідношенням переваг і ризиків.

[00244] Використовувані в даному документі терміни "пацієнт" або "суб'єкт" розуміються як теплокровні тварини, зокрема, ссавці, наприклад, кішки, собаки, миші, морські свинки, коні, корови, вівці, тварини, що не є людьми, а також люди.

[00245] Сполука згідно із даним винаходом включає активний агент в ефективній кількості. Під терміном "ефективна кількість" розуміють кількість активного агента, достатня кількість для того, щоб досягти необхідної або бажаної відповіді, або інакше кажучи, кількість, достатня для того, щоб досягти істотної біологічної відповіді при введенні суб'єктові.

[00246] Композиції згідно із даним винаходом можуть входити в сполуки для лікарських форм, такі як відновлювана тверда форма, таблетка, капсула, пігулка, пастилка, пластир, осмотичне обладнання, олівець, свічка, імплантат, льодяник, шипуча композиція, рідина для ін'єкцій, розчини для очей або носової порожнини, а також порошки або розчини для інгаляцій.

[00247] У даному винаході також запропоновані способи одержання рідкої сполуки, що містить один або більше активних агентів і композицію алкілованого циклодекстрину, що містить алкілований циклодекстрин і менше 500 ppm фосфату. Перший спосіб включає: приготування першого водного розчину, що містить композицію алкілованого циклодекстрину; приготування другого розчину або суспензії, що містять один або більше активних агентів; і змішування першого і другого розчину з одержанням рідкої сполуки. Аналогічний другий спосіб включає додавання одного або більше активних агентів безпосередньо до першого розчину без приготування другого розчину. Третій спосіб включає додавання композиції алкілованого циклодекстрину безпосередньо до розчину/суспензії, що містять один або більш активних агентів. Четвертий спосіб включає додавання розчину, що містить один або більше активних агентів, до порошкоподібної або дрібнодисперсної композиції алкілованого циклодекстрину. П'ятий спосіб включає додавання одного або більше активних агентів безпосередньо до порошкоподібної або дрібнодисперсної композиції алкілованого циклодекстрину з наступним додаванням отриманої суміші до другого розчину. Шостий спосіб включає приготування рідкої сполуки за будь-яким із зазначених вище способів, потім відділення твердого матеріалу шляхом

ліофілізації, сушіння розпиленням, стерильного сушіння розпиленням, сублімаційного сушіння з розпиленням, висаджуванням з розчинника, процесом з використанням надкритичної або близько-надкритичної рідини або іншими методами приготування порошку для відновлення, відомими середнім фахівцям у даній області техніки.

5 [00248] Конкретні варіанти реалізації способів одержання рідкої сполуки включають наступні варіанти: 1) спосіб, що додатково включає фільтрування сполуки в стерильних умовах через фільтруючий матеріал з розмірами пор 0,1 мкм або більше; 2) рідку сполуку стерилізують шляхом опромінення або обробки в автоклаві; 3) спосіб додатково включає відділення твердого продукту з розчину; 4) розчин продувають азотом, аргонном або іншим інертним фармацевтично прийнятним газом, так що видаляється значна частка кисню, розчиненого у розчині і/або кисню, що перебуває в контакт з його поверхнею.

10 [00249] У даному винаході також запропонована відновлювана тверда фармацевтична композиція, що містить один або більше активних агентів, композицію алкілового циклодекстрину і, факультативно, щонайменше ще одну фармацевтичну допоміжну речовину. Якщо таку композицію відновлюють рідиною на водній основі з одержанням консервованої рідкої сполуки, її можна вводити суб'єктові шляхом ін'єкції, інфузії, місцево, за допомогою інгаляції або перорально.

15 [00250] Деякі варіанти реалізації відновлюваної твердої фармацевтичної композиції характеризуються тим, що: 1) фармацевтична композиція містить суміш композиції алкілового циклодекстрину і твердої речовини, що містить один або більше активних агентів і, факультативно, щонайменше ще одну фармацевтичну допоміжну речовину, причому до відновлення більша частина активного агента не зв'язана в комплекс із алкілованим циклодекстрином; і/або 2) композиція містить тверду суміш композиції алкілового циклодекстрину і одного або більше активних агентів, причому до відновлення більша частина зазначених одного або більше активних агентів зв'язана в комплекс алкілованим циклодекстрином.

20 [00251] Композиція згідно із даним винаходом може бути використана у фармацевтичній лікарській формі, фармацевтичній композиції або в іншій подібній комбінації матеріалів. Композиції алкілового циклодекстрину також застосовні, не обмежуючись зазначеним, в якості аналітичних реагентів, підсилювачів і/або добавок до харчових і косметичних продуктів, а також в якості агентів для очищення навколишнього середовища.

30 [00252] На основі наведеного вище опису і наведених нижче прикладів звичайний фахівець у даній області техніки зможе застосовувати даний винахід відповідно до формули винаходу без необхідності проведення занадто великих експериментів. Згаданий вище опис буде краще зрозумілий з урахуванням наступних прикладів, що докладно описують деякі процедури для одержання молекул, композицій і сполук відповідно до даного винаходу. Усі посилання на ці приклади робляться з ілюстративними цілями. Нижчеподані приклади повинні розглядатися не як вичерпні, а лише як ілюстрації декількох з великої кількості варіантів реалізацій, передбачуваних даним винаходом.

40 ПРИКЛАДИ ПРИКЛАД 1

Визначення розчинності активного агента

45 [00253] Порівняльна оцінка ефекту солюбілізації різних композицій сульфоалкільних ефірів циклодекстрину на фармацевтичні активні агенти проводили в такий спосіб. Базові розчини кожного з обраних циклодекстринів з концентрацією 0,04 М готували з використанням очищеної води. Прозорість розчинів визначали візуальним обстеженням або за допомогою інструментальних засобів. Розчин вважається прозорим, якщо він прозорий щонайменше при оцінці неозброєним поглядом. Кожен з фармацевтичних активних агентів, які досліджували у двох дослідах, змішували з 2 мл або 4 мл водного розчину SAE-CD.

50 [00254] Зважували кількості фармацевтичних активних агентів, що перевищують їхню передбачувану розчинність, і поміщали їх у флакони з тефлоновим покриттям і кришкою, що загвинчується. Кількість кожного з активних агентів становило щонайменше 3 мг/мл. Потім у кожен флакон вводили відповідну кількість розчину циклодекстрину (або 2 мл, або 4 мл). Флакони струшували і піддавали ультразвуковій обробці, щоб полегшити змочування твердих речовин рідиною. Потім флакони поміщали на лабораторний шейкер або барабанний змішувач для встановлення рівноваги. Флакони періодично піддавали візуальному обстеженню, щоб переконатися, що тверді компоненти змочуються належним чином і перебувають у контакт з рідиною. Потім з рідини у флаконах періодично відбирали проби для визначення концентрації фармацевтичного активного агента в розчині. Як правило, вимірювання зразків проводили з періодичністю в 24 години.

[00255] Відбір проб із флаконів для визначення розчинності активного агента здійснювали декантуванням по 1 мл розчину із флаконів з можливим наступним центрифугуванням. Потім відділений центрифугат відфільтровували за допомогою шприцевого фільтра 0,22 мкм і розбавляли рухливою фазою до необхідної концентрації в діапазоні каліброваної кривої. Після цього зразки аналізували методом ВЕРХ для визначення концентрації солюбілізованих лікарських похідних.

ПРИКЛАД 2

Визначення вмісту вологи

[00256] Для визначення вмісту вологи в алкілованих циклодекстриних використовували наступну процедуру. Визначення здійснювали у двох дослідях з використанням зразків по 250 мг на кулонометрі по методу Карла Фішера компанії Brinkman (Brinkman Instruments Co., IL). Відоме навішування твердого циклодекстрину вводили в кулонометр Карла Фішера і вимірювали загальну кількість води в зразку. Далі загальну кількість присутньої в зразку води перераховували на масу твердої речовини, одержуючи відсотковий вміст вологи в зразку.

ПРИКЛАД 3

Аналіз методом капілярного електрофореза

[00257] Аналіз композицій похідних SAE-CD методом капілярного електрофореза проводили згідно з наступною процедурою. Для аналізу розчинів похідних SBE- β -CD і SBE- γ -CD використовували систему для капілярного електрофореза Beckman P/ACI 2210, обладнану детектором УФ поглинання (Beckman instruments, Inc., Fullerton, CA). Поділ проводили при температурі 25 °C за допомогою капіляра із плавленого кварцу (внутрішній діаметр 50 мкм, загальна довжина 57 см, ефективна довжина 50 см) з використанням рухливого буфера зі скоректованим рН, що містить 30 мМ бензойної кислоти і 100 мМ ТРИС (трис-гідроксиметил-амінометанол).

[00258] Перед кожним уведенням зразка капіляр промивали водою, 0,01 н. розчином NaOH і рухливим буфером. Детектор був встановлений на 214 нм. Величина подаваної напруги - 30 кВ. Зразки вводили методом упорскування під тиском: 20 секунд при тиску 0,5 psi.

ПРИКЛАД 4

[00259] Композиція похідного α -CD, що має одномодальний профіль розподілу, може бути отримана за прикладом 5 або за будь-яким методом із цитуємих у даному документі літературних джерел, за винятком того, що замість β -CD або γ -CD використовують α -CD. Типовий SBE- α -CD одержують за наступною процедурою, при якій α -циклодекстрин у водному лужному середовищі дериватизують за допомогою попередника SBE з одержанням SBE- α -CD. α -CD розчиняють у водяному розчині NaOH, нагрівають до температури 70 °C і перемішують до повного розчинення. По завершенню розчинення температуру реакційної суміші підвищують до 70-75 °C. Потім протягом щонайменше 30 хвилин додають 1,4-бутансульфон. Величину рН контролюють протягом перших 4 годин; і реакції дозволяють протікати при температурі 70 °C щонайменше додаткові 16 годин. Реакційну суміш охолоджують і розбавляють водою (приблизно одна третина сумарного об'єму реакційної суміші). Далі розчин обробляють вугіллям (0,07 г вугілля на 1 г циклодекстрину), нейтралізують розчином HCl до рН 6-6,5 і фільтрують через 0,45-мікронний фільтр. Розчин очищують за допомогою ультрафільтрації на мембрані 650 MWCO. Кінцеву точку ультрафільтрації визначають шляхом капілярного електрофореза, причому фільтрат показував повну або практично повну відсутність 4-гідроксибутан-1-сульфонової кислоти і/або динатрієвої солі біс(4-сульфобутилового) ефіру, а також по осмолярності, причому зразки фільтрату містили мало або зовсім не містили іонів. Розчин фільтрували через 0,22-мікронний фільтр і нейтралізували до рН 6-6,5. Отриманий розчин концентрували до приблизно 50 % на роторному випарнику при температурі 50-60 °C під вакуумом з тиском нижче 30 мм рт. ст. Розчин піддавали сублімаційному сушінню з одержанням SBE- α -CD у вигляді білої твердої речовини.

ПРИКЛАД 5

Синтез SBE_{6,6}- β -CD

[00260] Композицію SBE_{6,6}- β -CD синтезували за наступною процедурою, у якій β -циклодекстрин дериватизували за допомогою попередника SBE у лужному водному середовищі з утвором SBE_{6,6}- β -CD. Водяний розчин гідроксиду натрію готували шляхом додавання 61,8 кг гідроксиду натрію до 433 кг води з утворенням 12,5 %-го розчину (мас./мас.). Вміст реактора нагрівали до 40-50 °C, після чого за 30-60 хвилин вводили 270 кг β -CD. Температуру реакційної суміші доводили до 65-95 °C до введення протягом 30-60 хвилин 259 кг 1,4-бутансульфону. Протягом наступних 6 годин рН розчин підтримували вище 9, за допомогою водного розчину гідроксиду натрію. По закінченню реакції в реакційну суміш додавали ще 13,5 кг гідроксиду натрію у вигляді 20 %-ного розчину. Температуру реакційної суміші підтримували в

межах 70-80 °C до досягнення досить низького вмісту 1,4- бутансульфону. Вміст охолоджували до температури нижче 30 °C, потім pH реакційної суміші доводили до 6,5-7,5 за допомогою водного розчину соляної кислоти. У результаті даного процесу одержували 350-450 кг SAE-CD.

ПРИКЛАД 6

5 Діафільтрація і ультрафільтрація SBE_{6,6}-β-CD

[00261] SBE_{6,6}-β-CD із прикладу 5 очищували за наступною методикою. Реакційний розчин розбавляли шляхом додавання 800 кг води. Розчин переносили і розбавляли, додаючи ще 500 кг води. Починали діафільтрацію за допомогою автоматичної системи ультрафільтрації Helicon компанії Millipore з використанням регенеруємих целюлозних мембран 1000 MWCO, намотаних у вигляді спіралі мембран, що мають площу, щонайменше 750 кв. футів і підтримуючих сталість об'єму розчину (± 1 %) доти, поки зразок ультрафільтрату не буде містити 25 ppm або менше хлориду натрію. Розчин концентрували методом ультрафільтрації до одержання потрібної маси розчину.

ПРИКЛАД 7

15 Обробка SBE_{6,6}-β-CD вугіллям згідно із даним винаходом

[00262] Після діафільтрації і ультрафільтрації в прикладі 6, SBE_{6,6}-β-CD очищували вугіллям за наступною процедурою. У колонку завантажили 32 кг (приблизно 11-12 мас. % (11,8-12 мас. %) від вихідної кількості β-циклодекстрину) гранульованого активованого вугілля Shirasagi® DC32 і ретельно промили водою до досягнення постійної провідності зразків водного змиву. Співвідношення SBE_{6,6}-β-CD до активованого вугілля становило близько 8,4:1-8,5:1 (приблизно 8,44:1). По закінченню промивання завершували перший цикл обробки шляхом пропущення (з рециркуляцією) реакційного розчину через вугілля протягом щонайменше 2 годин.

[00263] У другу колонку завантажили 32 кг (приблизно 11-12 мас. % від вихідної кількості β-циклодекстрину) гранульованого активованого вугілля Shirasagi® DC32 і ретельно промили водою до досягнення постійної провідності зразків промивної води. По закінченню промивання завершували другий цикл обробки шляхом пропущення реакційного розчину через вугілля протягом щонайменше 2 годин.

ПРИКЛАД 8

30 Концентрування і виділення SBE_{6,6}-β-CD

[00264] Оброблені вугіллям розчини SBE_{6,6}-β-CD, отримані в прикладі 7, концентрували і виділяли за наступною процедурою: розчин SBE_{6,6}-β-CD фільтрували через 0,65-мікронний і 0,22-мікронний фільтри і потім концентрували при зниженому тиску від -0,6 бар до -0,7 бар при температурі від 65 °C до 72 °C і перемішуванні зі швидкістю 70-100 об./хв до одержання розчину SBE_{6,6}-β-CD з концентрацією 50 мас. %. Концентрований розчин охолоджували до температури нижче 60 °C і фільтрували через 0,65-мікронний і 0,22-мікронний фільтри. Фільтрований розчин піддавали розпилювальному сушінню за допомогою системи для сушіння в киплячому шарі ("FSD") при температурі на вході 170 °C, початковому тиску 20 бар і на камерах 1-3 з встановленими температурами 125 °C, 105 °C і 100 °C, відповідно.

ПРИКЛАД 9

40 Визначення характеру заміщення циклодекстрину методами ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР, COSY-ЯМР і HMQC на приладі Bruker Avance® 400 або 500 у розчинах D₂O

[00265] Визначення характеру заміщення проводили згідно з методом, описаним у Прикладі 6 публікації WO 2005/042584; релевантні частини опису якої включені в дану заявку за допомогою посилання.

45 ПРИКЛАД 10

Порівняльна обробка вугіллям SBE_{6,6}-β-CD

[00266] Типовий продукт SBE_{6,6}-β-CD очищували вугіллям за наступною процедурою: У колонку завантажили 32 кг (приблизно 11-12 мас. % (11,8-12 мас. %) від вихідної кількості β-циклодекстрину в прикладі 5) гранульованого активованого вугілля Shirasagi® DC32 і ретельно промили водою до досягнення постійної провідності зразків водного змиву. По закінченню промивання реакційний розчин пропускали через вугілля протягом щонайменше 2 годин.

ПРИКЛАД 11

Аналіз домішок I в SBE_{6,6}-β-CD

[00267] Зразки SBE_{6,6}-β-CD обробляли активованим вугіллям один або два рази згідно із прикладами 10 і 7, відповідно, концентрували і виділяли за методикою, описаною в прикладі 8, і потім аналізували за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області. Аналіз проводили шляхом розчинення підходящої кількості SBE_{6,6}-β-CD у воді (наприклад, від 0,1 г до 6 г SBE_{6,6}-β-CD з коректуванням на вміст води розчиняли в 10 мл води) з одержанням розчинів, що містять від 1 мас. % до 60 мас. % дериватизованого циклодекстрину.

[00268] Оброблені вугіллям розчини циклодекстрину аналізували за допомогою

спектрофотометра УФ/видимої області Perkin Elmer Lambda 35 при скануванні від 190 нм до 400 нм зі швидкістю 240 нм/хв і ширині щілини 1,0 нм. Перед аналізом дані для зразків коректували на поглинання води. УФ/видимі спектри поглинання розчинів SBE_{6,6}-β-CD з різними концентраціями після однієї або двох обробок активованим вугіллям представлені в графічній формі на Фіг. 1 і 2, відповідно, на яких наведене графічне уявлення для партії SBE_{6,6}-β-CD після однієї або двох обробок активованим вугіллям, проаналізованих за допомогою УФ методу. Дані Фіг. 1 демонструють, що при однократній обробці розчину SBE_{6,6}-β-CD активованим вугіллям даний розчин містить більш високу концентрацію домішок, що мають поглинання в УФ/видимому спектрі. Дані Фіг. 2 демонструють, що друга обробка вугіллям знижує вміст домішок, що мають поглинання в УФ/видимому діапазоні, щонайменше в п'ять разів або більше.

ПРИКЛАД 12

Аналіз домішок II в SBE_{6,6}-β-CD

[00269] Типовий зразок SBE_{6,6}-β-CD аналізували методом спектрофотометрії в УФ-видимій області за наступною процедурою: 50 мас. % розчин SBE_{6,6}-β-CD готували шляхом розчинення 54,1 г SBE_{6,6}-β-CD, з коректуванням на вміст води в лужному розчині, що містить 12,5 г гідроксиду натрію в 100 мл води. Вихідний розчин аналізували за допомогою спектрофотометра УФ-видимій області Perkin Elmer Lambda 35; сканування проводили в діапазоні від 190 нм до 400 нм зі швидкістю 240 нм/хв і ширині щілини 1,0 нм. Перед аналізом дані зразка коректували на поглинання води. Розчин поміщали в піч при температурі 60 °C до 168 год. Зразки розчину аналізували через 24 год., 72 год., 96 год. і 168 год.

[00270] На Фіг. 3 наведене графічне уявлення результатів впливу жорстких умов нагрівання і лужного середовища на композиції SBE_{6,6}-β-CD. Дані Фіг. 3 демонструють, що за 24 год. виникло сильне поглинання при довжині хвилі 245-270 нм, причому це поглинання зростає в міру впливу нагрівання і луга на зразок. Через 168 год. (7 діб) максимум поглинання при довжині хвилі 245-270 нм зріс до такої ж величини, як для поглинання з максимумом приблизно 230 нм. Слід також зазначити, що поглинання при довжині хвилі 320-350 нм також зростає в міру впливу на зразок. Ці дані показують, що концентрації домішок розкладаючих лікарські засоби, що має поглинання при довжині хвилі 245-270 нм і офарблюючого компонента, з поглинанням при довжині хвилі 320-350 нм зростають у міру впливу нагрівання і/або луга на зразок.

ПРИКЛАД 13

Вимірювання офарблюючих агентів

[00271] Композиції SBE_{6,6}-β-CD, піддані одно- або дворазовій обробці активованим вугіллям (згідно із прикладами 10 і 7, відповідно) поєднували з фунгіцидним активним фармацевтичним інгредієнтом (API) триазольного типу (посаконазол, придбаний у компанії Schering-Plough у вигляді водної суспензії для орального введення, Noxafil®). Процедура готування сполуки описана нижче.

[00272] Зразки водного розчину фунгіцидного триазольного API (5 мг/мл) і композицію SBE_{6,6}-β-CD (100 мМ, рН 3) одержували з використанням SBE_{6,6}-β-CD партій №№ 17CX01.HQ00044, 17CX01.HQ00037, 17CX01.HQ00035, 17CX01.HQ00033 і 17CX01.HQ00029. Усі зразки розчинів фільтрували через 0,22 мікронний ПВДФ фільтр і розливали по флаконах. Для проб вихідних розчинів вимірювали поглинання в УФ-видимій області в кюветі товщиною 1 см фірми Hunter на спектрофотометрі УФ/видимої області Perkin Elmer Lambda 35, сканування від 190 нм до 400 нм зі швидкістю 240 нм/хв і шириною щілини 1,0 нм, і аналізували проби на колориметрі Hunter Labs Ultrascan® з використанням універсального програмного забезпечення Hunter Labs, версія 4.10. Перед вимірюваннями дані для зразків коректували на поглинання води. Потім порції зразків, що залишилися, поміщали в піч із температурою 60 °C протягом 7 днів і потім заново аналізували зміни кольору за допомогою тієї ж процедури. Отримані дані наведені в наступних таблицях.

Вихідні розчини SBE_{6,6}-β-CD: аналіз УФ/видимих спектрів

№ партії 30 %-го розчину β- CD	Умови обробки вугіллям	УФ аналіз (макс. опт. щільність при λ =245-270 нм)
17CX01.HQ00044	Двократна обробка гранульованим вугіллям (Shirasagi® DC-32)	0,05
17CX01.HQ00037	Двократна обробка гранульованим вугіллям (Shirasagi® DC-32)	0,11
17CX01.HQ00035	Двократна обробка гранульованим вугіллям (Shirasagi® DC-32)	0,16
17CX01.HQ00033	Однократна обробка гранульованим вугіллям (Shirasagi® DC)	0,25
17CX01.HQ00029	Однократна обробка гранульованим вугіллям (Shirasagi® DC)	0,32

Колориметричний аналіз розчину SBE_{6,6}-β-CD

SBE _{6,6} -β- CD (100 мМ)	Умови обробки вугіллям	t=0 (DE)	t=7 днів при 60 °C (DE)
17CX01.HQ00044	Двократна обробка гранульованим вугіллям (Shirasagi® DC-32)	0,08	0,01
17CX01.HQ00037	Двократна обробка гранульованим вугіллям (Shirasagi® DC-32)	0,12	0,15
17CX01.HQ00035	Двократна обробка гранульованим вугіллям (Shirasagi® DC-32)	0,09	0,18
17CX01.HQ00033	Однократна обробка гранульованим вугіллям (Shirasagi® DC-32)	0,2	0,41
17CX01.HQ00029	Однократна обробка гранульованим вугіллям (Shirasagi® DC-32)	0,12	0,38

5

L= світлість; 100 для ідеально білого кольору і 0 для чорного;

a = міра інтенсивності червоного кольору при позитивних значеннях, сірий колір при нульовому значенні, міра інтенсивності зеленого кольору при негативних значеннях;

b = міра інтенсивності жовтого кольору при позитивних значеннях, сірий колір при нульовому значенні, міра інтенсивності синього кольору при негативних значеннях;

DE = сума відхилень величин $\sqrt{(\Delta L^2 + \Delta a^2 + \Delta b^2)}$ від стандарту

Колориметричний аналіз розчину триазольного API/SBE_{6,6}-β-CD

Сполука	Аналіз в області УФ/видимого спектра (DE)	
	t=0 (DE)	t=7 днів при 60 °C (DE)
17CX01.HQ00044	0,46	4,37
17CX01.HQ00037	0,2	3,76
17CX01.HQ00035	0,24	4,43
17CX01.HQ00033	0,45	5
17CX01.HQ00029	0,36	6,26

15

L= світлість; 100 для ідеально білого кольору і 0 для чорного;

a = міра інтенсивності червоного кольору при позитивних значеннях, сірий колір при нульовому значенні, міра інтенсивності зеленого кольору при негативних значеннях;

b = міра інтенсивності жовтого кольору при позитивних значеннях, сірий колір при нульовому значенні, міра інтенсивності синього кольору при негативних значеннях;

значенні, міра інтенсивності синього кольору при негативних значеннях;

$DE = \text{сума відхилень величин } \sqrt{(\Delta L^2 + \Delta a^2 + \Delta b^2)} \text{ від стандарту.}$

[00273] УФ аналіз продемонстрував, що вміст УФ-активних домішок, що присутні у вихідній композиції SBE_{6,6}-β-CD, значно нижче після дворазової обробки композицій циклодекстрину активованим вугіллям. Аналіз на колориметрі Hunter композиції SBE_{6,6}-β-CD показав більш низькі значення DE для тих партій SBE_{6,6}-β-CD, які були дворазово оброблені активованим вугіллям. Таким чином, більш низькі рівні домішок у композиції SBE_{6,6}-β-CD, підданий дворазовій обробці активованим вугіллям, приводять до зниження утворення офарблюючих агентів.

ПРИКЛАД 14

Роздільні розчини SBE_{6,6}-β-CD, піддані тепловій обробці, а потім обробці вугіллям

[00274] Ефект від нагрівання композиції дериватизованого циклодекстрину згідно із даним винаходом вивчали в такий спосіб. Композицію SBE_{6,6}-β-CD, отриману відповідно до прикладу 5, розчиняли у водяному розчині і аналізували методом спектрофотометрії в УФ-видимій області. Зокрема, одержували 30 мас. % розчин β-циклодекстрину шляхом розчинення 70 г SBE_{6,6}-β-CD, партії № 17CX01.HQ00044 (маса коректувалася на вміст води), в 230 мл води. Даний вихідний розчин аналізували за допомогою спектрофотометра УФ/видимої області Perkin Elmer Lambda 35 при скануванні від 190 нм до 400 нм зі швидкістю 240 нм/хв і ширині щілини 1,0 нм. Перед аналізом дані зразка коректували на поглинання води. Розчин нагрівали при перемішуванні до температури 70 °C протягом 48 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і розділяли. До кожної з порцій розчину додавали попередньо промите гранульоване активоване вугілля Shirasagi® DC32. Розчини SBE_{6,6}-β-CD перемішували протягом 3 годин, потім активоване вугілля відфільтровували на 0,22-мікронному ПВДФ фільтрі. Розчини аналізували за допомогою спектрофотометра УФ/видимої області Perkin Elmer Lambda 35 при скануванні від 190 нм до 400 нм зі швидкістю 240 нм/хв і ширині щілини 1,0 нм. Перед аналізом дані для зразків коректували на поглинання води.

[00275] Отримані дані наведені в графічній формі на Фіг. 4. На Фіг. 4 показані дані по поглинанню розчину в УФ-видимій області до теплової обробки (+ + + +), відразу після теплової обробки протягом 48 годин (■■■■) і після впливу активованого вугілля при завантаженні 0,24 мас. % (••••••), 10 мас. % (————), 25 мас. % (◆◆◆◆) і 50 мас. % (□□□□) (у перерахунку на концентрацію SBE_{6,6}-β-CD). Наведені дані показують, що вплив теплової обробки на розчин SBE_{6,6}-β-CD протягом 48 годин приводить до істотного (приблизно на 95 %) зростання максимуму поглинання при довжині хвилі 245-270 нм. Проте, обробка активованим вугіллям знижує поглинання в цьому діапазоні довжин хвиль. Таким чином, кількість домішки, що розкладає лікарські засоби, що має поглинання при довжині хвилі 245-270 нм, зростає при нагріванні, але може бути зменшена за допомогою обробки вугіллям.

ПРИКЛАД 15

Стабільність SBE_{6,6}-β-CD DS і API

[00276] Порівняльна оцінка різних партій SBE_{6,6}-β-CD, підданих однократній або двократній обробці активованим вугіллям, у комбінації з антипсихотичним API (арипіразолом), проводили за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області і аналізу ВЕРХ. Загальна процедура, використовувана для оцінки стабільності сполук SBE_{6,6}-β-CD/ API, наводиться нижче.

[00277] Були отримані водяні розчини, що містять зразки API (арипіразола) з концентрацією 7,5 мг/мл API і 150 мг/мл SBE_{6,6}-β-CD. У воду додавали винну кислоту до припинення розчинення, потім у розчин винної кислоти вводили SBE_{6,6}-β-CD. Після цього в розчин вводили API, який розчинявся приблизно через 10 хвилин після введення. Суміш перемішували приблизно 1 годину, обробляли нагріванням і фільтрували через стерильний фільтр. Даний процес виконували з наступними партіями SBE_{6,6}-β-CD, деякі з яких зазнали однократну обробку активованим вугіллям, а інші двократну обробку активованим вугіллям (SBE_{6,6}-β-CD, партії №№ 17CX01.HQ00021, 17CX01.HQ00025, 17CX01.HQ00029, 17CX01.HQ00035, 17CX01.HQ00036, 17CX01.HQ00037, 17CX01.HQ00038, 17CX01.HQ00039, 17CX01.HQ00040, 17CX01.HQ00041, 17CX01.HQ00042, 17CX01.HQ00043 і 17CX01.HQ00044). Зразки розчинів поміщали в камеру зі стабілізованими умовами при температурі 50 °C на строк до 9 тижнів. Зразки відбирали через 4 тижні і через 9 тижнів і аналізували методом ВЕРХ для визначення ступеня розкладання API.

[00278] Зразки водяних розчинів аналізували методом спектрофотометрії в УФ-видимій області за допомогою наступної процедури. Були отримані 30 мас. % розчини β-циклодекстрину шляхом розчинення зразків зазначених вище партій SBE_{6,6}-β-CD (маса коректувалася на вміст води) у воді. Розчини аналізували за допомогою спектрофотометра УФ/видимої області Perkin Elmer Lambda 35 при скануванні від 190 нм до 400 нм зі швидкістю 240 нм/хв і ширині щілини 1,0 нм, кювету 1 см. Перед аналізом дані для зразків коректували на поглинання води. Нижче

наведені таблиці з даними, отриманими в зазначених дослідженнях.

Дані про партії SBE_{6,6}-β-CD і вміст інгредієнтів, що поглинають в УФ

№№ партії 30 %- х розчинів SBE _{6,6} -β-CD	Кількість обробок активованим вугіллям	УФ аналіз SAE-CD (макс. опт. щільність при λ =245-270 нм)
17CX01.HQ00021	1	0,21
17CX01.HQ00025	1	0,44
17CX01.HQ00029	1	0,21
17CX01.HQ00035	2	0,16
17CX01.HQ00036	2	0,14
17CX01.HQ00037	2	0,15
17CX01.HQ00038	2	0,1
17CX01.HQ00039	2	0,09
17CX01.HQ00040	2	0,09
17CX01.HQ00041	2	0,08
17CX01.HQ00042	2	0,07
17CX01.HQ00043	2	0,1
17CX01.HQ00044	2	0,05

5 Аналіз домішок в SAE-CD і API

SBE _{6,6} -β-CD (150 мг/мл) API (7,5 мг/мл)	Аналіз API				
	t=0	t=4 тижн. при 50 °C	Δ аналіз (t=0→t=4 тижн.)	t=9 тижн. при 50 °C	Δ аналіз (t=0→t=9 тижн.)
17CX01.HQ00021	0,05	0,90	0,85	1,24	1,19
17CX01.HQ00025	0,00	1,08	1,08	1,42	1,42
17CX01.HQ00029	0,23	1,04	0,81	1,52	1,29
17CX01.HQ00035	0,08	0,63	0,55	0,96	0,88
17CX01.HQ00036	0,08	0,58	0,50	0,87	0,79
17CX01.HQ00037	0,08	0,65	0,57	0,85	0,77
17CX01.HQ00038	0,07	0,52	0,45	0,78	0,71
17CX01.HQ00039	0,07	0,55	0,48	0,86	0,79
17CX01.HQ00040	0,00	0,21	0,21	0,53	0,53
17CX01.HQ00041	0,00	0,27	0,27	0,51	0,51
17CX01.HQ00042	0,00	0,34	0,34	0,64	0,64
17CX01.HQ00043	0,07	0,61	0,54	1,00	0,93
17CX01.HQ00044	0,00	0,13	0,13	0,35	0,35

[00279] Наведені дані показують, що API зазнає значно більш сильного розкладання, коли об'єднане з партіями SBE_{6,6}-β-CD, підданими тільки однократній обробці активованим вугіллям. Сполука API, що містить SBE_{6,6}-β-CD, партії 17CX01.HQ00025, мала найбільший вміст домішок, що мають поглинання в УФ області (макс. опт. щільність = 0,44 од. погл.), причому сумарне розкладання API через 9 тижнів склало 1,42 %. Партії SBE_{6,6}-β-CD, піддані дворазовій обробці активованим вугіллям, відрізнялися помітно більш низьким вмістом домішок, що мають поглинання в УФ області, і ступінь розкладання API. Ступінь розкладання API при зберіганні протягом 9 тижнів при температурі 50 °C корелювала з концентрацією присутніх у композиціях домішок, що мають поглинання в УФ області. Наприклад, у складі API, що містив SBE_{6,6}-β-CD партії 17CX01.HQ00044 (що мають домішки, що поглинаються в УФ області з максимальним поглинанням = 44 од. погл.) сумарне розкладання API через 9 тижнів при 50 °C склало тільки 0,35 при 50 °C.

[00280] На Фіг. 5 графічно представлена кореляція між початковим поглинанням в УФ-видимій області різних партій SBE_{6,6}-β-CD) при довжинах хвиль 245-270 нм і ступенем розкладання активного лікарського компонента, виміряного через 4 і 9 тижнів. Виходячи з даних на Фіг. 5, можна зробити висновок, що як через 4 тижні (—△—), так і через 9 тижнів (—■—) ступінь розкладання API зростає з концентрацією домішок, що розкладають лікарські засоби, що поглинають в УФ-видимій області, присутніх композиції SBE_{6,6}-β-CD.

ПРИКЛАД 16

Вимірювання домішок шляхом обробки

[00281] Зразки SBE_{6,6}-β-CD після реакційної обробки (Приклад 5), після ультрафільтрації

(Приклад 6), після другої колонки з вугіллям (Приклад 7), після концентрування (Приклад 8) і у вигляді кінцевого продукту відокремлювали, ідентифікували і кількісно оцінювали за допомогою апарата Shimadzu Prominence 20A HPLC і колонки ZIC® pHILIC (150×4,6 мм, 5 мкм, 200 Å, PEEK Merck Sequant™ SN 1479) з використанням детектора зарядженого аерозолі Corona (ESA Bioscience). Метод градієнта рухливої фази здійснювали з використанням суміші 100 мМ формиату амонію (рН доводили до 4,6), метанолу, 2-пропанола, і ацетонітрила 15/5/20/65 (А) і суміші розчину 30 мМ формиату амонію (рН доводили до 4,6), метанолу, 2-пропанола, і ацетонітрил 65/5/20/10 (В). Розчин зразка Captisol® одержували з концентрацією приблизно 40 мг/мл у суміші ацетонітрил для ВЕРХ/вода і аналізували в порівнянні з отриманим розчином порівняння з відомою концентрацією 4-гідроксибутан-1-сульфонової кислоти, біс-(4-сульфобутилового) ефіру динатрію, хлориду, натрію, фосфату, діоксида кремнію і β-циклодекстрину в суміші ацетонітрил/вода в межах припустимого вмісту домішок. Валідаційне дослідження показало, що спосіб є специфічним, лінійним у межах припустимого вмісту домішок, точним і стабільним. Використаний градієнт наведений у наступній таблиці.

Час (хв)	% В
0	20
15	35
28	90
32	90
36	15
38	20
45	20

[00282] Як показано на ФІГ. 6, після ультрафільтрації неочищеного SBE_{6,6}-β-CD продукту, присутні домішки, такі як β-циклодекстрин і 4-гідроксибутан-1-сульфонова кислота (4-HBSA). Після другої колонки з активованим вугіллям кількість домішок β-циклодекстрину і 4-гідроксибутан-1-сульфонової кислоти було знижено. Однак, як показано на ФІГ. 6 у продукті після двох колонок присутні більші кількості хлориду.

ПРИКЛАД 17

Вимірювання концентрації хлориду

[00283] Зразки SBE_{6,6}-β-CD після реакційної обробки (Приклад 5), після ультрафільтрації (Приклад 6), після другої колонки з вугіллям (Приклад 7), після концентрування (Приклад 8) і у вигляді кінцевого продукту аналізували з використанням детектора зарядженого аерозолі Corona (ESA Bioscience).

[00284] Як показано на ФІГ. 7, після ультрафільтрації залишковий рівень хлориду впав приблизно до нуля. Після додаткового очищення з використанням двох колонок з активованим вугіллям вміст хлориду відновився в розчині SBE_{6,6}-β-CD.

ПРИКЛАД 18

Вимірювання концентрації хлориду

[00285] Зразки SBE_{6,6}-β-CD після реакційної обробки (Приклад 5), після ультрафільтрації (Приклад 6) через 5, 10 і 20 хвилин після додавання в першу колонку з активованим вугіллям і через 5, 10, і 20 хвилин після додавання в другу колонку з активованим вугіллям аналізували з використанням детектора зарядженого аерозолі Corona (ESA Bioscience).

[00286] Як показано на ФІГ. 8 вміст домішок хлориду у двох комерційних партіях SBE_{6,6}-β-CD становить приблизно нуль після ультрафільтрації і суттєво зростає після обробки активованим вугіллям протягом перших 5 хвилин і падає через 10 і 20 хвилин.

ПРИКЛАД 19

Очищення активованого вугілля з використанням спеціальної системи ємностей

[00287] Активоване вугілля можна додати в спеціальну систему ємностей з мішалкою і системою сит. Активоване вугілля можна завантажити з наступним промиванням декількома порціями води при заданій швидкості перемішування протягом заданого періоду. Після промивання водою шар води можна вилучити зі спеціальної системи ємностей і промити додатково кількістю води. Після додаткових промивань водою провідність водного змиву можна визначити з використанням іонної хроматографії (колонка 4,0×250 мм USP L50 або аналогічна з рухливою фазою 4 мМ бікарбонату натрію в суміші метанол/вода (1:9), швидкість потоку 1 мл/хв, об'єм зразка 20 мкл і час хроматографування 10 хв), і коли провідність становить нижче заданого рівня, вугілля можна суспендувати у воді і закачати назад у камеру для вугілля. Після цього активоване вугілля буде готове для додавання до розчину алкілованого циклодекстрину.

ПРИКЛАД 20

Очищення SBE_{6,6}-β-CD з використанням активованого вугілля із заданим рівнем провідності

[00288] У колонку завантажили 32 кг (приблизно 11-12 мас. % (11,8-12 мас. %) від вихідної кількості β-циклодекстрину) гранульованого активованого вугілля Shirasagi® DC32 і ретельно промили водою до досягнення провідності зразків промивної води менше 10 мкСм, як показано в наступній Таблиці. Провідність визначали з використанням іонної хроматографії (колонка 4,0×250 мм USP L50 або аналогічна з рухливою фазою 4 мМ бікарбонату натрію в суміші метанол/вода (1:9), швидкість потоку 1 мл/хв, об'єм зразка 20 мкл і час хроматографування 10 хв, 25 °C).

[00289] Співвідношення SBE_{6,6}-β-CD до активованого вугілля становило приблизно від 8,4:1 до 8,5:1 (приблизно 8,44:1). Після промивання реакційний розчин пропускали (з рециркуляцією) через вугілля протягом щонайменше 2 годин для завершення першого циклу обробки.

[00290] У другу колонку завантажили 32 кг (приблизно 11-12 мас. % (11,8-12 мас. %) від вихідної кількості β-циклодекстрину) гранульованого активованого вугілля Shirasagi® DC32 і ретельно промили водою до досягнення провідності зразків промивної води менше 10 мкСм, вимірної з використанням іонної хроматографії (колонка 4,0×250 мм USP L50 або аналогічна з рухливою фазою 4 мМ бікарбонату натрію в суміші метанол/вода (1:9), швидкість потоку 1 мл/хв, об'єм зразка 20 мкл і час хроматографування 10 хв, 25 °C), як показано в наступній Таблиці. Після промивання реакційний розчин пропускали через вугілля протягом щонайменше 2 годин для завершення другого циклу обробки.

[00291] Після другого циклу обробки SBE_{6,6}-β-CD аналізували з використанням детектора зарядженого аерозолі Corona (ESA Bioscience) для визначення концентрації хлориду.

[00292] Як показано в зазначеній Таблиці, усі зразки мали вміст хлориду 0,07 % або менше, де 6 з 9 зразків мали вміст менше 0,05 % (межа виявлення для іонного хроматографа). Це є поліпшенням відносно вимірювань з використанням попереднього методу, показаного на ФІГ. 10, у якому показник ефективності при досягненні рівня хлориду менше 0,10 % становив тільки 65 % (44 з 68 зразків). Це також є значним поліпшенням відносно попереднього методу для зразків, які пропускали через два цикли обробки активованим вугіллем, як показано на ФІГ. 10, у якому показник ефективності при досягненні рівня хлориду менше 0,1 % становив тільки 48 % (20 з 42 зразків).

SBE _{6,6} -β-CD Партії №.	Вміст хлориду (мас./мас.)	Колонка 1 провідність (мкСм)	Колонка 2 провідність (мкСм)	Середня провідність (мкСм)
17CX01.HQ00080	0,07	10,00	10,00	10,00
17CX01.HQ00081	0,06	9,90	6,10	8,00
17CX01.HQ00082	<0,05	6,92	8,87	7,90
17CX01.HQ00083	<0,05	8,91	8,16	8,54
17CX01.HQ00084	<0,05	9,35	8,68	9,02
17CX01.HQ00085	<0,05	8,53	8,95	8,74
17CX01.HQ00086	<0,05	6,92	8,10	7,51
17CX01.HQ00087	<0,05	8,32	8,46	8,39
17CX01.HQ00088	0,07	10,00	10,00	10,00

ПРИКЛАД 21

Очищення активованого вугілля до постійного рівня провідності

[00293] У колонку завантажили 32 кг (приблизно 11-12 мас. % (11,8-12 мас. %) від вихідної кількості β-циклодекстрину) гранульованого активованого вугілля Shirasagi® DC32 і ретельно промили водою до досягнення постійної провідності зразків промивної води. Після промивання водою частину розчину алкілованого циклодекстрину можна додати в ємність і пропустити через вугілля протягом заданого періоду часу до вивантаження. Додаткову кількість розчину алкілованого циклодекстрину можна додати в ємність і пропустити через вугілля протягом щонайменше 2 годин для завершення першого циклу обробки.

[00294] У другу колонку завантажили 32 кг (приблизно 11-12 мас. % (11,8-12 мас. %) від вихідної кількості β-циклодекстрину) гранульованого активованого вугілля Shirasagi® DC32 і ретельно промили водою до досягнення постійної провідності зразків промивної води. Після промивання водою частину розчину алкілованого циклодекстрину можна додати в ємність і пропустити через вугілля протягом заданого періоду часу до вивантаження. Додаткову кількість розчину алкілованого циклодекстрину можна додати в ємність і пропустити через вугілля протягом щонайменше 2 годин для завершення першого циклу обробки.

ПРИКЛАД 22

Очищення активованого вугілля із застосуванням способів промивання і просочення

[00295] У першу колонку і другу колонку завантажували * кг (приблизно *% мас. (*% мас.) вихідної кількості активованого циклодекстрину) гранульоване активоване вугілля Shirasagi® DC32, наповнювали очищеною водою в зворотному від потоку напрямку (знизу нагору) і залишали відстоюватися. Через 30 хвилин воду видаляли зі колонки. Першу колонку і другу колонку другий раз наповнювали очищеною водою в зворотному від потоку напрямку (знизу нагору) і залишали відстоюватися. Через 30 хвилин воду видаляли з колонки. Першу колонку і другу колонку третій раз наповнювали очищеною водою в зворотному від потоку напрямку (знизу нагору) і залишали відстоюватися. Через 30 хвилин воду видаляли з колонки.

[00296] Далі, першу колонку і другу колонку наповнювали очищеною водою в зворотному від потоку напрямку і залишали відстоюватися. Через 4 години очищену воду пропускали по колонкам у зворотному від потоку напрямку з витратою приблизно 100 літрів / год. в першій колонці і приблизно 300 літрів / год. в другій колонці протягом 3 годин.

[00297] Далі, очищену воду пропускали в прямоточному напрямку через першу колонку і другу колонку. Після приблизно 1000 літрів очищеної води, тестували провідність води. Якщо виміряна провідність становила менше 10 мкСм/см, процес промивання вважали завершеним.

[00298] Якщо виміряна провідність була більше 10мкСм/см, притримувалися додаткової процедури промивання. Спочатку, воду видаляли з першої колонки і другої колонки. Далі, першу колонку і другу колонку наповнювали очищеною водою в зворотному від потоку напрямку і залишали відстоюватися. Через 2 години очищену воду пропускали по колонках у зворотному від потоку напрямку з витратою приблизно 100 літрів / год. в першій колонці і приблизно 300 літрів / год. в другій колонці протягом 2 годин. Потім, очищену воду пропускали в прямоточному напрямку через першу колонку і другу колонку. Після приблизно 1000 літрів очищеної води, тестували провідність води. Якщо вимірювана провідність становила менше 10мкСм/см, процес промивання вважали завершеним. Якщо вимірювана провідність була більше 10мкСм/см стадії даного абзацу повторювали до досягнення виміряної провідності менше 10мкСм/см.

ВИСНОВКИ

[00299] Ці приклади ілюструють можливі варіанти реалізації даного винаходу. Хоча вище описані різні варіанти реалізації даного винаходу, слід розуміти, що вони представлені лише в якості прикладів і не обмежують рамки даного винаходу. Для фахівця у відповідній області техніки буде очевидно, що можна внести різні зміни у форму і деталі реалізації, не відхиляючись від сутності і об'єму винаходу. Таким чином, широту і об'єм даного винаходу не слід обмежувати будь-яким із описаних вище варіантів реалізації; але слід визначати тільки на підставі формули винаходу, представленої нижче, і еквівалентів її пунктів.

[00300] Слід брати до уваги, що для інтерпретації формули винаходу слід використовувати розділ "Докладний опис винаходу", а не розділи "Короткий опис винаходу" і "Реферат". У розділах "Короткий опис винаходу" і "Реферат" можуть викладатися один або більше, але не всі приклади варіантів реалізації даного винаходу в тому вигляді, як воно передбачалося винахідником (винахідниками); отже, вони не призначені для обмеження об'єму даного винаходу і прикладеною формулою винаходу.

[00301] Усі різні аспекти, варіанти реалізації і модифікації, описані в даній заявці, можна поєднувати в будь-якій комбінації.

[00302] Усі документи, наведені в даному документі, включаючи журнальні статті або реферати, опубліковані або відповідні заявки на патент США або іноземні заявки, видані або іноземні патенти, або будь-які інші документи, в усій повноті включені в даний документ за допомогою посилання, включаючи всі дані, таблиці, фігури і текст, що містяться в наведених документах.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання композиції сульфоалкільного ефіру циклодекстрину, що містить сульфоалкільний ефір циклодекстрину, який включає:

(а) змішування циклодекстрину з алкілюючим агентом з одержанням реакційного середовища, що містить сульфоалкільний ефір циклодекстрину, один або більше небажаних компонентів й одну або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб;

(b) проведення одного або більше поділів з видаленням зазначеного одного або більше небажаних компонентів із зазначеного реакційного середовища з одержанням частково очищеного розчину, що містить зазначений сульфоалкільний ефір циклодекстрину та зазначену одну або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб, де зазначений один або більше поділів являють собою ультрафільтрацію, діалізацію, центрифугування, екстракцію,

осадження з розчинником або діаліз; і де зазначена одна або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб, вибрані з групи, що складається з глікозидного фрагмента, молекули циклодекстрину з розкритим кільцем, відновлюючого цукру, продукту розкладання глюкози, а також їх будь-якої комбінації;

- 5 (с) одержання безфосфатного активованого вугілля, що має залишкову провідність 10 мкСм або менше за допомогою способу, який включає вплив на активоване вугілля першим способом промивання вугілля, що включає додавання води, просочення вугілля у воді та зливання води; і
- 10 (d) обробку зазначеного частково очищеного розчину зазначеним безфосфатним активованим вугіллям, що має залишкову провідність 10 мкСм або менше, й одержання зазначеного сульфоалкільного ефіру циклодекстрину,
де зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину має оптичну щільність менше 0,5 о. щ., обумовлену агентом, розкладаючим лікарський засіб, виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції сульфоалкільного ефіру
- 15 циклодекстрину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що зазначений перший спосіб промивання вугілля включає просочення вугілля у воді протягом щонайменше 20 хвилин.
3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що зазначений перший спосіб промивання вугілля включає просочення вугілля у воді протягом приблизно 30 хвилин.
- 20 4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що зазначений перший спосіб промивання вугілля включає додавання води в зворотному від потоку напрямку.
5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який додатково включає повторення зазначеного першого способу промивання вугілля щонайменше два рази.
6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який додатково включає після зазначеного першого способу
- 25 промивання вугілля другий спосіб промивання вугілля, що включає протікання води за вугіллям у прямооточному напрямку.
7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що зазначений другий спосіб промивання вугілля включає протікання води за вугіллям у прямооточному напрямку протягом щонайменше 1 години.
- 30 8. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що зазначений другий спосіб промивання вугілля включає протікання води за вугіллям у прямооточному напрямку протягом приблизно 3 годин.
9. Спосіб за будь-яким з пп. 6-8, який додатково включає тестування залишкової провідності води після зазначеного другого способу промивання вугілля і, якщо залишкова провідність води становить більше 10 мкСм, повторення щонайменше одного із зазначеного першого способу
- 35 промивання вугілля та зазначеного другого способу промивання вугілля доти, поки залишкова провідність води буде становити 10 мкСм або менше.
10. Спосіб за будь-яким з пп. 6-9, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину містить менше 0,5 % (мас./мас.) хлориду.
11. Спосіб за будь-яким з пп. 6-9, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція
- 40 сульфоалкільного ефіру циклодекстрину містить менше 0,1 % (мас./мас.) хлориду.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 6-9, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину містить менше 0,05 % (мас./мас.) хлориду.
13. Спосіб одержання щонайменше 9 послідовних партій композицій сульфоалкільного ефіру циклодекстрину, що містить сульфоалкільний ефір циклодекстрину та менше приблизно 0,05 %
- 45 (мас./мас.) хлориду, причому спосіб для одержання кожної партії включає:
- (а) змішування циклодекстрину з алкілюючим агентом з одержанням реакційного середовища, що містить сульфоалкільний ефір циклодекстрину, один або більше небажаних компонентів й одну або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб; де зазначена одна або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб, вибрані з групи, що складається з глікозидного
- 50 фрагмента, молекули циклодекстрину з розкритим кільцем, відновлюючого цукру, продукту розкладання глюкози, а також їх будь-якої комбінації;
- (б) проведення одного або більше поділів з видаленням зазначеного одного або більше небажаних компонентів із зазначеного реакційного середовища з одержанням частково очищеного розчину, що містить зазначений сульфоалкільний ефір циклодекстрину та зазначену
- 55 одну або більше домішок, розкладаючих лікарський засіб, де зазначений один або більше поділів являють собою ультрафільтрацію, діафільтрацію, центрифугування, екстракцію, осадження з розчинником або діаліз: й
- (с) обробку зазначеного частково очищеного розчину безфосфатним активованим вугіллям, що має залишкову провідність 10 мкСм або менше, і одержання зазначеного сульфоалкільного
- 60 ефіру циклодекстрину,

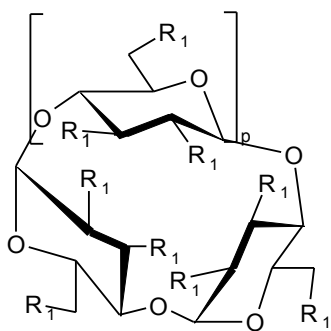
- де зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину має оптичну щільність менше 0,5 о. щ., обумовлену агентом, розкладаючим лікарський засіб, виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції сульфоалкільного ефіру циклодекстрину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.
14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що одержують щонайменше 15 послідовних партій.
15. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що одержують щонайменше 20 послідовних партій.
16. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що одержують щонайменше 30 послідовних партій.
17. Спосіб за будь-яким з пп. 13-16, який **відрізняється** тим, що зазначені послідовні партії одержують протягом періоду часу в 10 років.
18. Спосіб за будь-яким з пп. 13-16, який **відрізняється** тим, що зазначені послідовні партії одержують протягом періоду часу в 5 років.
19. Спосіб за будь-яким з пп. 13-16, який **відрізняється** тим, що зазначені послідовні партії одержують протягом періоду часу в 3 роки.
20. Спосіб за будь-яким з пп. 1-19, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину додатково містить менше 500 ppm фосфату.
21. Спосіб за будь-яким з пп. 1-19, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину додатково містить менше 125 ppm фосфату.
22. Спосіб за будь-яким з пп. 1-21, який **відрізняється** тим, що зазначена залишкова провідність становить 9 мкСм або менше.
23. Спосіб за будь-яким з пп. 1-21, який **відрізняється** тим, що зазначена залишкова провідність становить 8 мкСм або менше.
24. Спосіб за будь-яким з пп. 1-23, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину містить менше 0,01 % (мас./мас.) хлориду.
25. Спосіб за будь-яким з пп. 1-23, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину містить менше 0,005 % (мас./мас.) хлориду.
26. Спосіб за будь-яким з пп. 1-23, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину містить менше 0,0001 % (мас./мас.) хлориду.
27. Спосіб за будь-яким з пп. 1-26, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину має середній ступінь заміщення від 2 до 9.
28. Спосіб за будь-яким з пп. 1-26, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину має середній ступінь заміщення від 4,5 до 7,5.
29. Спосіб за будь-яким з пп. 1-26, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину має середній ступінь заміщення від 6 до 7,5.
30. Спосіб за будь-яким з пп. 1-29, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину має оптичну щільність менше 0,2 о. щ., виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції сульфоалкільного ефіру циклодекстрину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.
31. Спосіб за п. 30, який **відрізняється** тим, що зазначена оптична щільність обумовлена агентом, розкладаючим лікарський засіб.
32. Спосіб за будь-яким з пп. 30-31, який **відрізняється** тим, що зазначену оптичну щільність визначають за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 245 нм до 270 нм для водного розчину, що містить 500 мг зазначеної композиції сульфоалкільного ефіру циклодекстрину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.
33. Спосіб за будь-яким з пп. 1-32, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину має оптичну щільність менше 1 о. щ., виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 320 нм до 350 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції сульфоалкільного ефіру циклодекстрину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.
34. Спосіб за будь-яким з пп. 1-32, який **відрізняється** тим, що зазначена композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину має оптичну щільність менше 0,5 о. щ., виміряну за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від 320 нм до 350 нм для водного розчину, що містить 300 мг зазначеної композиції сульфоалкільного ефіру циклодекстрину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.
35. Спосіб за будь-яким з пп. 33-34, який **відрізняється** тим, що зазначена оптична щільність обумовлена забарвлюючим агентом.
36. Спосіб за будь-яким з пп. 33-35, який **відрізняється** тим, що зазначену оптичну щільність визначають за допомогою спектрофотометрії в УФ-видимій області в діапазоні довжин хвиль від

320 нм до 350 нм для водного розчину, що містить 500 мг зазначеної композиції сульфоалкільного ефіру циклодекстрину на мл розчину, у кюветі з товщиною поглинаючого шару 1 см.

37. Спосіб за будь-яким з пп. 1-36, який **відрізняється** тим, що зазначене безфосфатне активоване вугілля промивають розчинником до досягнення елюйованим розчинником залишкової провідності.

38. Спосіб за будь-яким з пп. 1-36, який **відрізняється** тим, що зазначене безфосфатне активоване вугілля промивають водою до досягнення водного змивання залишкової провідності.

39. Спосіб за будь-яким з пп. 1-38, який **відрізняється** тим, що зазначений сульфоалкільний ефір циклодекстрину являє собою сульфоалкільний ефір циклодекстрину формули (II):



, формула (II)

де R_1 являє собою 4, 5 або 6, і R_1 незалежно в кожному випадку вибраний з -ОН або -O-(C₂-C₆-алкілен)-SO₃⁻-T, де T незалежно в кожному випадку вибраний з фармацевтично прийнятих катіонів, за умови, що щонайменше один R_1 являє собою -ОН і щонайменше один R_1 являє собою -O-(C₂-C₆-алкілен)-SO₃⁻-T.

40. Спосіб за п. 39, який **відрізняється** тим, що R_1 незалежно в кожному випадку вибраний з -ОН або -O-(C₄-алкілен)-SO₃⁻-T, і -T у кожному випадку являє собою Na⁺.

41. Спосіб за будь-яким з пп. 39-40, який **відрізняється** тим, що сульфоалкільний ефір циклодекстрину являє собою сульфобутиловий ефір циклодекстрину (SBE-CD).

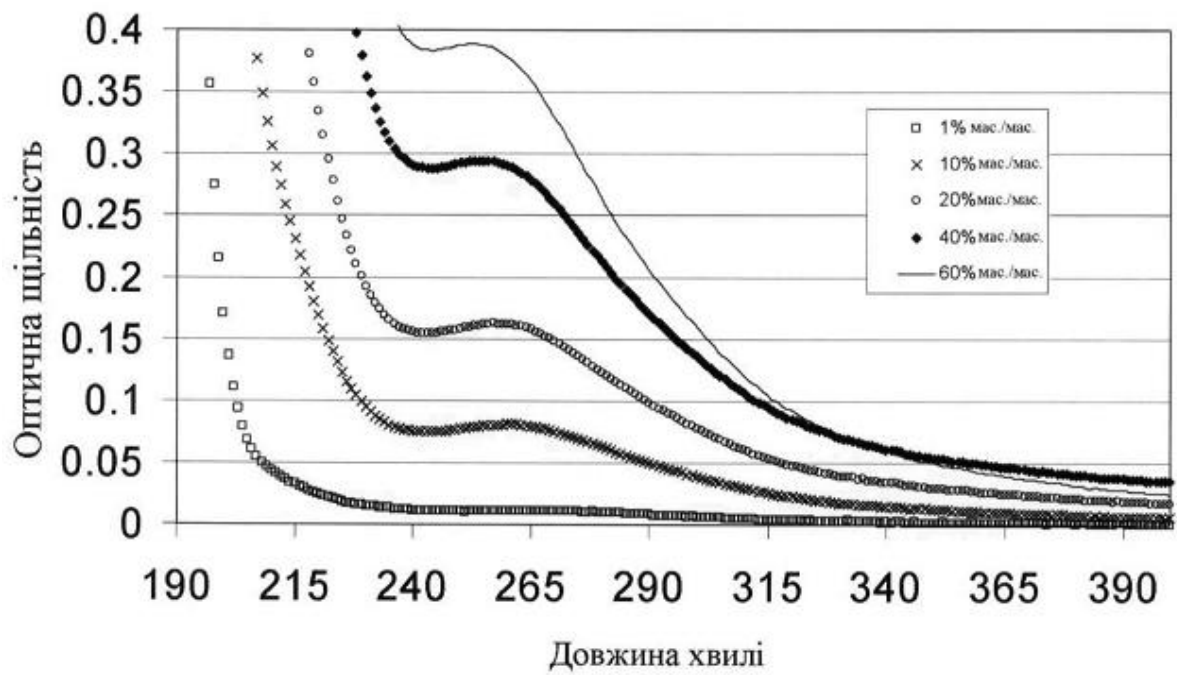
42. Спосіб за будь-яким з пп. 1-41, який додатково включає комбінування зазначеної композиції сульфоалкільного ефіру циклодекстрину з однією або більше допоміжними речовинами.

43. Спосіб за будь-яким з пп. 1-42, який **відрізняється** тим, що композиція сульфоалкільного ефіру циклодекстрину має середній ступінь заміщення від 6,2 до 6,9.

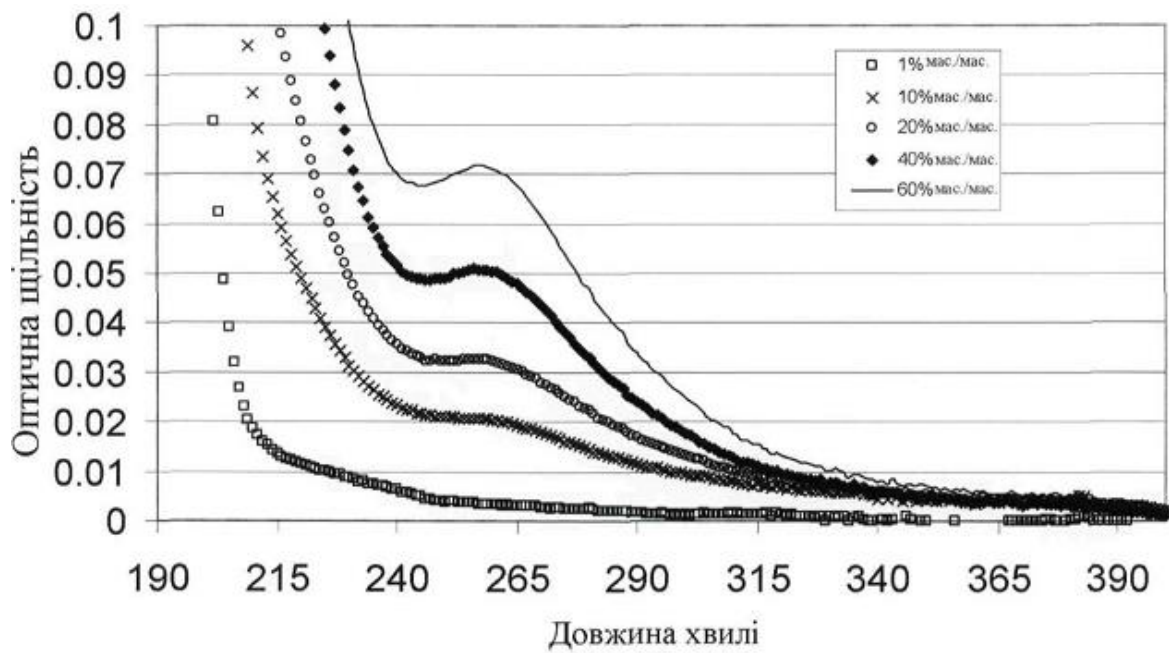
44. Продукт, одержаний згідно зі способом за будь-яким з пп. 1-43.

45. Спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає: одержання сульфоалкільного ефіру циклодекстрину згідно зі способом за будь-яким з пп. 1-43; і комбінування зазначеного сульфоалкільного ефіру циклодекстрину з карфілзомібом.

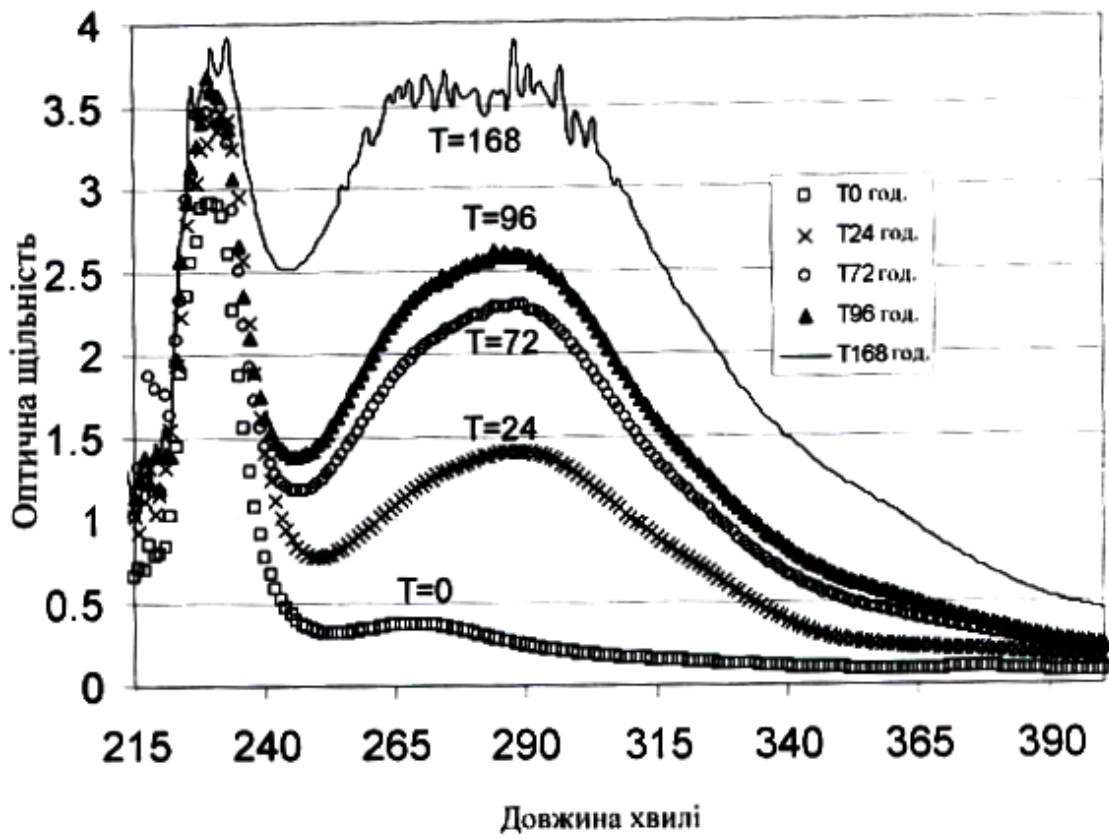
46. Фармацевтична композиція, отримана згідно зі способом за п. 44.



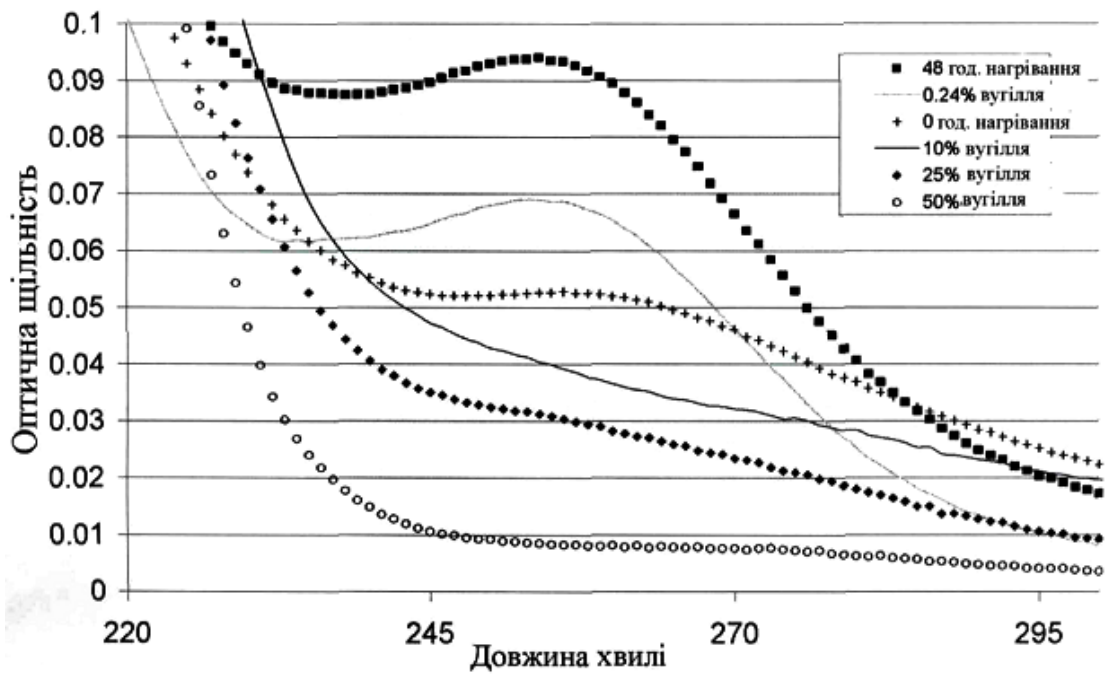
Фіг. 1



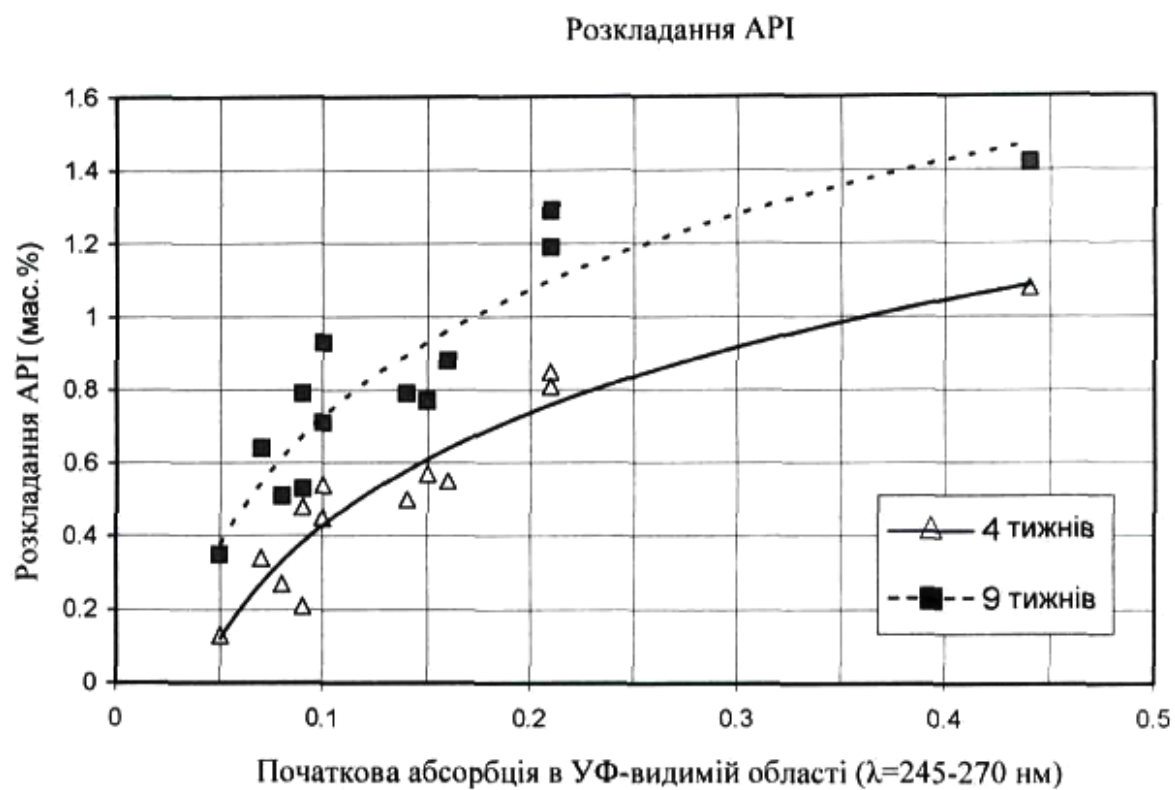
Фіг. 2



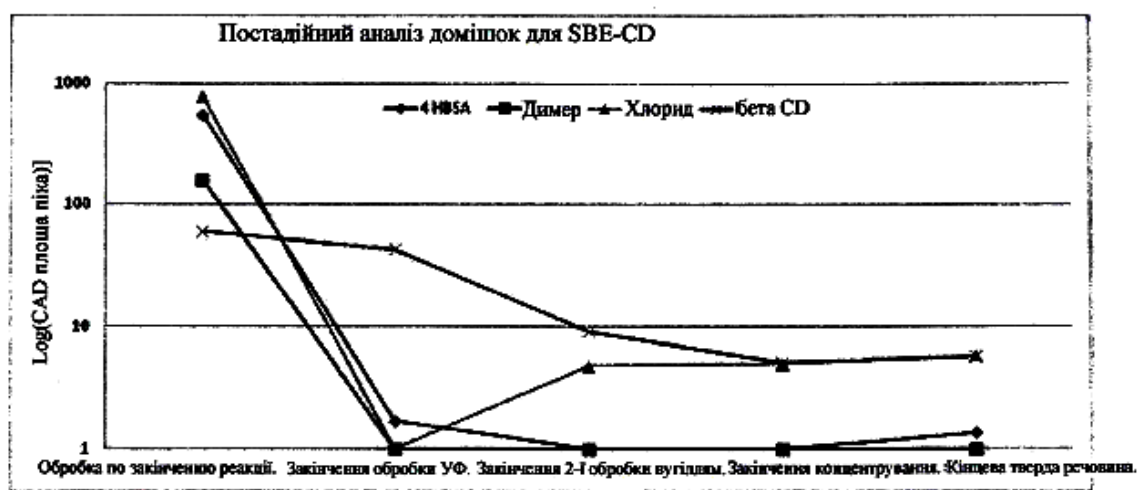
Фіг. 3



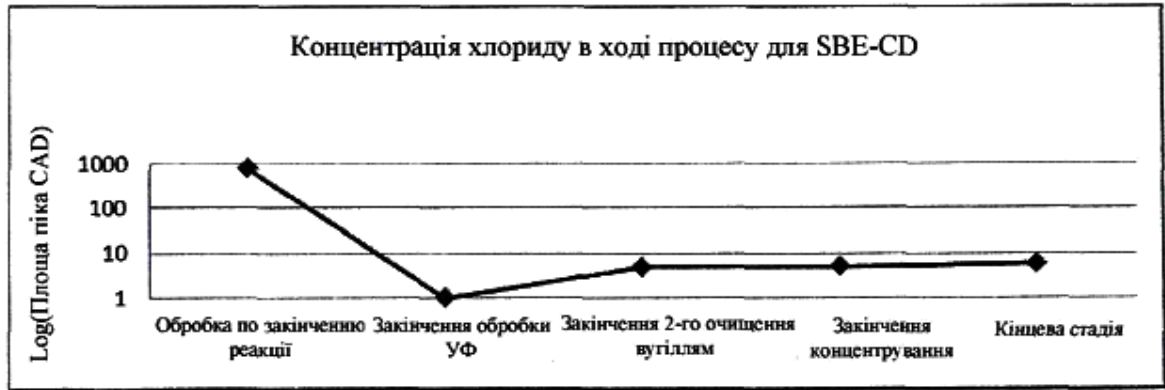
Фіг. 4



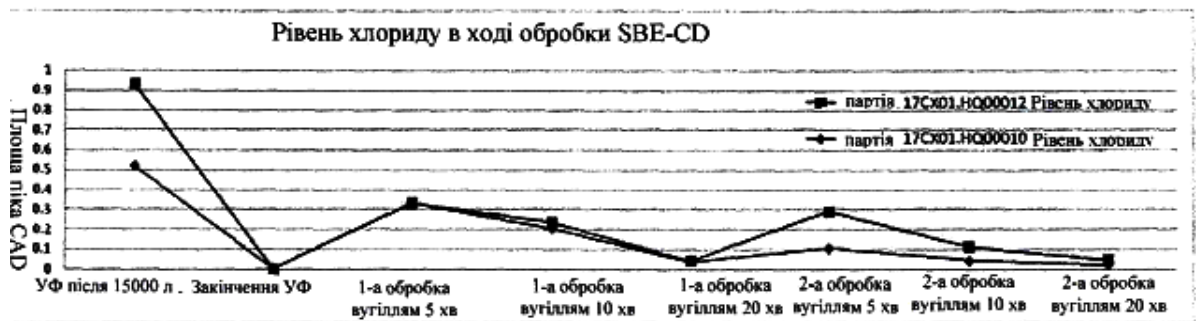
Фіг. 5



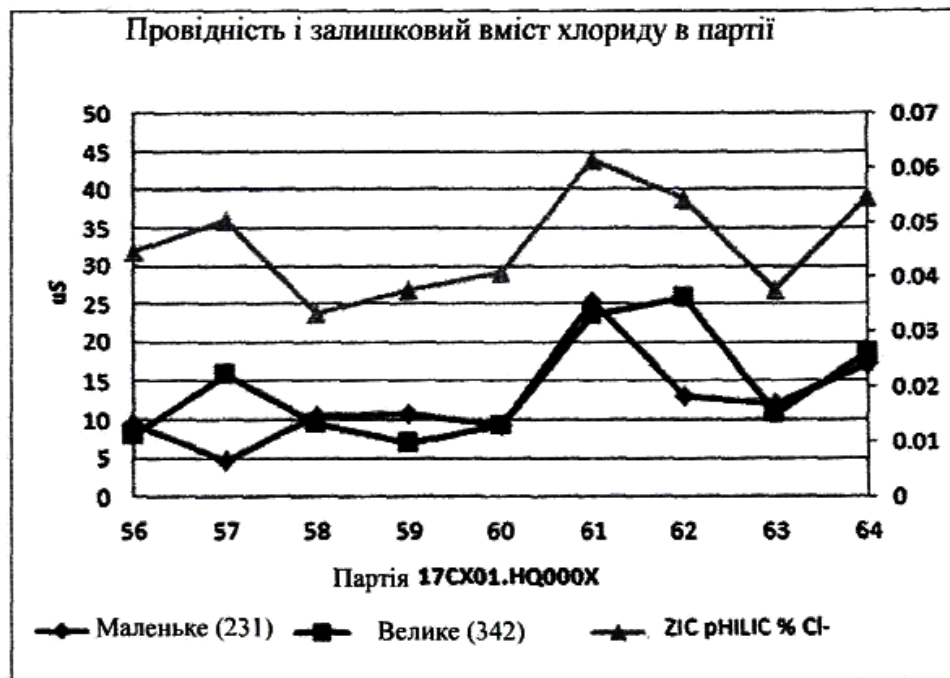
Фіг. 6



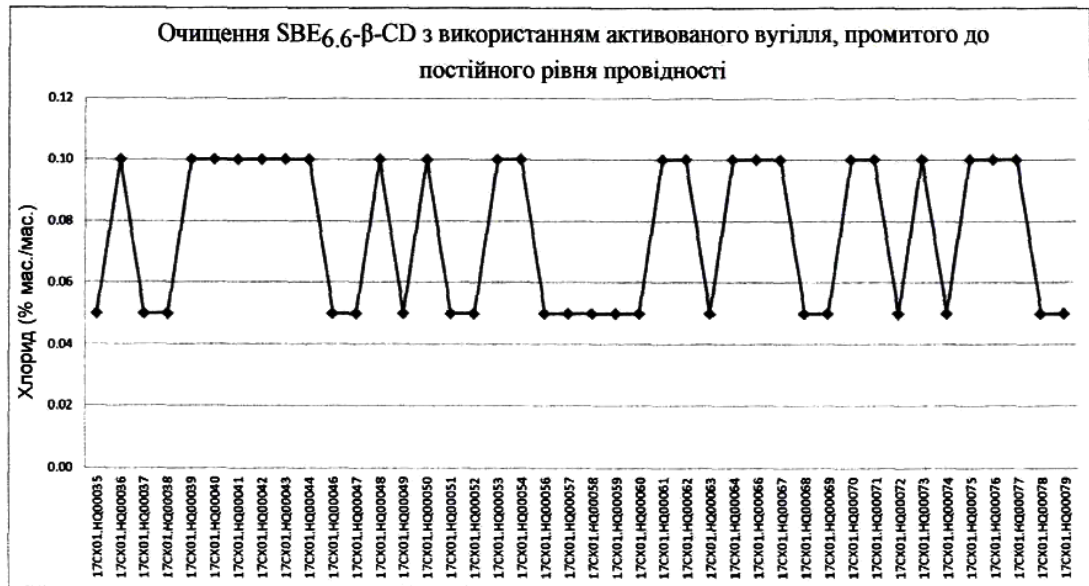
Фіг. 7



Фіг. 8



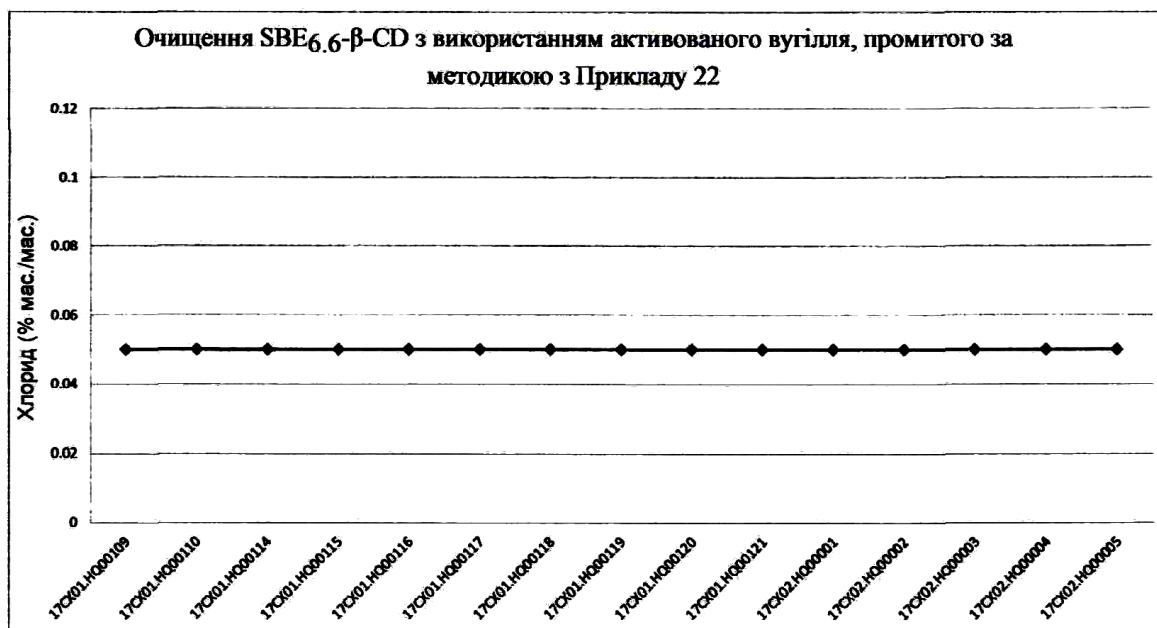
Фіг. 9



Фіг. 10



Фіг. 11



Фіг.12

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601